



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΛΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

**«ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ
ΕΛΑΒΑΝ Ή ΠΡΟΚΕΙΤΑΙ ΝΑ ΛΑΒΟΥΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.
ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΖΩΠΥΡΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ. (ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ
ΜΕΛΕΤΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ)»**

Υπό

Δήμητρας Σ. Περηφάνου

Καθηγήτριας Εφαρμογών

Τμήμα Δημόσιας Υγείας & Κοινωνικής Υγείας, Τ.Ε.Ι Αθήνας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος
Λάρισα, 2017

© 2017 ΔΗΜΗΤΡΑ ΠΕΡΗΦΑΝΟΥ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής
Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των
απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2
του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (3^η/23-11-2016 ΓΣΕΣ):

1^{ος} Εξεταστής: (Επιβλέπων Καθηγητής) Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος,

Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής: Δανιήλ Ζωή, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής: Πετεινάκη Ευθυμία, Καθηγήτρια Μικροβιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

4^{ος} Εξεταστής: Γερμενής Αναστάσιος, Καθηγητής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής,

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

5^{ος} Εξεταστής: Καψωριτάκης Ανδρέας, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας -

Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

6^{ος} Εξεταστής: Ζαφειρίου Ευτέρπη, Επίκουρος Καθηγήτρια Δερματολογίας,

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

7^{ος} Εξεταστής: Κατσιαρή Χριστίνα, Επίκουρος καθηγήτρια Παθολογίας -

Ρευματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους όσους με βοήθησαν, μου συμπαραστάθηκαν και συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της.

Καταρχάς θέλω να ευχαριστήσω από καρδιάς τον Καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Γουργουλιάνη Κωνσταντίνο (Επιβλέποντα Καθηγητή), που με εμπιστευθήκε αναθέτοντάς μου το θέμα της διατριβής, μου έδωσε την ευκαιρία να δοκιμαστώ σε αυτό μου το εγχείρημα, με συμβούλευσε και με ενθάρρυνε σε όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου έως την ολοκλήρωσή της.

Ευχαριστώ θερμά την Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, κα Δανιήλ Ζωή για τις εύστοχες παρατηρήσεις και τις χρήσιμες υποδείξεις της στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

Ευχαριστώ θερμά την Καθηγήτρια Μικροβιολογίας κα Πετεινάκη Ευθυμία για τις πολύτιμες συμβουλές της ως την ολοκλήρωσή της διατριβής μου.

Ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και στα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής: Καθηγητή Εργαστηριακής Ανοσολογίας Α. Γερμενή, Αναπλ. Καθηγητή Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας Α. Καψωριτάκη, Επικ. Καθηγήτρια Δερματολογίας Ε. Ζαφειρίου, Επικ. Καθηγήτρια Παθολογίας- Ρευματολογίας Χ. Κατσαρή, για την συμμετοχή τους στην κρίση της διδακτορικής μου διατριβής.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω από καρδιάς τον Συντονιστή Διευθυντή του Αντιφυματικού Τμήματος του Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία», κ. Κωνσταντίνου Κωνσταντίνο για την αμέριστη εμπιστοσύνη που μου έδειξε σε όλη τη διάρκεια της επαγγελματικής μας συνεργασίας και για τη σημαντική συμβολή του στην αρχική σύλληψη της ιδέας της παρούσας εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την Προϊσταμένη του Αντιφυματικού Τμήματος του Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία», κα Ντέμκα Αναστασία για την απλόχερη βοήθεια της σε ότι αφορούσε στο υλικό της μελέτης και το προσωπικό του τμήματος.

Δήμητρα Περηφάνου

Αφιερωμένο

στους γονείς μου Σπύρο και Σοφία,

που με έμαθαν ότι το ταξίδι της γνώσης είναι ανεξάντλητο

στο σύζυγο μου Δημήτρη,

με απέραντη αγάπη και ευγνωμοσύνη για την υπομονή και την αμέριστη

συμπαραστάσή του σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου

διατριβής

Σύντομο βιογραφικό

Όνοματεπώνυμο: Δήμητρα Περιφάνου

Καθηγήτρια Εφαρμογών, Τμήμα Δημόσιας Υγείας & Κοινωνικής Υγείας,
ΣΕΥΠ, ΤΕΙ Αθήνας

email: dperifan@teiath.gr

Εκπαίδευση

2011 Υποψήφια Διδάκτωρ, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής. Θέμα διατριβής: «Προληπτικός έλεγχος λανθάνουσας φυματίωσης σε ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα που έλαβαν ή πρόκειται να λάβουν βιολογικούς παράγοντες. Σχέση με την αναζωπύρωση της νόσου. (Πολυκεντρική μελέτη από την Ελλάδα)» (Αρ. πρωτ: 1787-15/04/2011)

2007 Μεταπτυχιακό Δίπλωμα ειδίκευσης στην «Προαγωγή και Αγωγή Υγείας», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή και Τμήμα Φιλοσοφίας Παιδαγωγικής και Ψυχολογίας

1991 Πτυχίο Επισκέπτριας Υγείας, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας & Πρόνοιας, Τ.Ε.Ι. Αθήνας

1985 Απολυτήριο Λυκείου, Λύκειο Αλιβερίου, Ευβοίας

Ξένη Γλώσσα

Πτυχίο Αγγλικής γλώσσας. Επίπεδο B2

Γνώση Η/Υ

- Γνώση χρήσης Microsoft office
- Γνώση χρήσης Internet
- Γνώση χρήσης στατιστικού πακέτου SPSS

Επαγγελματική Εμπειρία

Σεπτέμβριος 2010 - σήμερα Μόνιμο Ε.Π μέλος, βαθμίδας Καθηγ. Εφαρμογών, Τμήμα Δημόσιας Υγείας & Κοινωνικής Υγείας, ΣΕΥΠ, Τ.Ε.Ι. Αθήνας.

Ιούνιος 2007 – Σεπτέμβριος 2010 Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», Ιατρείο πρόληψης και θεραπείας της φυματίωσης, Διαβητολογικό Ιατρείο.

Οκτώβριος 1997- Ιούνιος 1998 Ιατρική υπηρεσία 2^{ου} ΚΑΠΗ Δήμου Γαλατσίου. Πλήρης απασχόληση με την ειδικότητα της Επισκέπτριας υγείας.

Νοέμβριος 1994- Ιούνιος 1996 Πέραμα. Κέντρο Κοινωνικής και Οικονομικής Ενσωμάτωσης. Πλήρης απασχόληση με την ειδικότητα της Επισκέπτριας υγείας.

Μάρτιος 1992 –Ιούλιος 1994 Πέραμα. 3^ο Ευρωπαϊκό πρόγραμμα μη ευνοημένων ομάδων Περάματος. Πλήρης απασχόληση με την ειδικότητα της Επισκέπτριας υγείας.

Ερευνητική Εμπειρία

Ιανουάριος 2002 – Ιούλιος 2002 Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Εργαστήριο υγιεινής και επιδημιολογίας. Πλήρης απασχόληση στο ευρωπαϊκό πρόγραμμα RUIOIH (Relationship Between Ultrafine and fine Particulate matter in Indoor and Outdoor air and respiratory Health) με την ειδικότητα της Επισκέπτριας Υγείας. Για το σκοπό της μελέτης προηγήθηκε καταγραφή του πληθυσμού, επιλογή του δείγματος και κατ' οίκον επίσκεψη για τη λήψη εξειδικευμένων ερωτηματολογίων και μετρήσεων της αναπνευστικής λειτουργίας με ειδικά σπιρόμετρα.

Σεπτέμβριος 2002 – Ιούλιος 2004 Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Εργαστήριο υγιεινής και επιδημιολογίας Ευρωπαϊκό πρόγραμμα RUIOIH.

Ιανουάριος 2005 – Φεβρουάριος 2005 Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Εργαστήριο υγιεινής και επιδημιολογίας. Ευρωπαϊκό πρόγραμμα RUIOIH. Κωδικοποίηση και εισαγωγή των δεδομένων στον Η/Υ.

Ιούνιος 2001 – Οκτώβριος 2001 ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. Κέντρο ελέγχου & πρόληψης νοσημάτων σε συνεργασία με το Ινστιτούτο υγείας του παιδιού. Συντονίστρια πεδίου για τη περιοχή της Νότιας Ελλάδας στη «Μελέτη Τακτικής Εκτίμησης Εμβολιασμών» των παιδιών για το έτος 2001.

Διοικητικές αρμοδιότητες στο Τμήμα Δημόσιας Υγείας & Κοινωνικής Υγείας

- Μέλος επιτροπής εξέτασης πτυχιακών εργασιών Τομέα Δημόσιας και Κοινωνικής Υγιεινής
- Μέλος επιτροπής πρακτικής άσκησης
- Μέλος επιτροπής συντονισμού και συστηματικής καταγραφής των συνεργασιών του τμήματος με κοινωνικούς, πολιτιστικούς και παραγωγικούς φορείς
- Μέλος των ομάδων εργασίας της Δ/σης Πρωτοβάθμια Φροντίδας του Υπουργείου Υγείας για την ανάπτυξη του Πιλοτικού Δικτύου της κατ' οίκον νοσηλείας.

Διδακτική εμπειρία

Μάιος 2016 έως σήμερα ΙΝ.ΕΠ.Επιμορφωτικό Πρόγραμμα: Ανάπτυξη, Οργάνωση και Διασύνδεση Δικτύωση, Υπηρεσιών και Προγραμμάτων Κατ' Οίκον Νοσηλείας. Εισήγηση με θέμα: «Ανάπτυξη επικοινωνιακών δεξιοτήτων στο πλαίσιο της κατ' οίκον νοσηλείας».

Σεπτέμβριος 2010 έως σήμερα Διδακτική εμπειρία στα εργαστηριακά μαθήματα: Πρόληψη και Προαγωγή Υγείας στην Κοινότητα, Προστασία Τρίτης Ηλικίας, Προστασία Μητέρας & Παιδιού, Μεθοδολογία Επαγγέλματος, Γενική Επιδημιολογία, Πρώτες Βοήθειες.

Αυτόνομη διδασκαλία στα θεωρητικά μαθήματα: Μεθοδολογία επαγγέλματος, Προαγωγή & Αγωγή Υγείας- Αρχές & Μέθοδοι.

Σεπτέμβριος 2001 – Ιούνιος 2007 Εργαστηριακός Συνεργάτης, Τμήμα Επισκεπτών-τριών Υγείας, ΣΕΥΠ, Τ.Ε.Ι. Αθήνας. Διδακτική Εμπειρία στα

εργαστηριακά μαθήματα: Δημόσια και Κοινωνική Υγιεινή, Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας.

Δημοσιεύσεις σε περιοδικά με σύστημα κριτών

2012 Manney S, Meddings C M, Harrison R M, Mansur A H, Karakatsani A, Analitis A, Katsouyanni K, **Perifanou D**, Kavouras I G, Kotronarou N, de Hartog JJ, Pekkanen J, Hämeri K, ten Brink H, Hoek G, Ayres JG. Association between exhaled breath condensate nitrate + nitrite levels with ambient coarse particle exposure in subjects with airways disease. *Occup Environ Med.* 2012;69(9):663-669 doi:10.1136/oemed-2011-100255

2012 Karakatsani A, Analitis A, **Perifanou D**, Ayres JG, Harrison RM, Kotronarou A, Kavouras IG, Pekkanen J, Hämeri K, Kos GP, de Hartog JJ, Hoek G, Katsouyanni K.. Particulate matter air pollution and respiratory symptoms in individuals having either asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a European multicentre panel study. *Environmental Health.*2012;11:75 doi:10.1186/1476-069X-11-75

Δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά χωρίς κριτές

2008 Πρόγραμμα Παρέμβασης σε Γυναικείο Αστικό πληθυσμό για την Πρόληψη του καρκίνου της Μήτρας. **Περηφάνου Δ.** Νέα Υγεία,61:2008

2005 Διακοπή καπνίσματος και Εγκυμοσύνη. **Περηφάνου Δ.,** Ράπτη Μ. Νέα Υγεία, 47:2005

Ανακοινώσεις σε συνέδρια με σύστημα κριτών

2017. Προφορική ανακοίνωση: «ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΡΙΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ». **Περηφάνου Δ,** Γουργουλιάνης Κ, Δανιήλ Ζ, Πετεινάκη Ε, Κωνσταντίνου Κ. 26^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριου, 09- 12 Νοεμβρίου 2017, Αθήνα.

2017. Αναρτημένη ανακοίνωση: «ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ Ο ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΝΑΖΩΠΥΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ». **Περηφάνου Δ.**, Γουργουλιάνης Κ, Δανιήλ Ζ, Πετεινάκη Ε, Κωνσταντίνου Κ. 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επισκεπτών υγείας, 20-22 Οκτωβρίου 2017, Αθήνα.

2017. Εισήγηση: «ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΕ ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ». **Περηφάνου Δήμητρα.** 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επισκεπτών υγείας, 20-22 Οκτωβρίου 2017, Αθήνα.

2017. Εισήγηση: «ΠΡΟΑΓΩΓΗ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΥΓΙΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗ- ΘΕΣΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ». **Περηφάνου Δήμητρα.** 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επισκεπτών υγείας, 20-22 Οκτωβρίου 2017, Αθήνα.

2016. Προφορική ανακοίνωση: «ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΖΩΠΥΡΩΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ». **Περηφάνου Δ.**, Γουργουλιάνης Κ, Δανιήλ Ζ, Πετεινάκη Ε, Κωνσταντίνου Κ. 23^ο Παγκύπριο Συνέδριο Νοσηλευτικής και Μαιευτικής, 25-26 Νοεμβρίου 2016, Πάφος, Κύπρος.

2016. Αναρτημένη ανακοίνωση: «ANTI-TNF-α ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ». **Περηφάνου Δ.**, Γουργουλιάνης Κ, Δανιήλ Ζ, Πετεινάκη Ε, Κωνσταντίνου Κ. 25^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 23-26 Ιουνίου 2016, Αθήνα.

2016. Ομιλία: «ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΕ ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ». **Περηφάνου Δ.** Επιστημονικό φροντιστήριο που διοργανώθηκε από τον Πανελλήνιο Σύλλογο Επισκεπτών υπό την αιγίδα της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας και την υποστήριξη του Τμήματος Δημόσιας Υγείας & Κοινωνικής Υγείας, Τ.Ε.Ι. Αθήνας, 2 Ιουνίου 2016, Αθήνα.

2016. Εισήγηση: «ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΕ ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ». **Περηφάνου Δ.** Επιστημονική Εκδήλωση με τίτλο «Φυματίωση Ένα μείζον νόσημα Δημόσιας Υγείας» που διοργανώθηκε από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρία και

την Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αμφιθέατρο της Α΄ Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής κλινικής του ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία, 1 Ιουνίου 2016.

2016. Προφορική ανακοίνωση: «ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ. ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΑΝΑΖΩΠΥΡΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ» **Περηφάνου Δ.** 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας & Υπηρεσιών Υγείας, 21-23 Μαρτίου, 2016, Αθήνα.

2015 Αναρτημένη ανακοίνωση: «SCREENING ΓΙΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ. TST Ή QUANTIFERON-TB GOLD IN-TUBE;» **Περηφάνου Δ.** Πετεινάκη Ε., Δανιήλ Ζ., Γουργουλιάνης Κ., Κωνσταντίνου Κ. 24^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 26-29 Νοεμβρίου 2015, Αθήνα.

2015. Εισήγηση. «Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΑΝΑ ΤΟΥΣ ΑΙΩΝΕΣ». **Περηφάνου Δ.** Επιστημονική ημερίδα για την Παγκόσμια ημέρα κατά της φυματίωσης, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας σε συνεργασία με το τμήμα Δημόσιας Υγείας & Κοινωνικής Υγείας, Τ.Ε.Ι Αθήνας. Αμφιθέατρο του Τ.Ε.Ι Αθήνας, 19 Μαΐου 2015, Αιγάλεω.

2014. Ελεύθερη ανακοίνωση. «ΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΡΙΦΟΡΑ ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΜΕΤΑΝΑΣΤΩΝ ΑΠΟ ΨΥΧΟΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ». Πράπας Χ., Κωνσταντίνου Ε., **Περηφάνου Δ.**, Νοταρά Β, Τσιάπαλη Ά, Κουλουρίδης Κ, Βάγκα Ε. 2^ο Συνέδριο Ψυχικής Υγείας στην Π.Φ.Υ., 18-20 Δεκεμβρίου 2014, Αθήνα

2014. Αναρτημένη ανακοίνωση με τίτλο: «ΝΟΣΗΣΗ ΑΠΟ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ». **Περηφάνου Δ.** Πετεινάκη Ε, Δανιήλ Ζ, Γουργουλιάνης Κ, Κωνσταντίνου Κ. 21^ο Παγκύπριο Συνέδριο Νοσηλευτικής και Μαιευτικής, 14-15 Νοεμβρίου 2014, Αγ. Νάπα, Κύπρος.

2014. Ελεύθερη ανακοίνωση: «ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΥΟ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΔΟΥΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΕΙΤΑΙ ΝΑ ΛΑΒΟΥΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ». **Περηφάνου**

Δ, Πετεινάκη Ε, Δανιήλ Ζ, Γουργουλιάνης Κ, Κωνσταντίνου Κ. 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επισκεπτών-τριών υγείας, 9-10 Οκτωβρίου 2014, Αθήνα.

2013. Ελεύθερη ανακοίνωση: «ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ». **Περηφάνου Δ**, Πετεινάκη Ε, Δανιήλ Ζ, Γουργουλιάνης Κ, Κωνσταντίνου Κ. 22^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 5-6 Δεκεμβρίου 2013, Αθήνα.

2013. Αναρτημένη ανακοίνωση: «ΕΛΕΓΧΟΣ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΔΟΥΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ». **Περηφάνου Δ**, Δανιήλ Ζ, Πετεινάκη Ε, Γουργουλιάνης Κ, Κωνσταντίνου Κ. 20^ο Παγκύπριο Συνέδριο Νοσηλευτικής και Μαιευτικής, 29-30 Νοεμβρίου 2013, Λευκωσία, Κύπρος.

2013. Αναρτημένη ανακοίνωση: «Η ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ΤΗΣ ΜΑΝΤΟΥΧ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ QUANTIFERON ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ». **Περηφάνου Δ**, Δανιήλ Ζ, Πετεινάκη Έ, Γουργουλιάνης Κ, Κωνσταντίνου Κ. 40^ο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό συνέδριο, 14-16 Μαΐου 2013, Αθήνα.

2013. Προφορική ανακοίνωση: «ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΡΓΑΖΟΜΕΝΩΝ ΣΕ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΙΛ». Βάγκα Ε, Κωνσταντίνου Ε, Πράπας Χ, **Περηφάνου Δ**, Σαρηγιάννη Κ, Ζαχαροπούλου Ε, Νοταρά Β. 40^ο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό συνέδριο, 14-16 Μαΐου 2013, Αθήνα.

2012. Αναρτημένη Ανακοίνωση: «ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΑΠΕΜΦΘΗΚΑΝ ΣΕ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΤΗΣ ΑΘΗΝΑΣ ΜΕ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ». **Περηφάνου Δ**, Κωνσταντίνου Ε, Πράπας Χ, Νοταρά Β, Ντέμκα Α, Μπούπη Κ, Περιστέρη Μ, Βάγκα Ε. 19^ο Παγκύπριο Συνέδριο Νοσηλευτικής και Μαιευτικής. 30 Νοεμβρίου -1 Δεκεμβρίου 2012, Πάφος, Κύπρος.

2012. Προφορική Ανακοίνωση: «ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΣΤΙΓΜΑΤΙΣΜΟ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΛΚΟΟΛ». Πράπας Χ, Κωνσταντίνου Ε, Βάγκα Ε, **Περηφάνου Δ**,

Τσιάπαλη Ά, Νοταρά Β. 19^ο Παγκύπριο Συνέδριο Νοσηλευτικής και Μαιευτικής. 30 Νοεμβρίου -1Δεκεμβρίου 2012, Πάφος, Κύπρος.

2012. Αναρτημένη Ανακοίνωση: «Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΑΝΤΟΥΧ ΚΑΙ ΤΗΣ QUANTIFERON ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΕΙΤΑΙ ΝΑ ΛΑΒΟΥΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ». **Περηφάνου Δ**, Κωνσταντίνου Κ, Δανιήλ Ζ, Πετεινάκη Ε, Γουργουλιάνης Κ. 21^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. 18-21 Οκτωβρίου 2012, Αθήνα.

2012. Αναρτημένη ανακοίνωση: «ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΤΟΜΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΑΛΛΟΔΑΠΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ ΤΗΣ ΑΘΗΝΑΣ». Βάγκα Ε, Νοταρά Β, Κωνσταντίνου Ε, Πράπας Χ, **Περηφάνου Δ**, Στοϊκίδου Μ. 24^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρίας Κοινωνικής Παιδιατρικής & Προαγωγής της Υγείας. 14-16 Σεπτεμβρίου 2012, Καρπενήσι.

2011. Αναρτημένη ανακοίνωση: «ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΣΗΛΘΑΝ ΓΙΑ ΕΛΕΓΧΟ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΤΟ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΤΟΥ ΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ». 2008-2010. **Περηφάνου Δ**, Κωνσταντίνου Ε, Σωτηροπούλου Π, Ντέμκα Α, Γκομούζα Μ, Λιακέα Μ, Σταμάτη Σ, Κυριοπούλου Α, Γουργουλιάνης Κ, Κωνσταντίνου Κ. 20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. 24-27 Νοεμβρίου 2011, Αθήνα.

2011. Αναρτημένη ανακοίνωση:«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ». Ζώης Π., Σωτηροπούλου Π., Περλικός Φ., Πανταζόπουλος Ι., Καραχάλιος Σ., Παπανδρέου Ε., **Περηφάνου Δ.**, Μπρούπη Κ., Ντέμκα Α., Παπαβασιλείου Α., Κ., Κωνσταντίνου Κ. 20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. 24-27 Νοεμβρίου 2011, Αθήνα.

2011. Role-play/Βιωματικό στο Κλινικό Φροντιστήριο του ΠΣΕΕΥ «Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΚΕΠΤΗ ΥΓΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΧΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ» υπό την Αιγίδα του Υπουργείου Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης, με θέμα: «α-ψηφώ τη ζωή μου» **Περηφάνου Δ.**, Πράπας Χ, Παπαγιάννη Ε. 2011, Αθήνα.

2010. Αναρτημένη ανακοίνωση: «ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΑ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ: ΜΙΑ ΑΠΟΤΥΠΩΣΗ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΔΕΚΑΕΤΙΑΣ.» Ζώης Π., Παπαβασιλείου Α., Σγούντζος Β., Σταμάτη Σ.,

Περηφόνου Δ., Σωτηροπούλου Π., Κωνσταντίνου Κ. 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. 21-24 Οκτωβρίου 2010, Αθήνα.

2010. Αναρτημένη ανακοίνωση: «ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ: ΕΧΕΙ ΘΕΣΗ Η “ΜΑΝΤΟΥΧ”; ΠΟΙΑ Η ΑΡΩΓΗ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ “QUANTIFERON-TB GOLD IN – TUBE”»; Ζώης Π., Παπαβασιλείου Α., Σγούντζος Β., Λιακέα Μ., Γκομούζα Μ., **Περηφόνου Δ.** Κωνσταντίνου Κ. 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, 21-24 Οκτωβρίου 2010, Αθήνα.

2010. Αναρτημένη ανακοίνωση: «ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟΥ ΙΑΤΡΕΙΟΥ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ, 2000-2010». Ζώης Π., Παπαβασιλείου Α., Σγούντζος Β., Μπούπη Κ., Κυριοπούλου Α., **Περηφόνου Δ.**, Σωτηροπούλου Π., Κωνσταντίνου Κ. 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. 21-24 Οκτωβρίου 2010, Αθήνα.

2008. Στρογγυλό τραπέζι. Εισήγηση: «ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ, ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΠΡΟΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΣΕ ΜΕΤΑ-ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΚΕΝΤΡΟ ΥΓΕΙΑΣ» **Περηφόνου Δ.** 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προαγωγής και Αγωγής Υγείας και 1^ο Πανελλήνιο συνέδριο Προαγωγής Υγείας στην κοινότητα. 15-16 Δεκεμβρίου 2008, Αθήνα.

2008. Αναρτημένη ανακοίνωση: «ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟ ΑΣΤΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ (ΚΤΜ)». **Περηφόνου Δ.**, Μαριόλης Α., Αναγνωστόπουλος Φ., Στοϊκίδου Μ. 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προαγωγής και Αγωγής Υγείας και 1^ο Πανελλήνιο συνέδριο Προαγωγής Υγείας στην κοινότητα. 15-16 Δεκεμβρίου 2008, Αθήνα.

2008. Αναρτημένη ανακοίνωση: «ΦΙΛΟΣΟΦΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤ’ ΟΙΚΟΝ ΕΠΙΣΚΕΨΗ ΣΕ ΦΥΜΑΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ». Σωτηροπούλου Π., Ντέμκα Α., Λιακέα Μ., Κυριοπούλου Α., **Περηφόνου Δ.**, Ρούπα Ζ., Κωνσταντίνου Κ. 7^ο Πανελλήνιο συνέδριο Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας. 17-18 Μαρτίου 2008, Αθήνα.

2006. «ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ

ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ». Μπουρουτζόγλου Μ. **Περηφάνου Δ.** Μαυρίκα Π. Μαριόλης Α. Στοϊκίδου Μ. 4^η Επιστημονική διημερίδα. Έρευνα και νεότερα δεδομένα στη μαιευτική. 11-12 Μαΐου 2006, Θεσσαλονίκη.

2005. Αναρτημένη ανακοίνωση: «ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ». **Περηφάνου Δ.**, Μπουρουτζόγλου Μ., Μαυρίκα Π., Μαριόλης Α., Στοϊκίδου Μ., Αναγνωστόπουλος Φ. 4^ο Πανελλήνιο συνέδριο Προαγωγής και Αγωγής υγείας. Από τη θεωρία στην πράξη. 8 Οκτωβρίου 2005, Αθήνα.

2002 Προφορική ανακοίνωση. Η πρόκληση του 2004. «ΚΑΤΟΧΗ ΚΑΙ ΠΛΗΡΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΒΙΒΛΙΑΡΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ» στον ελληνικό πληθυσμό. **Περηφάνου Δ.** 4^ο Πανελλήνιο συνέδριο Δημόσιας Υγείας & Υπηρεσιών Υγείας. Δημόσια Υγεία. 25-27 Φεβρουαρίου 2002, Αθήνα.

Παρακολούθηση προγραμμάτων κατάρτισης

Ιανουάριος – Μάρτιος 2008 Εκπαίδευση στο Διαβητολογικό Κέντρο του Γ.Ν. Αθηνών «Πολυκλινική», στα συστήματα χορήγησης ινσουλίνης, προσέγγιση και εκπαίδευση του ασθενή σε θέματα διατροφής. 1^η Υ.ΠΕ. Αττικής, Γ.Ν. Αθηνών «Πολυκλινική»

Μάρτιος- Μάιος 2006 Επιμορφωτικό πρόγραμμα «Σχέσεις σχολείου – οικογένειας». Υπουργείο Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων, Γενική Γραμματεία Εκπαίδευσης Ενηλίκων, Ινστιτούτο Διαρκούς Εκπαίδευσης Ενηλίκων

Μάιος - Ιούνιος 1994 Πρόγραμμα επαγγελματικής κατάρτισης Επισκεπτών – τριών Υγείας σε θέματα διατροφής. Υπουργείο Υγείας πρόνοιας & Κοινωνικών Ασφαλίσεων και Υγειονομική Σχολή Αθηνών, Έδρα Διατροφής και Βιοχημείας.

Νοέμβριος 1991- Μάιος 1992 Πρόγραμμα επαγγελματικής κατάρτισης στελεχών Αιμοδοσίας στο Δρακοπούλειο Κέντρο Αιμοδοσίας. Υπουργείο Υγείας Πρόνοιας & Κοινωνικών Ασφαλίσεων και ΝΕΕΣ Κοργιαλένιο Μπενάκειο Δρακοπούλειο Κέντρο Αιμοδοσίας.

Περίληψη

Εισαγωγή. Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι πολυπαραγοντικές καταστάσεις, στη δημιουργία των οποίων επιδρούν περιβαλλοντικοί, γενετικοί και ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες. Αποτελούν σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, αφού στα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος για βακτηριακές, ιογενείς, και ευκαιριακές λοιμώξεις. Η εισαγωγή των βιολογικών παραγόντων στη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων, τα τελευταία δεκαπέντε χρόνια, βελτίωσε σημαντικά την πορεία τους και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο προκαλούν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, ανάμεσα στις οποίες είναι και η φυματίωση.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή, διερεύνηση και αξιολόγηση των χαρακτηριστικών των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα που επισκέφθηκαν το Αντιφυματικό Ιατρείο (ΑΙ) του Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία», από την 1^η Ιανουαρίου 2008 έως τις 30 Δεκεμβρίου 2011, για έλεγχο Λανθάνουσας Φυματίωσης (ΛΦ), προκειμένου να υποβληθούν σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.

Υλικό και μέθοδος. Μελετήθηκαν οι φάκελοι 457 ασθενών με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν αναδρομικά, από τους ατομικούς φακέλους των ασθενών, καταγράφηκαν σε ειδική βάση δεδομένων, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, προκειμένου να γίνει η επεξεργασία τους. Τα κριτήρια επιλογής για την εισαγωγή στη μελέτη ήταν η διάγνωση με αυτοάνοσο νόσημα από ειδικό γιατρό, η παραπομπή του ασθενούς στο ΑΙ για έλεγχο ΛΦ με τη διενέργεια δερματικής δοκιμασίας mantoux (TST) ή και ειδικής εξέτασης αίματος Quantiferon Tb Gold –In Tube (QFT-GIT), ακτινογραφίας θώρακος ή και πνευμονολογική εκτίμηση από πνευμονολόγο-φυματιολόγο του ΑΙ. Θετική ορίστηκε η TST με αποτέλεσμα > 5 mm.

Αποτελέσματα. Από την ανάλυση των στοιχείων βρέθηκε ότι ο πληθυσμός της μελέτης είχε υψηλό ποσοστό ΛΦ (θετική TST με απουσία BCG εμβολιασμού 67,2%, θετικό QFT-GIT 32,1%). Οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα που είχαν θετική TST είχαν πάνω από πέντε φορές πιθανότητα να έχουν και θετικό QFT-GIT (OR 5,18, CI 2,15 – 12,18, $p = 0,005$) και περίπου πέντε φορές πιθανότητα να λάβουν προληπτική θεραπεία για ΛΦ (OR 5,12, CI 1,63 – 16,45, $p < 0,001$). Από την πολλαπλή

λογαριθμιστική ανάλυση για την διερεύνηση των παραγόντων που σχετίστηκαν με το αποτέλεσμα της εξέτασης QFT-GIT, βρέθηκε ότι τα άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα ηλικίας >52 ετών είχαν πάνω από δέκα φορές πιθανότητα να έχουν θετικό αποτέλεσμα στην QFT-GIT (OR 10,57, CI 3,95 – 28,26, $p < 0,001$), σχεδόν δέκα φορές πιθανότητα να έχουν θετική TST (9,94, CI 2,8 – 35,24, $p < 0,001$) και σχεδόν τριπλάσιες πιθανότητες (OR 2,88, CI 1,05 – 7,88, $p=0,039$) να λάβουν αγωγή για ΛΦ. Αναφορικά με την ανάλυση των παραγόντων που σχετίστηκαν με τα ευρήματα στην α/α θώρακος, αποδείχθηκε ότι τα άτομα ηλικίας >52 ετών είχαν σχεδόν τριπλάσιες πιθανότητες να έχουν παθολογική α/α θώρακος, (OR 2,77, CI 1,05 – 7,88, $p = 0,002$), ενώ τα άτομα που νόσησαν από φυματίωση στο παρελθόν είχαν πάνω από πέντε φορές πιθανότητα να έχουν ευρήματα στην ακτινογραφία τους (OR 5,43, CI 2,46 – 11,97, $p < 0,001$). Για την αξονική τομογραφία θώρακος, βρέθηκε ότι τα ευρήματα που σχετίζονταν με εικόνα παλιάς φυματίωσης δεν αποτέλεσαν αποκλειστική αιτία για σύσταση λήψης προληπτικής αγωγής για ΛΦ (OR 0,44 CI 0,2 – 0,96, $p=0,039$). 28 ασθενείς από τους 457, εκδήλωσαν φυματίωση και έλαβαν αντιφυματική αγωγή. Από τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίστηκαν με τη φυματίωση, προέκυψε ότι οι ασθενείς που έλαβαν TNF- α παράγοντες σε συνδυασμό με κορτικοειδή ή και DMARDs είχαν πάνω οκταπλάσιες πιθανότητες να νοσήσουν από φυματίωση, έναντι εκείνων που δεν έλαβαν (OR 8,84, CI 3,75- 20,86, $p<0,001$), ενώ όσοι έπασχαν και από άλλο νόσημα είχαν τριπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν φυματίωση, έναντι εκείνων που ήταν υγιείς (OR 3,41, CI 1,43 – 8,13, $p=0,006$).

Συμπεράσματα. Η παρούσα μελέτη επιχείρησε να διερευνήσει και να ερμηνεύσει τα χαρακτηριστικά μιας ειδικής πληθυσμιακής ομάδας –αυτής με αυτοάνοσα νοσήματα– μέσα από τη χρήση των υπηρεσιών που παρέχονται από μια δομή της ΠΦΥ. Ειδικότερα, στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα μελετήθηκε η εφαρμογή της δερματικής αντίδρασης TST, της εξέτασης QFT-GIT, της ακτινογραφίας και της αξονικής τομογραφίας θώρακος για την διάγνωση της ΛΦ και τον αποκλεισμό της νόσου. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η εξέταση QFT-GIT είχε ένα μικρό προβάδισμα έναντι της TST, ενώ το θετικό αποτέλεσμα και των δύο εξετάσεων αποτέλεσε παράγοντα για τη χορήγηση θεραπείας για ΛΦ. Ωστόσο καμιά από τις δύο μεθόδους δεν βρέθηκε να προβλέπει τη μετάβαση από τη ΛΦ στη φυματίωση. Επιπλέον, η λήψη βιολογικών παραγόντων σε συνδυασμό με τη συνύπαρξη και άλλων νοσογόνων καταστάσεων αποτέλεσαν επιβαρυντικούς παράγοντες για την αναζωπύρωση της φυματίωσης. Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί ο ιδανικός κανόνας

για τη διάγνωση της ΛΦ, ωστόσο ο συνδυασμός των διαθέσιμων διαγνωστικών μεθόδων και η πιστή τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών στις ομάδες υψηλού κινδύνου για τη ΛΦ, πρέπει να αποτελούν μέρος της στρατηγικής της χώρας για την εξάλειψη της φυματίωσης, σύμφωνα με τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες του ΠΟΥ (stop TB).

Abstract

Introduction Autoimmune diseases are multifactor conditions whose creation is influenced by environmental, genetic and immunomodulatory factors. They are considered a serious issue of public health, since in most autoimmune diseases there seems to be an increasing danger for bacterial, viral and opportunistic infections. The biological factors were first indicated for treatment of rheumatoid arthritis the last 15 years and well indicated for spondylitis arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis, significantly improving the course of the disease. However, they are responsible for many side effects, among which is tuberculosis.

The aim of this study was the recording, identification and evaluation of characteristics of patients with autoimmune diseases, who referred to the outpatient anti-TB department, "Sotiria", the General Chest Diseases Hospital of Athens from January 1st 2008 to December 30th 2011. They tested with tuberculin skin test (TST) and or Quantiferon Tb Gold- In Tube (QFT-GIT) blood test, and or chest x-ray or computer tomography and or sought for medical assessment, in order to be treated with biological factors.

Material and Method The medical files of 457 patients with several autoimmune diseases were retrospectively studied. The data were recorded in a special database according to the protocol. The selection criteria for inclusion in the study were the diagnosis of an autoimmune disease by an expert doctor and referral of the patient to anti-TB department for Latent Tuberculosis Infection (LTBI) testing with TST and QFT-GIT. Positive was defined a TST with > 5mm diameter result.

Results From the statistical analysis was found that the population of the study had a high rate of LTBI (positive TST with no BCG vaccination 67.2%, positive QFT-GIT 32.1%). The patients with autoimmune diseases with positive TST had five times greater probability to have a positive QFT-GIT (OR 5.18, CI 2.15 – 12.18, $p = 0.005$) and more than five times to receive preventive treatment for LTBI (OR 5.12, CI 1.63 – 16.45, $p < 0.001$). Multiple logistic regression analysis of the factors that were associated with the positive result of the QFT-GIT examination showed that patients with autoimmune diseases had ten times greater probability to be older than 52 years (OR 10.57, CI 3.95 – 28.26, $p < 0.001$), were more likely than almost ten times to have positive TST (OR 9.94, CI 2.8 – 35.24 $p < 0.001$) and almost three times greater probability to receive treatment for LTBI (OR 2.88, CI 1.05 – 7.88, $p = 0.039$).

As it regards the multiple logistic regression analysis of those factors relevant with the findings in chest x-ray, proved that patients aged > 52 years were more likely 2.77 times to have an abnormal chest x-ray (OR 2.77, CI 1.74-5.2, p = 0.002), whereas those who were hailed by tuberculosis in the past, had more than five times greater probability to have abnormal chest x-ray (OR 5.43, CI 2.46 – 11.97, p<0.001). Regarding the chest computed tomography, it showed that its abnormal result was not associated with the recommendation of receiving preventive treatment for LTBI (OR 0.44, CI 0.2 – 0.96, p = 0.039). Finally, from the research of the factors that were associated with tuberculosis, it turned out that the patients who received TNF- α factors in the past along with corticosteroids and or DMARDs, had more than eight times greater probability to develop tuberculosis than those who hadn't receive them (OR 8.84, CI 3.75- 20.86, p < 0.001), while patients with comorbidities had a three times higher likelihood to develop tuberculosis contrary to those who were healthy (OR 3.34, CI 1.43 – 8.13, p = 0.006).

Conclusions The present study attempted to investigate and interpret the characteristics of a specific population group-that one with autoimmune diseases-through the use of services provided by a Primary Health Care Unit. Specifically the performance of TST, the QFT-GIT test, chest x-ray and chest computerized tomography was studied in this particular population group for the detection of LTBI and tuberculosis exclusion.

The results of the study showed that QFT-GIT test seems to have a small precedence over the TST in patients under immunosuppressive therapy, whereas the positive result of both screening tests comprised a factor for the doctor to recommend therapy for LTBI. However, lacking a standard method that is able to define and detect LTBI, TST and QFT-GIT are still recommended as screening tests. Additionally, neither screening was found to predict the transmission from LTBI to TB infection. Moreover, receiving biological factors in combination with the co-existence of other pathological conditions comprised burdening factors for sparking off tuberculosis. Nevertheless, the combination of available diagnostic tools and loyal adherence to guidelines for high risk groups of LTBI, should be a part of the country's strategy in order to control and eliminate tuberculosis, according to the new guidelines of WHO (stop TB).

Περιεχόμενα

| | |
|--|-----------|
| Εισαγωγή | 28 |
| Γενικό Μέρος | 31 |
| Κεφάλαιο 1 | 32 |
| 1.1 Ανοσία | 32 |
| 1.1.1 Φυσική (έμφυτη) ανοσία | 32 |
| 1.1.2 Επίκτητη (ειδική) ανοσία..... | 32 |
| 1.1.3 Μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας MHC (Major Histocompatibility Complex) | 33 |
| 1.2 Δομή του ανοσολογικού συστήματος | 34 |
| 1.2.1 Όργανα..... | 34 |
| 1.2.2 Κύτταρα | 34 |
| 1.3 Αυτοανοσία | 40 |
| 1.3.1 Παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων..... | 41 |
| Κεφάλαιο 2 | 42 |
| Ρευματοειδής αρθρίτιδα | 42 |
| 2.1. Παθογένεση | 42 |
| 2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία | 43 |
| 2.3 Θεραπεία της ΡΑ | 48 |
| 2.3.1 Τροποποιητικά της νόσου..... | 49 |
| 2.3.2 Βιολογικοί Παράγοντες | 50 |
| Κεφάλαιο 3 | 53 |
| Σπονδυλοαρθρίτιδες (ΣΠΑ) – Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) | 53 |
| 3.1 Παθογένεση | 55 |
| 3.2 Επιδημιολογικά στοιχεία | 56 |
| 3.3 Η θεραπεία της ΑΣ | 58 |
| 3.3.1 Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΑΣΑΦ) | 59 |
| 3.3.2 Βιολογικοί Παράγοντες | 59 |
| Κεφάλαιο 4 | 61 |
| Ψωρίαση | 61 |

| | |
|---|------------|
| 4.1 Παθογένεση | 63 |
| 4.2 Επιδημιολογικά στοιχεία | 63 |
| 4.3 Θεραπεία της Ψωρίασης | 66 |
| 4.3.1 Τοπική θεραπεία | 68 |
| 4.3.2 Συστηματική θεραπεία..... | 71 |
| 4.3.3 Βιολογικοί παράγοντες | 74 |
| Κεφάλαιο 5 | 79 |
| <i>Ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)</i> | 79 |
| 5.1 Παθογένεση | 81 |
| 5.2 Επιδημιολογικά στοιχεία | 82 |
| 5.3 Θεραπεία της Ψωριασικής αρθρίτιδας | 84 |
| 5.3.1 Βιολογικοί παράγοντες | 85 |
| 5.4 Νέες θεραπείες | 87 |
| 5.4.1 Αναστολείς IL17 | 87 |
| 5.4.2 Μικρά μόρια | 88 |
| 5.4.3 Biphosphonates | 88 |
| Κεφάλαιο 6 | 91 |
| <i>Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ)</i> | 91 |
| 6.1 Παθογένεση | 93 |
| 6.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες | 94 |
| 6.3 Επιδημιολογικά στοιχεία | 98 |
| 6.4 Ταξινόμηση, διάγνωση και πορεία των ΙΦΝΕ | 99 |
| 6.4.1 Ελκώδης κολίτιδα | 99 |
| 6.4.2 Νόσος του Crohn (NK)..... | 101 |
| 6.5 Θεραπεία των ΙΦΝΕ | 104 |
| 6.5.1 Αμινοσαλικυλικά | 104 |
| 6.5.2 Κορτικοειδή | 104 |
| 6.5.3 Αντιβιοτικά | 105 |
| 6.5.4 Ανοσοτροποποιητικά | 106 |
| 6.5.5 Βιολογικοί παράγοντες | 108 |
| 6.5.6 Ανταγωνιστές των Υποδοχέων Ιντεγκρίνης | 109 |
| 6.5.7 Προβιοτικά..... | 111 |
| 6.6 Διατροφικές συστάσεις για τις ΙΦΝΕ | 111 |

| | |
|---|------------|
| Κεφάλαιο 7 | 113 |
| <i>Λανθάνουσα φυματίωση (ΛΦ)</i> | 113 |
| 7.1 Παθογένεση | 113 |
| 7.2 Διάγνωση | 114 |
| 7.2.1 Δερματική αντίδραση mantoux (TST)..... | 114 |
| 7.2.2 Τεχνικές ανίχνευσης ιντερφερόνης..... | 116 |
| 7.3 Μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα των TST και IGRAs | 117 |
| 7.4. Εμβολιασμός με BCG | 119 |
| 7.4.1 Διενέργεια του εμβολίου..... | 120 |
| 7.4.2. Νέα εμβόλια..... | 121 |
| 7.5 Θεραπεία της Λανθάνουσας Φυματίωσης (ΛΦ) | 122 |
| 7.5.1 .Θεραπεία ΛΦ και HIV λοίμωξη | 125 |
| 7.5.2 Θεραπεία ΛΦ και κύηση..... | 125 |
| 7.5.3 Παρακολούθηση και εκπαίδευση ατόμων που λαμβάνουν προληπτική αγωγή για ΛΦ | 126 |
| 7.5.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση ισονιαζίδης (INH)..... | 126 |
| 7.5.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση της ριφαμικίνης (RIF) και ριφαπεντίνης (RPT) | 127 |
| Κεφάλαιο 8 | 129 |
| Φυματίωση | 129 |
| 8.1 Ιστορική αναδρομή | 129 |
| 8.1.1 Η φυματίωση στην Ελλάδα | 134 |
| 8.2 Επιδημιολογικά στοιχεία | 136 |
| 8.3 Παθογένεση | 140 |
| 8.4 Διάγνωση | 141 |
| 8.5 Κλινικές μορφές φυματίωσης | 144 |
| 8.5.1 Πνευμονική φυματίωση..... | 144 |
| 8.5.2. Εξωπνευμονικές μορφές φυματίωσης | 145 |
| 8.5.2.1 Φυματιώδης Λεμφαδενίτιδα | 145 |
| 8.5.2.2 Υπεζωκοτική Φυματίωση | 145 |
| 8.5.2.3 Φυματίωση Ουρογεννητικού συστήματος..... | 146 |
| 8.5.2.4 Φυματίωση Οστών και Αρθρώσεων..... | 147 |
| 8.5.2.5 Κεγχροειδής φυματίωση..... | 148 |

| | |
|---|------------|
| 7.5.2.6 Φυματίωση Κεντρικού Νευρικού Συστήματος | 148 |
| 8.5.2.7 Φυματίωση περιτοναίου | 149 |
| 8.6 Θεραπεία φυματίωσης | 149 |
| 8.7 Η σχέση του TNF-α παράγοντα στη ΛΦ και τη φυματίωση στα άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα..... | 153 |
| Ειδικό Μέρος..... | 156 |
| 1. Σκοπός της μελέτης | 157 |
| 2. Μεθοδολογία | 158 |
| 2.1 Πληθυσμός μελέτης..... | 158 |
| 2.2 Μετρήσεις | 159 |
| 3. Στατιστική ανάλυση | 161 |
| 4. Αποτελέσματα | 162 |
| 4.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, ιατρικό ιστορικό και ιατρικές εξετάσεις του πληθυσμού μελέτης..... | 163 |
| 4.2 Συσχετίσεις των ιατρικών εξετάσεων (TST, QFT-GIT, α/α και αξονικής θώρακος) για την ανίχνευση της ΛΦ..... | 174 |
| 4.3 Συσχετίσεις για την ανίχνευση της λανθάνουσας φυματίωσης σε επιμέρους δείγμα 107 ασθενών που υποβλήθηκαν και στις τρεις διαγνωστικές εξετάσεις: TST, QFT-GIT και α/α..... | 195 |
| 4.4 Συσχετίσεις των ιατρικών εξετάσεων (TST, QFT-GIT, α/α και αξονικής θώρακος) για την ανίχνευση της φυματίωσης..... | 200 |
| 5. Συζήτηση | 209 |
| 6. Συμπεράσματα | 222 |
| 7. Βιβλιογραφία..... | 223 |

Συντομογραφίες

| | |
|--|--|
| <i>PA: ρευματοειδής αρθρίτιδα</i> | <i>INH: ισονιαζίδη</i> |
| ΣΠΑ, ΑΣ: σπονδυλοαρθρίτιδες, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα | RIF+INH: ριφαντίνη και ισονιαζίδη |
| Ψ: ψωρίαση | RIFADIN: ριφαντίνη |
| ΨΑ: ψωριασική αρθρίτιδα | HRE: ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη |
| ΛΦ: Λανθάνουσα φυματίωση | HREZ: ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη, πυραμιναζίδη |
| TB: φυματίωση | MOTT: mycobacterium other than tuberculosis |
| MTB: Μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης | DMARDs: Disease-modifying antirheumatic drugs |
| TST: Tuberculin Skin Test | TNF: Tumor Necrosis Factor |
| QFT-GIT: Quantiferon TB Gold-In Tube | CT: Computed Tomography |
| BCG: Bacille Calmette Guérin | α/α θώρακος: ακτινογραφία |

Εισαγωγή

Τα αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν κλινικές πολυπαραγοντικές οντότητες, με γενετικές, περιβαλλοντικές και ανοσορρυθμιστικές ιδιοτυπίες. Ένας ή περισσότεροι μηχανισμοί άμυνας και ανοχής αποτυγχάνουν, με συνέπεια την παρουσία αυτοαντίδρασης των T και B κυττάρων, που οδηγεί στην τελική βλάβη των οργάνων. Αποτελούν σημαντικό πρόβλημα υγείας –αφού προσβάλλουν περίπου το 5-8% του παγκόσμιου πληθυσμού– και παρουσιάζουν αυξητική τάση τις τελευταίες δεκαετίες στις αναπτυσσόμενες και ανεπτυγμένες χώρες. Επηρεάζουν σημαντικά την καθημερινότητα των ατόμων που πάσχουν, επιδεινώνοντας την ποιότητα ζωής τους. Τα τελευταία δεκαπέντε χρόνια, μια νέα ομάδα φαρμάκων –οι βιολογικοί παράγοντες– έχουν εγκριθεί και χορηγούνται για τη θεραπεία μιας σειράς αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η ψωρίαση και η ψωριασική αρθρίτιδα, με θετικά αποτελέσματα αναφορικά με τον περιορισμό της ενεργότητας της νόσου, τη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και τη γενικότερη εικόνα του ασθενή.

Ωστόσο, παρά την τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητά τους, έχει διαπιστωθεί ότι η ευρεία χορήγησή τους οδηγεί σε μια σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες τοπικού χαρακτήρα (κατά τη διάρκεια της χορήγησης) και στην αναζωπύρωση διαφόρων λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης. Για τον λόγο αυτό η Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία (1999), το Αμερικάνικο Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων (CDC), η Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία και άλλες επιστημονικές οργανώσεις της ελληνικής και διεθνούς ιατρικής κοινότητας εξέδωσαν κατευθυντήριες οδηγίες, προκειμένου να γίνεται έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση και φυματίωση στους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα προτού υποβληθούν στη χορήγηση βιολογικών παραγόντων.

Τα στοχευμένα προγράμματα αποτελούν ουσιαστική στρατηγική για την πρόληψη της φυματίωσης (την ανίχνευση, τον έλεγχο, και τη θεραπεία) των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο στην κοινότητα. Σημαντικός στόχος παραμένει η ανίχνευση της λανθάνουσας φυματίωσης και η χορήγηση προληπτικής θεραπείας, προκειμένου να προληφθεί η αναζωπύρωση της νόσου, καθώς τα άτομα που έχουν μολυνθεί με το *M Tuberculosis* αποτελούν τη μεγάλη δεξαμενή για την αναζωπύρωση της φυματίωσης.

Μέχρι σήμερα, δύο μέθοδοι είναι διαθέσιμες στη χώρα μας για την ανίχνευση της ΛΦ και της φυματίωσης:

(α) Η δερματική αντίδραση mantoux (TST), που βασίζεται στην επιβραδυνόμενου τύπου ευαισθησία στις πρωτεΐνες της κεκαθαρμένης φυματίνης και περιέχει περίπου 200 αντιγόνα, τα οποία είναι κοινά με το *M. bovis* του εμβολίου BCG και τα *Nontuberculous mycobacteria* (NTM). Χορηγείται με αυστηρά ενδοδερμική τεχνική και αξιολογείται μετά από 48-72 ώρες σε mm. Το αποτέλεσμα της επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως ο εμβολιασμός με BCG, η ανεργία λόγω ανοσοκαταστολής (HIV λοίμωξη) και η λήψη κορτικοστεροειδών για περισσότερες από 30 ημέρες (> 15mg/ημέρα).

(β) Οι τεχνικές απελευθέρωσης ιντερφερόνης (IGRAs). Υπάρχουν διαθέσιμα δύο σκευάσματα: το QuantiFERON®-TB Gold-in-Tube test (QFT-GIT), με το οποίο εξετάζεται η απόκριση της κυτταροεξαρτώμενης ανοσίας σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες (ESAT-6, CFP-10 και TB7.7), και το T-SPOT® TB test, το οποίο ανιχνεύει τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα με την παρουσία ειδικών αντιγόνων (ESAT-6, CFP-10).

Στα πλεονεκτήματα και των δύο μεθόδων προσμετρά το γεγονός ότι δεν προκαλούν διασταυρούμενη αντίδραση με τα στελέχη του BCG και των περισσοτέρων NTM, εκτός των *M. Marimum*, *M. Szulgai* και *M. Kansasii*.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την ανίχνευση της ΛΦ, ο πνευμονολογικός έλεγχος ολοκληρώνεται με τη διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος ή και αξονικής τομογραφίας θώρακος, ανάλογα με το ατομικό ιστορικό του ατόμου. Άτομα που έχουν εικόνα συμβατή με παλαιά φυματίωση στην ακτινογραφία θώρακος (οζώδεις και ινωτικές αλλοιώσεις) πρέπει κατά προτεραιότητα να λαμβάνουν θεραπεία για ΛΦ, αφού προηγουμένως έχει αποκλειστεί η ενεργός νόσος.

Η εξέταση πτυέλων (μικροσκοπική εξέταση, καλλιέργεια, ταυτοποίηση και τεστ ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα) συγκαταλέγεται στις προτεραιότητες των επαγγελματιών υγείας για την εργαστηριακή τεκμηρίωση της φυματίωσης.

Ωστόσο, επειδή μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί η ιδανική μέθοδος ανίχνευσης της ΛΦ, τα περιστατικά αναζωπύρωσης της φυματίωσης στις ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως τα άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα, χρειάζεται να εξετάζονται με μεγάλη προσοχή και να λαμβάνονται όλες οι προφυλάξεις για την προστασία τους από τη νόσο.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να καταγράψει και να μελετήσει τα χαρακτηριστικά των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα που παραπέμφθηκαν στο αντιφυματικό ιατρείο για πνευμονολογικό έλεγχο και να συγκρίνει τις δύο διαγνωστικές μεθόδους (TST και QFT-GIT) προκειμένου να υποβληθούν σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.

Στο γενικό μέρος γίνεται αδρή περιγραφή του ανοσολογικού μηχανισμού του ανθρώπινου οργανισμού, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, της ΛΦ και της φυματίωσης. Για κάθε νόσημα που περιγράφεται, αναφέρεται η παθογένεση, τα επιδημιολογικά στοιχεία και η θεραπεία τους.

Στο ειδικό μέρος περιγράφεται ο σκοπός της μελέτης, η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για τη συλλογή των στοιχείων, οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν, καθώς και η στατιστική ανάλυση που ακολουθήθηκε για την επεξεργασία των δεδομένων. Παρατίθενται πίνακες και διαγράμματα με τα στατιστικά σημαντικά ευρήματα και ακολουθεί η συζήτηση, στην οποία αξιολογούνται τα αποτελέσματα της μελέτης και καταγράφονται τα συμπεράσματα.

Γενικό Μέρος

Κεφάλαιο 1

Το ανοσολογικό σύστημα

1.1 Ανοσία

Το ανοσολογικό σύστημα αποτελείται από ένα πολύπλοκο δίκτυο οργάνων, κυττάρων και μορίων, που συνεργάζονται μεταξύ τους για να αντιμετωπίσουν αποτελεσματικά την εισβολή ξένων και επιβλαβών παραγόντων, όπως μικρόβια, μύκητες, παράσιτα, ιούς κ.ά. στον ανθρώπινο οργανισμό. Η πολύπλοκη αυτή λειτουργία ονομάζεται *ανοσία* και αφορά λοιμογόνους και μη παράγοντες. Η ανοσία μπορεί να είναι φυσική ή/και επίκτητη.

1.1.1 Φυσική (έμφυτη) ανοσία

Η φυσική ανοσία αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας και περιλαμβάνει όλους εκείνους τους μηχανισμούς που δρουν άμεσα έναντι κάποιου παθογόνου. Προηγείται της ειδικής ανοσίας, απαντάται σε όλους τους πολυκύτταρους οργανισμούς και κινητοποιείται άμεσα με την εισβολή του «ξένου» στον οργανισμό. Οι μηχανισμοί που ενεργοποιούνται δεν διακρίνουν τις διαφορές μεταξύ των ξένων «εισβολέων». Στους βασικούς μηχανισμούς της ανοσίας περιλαμβάνονται διαδικασίες, όπως:

- Η παρεμπόδιση της διασποράς της λοίμωξης μέσω φυσικών και χημικών φραγμών.
- Η αναγνώριση των παθογόνων με τη βοήθεια μη προσαρμοσμένων συστημάτων αναγνώρισης (TLRs) και η ενεργοποίηση μορίων που στοχεύουν και βοηθούν στην αναγνώριση των μικροβίων (συμπλήρωμα, κυτταροκίνες, CRP).
- Η πρόκληση της έναρξης της φλεγμονώδους απόκρισης, της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και της πήξης, της οψωνινοποίησης και της φαγοκυττάρωσης.
- Η ενεργοποίηση του μηχανισμού της ειδικής ανοσίας (TH1 και TH2).

1.1.2 Επίκτητη (ειδική) ανοσία

Σε αντίθεση με τη φυσική, η επίκτητη ανοσία αποτελείται από πιο πολύπλοκους αλλά και εξελιγμένους μηχανισμούς άμυνας, που ενεργοποιούνται με την έκθεση του

οργανισμού σε λοιμογόνους παράγοντες. Η διαδικασία μπορεί να εξελίσσεται αρκετές ημέρες μετά την εισβολή του παθογόνου παράγοντα.

Η ειδική ανοσία διακρίνεται στη χυμική και την κυτταρική ανοσία. Μεσολαβείται από τα Β, τα Τ λεμφοκύτταρα και τα κυκλοφορούντα αντισώματα. Χαρακτηρίζεται από:

- Ειδικότητα (παρέχει ειδική ανοσιακή απάντηση για κάθε αντιγόνο).
- Ετερογένεια (παρέχει τη δυνατότητα στο ανοσοποιητικό σύστημα να αντιδρά σε μια μεγάλη γκάμα αντιγόνων).
- Μνήμη (αντιδρά ταχύτερα και αποτελεσματικότερα σε επαναλαμβανόμενη έκθεση του οργανισμού στο ίδιο παθογόνο).
- Αυτορρύθμιση (επιτρέπει στο ανοσοποιητικό σύστημα να επανέρχεται σε φάση ηρεμίας μετά την αντιμετώπιση του «εισβολέα»).
- Διάκριση ίδιου από ξένο (δεν αντιδρά σε κύτταρα και ιστούς του ίδιου του οργανισμού).

Κάθε ανοσιακή απάντηση χαρακτηρίζεται από τρεις φάσεις:

- Τη φάση της αναγνώρισης, κατά την οποία το ξένο αντιγόνο συνδέεται με ειδικούς λεμφοκυτταρικούς υποδοχείς.
- Τη φάση της ενεργοποίησης, οπότε ο ειδικός για κάθε αντιγόνο λεμφοκυτταρικός κλώνος πολλαπλασιάζεται και δημιουργούνται αντίστοιχοι λεμφοκυτταρικοί πληθυσμοί. Στη φάση αυτή, τα Β κύτταρα διαφοροποιούνται σε κύτταρα που παράγουν αντισώματα, ενώ κάποια Τ κύτταρα μεταβάλλονται σε κύτταρα ενεργοποίησης φαγοκυττάρων.
- Τη δραστική φάση, που αποτελεί την ανοσιακή απάντηση. Στη φάση αυτή, τα ειδικά ενεργοποιημένα από το αντιγόνο λεμφοκύτταρα ενεργούν ώστε να το εξουδετερώσουν.^{1,2}

1.1.3 Μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας MHC (Major Histocompatibility Complex)

Η λειτουργία των μορίων του MHC είναι να δεσμεύει τα θραύσματα των πεπτιδίων που προέρχονται από παθογόνους οργανισμούς και να τα εμφανίζει στην επιφάνεια του κυττάρου για αναγνώριση από τα κατάλληλα Τ κύτταρα. Τα μακροφάγα ενεργοποιούνται για να σκοτώσουν τα βακτήρια που ζουν στα ενδοκυτταρικά κυστίδια τους, ενώ τα Β κύτταρα ενεργοποιούνται για να παράγουν αντισώματα που

εξαλείφουν ή εξουδετερώνουν τα εξωκυτταρικά παθογόνα. Τα MHC μόρια διακρίνονται σε δύο τάξεις:

(α) Τα μόρια τάξης I κωδικοποιούν γλυκοπρωτεΐνες και παρουσιάζουν αντιγόνα με τη μορφή πεπτιδίων στα CD8 T κύτταρα (κυτταροτοξικά). Εκφράζονται σε όλα τα εμπύρηννα κύτταρα.

(β) Τα μόρια τάξης II κωδικοποιούν ετεροδιμερείς γλυκοπρωτεΐνες και παρουσιάζουν αντιγόνα με τη μορφή πεπτιδίων στα CD4 T κύτταρα (βοηθητικά).

Η αντιγονοπαρουσίαση (antigen-presenting cells, APCs) των T κυττάρων εκφράζεται μέσω των δενδριτικών, των μακροφάγων, των επιθηλικών και άλλων κυττάρων.³

1.2 Δομή του ανοσολογικού συστήματος

1.2.1 Όργανα

Τα όργανα του ανοσοποιητικού συστήματος βρίσκονται σε ολόκληρο το σώμα και είναι: ο μυελός των οστών, ο θύμος αδένας (πρωτογενή), οι λεμφαδένες και ο σπλήνας (δευτερογενή). Ονομάζονται *λεμφογόνα όργανα*, λόγω της ύπαρξης λεμφοκυττάρων σε αυτά. Τα λεμφοκύτταρα είναι μικρά λευκά αιμοσφαίρια, τα οποία παίζουν πρωταρχικό και κυρίαρχο ρόλο στην άμυνα του οργανισμού. Παράγονται στον μυελό των οστών και έχουν την ιδιότητα να «ταξιδεύουν» μέσω των αιμοφόρων ή των λεμφικών αγγείων σε ολόκληρο το σώμα. Ένα όργανο στο οποίο ωριμάζουν κάποια άλλα είδη κυττάρων, τα T- λεμφοκύτταρα, είναι ο θύμος αδένας. Τα δύο αυτά όργανα, μυελός των οστών και θύμος αδένας, ονομάζονται *πρωτογενή*, επειδή τα λεμφοκύτταρα τα οποία παράγουν και βρίσκονται στην κυκλοφορία δεν έχουν συναντήσει κάποιον ξένο παράγοντα. Η αναγνώριση του «εισβολέα» και η ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων συντελείται στα *δευτερογενή* όργανα, δηλαδή τους λεμφαδένες και τον σπλήνα. Σε αυτά τα όργανα μεταφέρονται μέσω της λέμφου τόσο τα αντιγόνα όσο και τα λεμφοκύτταρα που κυκλοφορούν στον οργανισμό.¹

Στην εικόνα που ακολουθεί απεικονίζονται τα όργανα του ανοσοποιητικού συστήματος.

1.2.2 Κύτταρα

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος κυκλοφορούν σε ολόκληρο το σώμα, είτε μέσω του αίματος είτε μέσω της λέμφου.

T Κυτταρικός υποδοχέας (T Cell Receptor, TCR)

Βρίσκεται στην επιφάνεια των T λεμφοκυττάρων και μαζί με τους συνυποδοχείς CD4 και CD8 διατηρεί σταθερή τη σύνδεση ανάμεσα στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και τα T λεμφοκύτταρα. Αποτελείται από δύο διαμεμβρανικές αλυσίδες, α και β, συνδεδεμένες με ομοιοπολικούς δεσμούς. Κάθε αλυσίδα αποτελείται από μία σταθερή Cα και Cβ και μια μεταβλητή Va και Vβ περιοχή. Και οι δύο αλυσίδες (α και β) είναι απαραίτητες για την αντιγονική ειδικότητα και τον περιορισμό αναγνώρισης των μορίων του συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC) από τον TCR.⁴ Τα λεμφοκύτταρα, που διακρίνονται σε μικρά και μεγάλα, παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο σε όλες τις επίκτητες ανοσίες, επειδή έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν συγκεκριμένα παθογόνα.

Τα Β κύτταρα

Παράγονται και ωριμάζουν στον μυελό των οστών και κύρια λειτουργία τους είναι η σύνθεση αντισωμάτων. Κάθε Β κύτταρο έχει στην επιφάνεια της μεμβράνης του ανοσοσφαιρίνες με δυνατότητα αναγνώρισης ενός και μόνο αντιγόνου. Όταν τα αντιγόνα αλληλεπιδρούν με τις μεμβρανικές ανοσοσφαιρίνες, τα Β κύτταρα διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα και παράγουν διαλυτές ανοσοσφαιρίνες, τα αντισώματα. Αποτελούν το 10-15% των λεμφοκυττάρων στο αίμα.

Τα Τ κύτταρα

Παράγονται στον μυελό των οστών και ωριμάζουν στον θύμο αδένα. Εκεί διαφοροποιούνται σε ώριμα κύτταρα –που κυκλοφορούν στο αίμα και στη λέμφο– και αποτελούν το 80-90% των κυττάρων του αίματος. Με την παραγωγή και έκκριση κυτταροτοκινών, ρυθμίζουν τόσο τη δική τους λειτουργία όσο και άλλων κυττάρων (Β κύτταρα, μακροφάγα). Τα Τ κύτταρα αποτελούνται από πολλές υποκατηγορίες, με διαφορετική λειτουργία η καθεμιά. Οι σημαντικότερες είναι τα *βοηθητικά κύτταρα*, τα οποία φέρουν στην επιφάνειά τους το μόριο CD4, τα *κυτταροτοξικά*, που φέρουν το μόριο CD8, και τα *κύτταρα μνήμης*, όπως τα Β και Τ λεμφοκύτταρα, τα οποία, μετά την επαφή τους με το αντιγόνο, διαφοροποιούνται και βρίσκονται σε φάση ηρεμίας, ώσπου να έρθουν ξανά σε επαφή με το αντιγόνο.

Τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα

Προέρχονται από τον μυελό των οστών, με βασική λειτουργία τους τη φαγοκυττάρωση. Έχουν εξαιρετική ικανότητα να φαγοκυτταρώνουν νεκρά ή αλλοιωμένα κύτταρα του ίδιου οργανισμού, καθώς και τις ξένες ουσίες που εισβάλλουν σε αυτόν. Γίνονται έτσι οι κύριοι εκπρόσωποι της φυσικής ανοσίας.

Τα ουδετερόφιλα

Ωριμάζουν και αποθηκεύονται στον μυελό των οστών. Είναι κοκκιοκύτταρα που αντιδρούν πολύ γρήγορα στα ξένα ερεθίσματα (κόκκους, βακτήρια κ.ά.), με βασική αποστολή τη φαγοκυττάρωση μέσω της έκκρισης τοξικών ουσιών, όπως ένζυμα και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Παραμένουν στην κυκλοφορία για λίγες ώρες και έχουν χρόνο ζωής μία έως δύο ημέρες.⁵

Τα ηωσινόφιλα

Διαθέτουν φαγοκυτταρική ικανότητα, με ειδικότητα στην καταστροφή μικροοργανισμών (κυρίως παρασίτων) που δεν καταστράφηκαν από τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα.

Τα βασεόφιλα

Τα κύτταρα αυτά δεν έχουν φαγοκυτταρική δράση, αλλά εκκρίνουν δραστικές ουσίες για τη μεσολάβηση της άμεσης υπερευαισθησίας. Μαζί με τα ηωσινόφιλα παίζουν σημαντικό ρόλο στις παρασιτικές λοιμώξεις και τις αλλεργίες.

Τα ιστιοκύτταρα

Προέρχονται από τον μυελό των οστών, εντοπίζονται σε πάρα πολλούς ιστούς και διαθέτουν μεγάλο αριθμό κυστιδίων που περιέχουν κυρίως ισταμίνη και ηπαρίνη, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο ως διαμεσολαβητές των αλλεργικών αντιδράσεων.

Τα δενδρικά κύτταρα

Πρόκειται για μια μεγάλη και ανομοιογενή ομάδα αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (δηλαδή κυττάρων τα οποία, αφού επεξεργαστούν ένα αντιγόνο, το παρουσιάζουν στην επιφάνεια άλλων κυττάρων): απαντώνται στα μη λεμφικά όργανα, στους ιστούς, στο αίμα κ.ά. Τα δενδρική κύτταρα είναι ζωτικής σημασίας για την αναγνώριση παθογόνων και την επαγωγή ειδικών ανοσοαποκρίσεων για την

εξάλειψη παθογόνων από τον μολυσμένο ξενιστή. Συμμετέχουν στο ανοσοποιητικό σύστημα, δημιουργώντας ένα σύνδεσμο μεταξύ επίκτητης και έμφυτης ανοσίας.⁶

Οι κυτταροκίνες

Πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους, που παράγονται από διάφορα κύτταρα του οργανισμού. Προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς μεγάλης συγγένειας – μεσολαβώντας για τη ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης– και δρουν συνδεόμενες με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς. Οι κυτταροκίνες έχουν:

- Αυτοκρινή δράση (δρουν στα ίδια κύτταρα τα οποία τις παράγουν).
- Παρακρινή δράση (δρουν σε γειτονικά κύτταρα).
- Ενδοκρινή δράση (δρουν σε κύτταρα απομακρυσμένα).
- Πλειοτροπική δράση (έχουν διαφορετικό αποτέλεσμα, ανάλογα με το είδος των κυττάρων στα οποία δρουν).^{7,8}

Ανάλογα με το όνομά τους διακρίνονται σε:

- Ιντερλευκίνες (IL, π.χ. IL-1, IL-18)
- Ιντερφερόνες (IFN, π.χ. IFN α , IFN β , IFN γ)
- Παράγοντες νέκρωσης των όγκων (TNF, π.χ. TNF- α , TNF- β)
- Αυξητικούς παράγοντες (GF, π.χ. NGF, EGF)
- Διεγερτικούς παράγοντες αποικιών (CSF, π.χ. M-CSF, G-CSF, GM-CSF)
- Χυμοκίνες (π.χ. RANTES, MCP-1, MIP-1^a).⁹

Ο όρος *ιντερλευκίνη* (IL) έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει μια ομάδα κυτοκινών με πολύπλοκες ανοσοτροποποιητικές λειτουργίες, στις οποίες περιλαμβάνεται ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η ωρίμανση, η μετανάστευση και η προσκόλληση. Αυτές οι κυτοκίνες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική κυτταρική διαφοροποίηση και ενεργοποίηση.

Η Ιντερλευκίνη-2 (IL-2) είναι κυτταροκίνη που παράγεται από τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα και, σε μικρότερο αριθμό, από τα B λεμφοκύτταρα. Από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα επάγει την παραγωγή και άλλων κυτταροκινών, όπως Ιντερφερόνη - γ (IFN- γ) και IL-1, ενώ συνεργεί με άλλες για τη διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων προς κύτταρα που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνη. Πολλά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία αυτοάνοσων

νοσημάτων, όπως τα κορτικοειδή και η κυκλοσπορίνη, δρουν αναστέλλοντας την παραγωγή της IL-2 από ενεργοποιημένα T κύτταρα.

Η IL-4 είναι ένα μονομερές που παράγεται από Th2 και CD4+ T λεμφοκυττάρων, στα οποία ασκεί αυτοκρινή δράση, από βασεόφιλα, μαστοκύτταρα και ηωσινόφιλα. Ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση με την αναστολή της IL-1, του Παράγοντα νέκρωσης των όγκων -α (TNF-α). Προκαλεί την ανάπτυξη σοβαρής φυλοσύνδετης συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας.

Η IL-6 ασκεί ρυθμιστική δράση και συντίθεται από μονοκύτταρα φαγοκύτταρα, ενδοθηλικά κύτταρα και ινοβλάστες, με την επίδραση της IL-1 και του TNF. Δρα στην ωρίμανση των B λεμφοκυττάρων, με στόχο την παραγωγή αντισωμάτων, μειώνοντας τη δράση του TNF και αυξάνοντας την παραγωγή ουδετερόφιλων από τον μυελό. Εκτός από την ενεργοποίηση των B κυττάρων, διεγείρει τα ηπατοκύτταρα για την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης.^{9,10}

Η IL-10 παράγεται κυρίως από τα Th2 T λεμφοκύτταρα, ανταγωνίζεται την IL-2 και την IFN-γ, ενώ αναστέλλει κυρίως τη δράση των μακροφάγων και την παραγωγή κάποιων κυτταροκινών (IL-1, IL-2, TNF-α). Πρόκειται για έναν αντιφλεγμονώδη παράγοντα, ο οποίος είναι σημαντικός ρυθμιστής πολλών ειδών ανοσοαποκρίσεων.

Η IL-12 είναι ετεροδιμερής. Παράγεται από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και B κύτταρα και είναι μεσολαβητής πρώιμης απάντησης φυσικής και ειδικής ανοσίας έναντι ενδοκυττάρων παθογόνων. Διεγείρει τα T λεμφοκύτταρα για την παραγωγή IFN-γ και αυξάνεται σε παρασιτικές λοιμώξεις. Αποτελεί τον πιο ισχυρό διεγέρτη των φυσικών κυτταροκτόνων (Natural Killers, NK), ενώ διεγείρει τη διαφοροποίηση των CD4 και CD8 T κυττάρων.^{9,11}

Ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου -α (Tumor Necrosis Factor -α, TNF-α)

Ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου -α ανήκει σε μια μεγάλη οικογένεια, την TNFR, τα μέλη της οποίας παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι βιολογικές λειτουργίες του συστήματος αυτού περιλαμβάνουν ευεργετικές και προστατευτικές επιδράσεις στις φλεγμονές και στην άμυνα του ξενιστή, ενώ παίζουν και κρίσιμο ρόλο στην οργανογένεση. Ταυτοχρόνως, τα μέλη αυτής της υπεροικογένειας είναι υπεύθυνα για την καταστροφή της βλαβερής επίδρασης της σήψης, της καχεξίας και των αυτοάνοσων νοσημάτων. Παράγεται από T κύτταρα, κυτταροκτόνα (NK), μακροφάγα, μαστοκύτταρα κ.ά.

Πρωταρχικός ρόλος του TNF είναι η ρύθμιση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος.

Ο TNF παρουσιάζει διαφορετικές δράσεις σε διαφορετικά όργανα:

- Στον υποθάλαμο προκαλεί απελευθέρωση γοναδοτροπίνης, καταστολή της όρεξης (cachexin) και πυρετό.
- Στο ήπαρ επάγει την αντίδραση οξείας φάσης (επάγοντας, π.χ., την έκκριση CRP).
- Ελκύει ουδετερόφιλα και βοηθά τη μετανάστευσή τους στα σημεία φλεγμονής.
- Επάγει τη φαγοκυττάρωση στα μακροφάγα.
- Ασκεί τοπική δράση – φλεγμονή (θερμότητα, οίδημα, ερυθρότητα και πόνο)
- Φαίνεται να παίζει ρόλο ως μεσολαβητής σε πολλές παθολογίες. Αιτιολογεί τη συμπτωματολογία ποικίλων αυτοάνοσων νοσημάτων (ρευματοειδής αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, νόσος Crohn, ψωρίαση κ.ά.).¹²

Η Ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) παράγεται από τα CD4 T λεμφοκύτταρα που εκκρίνουν IL-2, τα CD8 και τα NK κύτταρα (κυτταροκτόνα). Οι ιντερφερόνες μπορούν να συντεθούν από όλα τα κύτταρα, ως απάντηση σε ιική προσβολή. Η Ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) είναι ένας ισχυρός ενεργοποιητής των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων, αυξάνει την έκφραση των αντιγόνων MHC στα μακροφάγα, τα T και B λεμφοκύτταρα, ενώ μπορεί να προαγάγει τη διαφοροποίηση των τελευταίων.¹³

Οι χημειοκίνες

Ομάδα μικρών πρωτεϊνών, που παίζουν σημαντικό ρόλο στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις, τις λοιμώξεις από ιούς κ.ά. Παράγονται κυρίως από τα CD8 T λεμφοκύτταρα και, ανάλογα με τη δράση τους, προκαλούν:

- αλλαγές στο σχήμα των κυττάρων
- αλλαγές στην ικανότητα σύνδεσης των κυττάρων
- επαγωγή αναπνευστικής έκκριξης και
- επαγωγή αποκοκκίωσης.¹⁴

Το συμπλήρωμα

Αποτελείται από ένα σύστημα 25 περίπου πρωτεϊνών, η σύνθεση των οποίων συντελείται κυρίως στο ήπαρ. Κυκλοφορούν στο αίμα σε ανενεργό μορφή και

ενεργοποιούνται με διαδοχικές αντιδράσεις (καταρράκτης), που ακολουθούν την κλασική ή την εναλλακτική οδό, με τελικό σκοπό την πρόκληση αντίδρασης για την κυτταρική λύση. Το συμπλήρωμα αποτελεί σημαντικό τμήμα της διαδικασίας της χυμικής ανοσίας.¹⁴

1.3 Αυτοανοσία

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μια από τις ιδιότητες της ειδικής ανοσίας είναι η διάκριση του ίδιου από το ξένο. Στην περίπτωση που ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί της επίκτητης ανοσίας χωρίς την ύπαρξη κάποιου παθογόνου, μιλάμε για αυτοάνοσο κλινικό σύνδρομο.

Η αυτοανοσία προκύπτει μέσω τριών μηχανισμών:

1. Αυτοάνοση αντίδραση τύπου II. Πρόκειται για κυτταροτοξική αντίδραση που ενεργοποιείται μέσω ειδικών αντισωμάτων, τα οποία αναγνωρίζουν τα αυτοαντιγόνα στην επιφάνεια κυττάρων-στόχων. Τα αντισώματα αυτά προκαλούν νόσο μέσω τριών μηχανισμών: (α) καταστροφής των κυττάρων-στόχων, (β) ενεργοποίησης των κυττάρων-στόχων και (γ) αδρανοποίησης της λειτουργίας των κυττάρων-στόχων. Τα μακροφάγα, το συμπλήρωμα και διάφορα αντισώματα (IgG IgG1 IgG3) παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια μιας νόσου.
2. Αυτοάνοση αντίδραση τύπου III. Σε αυτού του τύπου την αντίδραση, προκαλείται η δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων (σύμπλεγμα αντισώματος-αντιγόνου) στους ιστούς-στόχους. Τα ανοσοσυμπλέγματα που δημιουργούνται μετά τη δέσμευση αντισώματος αντιγόνου βρίσκονται στην κυκλοφορία σε μικρές ποσότητες (κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα) ή εναποτίθενται στα όργανα-στόχους.
3. Η αυτοάνοση αντίδραση τύπου IV. Στην περίπτωση αυτή, έχουμε ενεργοποίηση των μηχανισμών κυτταρικής ανοσίας, με συνέπεια τη δημιουργία ιστικής βλάβης μέσω των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων. Η απελευθέρωση κυτταροκινών με φλεγμονώδη δράση, όπως ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων -α (TNF-α), η Ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και η Ιντερλευκίνη-6 (IL-6) παίζουν σημαντικό ρόλο στη συγκεκριμένη αυτοάνοση αντίδραση.^{15,16}

1.3.1 Παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων

Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι συνήθως πολυπαραγοντικές οντότητες, στην εμφάνιση των οποίων συμβάλλουν γενετικές, περιβαλλοντικές και ανοσορυθμιστικές ανωμαλίες. Σε ένα υγιές ανοσοποιητικό σύστημα, διάφοροι μηχανισμοί ανοχής – όπως η ενεργοποίηση του κυτταρικού θανάτου (death cell), η ανεργία (anergy) ή η κλωνική άγνοια (clone ignorance)– παίζουν έναν προστατευτικό ρόλο, εμποδίζοντας την ενεργοποίηση των αυτο-αντιδραστικών λεμφοκυττάρων.

Στις αυτοάνοσες καταστάσεις, τα αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα ενδέχεται να μην υποβάλλονται στους προαναφερθέντες μηχανισμούς ανοχής, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα επιβίωσης και ενεργοποίησης των αυτοαντιδραστικών T και B κυττάρων, μετά από συνάντηση με το αυτοαντιγόνο. Ωστόσο, μια λεπτή γραμμή διαχωρίζει τις αυτοάνοσες διεργασίες που εμφανίζονται σε υγιή άτομα, από την εκδήλωση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Στα αυτοάνοσα νοσήματα, ένας ή περισσότεροι μηχανισμοί ανοχής αποτυγχάνουν μόνιμα είτε λόγω της επίδρασης διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων και ειδικών γονιδίων HLA και μη HLA, είτε λόγω του εκτροχιασμού των ανοσορυθμιστικών διεργασιών, οδηγώντας έτσι στην παρουσία αυτο-αντίδρασης των T και B-κυττάρων κλώνων και, τελικά, σε βλάβη των οργάνων.

Εκτός από τους ελαττωματικούς μηχανισμούς ανοχής, μια σειρά άλλων παραγόντων, όπως η έλλειψη ισορροπίας των προ- και αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών, τα εξωκυτταρικά κυστίδια, ο ελαττωματικός μηχανισμός απομάκρυνσης αυτοαντιγόνου, η παρουσία αντιγόνου κ.ά., μπορούν προοδευτικά να οδηγήσουν στην εμφάνιση αυτοάνοσου νοσήματος.¹⁷

Κεφάλαιο 2

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι το πιο συχνό αυτοάνοσο φλεγμονώδες νόσημα με επιπολασμό παγκοσμίως 1%. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ωστόσο η συνήθης ηλικία εμφάνισης είναι μεταξύ 30-50 ετών, χωρίς να αποκλείεται η εμφάνισή της στην παιδική ηλικία. Η ανικανότητα που προκαλείται εξαιτίας της νόσου είναι συχνή και σημαντική.¹⁸

2.1. Παθογένεση

Όπως σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα, η αιτιολογία της ΡΑ είναι άγνωστη. Πιστεύεται ότι είναι πολυπαραγοντική, ωστόσο στην έναρξη της νόσου συντελούν ανοσολογικοί μηχανισμοί. Η ανοσολογική απόκριση μπορεί να προκληθεί από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η υποψία για τη γενετική αιτιολογία της νόσου έχει αποδειχθεί από μελέτες σε μονοζυγωτικά δίδυμα, με ποσοστό 50% του κινδύνου για εμφάνιση της ΡΑ να αποδίδεται στον γενετικό παράγοντα.¹⁹

Άλλοι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ΡΑ είναι:

- Φύλο (οι γυναίκες έχουν δύο έως τρεις φορές υψηλότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΡΑ).
- Ηλικία (η ΡΑ μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ωστόσο είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί με την αύξηση της ηλικίας).
- Γενετικοί παράγοντες (κληρονομικό ιστορικό ανάμεσα σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα).
- Ορμονικοί παράγοντες (εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες και είναι επιβαρυντική η λήψη αντισυλληπτικών, ενώ η θεραπεία υποκατάστασης ορμονών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ).
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες (κάπνισμα, παχυσαρκία, μολύνσεις και λοιμώξεις από ιούς και βακτήρια, εμβολιασμοί).
- Ύπαρξη σημαντικών ψυχotraυματικών γεγονότων (π.χ. θάνατος προσφιλούς προσώπου) ή φυσικό τραύμα.²⁰

Η νόσος αρχίζει με την αναγνώριση κάποιου άγνωστου έως τώρα αντιγόνου, μέσω του υποδοχέα του αντιγόνου του T λεμφοκυττάρου, με την παρουσία μακροφάγων ή

B-λεμφοκυττάρων και τη συμβολή των μορίων του συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC HLA). Για να διεγερθεί το T λεμφοκύτταρο χρειάζεται την αλληλεπίδραση των μορίων CD80/86 και CD28. Το T λεμφοκύτταρο που έχει διεγερθεί παράγει φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF α , IFN- γ , IL-17), οι οποίες με τη σειρά τους ενεργοποιούν τα μακροφάγα και την έκκριση άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α , IL-1, IL-6). Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες μέσω πολύπλοκων μηχανισμών παράγουν μεταλοπρωτεάσες, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη βλάβη που ξεκινά από την αρθρική μεμβράνη και καταστρέφει τον χόνδρο των αρθρώσεων.²¹

2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Παγκοσμίως, η ΡΑ προσβάλλει περίπου το 0,5%-1% του πληθυσμού. Από μελέτες που έχουν γίνει στον γενικό πληθυσμό, η νόσος προσβάλλει περισσότερο τις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Μελέτες στον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ (Ρότσεστερ, Μινεσότα) κατέδειξαν ότι η συχνότητα της ΡΑ έχει πτωτική τάση τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες (61,2/100.000 το 1955-1964, 32,7/100.000 το 1985-1994), αλλά για τις γυναίκες φαίνεται να υπάρχει αυξητική τάση τα τελευταία δέκα χρόνια.²²

Μελέτη που έγινε στο Μάντσεστερ (Ηνωμένο Βασίλειο), το 1990, έδειξε ότι ο επιπολασμός της ΡΑ ήταν 0,3% στη μαύρη φυλή και 0,8% στη λευκή.²³ Στο Χάλμσταντ (Σουηδία), σε μελέτη με 3.928 συμμετέχοντες, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της νόσου ήταν 0,51%.²⁴

Στην Ισπανία²⁵ και την Ιταλία²⁶ ο επιπολασμός της ΡΑ είχε μια διακύμανση από 0,3%-0,5%. Η ετήσια επίπτωση της ενεργού ΡΑ στην Ιταλία ήταν 48 για τις γυναίκες και 20 για τους άνδρες, ανά 100.000 άτομα.²⁷ Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2004 στην Τουρκία (Σμύρνη),²⁸ ο επιπολασμός στον γενικό πληθυσμό ήταν 0,49% (στις γυναίκες 0,77% και στους άνδρες 0,15%).

Σύμφωνα με μελέτη του Αναγνωστόπουλου και συν.,²⁹ που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 2007-2008 στην κεντρική Ελλάδα, κατέδειξε ότι ο επιπολασμός της ΡΑ ήταν 0,57% και αφορούσε κυρίως γυναίκες, σε αναλογία 2,3:1.

Σε παλαιότερη μελέτη του Ανδριανάκου και συν.,³⁰ που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1996-1999 πανελλαδικά, σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού (epidemiological study of the rheumatic diseases in Greece / ESORDIG), φάνηκε ότι το πιο συχνό

νόσημα του συνδετικού ιστού ήταν η ΡΑ, με επιπολασμό στον συνολικό ενήλικο πληθυσμό 0,67%, σημαντικά συχνότερη στις γυναίκες, με αυξητική τάση ανάλογα με την ηλικία.

Αναφορικά με την επίπτωση της νόσου, στοιχεία από τις ΗΠΑ (Rochester Epidemiology Project), που αφορούν μελέτη με βάση τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία για τη ΡΑ, δείχνουν ότι, από το 1995 έως το 2007, κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 41 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα, με αυξητική τάση μεταξύ των ατόμων ηλικίας 65-75 (89/100.000). Επίσης, παρατηρείται αυξητική τάση κατά 2,5% ετησίως στις γυναίκες, ενώ μικρή μείωση (0,5%) στους άνδρες.³¹

Η εκτίμηση της επίπτωσης της ΡΑ παραμένει προβληματική, λόγω της καθυστέρησης των ασθενών να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια. Στις χώρες της βόρειας Ευρώπης οι νέες περιπτώσεις που διαγιγνώσκονται ανά έτος είναι μεταξύ 20-50/100.000.³² Στη νότια Σουηδία ο ετήσιος δείκτης επίπτωσης είναι 24/100.000 (πιο συγκεκριμένα, 29/100.000 στις γυναίκες και 18/100.000 στους άνδρες). Σε βρετανική μελέτη, η ετήσια εκτίμηση της επίπτωσης για τις γυναίκες ήταν 30,8/100.000 και για τους άνδρες 12/100.000. Και στις δύο αυτές μελέτες χρησιμοποιήθηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (1987). Τέλος, σε μελέτη που διενεργήθηκε σε δύο πόλεις της Τσεχίας το 2002-2003, η ετήσια επίπτωση της ΡΑ στον γενικό πληθυσμό ήταν 31/100.000.^{33,34} Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης ΡΑ, με πιο προχωρημένη ηλικία έναρξης της νόσου. Επιπλέον, αξιοσημείωτη είναι η απουσία επιδημιολογικών δεδομένων για τις αναπτυσσόμενες χώρες του κόσμου.²²

Έχει παρατηρηθεί ότι η θνησιμότητα των ατόμων με διαγνωσμένη ΡΑ είναι αυξημένη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Σε μελέτη που έγινε στις ΗΠΑ από το 1979 έως το 1998,³⁵ με σκοπό την καταγραφή των θανάτων από ΡΑ και άλλες ρευματικές παθήσεις, καταδείχθηκε ότι, από τις τρεις κατηγορίες που αντιπροσώπευαν το 80% των θανάτων, η ρευματοειδής αρθρίτιδα βρισκόταν στην τρίτη θέση, με ποσοστό 22%. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο έπαιζαν η ηλικία, το φύλο και η φυλή.

Η συν-νοσηρότητα είναι μια ιατρική κατάσταση όπου, παράλληλα με το αυτοάνοσο νόσημα, συνυπάρχει στο ίδιο άτομο και άλλο πρόβλημα υγείας. Ένα ή περισσότερα συνοδά νοσήματα μπορεί να προϋπάρχουν ή να έπονται του αυτοάνοσου, να σχετίζονται με αυτό ή να είναι συνέπεια της εφαρμοζόμενης θεραπείας. Στα συνοδά νοσήματα συγκαταλέγονται η κατάθλιψη (15%), το άσθμα (6,6%), τα καρδιαγγειακά

επεισόδια –έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο– (6%), οι κακοήθειες (4,5%) και η ΧΑΠ (3,6%).³⁶

Σύμφωνα με το αμερικάνικο CDC,³⁷ η αρθρίτιδα είναι το πιο συχνό χρόνια νόσημα. Περίπου οι μισοί (49%) από τους Αμερικανούς ενήλικες που πάσχουν από καρδιακά νοσήματα ή διαβήτη (47%) πάσχουν και από αρθρίτιδα. Επιπρόσθετα, το 48% των ατόμων με υψηλή αρτηριακή πίεση και το 31% με παχυσαρκία έχουν αρθρίτιδα. Η νόσηση από αρθρίτιδα, σε συνδυασμό με συν-νοσηρότητες, επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής του ατόμου, δυσκολεύουν τη διαχείριση του νοσήματος και αυξάνουν το ποσοστό θνησιμότητας.³⁸

Πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει ότι η αύξηση της θνησιμότητας σε άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η πιο κοινή καρδιαγγειακή νόσος είναι η ισχαιμική. Η έρευνα έχει αποδείξει επανειλημμένα ότι ο κίνδυνος για ισχαιμική καρδιοπάθεια είναι σημαντικά υψηλότερος μεταξύ των ατόμων με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.^{39,40}

Ο Nicola και συν.⁴¹ παρατήρησαν ότι, σε κάθε συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν περίπου διπλάσια σε σχέση με αυτούς που δεν έπασχαν από ΡΑ. Αυτός ο επιπλέον κίνδυνος παρέμεινε ακόμα και μετά την πλήρη προσαρμογή των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή ανεπάρκεια και ισχαιμική νόσο, και ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με ΡΑ που είχαν θετικό Ρευματοειδή Παράγοντα (ΡΠ) σε σχέση με εκείνους που είχαν αρνητικό. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν, επίσης, ότι η παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής ανεπάρκειας μεταξύ των ασθενών με ΡΑ δεν οφείλεται στην αυξημένη συχνότητα ή στο αποτέλεσμα των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (όπως υπέρταση, κάπνισμα, διαβήτη), ούτε στην ισχαιμική καρδιακή νόσο, αλλά, μάλλον, σε ανεξάρτητους παράγοντες που σχετίζονται με τη ΡΑ. Οι γιατροί που φροντίζουν ασθενείς με ΡΑ πρέπει να γνωρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας που μπορεί να υπάρχει σε αυτούς τους ασθενείς στα πρώιμα στάδια της νόσου και ότι, επιπλέον, ενδέχεται να εμφανιστεί σε απουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου ή ισχαιμικής καρδιακής νόσου.⁴²

Σε άλλη έρευνα κοορτής μελετήθηκαν 10.156 ασθενείς με ΡΑ, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα 22 μηνών, κατά μέσο όρο. Σε αυτό το

χρονικό διάστημα παρατηρήθηκαν 76 καρδιαγγειακά επεισόδια, με ρυθμό 3,98/1.000 ασθενείς ανά έτος.⁴³

Μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο καρκίνος είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΡΑ. Σε μεταανάλυση του Smitten και συν.,⁴⁴ υπολογίστηκε ότι, σε ένα σύνολο είκοσι ενός δημοσιευμένων άρθρων με συγκεκριμένες κακοήθειες, δεκατρία αναφέρονταν στην προτυπωμένη συχνότητα επίπτωσης (έμμεση προτύπωση) όλων των κακοηθειών, δεκατέσσερα σε λέμφωμα, δέκα σε καρκίνο παχέος εντέρου, δώδεκα σε καρκίνο πνευμόνων και εννέα σε μαστού. Σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, οι συνολικές εκτιμήσεις της προτυπωμένης επίπτωσης έδειξαν ότι οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα διατρέχουν περίπου διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος και, ειδικότερα, υψηλότερο κίνδυνο νόσησης από Hodgkin λέμφωμα παρά από μη Hodgkin. Ο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα αυξήθηκε επίσης κατά 1,63, ενώ, αντιθέτως, παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου και του μαστού. Η προτυπωμένη επίπτωση για τη συνολική κακοήθεια ήταν 1,05. Στην ίδια μελέτη, ο συγγραφέας ανέφερε ότι η έμμεση προτύπωση για τον καρκίνο του πνεύμονα στους ασθενείς με ΡΑ ήταν 1,63. Η αύξηση αυτή πιθανόν να σχετίζεται –τουλάχιστον κατά ένα μέρος– με το κάπνισμα.

Στη μελέτη του Costenbader και συν.,⁴⁵ ο σχετικός κίνδυνος ήταν σημαντικά αυξημένος μεταξύ των καπνιστών και αυτών που είχαν διακόψει το κάπνισμα, σε σύγκριση με όσους δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Ο κίνδυνος αυτός σχετίστηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τους καπνιστές που κάπνιζαν 10 πακέτα-έτη και παρουσίαζε ανάλογη αύξηση με την αύξηση των πακέτων-ετών. Η επίδραση του καπνίσματος ήταν πολύ ισχυρότερη ανάμεσα στους ασθενείς με ΡΑ που είχαν θετικό ρευματοειδή παράγοντα. Ο κίνδυνος παρέμεινε ισχυρός και στους καπνιστές που είχαν διακόψει το κάπνισμα για είκοσι και περισσότερα έτη.

Αντίθετα με τις προαναφερθείσες κακοήθειες, ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού και του παχέος εντέρου φάνηκε να μειώνεται, ενώ για τον καρκίνο του δέρματος, επειδή είναι σχετικά συχνός και δυσδιάγνωστος, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η επίδραση της ΡΑ στην ανάπτυξή του.⁴⁴

Η πνευμονική λοίμωξη είναι μια από τις κύριες αιτίες θανάτου στους ασθενείς με ΡΑ. Οι λοιμώξεις μπορεί να προκύψουν de novo, και σε ανθρώπους χωρίς

ρευματοειδή αρθρίτιδα, ή να εξελιχθούν σε περιπτώσεις μειωμένης ανοσίας ή σε υποκείμενη Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ΔΠΝ). Το ποσοστό της ΔΠΝ σε ασθενείς με ΡΑ ποικίλλει ανάλογα με τη μέθοδο διάγνωσης. Προοπτικές μελέτες έχουν αναφερθεί σε τιμές επιπολασμού που κυμαίνονται από 19% έως 44%.⁴⁶ Ο επιπολασμός της πνευμονικής ίνωσης και του «πνεύμονα ΡΑ», όπως αναφέρονται στους ασθενείς από τους γιατρούς τους, έχει εκτιμηθεί σε 3,3%. Σε μια αναδρομική μελέτη του Jun-Xiang Wang και συν.,⁴⁷ σε 557 ασθενείς με ΡΑ, φάνηκε ότι, με βάση την απεικόνιση αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας, 83 ασθενείς διαγνώστηκαν με ΔΠΝ, που ήταν πιο συχνή σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε άνδρες και σε εκείνους με μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου. Η ΡΑ βρέθηκε να σχετίζεται με τη ΔΠΝ μέσω του θετικού επιφανειακού αντιγόνου ηπατίτιδας Β και του καπνίσματος.⁴⁸

Όπως και άλλες φλεγμονώδεις διαταραχές, η ΡΑ φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για βακτηριακές λοιμώξεις, φυματίωση, μύκητες, ευκαιριακές και ιογενείς λοιμώξεις, με όλες τις μολύνσεις να είναι συχνότερες σε πιο ενεργό και σοβαρή ΡΑ.⁴⁹

Η Φυματίωση (ΤΒ) φαίνεται να είναι αυξημένη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ανεξάρτητα από τη θεραπεία που λαμβάνουν.^{50,51} Είναι τεκμηριωμένο ότι η θεραπεία της ΡΑ με TNF-α παράγοντες αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για φυματίωση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab.^{52,53,54} Η λήψη κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνης), σε δόσεις μεγαλύτερες των 15 mg/ημέρα, συσχετίστηκε με 2,8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για ανάπτυξη φυματίωσης. Ακόμη και με λήψη χημειοπροφύλαξης για λανθάνουσα φυματίωση (ΛΦ), οι ασθενείς εξακολουθούν να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν ενεργό φυματίωση.⁵⁵

Η Οστεοπενία είναι συνέπεια της ΡΑ, που σχετίζεται με μειωμένη φυσική δραστηριότητα και θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Κατάγματα τα οποία προκύπτουν σε μεγάλο βαθμό από την οστεοπόρωση –ανάμεσα σε άλλα συνοδά νοσήματα– συμβάλλουν στην αύξηση της θνησιμότητας, των μελλοντικών νοσηλείων και της αναπηρίας. Το ποσοστό των καταγμάτων διπλασιάζεται μεταξύ των ατόμων με ΡΑ. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα της λεκάνης είναι συχνά και αποτελούν σημαντική αιτία θνησιμότητας και θνητότητας. Η ΡΑ συνδέεται επίσης με διπλασιασμό των καταγμάτων λεκάνης, σε σύγκριση με τα άτομα που δεν πάσχουν από ΡΑ.⁵⁶ Προκειμένου να αξιολογηθεί η οστεοπόρωση στα άτομα με ΡΑ πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο το αποτέλεσμα της αξιολόγησης της ενεργότητας της

νόσου όσο και η επίδραση ορισμένων φαρμάκων στα οστά, αναφορικά με τη δοσολογία (π.χ. κορτικοστεροειδή), έτσι ώστε να μειωθούν οι παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση καταγμάτων ή εμφάνισης οστεοπόρωσης, σύμφωνα με το εργαλείο υπολογισμού καταγμάτων *FRAX* (WHO Fracture Risk Assessment Tool).⁵⁷ Τα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) έχουν καλή αποτελεσματικότητα στον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου, ενώ και η χορήγηση βιολογικών παραγόντων, όπως οι TNF-α παράγοντες, φαίνεται να παρεμποδίζουν τη γενική απώλεια της οστικής πυκνότητας. Στη θεραπεία για την οστεοπόρωση δεν πρέπει να παραλείπονται το ασβέστιο και η βιταμίνη D.⁵⁸

Η κατάθλιψη συνυπάρχει ταυτόχρονα με όλα τα χρόνια νοσήματα και δεν είναι περισσότερο αυξημένη στους ρευματικούς ασθενείς. Εμφανίζεται συχνότερα στους πάσχοντες από ΡΑ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και έχει συσχετιστεί με αυξημένο πόνο, κόπωση, επιδείνωση της ποιότητας ζωής ως προς την υγεία, αυξημένα επίπεδα σωματικής αναπηρίας και αύξηση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης. Οι εκτιμήσεις ποικίλλουν ανάλογα με τον τρόπο με τον οποίο αξιολογείται η κατάθλιψη, ωστόσο η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της συντελούν στη βέλτιστη φροντίδα των ασθενών με ΡΑ.⁵⁹ Μελέτες υποστηρίζουν ότι η κατάθλιψη οδηγεί σε αυξημένη θνησιμότητα στα άτομα που πάσχουν από ΡΑ.⁶⁰

2.3 Θεραπεία της ΡΑ

Βασικός στόχος της θεραπείας είναι η ελάττωση των συμπτωμάτων και γενικότερα της ενεργότητας της νόσου στο πρώτο τρίμηνο θεραπείας. Όταν ο στόχος δεν επιτυγχάνεται, η θεραπεία τροποποιείται. Η θεραπεία της ΡΑ περιλαμβάνει τις παρακάτω κατηγορίες φαρμάκων:

- Τα μη στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).
- Τα γλυκοκορτικοειδή και κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη).
- Τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs). Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τα κλασικά τροποποιητικά της νόσου (μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, κυκλοσπορίνη, άλατα χρυσού).
- Τους βιολογικούς παράγοντες (infliximab, etanercept, adalimumab, anakinra, rituximab, abatacept).¹⁹

2.3.1 Τροποποιητικά της νόσου

Μετά τη διάγνωση της νόσου, τα φάρμακα εκλογής είναι τα γλυκοκορτικοειδή, συνδυαστικά με φάρμακο της κατηγορίας DMARDs, με πρώτη επιλογή τη μεθοτρεξάτη. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκτιμάται 3-6 μήνες μετά, ενώ, σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη, γίνεται αντικατάσταση με άλλο φάρμακο της ίδιας κατηγορίας. Μια άλλη επιλογή είναι οι βιολογικοί παράγοντες, ιδιαίτερα σε αποτυχία του θεραπευτικού στόχου με DMARDs, σε ενεργό νόσο ή σε ύπαρξη δυσμενών προγνωστικών παραγόντων (ρευματοειδής παράγοντας, προσβολή μεγάλων αρθρώσεων, παραμόρφωση άκρων σε απλή ακτινογραφία κ.ά.). Η συνύπαρξη άλλων νοσηρών καταστάσεων πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στην επιλογή του βιολογικού παράγοντα, καθώς και η διερεύνηση για την ύπαρξη νεοπλασίας, σύμφωνα με την Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία.⁶¹

Για την κατηγορία DMARDs, η δοσολογία και οι παρενέργειες κάθε φαρμάκου αναφέρονται παρακάτω:

Μεθοτρεξάτη (Methotrexate®), Emthexate®, Metogect®). Χορηγούνται 7,5-25/mg/εβδομάδα σε δύο δόσεις ανά 12ωρο, per os, υποδόρια. Ενδέχεται να προκληθεί, ναυτία, έμετος, γαστρεντερικές διαταραχές, κόπωση, στοματίτιδα, τερατογένεση, καταστολή του μυελού των οστών, ηπατοτοξικότητα, αναιμία, ίνωση ήπατος ή και ηπατίτιδα, πνευμονίτιδα.⁶²

Λεφλουνομίδη (Arava®). Χορηγούνται 10-12mg/ημέρα per os. Μπορεί να προκαλέσει πονοκέφαλο, ζάλη, γαστρεντερικά ενοχλήματα, διάρροια, ναυτία και έμετο, λευκοπενία, απώλεια βάρους, ηπατοτοξικότητα, υπέρταση, καταστολή του μυελού των οστών και τερατογένεση.⁶³

Υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil®) 200. Χορηγούνται 400 mg/ημέρα. Γενικά είναι καλά ανεκτό φάρμακο, ωστόσο μπορεί να προκαλέσει αμφιβληστροειδοπάθεια, υπέρχρωση δέρματος, γαστρεντερικά ενοχλήματα και κεφαλαλγία, ενώ σε άτομα με έλλειψη του ενζύμου G6PD μπορεί να προκαλέσει αναιμία.⁶⁴

Σουλφασαλαζίνη (Salopyrine®). Χορηγούνται 2-3 g/ημέρα, σε τέσσερις δόσεις ανά 8ωρο. Μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικά ενοχλήματα (ναυτία, απώλεια όρεξης, διάρροια), πονοκέφαλο, ημικρανία, ηπατίτιδα, εξάνθημα, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία, μείωση σπερματογένεσης και ANA.¹⁹

Κυκλοσπορίνη-A (Neoral Sandimmune®). Χορηγούνται 2,5-5 mg/ημέρα, σε δύο δόσεις ανά 12ωρο. Πιθανές ανεπιθύμητες παρενέργειες είναι η υπερτροφία των

ούλων, η υπέρταση, η νεφρική ανεπάρκεια, τα γαστρεντερικά ενοχλήματα, η υπερκαλιαιμία και η υπερτρίχωση.⁶⁵

Ενέσιμος χρυσός (μέσω ΕΦΕΤ). Δίνονται 10 mg, 25 mg και μετά 50 mg/εβδομάδα. Μπορεί να προκληθούν αιματολογικές ή νεφρικές διαταραχές (νεφρωσικό σύνδρομο), καταστολή μυελού των οστών, δερματίτιδα, ηπατοτοξικότητα και οξεία πνευμονίτιδα.⁶⁶

2.3.2 Βιολογικοί Παράγοντες

Οι βιολογικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία της ΡΑ με μεγάλη αποτελεσματικότητα. Η έναρξη θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες ενδείκνυται σε εγκατεστημένη ενεργό ΡΑ, σε αποτυχία της θεραπείας με DMARDs, καθώς και σε παρουσία δύο από τους πέντε προγνωστικούς επιβαρυντικούς παράγοντες της νόσου.^{67,68}

Μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο συνδυασμός βιολογικών παραγόντων και τροποποιητικών της νόσου –κυρίως με τη μεθοτρεξάτη– έχουν πολύ καλά αποτελέσματα σε κλινικό επίπεδο και επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου (βελτίωση της φυσικής λειτουργίας, επιβράδυνση των αλλοιώσεων στις αρθρώσεις στον ακτινολογικό έλεγχο).^{69,70}

Η χορήγηση των βιολογικών παραγόντων, ιδιαίτερα του infliximab, έχει συνδεθεί με μια σειρά από επιπλοκές, οι οποίες είναι γνωστές στην επιστημονική κοινότητα και κυρίως στον ειδικό γιατρό που διαχειρίζεται τη θεραπεία της ΡΑ, αλλά και των άλλων ρευματολογικών νοσημάτων. Οι TNF-α παράγοντες αντενδείκνυται σε ενεργό λοίμωξη ηπατίτιδας Β, σκλήρυνση κατά πλάκας, καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III και IV, καθώς και σε νεοπλασίες. Επιπλέον, αντενδείκνυται η ανοσοποίηση με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς. Οι παρενέργειες από τη χορήγηση των βιολογικών παραγόντων μπορεί να προκαλέσουν:

- Εμφάνιση νέων βακτηριακών λοιμώξεων (αφορά δερματικές λοιμώξεις σε διάστημα 6-12 μηνών από την έναρξη της θεραπείας)
- Αναζωπύρωση χρόνιων λοιμώξεων (φυματίωση, HBV, HCV)
- Νεοπλασματικές παθήσεις (λεμφώματα και συμπαγείς όγκους, εξαιρουμένου τον καρκίνου του δέρματος)
- Απομυελινωτικές παθήσεις (δεν χορηγούνται anti-TNF-α σε τέτοια περίπτωση)

- Καρδιακή ανεπάρκεια (σπάνια μπορεί να εμφανιστεί σε χορήγηση σε νέους ασθενείς, ενώ αντενδείκνυται σε ασθενείς με προχωρημένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια).
- Εμφάνιση αυτοαντισωμάτων-αυτοάνοσων νόσων
- Μετεγχειρητικές επιπλοκές (παρατηρήθηκε μικρή αύξηση επιπλοκών σε ασθενείς με PA που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδικές επεμβάσεις και λάμβαναν anti-TNF-α παράγοντες, σε σχέση με αυτούς που διέκοψαν την αγωγή πριν από τη χειρουργική επέμβαση.⁷¹

Οι βιολογικοί παράγοντες που χορηγούνται στη θεραπεία της PA είναι:

Infliximab chimeric MoAb (Remicade®) Πρόκειται για χιμαϊρικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα. Χορηγείται ενδοφλέβια, με δοσολογία 3 mg/Kg, την 0, 2η, 6η και μετά κάθε 8η εβδομάδα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Remicade ενδέχεται να είναι επιρρεπείς σε ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις – συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης–, επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β (HBV), νεοπλάσματα καλοήθη και κακοήθη, διαταραχές του αναπνευστικού, του αιμοποιητικού, του λεμφικού, του ανοσοποιητικού κ.ά., κατάθλιψη.⁷²

Etanercept sTNFR-II (Enbrel®). Είναι ο πρώτος αντι-TNFα παράγοντας που εγκρίθηκε για τη θεραπεία της PA. Χορηγείται σε δόση 50 mg/εβδομάδα και μπορεί να προκαλέσει ευκαιριακές λοιμώξεις (φυματίωση, ιστοπλάσμωση, πνευμονία),⁷³ αλλεργικές αντιδράσεις, αντιδράσεις στο σημείο ενέσεως, ανάπτυξη ауατοαντισωμάτων και ερυθρηματώδη λύκο.⁷⁴

Adalimumab human MoAb (Humira®). Είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα. Χορηγούνται 40 mg/2η εβδομάδα υποδόρια. Στις πιθανές ανεπιθύμητες παρενέργειες περιλαμβάνονται τοπικές αντιδράσεις στο σημείο ενέσεως, ευκαιριακές (φυματίωση) και βακτηριακές λοιμώξεις, επανενεργοποίηση HBV, νευρολογικές διαταραχές, αλλεργικές αντιδράσεις, ανοσοκαταστολή, νεοπλασίες και αιματολογικές αντιδράσεις (λευκοπενία).^{75,76}

Anakinra IL1RA (Kineret®). Πρόκειται για ανταγωνιστή της ανθρώπινης ιντερλευκίνης I (Anti-IL). Χορηγείται σε δόση 100 mg/ημέρα υποδόρια. Μπορεί να προκαλέσει αιματολογικές διαταραχές (ουδετεροπενία), αύξηση ηπατικών ενζύμων, λοιμώξεις και παρασιτικές λοιμώξεις, διαταραχές του νευρικού συστήματος και αντίδραση στο σημείο ενέσεως.^{77,78,79}

Rituximab anti-CD20 chimeric MoAb (Mab thera®). Είναι χμιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα. Η συνήθης δοσολογία είναι 1g ενδοφλεβίως την 0 ημέρα και μια δεύτερη έγχυση 15 ημέρες μετά την πρώτη, ενώ μπορεί να γίνει ακόμα μία χορήγηση σε 6 μήνες, εάν η ενεργότητα της νόσου δεν έχει υποχωρήσει. Μπορεί να προκληθούν αντιδράσεις κατά την έγχυση (έξαψη, δύσπνοια ή βρογχόσπασμος, υπέρταση), δερματολογικές επιπλοκές, λοιμώξεις και επανενεργοποίηση παλαιών λοιμώξεων, καθώς και νευρολογικές, αιματολογικές, αναπνευστικές, γαστρεντερικές και καρδιαγγειακές διαταραχές.⁸⁰

Abatacept CTLA4-Ig (Orencia®). Είναι αναστολέας ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 10 mg/Kg την 0, 15η και 30ή ημέρα και μετά ανά 4 εβδομάδες. Προκαλεί σοβαρές λοιμώξεις, καρκίνο του δέρματος, διαταραχές του αιμοποιητικού (λευκοπενία), κεφαλαλγία, ζάλη, υπέρταση, κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία κ.ά.⁸¹

Για την αποφυγή των παρενεργειών που ενδέχεται να προκληθούν από τη χορήγηση των βιολογικών παραγόντων, η Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία (ΕΡΕ) ακολουθεί τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τον προληπτικό έλεγχο του ατόμου με ΡΑ πριν από την έναρξη θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες. Ο έλεγχος περιλαμβάνει:

- Λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού
- Ακτινογραφία θώρακος ή και αξονική τομογραφία
- Διενέργεια Mantoux
- Αιματολογικό έλεγχο αναφοράς (γενική αίματος και βιοχημικό έλεγχο)
- Έλεγχο για HBsAg/Anti-HBc/Anti-HBs και Anti-HCV
- Test κύησης (σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας)
- Αποκλεισμό καρδιακής ανεπάρκειας (με αντικειμενική εξέταση και ECHO-καρδιάς).^{71,82,83}

Κεφάλαιο 3

Σπονδυλοαρθρίτιδες (ΣΠΑ) – Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)

Οι σπονδυλοαρθρίτιδες (ΣΠΑ) είναι είδος αρθρίτιδων που επηρεάζουν τα οστά και τη σπονδυλική στήλη. Αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από κοινά κλινικά, γενετικά και ανοσολογικά γνωρίσματα.

Η αγκυλωτική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) είναι μια μορφή αρθρίτιδας που επηρεάζει τις αρθρώσεις της σπονδυλικής στήλης. Η ονομασία της προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «αγκύλωση» (δηλαδή κύρτωση –από το ρήμα «αγκυλώ» στην αρχαία και «αγκυλώνω» στη νέα ελληνική γλώσσα, που σημαίνει *κάνω κάτι κυρτό*–) και «σπονδυλίτιδα», που είναι σύνθετη και αποτελείται από τη λέξη «σπόνδυλος» και την κατάληξη *-ίτις* ή *-ίτιδα*. Η κατάληξη αυτή, στην ιατρική ορολογία, δηλώνει φλεγμονή, όταν προστίθεται στο όργανο που πάσχει. Με τη λέξη *σπονδυλίτιδα*, επομένως, περιγράφεται τόσο η φλεγμονή όσο και η παραμόρφωση του σπονδύλου. Η κατάσταση που οφείλεται σε ρευματική φλεγμονή των οστών της σπονδυλικής στήλης ονομάζεται «σπονδυλοαρθρίτιδα». Η ΑΣ συχνά περιλαμβάνει φλεγμονή των ιερολαγόνιων οστών, στο σημείο όπου η σπονδυλική στήλη ενώνεται με την πύελο.⁸⁴

Τα κλινικά γνωρίσματα της ομάδας περιλαμβάνουν:

- Φλεγμονώδη αρθρίτιδα (ιερολαγονίτιδα-σπονδυλίτιδα)
- Ολιγοαρθρίτιδα, γενικά, με ασύμμετρη προσβολή
- Ενθεσίτιδα (φλεγμονή των ενθέσεων, δηλαδή των θέσεων πρόσφυσης των μυών στα οστά)
- Οικογενή προδιάθεση
- Εξωαρθρικές εκδηλώσεις, με προσβολή κυρίως των οφθαλμών, του δέρματος και της ουροποιητικού οδού.⁸⁵

Στην ομάδα των ΣΠΑ ανήκουν η αγκυλωτική σπονδυλίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα, η αντιδραστική αρθρίτιδα και η αρθρίτιδα που σχετίζεται με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα). Τα χαρακτηριστικά των ΣΠΑ, αναφορικά με τη συμπτωματολογία, περιλαμβάνουν:

- πρωινή οσφυϊκή δυσκαμψία > 30 λεπτά,
- βελτίωση της οσφυαλγίας με την άσκηση και όχι με την ανάπαυση,

- αφύπνιση λόγω άλγους στο δεύτερο μισό της νύχτας,
- εναλλασσόμενο άλγος γλουτών και
- φλεγμονώδη οσφυαλγία.

Εάν συνυπάρχουν περισσότερα από δύο κριτήρια, η ευαισθησία είναι 0,70 και η ειδικότητα 0,81.

Τα κριτήρια ταξινόμησης των ΣπΑ, σύμφωνα με την ευρωπαϊκή μελέτη ΣπΑ, είναι η φλεγμονώδης οσφυαλγία ή ασύμμετρη αρθρίτιδα και ένα από τα παρακάτω:

- Εναλλασσόμενο άλγος γλουτών
- Ιερολαγονίτιδα
- Ενθεσίτιδα
- Οικογενειακό ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή ψωρίασης
- Ουρηθρίτιδα ή τραχηλίτιδα ή οξεία διάρροια για μικρό χρονικό διάστημα πριν από την εμφάνιση της νόσου.^{86,87}

Για τη μέτρηση και αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου στην ΑΣ χρησιμοποιείται ο δείκτης BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Ο δείκτης αυτός συμπληρώνεται από τον ίδιο τον ασθενή και αποτελείται από μια κλίμακα από το 0 έως το 10, η οποία χρησιμοποιείται για να απαντήσει σε έξι ερωτήσεις που αφορούν τα πέντε κυριότερα συμπτώματα της ΑΣ, τα οποία είναι:

- Κούραση/ καταβολή
- Πόνος στη σπονδυλική στήλη
- Πόνος στις αρθρώσεις / πρήξιμο
- Τοπική δυσφορία ή ευαισθησία (ενθεσίτιδα ή φλεγμονή των τενόντων και των συνδέσμων)
- Σοβαρή πρωινή δυσκαμψία
- Διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας.

Το μηδέν (0) σημαίνει ότι δεν υπάρχει πρόβλημα και το δέκα (10) περιγράφει τη χειρότερη κατάσταση σε καθεμιά από τις ερωτήσεις. Το αποτέλεσμα των απαντήσεων αθροίζεται και διαιρείται με το πέντε (οι δύο τελευταίες ερωτήσεις θεωρούνται μία), προκειμένου να οριστεί ο δείκτης.⁸⁸

3.1 Παθογένεση

Η ευπάθεια στη ΣπΑ σαφώς οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες, με πολύ καλά τεκμηριωμένη οικογενή συγκέντρωση και βαθμό συμφωνίας σε μονοζυγωτικούς διδύμους πάνω από 63%. Εργαστηριακά, ο ρευματοειδής παράγοντας δεν ανιχνεύεται αντίθετα, ανευρίσκεται ένα ιστικό αντιγόνο, γνωστό ως HLA-B27, το οποίο ανιχνεύεται μόνο στο 7% του γενικού πληθυσμού, αλλά απαντάται στο 93% των ασθενών με ΣπΑ.⁸⁹

Ο ακριβής μηχανισμός της επίδρασης του HLA-B27 στην εμφάνιση της ασθένειας δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί. Επιπλέον, είναι άγνωστο γιατί το HLA-B27 γονίδιο επιτίθεται σε ορισμένα συστήματα ή όργανα (π.χ. τη σπονδυλική στήλη, το έντερο, τον οφθαλμό), και όχι σε άλλα.

Το γονίδιο HLA-B27 είναι μια πολυμορφική μορφή του μορίου HLA-B, το οποίο, στα άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής, απαντάται σε πάνω από το 95% των ασθενών με ΑΣ, στο 70% των ασθενών με αντιδραστική αρθρίτιδα, στο 60% των ασθενών με ψωριασική σπονδυλίτιδα, στο 25% των ασθενών με περιφερική ψωριασική αρθρίτιδα (αν και δεν υπάρχει συσχέτιση με την ψωρίαση), στο 70% των ασθενών με σπονδυλίτιδα που συνδέεται με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (αλλά δεν υπάρχει συσχέτιση με την ασθένεια του φλεγμονώδους εντέρου) και στο 50% των ασθενών με οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα που συμβαίνει χωρίς άλλα συμπτώματα ΣπΑ. Καμιά συσχέτιση του HLA-B27 δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με σπονδυλοαρθρίτιδα στην Αφρική.

Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περισσότεροι από 25 μοριακοί υπο-τύποι του HLA-B27. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενοι είναι οι HLA-B*2705, B*2702, B*2704 και B*2707, οι οποίοι συνδέονται σαφώς με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣπΑ. Μελέτες οικογενειών έχουν δείξει ότι το γονίδιο HLA-B27 συμβάλλει περίπου κατά 37% στον συνολικό γενετικό κίνδυνο εμφάνισης ΣπΑ. Επιπλέον, το αντιγόνο των ανθρώπινων λευκοκυττάρων B60 έχει ενοχοποιηθεί για τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΣ στην Ευρώπη και την Ταϊβάν, σε ασθενείς που μπορεί να έχουν θετικό ή αρνητικό το HLA-B27 γονίδιο. Η συνολική επίδραση του MHC, ωστόσο, είναι περίπου 50%. Άλλα γονίδια του συστήματος MHC που εμπλέκονται στην εμφάνιση της ΑΣ, εκτός του B-27, συμπεριλαμβάνουν τα HLA-DRB1.⁹⁰

3.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η ΑΣ οδηγεί σε μειωμένη κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης, που, μαζί με τον πόνο, τη δυσκαμψία και την κούραση, μειώνουν την ικανότητα των ασθενών να εκτελούν τις καθημερινές δραστηριότητές τους και ενδέχεται να επηρεάζουν σοβαρά την ποιότητα ζωής τους.⁹¹

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό της ΑΣ ανά την υφήλιο. Εμφανίζεται συχνότερα στην Ευρώπη (23,8/10.000 κατά μέσο όρο) και την Ασία (16,7/10.000) απ' ό,τι στη Λατινική Αμερική (10,2/10.000). Μεμονωμένες μελέτες από τη Βόρεια Αμερική και την Αφρική αναφέρουν ότι ο επιπολασμός είναι 31,9 και 7,4/10.000, αντίστοιχα. Επιπλέον, ο εκτιμώμενος αριθμός νέων περιπτώσεων ΑΣ κυμαίνεται από 1,30 έως 1,56 εκατομμύρια στην Ευρώπη και 4,63-4,98 εκατομμύρια στην Ασία. Η μέση αναλογία κατά φύλο βρίσκεται στο 3,4:1 (άνδρες : γυναίκες).⁹²

Τον Δεκέμβριο του 2009, καταγράφηκαν από το Εθνικό Μητρώο Ασθενών της Σουηδίας συνολικά 11.030 περιπτώσεις με διάγνωση ΑΣ στις ηλικίες από 16 έως 64 ετών, με επιπολασμό 0,18% το συγκεκριμένο έτος. Ο επιπολασμός ήταν υψηλότερος στη βόρεια Σουηδία και παρατηρήθηκε σε άτομα με υψηλό μορφωτικό επίπεδο. Οι άνδρες εμφάνιζαν σε μεγαλύτερη συχνότητα ΑΣ (0,23% έναντι 0,14%) και πρόσθια ραγοειδίτιδα (25,5% έναντι 20,0%), ενώ είχαν και περισσότερες πιθανότητες (15,6% έναντι 11,8%) να λάβουν εντός του έτους TNF-α παράγοντες σε σχέση με τις γυναίκες. Οι γυναίκες είχαν περισσότερες πιθανότητες από τους άνδρες να εμφανίσουν περιφερική αρθρίτιδα (21,7% έναντι 15,3%), ψωρίαση (8,0% έναντι 6,9%) και να λάβουν εντός του έτους θεραπεία με κορτικοστεροειδή (14,0% έναντι 10,4%).⁹³

Σε μελέτη που έγινε από τον De Angelis και συν.,⁹⁴ στην κεντρική Ιταλία, με τη συμμετοχή 2.155 ενηλίκων, βρέθηκαν 23 περιπτώσεις ΣπΑ, με επιπολασμό 1,06%. Σε ανάλογη μελέτη που διεξήχθη μέσω τηλεφώνου στη Σερβία (Βελιγράδι), με τη συμμετοχή 4.340 ενηλίκων, ο επιπολασμός της ΣπΑ ήταν 0,34%.⁹⁵

Στη Γαλλία, το 2001, πραγματοποιήθηκε μελέτη σε επτά περιοχές με τη συμμετοχή 110 εκπαιδευμένων συνεντευξιαστών και 23 ρευματολόγων, οι οποίοι συνέβαλλαν στη διάγνωση της νόσου. Ο βαθμός συμμετοχής των νοικοκυριών στη μελέτη κυμάνθηκε από 55,1 έως 69,9%. Επιβεβαιώθηκαν 29 περιπτώσεις ΣπΑ (11 άνδρες και 18 γυναίκες), με μέση ηλικία τα 47 έτη. Ο συνολικός προτυπωμένος επιπολασμός κατά ηλικία και φύλο ήταν 0,30%, ενώ ο επιπολασμός για τη ΣπΑ ήταν 0,08%.⁹⁶

Στην Κεντρική Ελλάδα (Νομός Μαγνησίας) πραγματοποιήθηκε προοπτική μελέτη με αποστολή ερωτηματολογίου, το οποίο συνοδευόταν από βεβαίωση για τη διεξαγωγή εργαστηριακών εξετάσεων σε αυτούς που θα απαντούσαν θετικά ότι έπασχαν από κάποιο αυτοάνοσο νόσημα. Τετρακόσια είκοσι (420) άτομα (24,6%) ανέφεραν ένα ρευματικό νόσημα και κλήθηκαν για επιβεβαίωση της διάγνωσης. Όλες οι περιπτώσεις που εξετάστηκαν για αυτοάνοσο επιβεβαιώθηκαν. Ανάμεσα σε άλλα ρευματικά νοσήματα, πέντε άτομα είχαν ΣπΑ (μία γυναίκα, 4 άνδρες), με μέση ηλικία τα 43 έτη και επιπολασμό 0,29%.²⁸ Στην πληθυσμιακή μελέτη των Τρόντζα και συν.,⁹⁷ που πραγματοποιήθηκε σε 14.233 νοικοκυριά της Ελλάδας με στόχο τον προσδιορισμό του επιπολασμού, της κλινικής εικόνας και της διαχείρισης των οροαρνητικών ΣπΑ στον γενικό πληθυσμό των ενηλίκων της χώρας, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της ΑΣ και της ΨΑ ήταν 0,24% και 0,17%, αντίστοιχα. Ο επιπολασμός της ΣπΑ, προσαρμοσμένος κατά ηλικία και φύλο, ήταν 0,49%, με αναλογία ανδρών-γυναικών 5,5:1. Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός αυξάνεται μέχρι την ηλικιακή ομάδα των 59 έως 68 ετών και στη συνέχεια μειώνεται.

Τα συχνότερα προβλήματα που εμφανίζονται στους ασθενείς με ΣπΑ είναι οι οστικές επιπλοκές –με τη μορφή διαβρώσεων και συνδεσμοφύτων– η γενικευμένη οστεοπόρωση και τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης.⁹⁸ Σε έρευνα συστηματικής ανασκόπησης που έγινε στην Πορτογαλία, με σκοπό την περιγραφή της συχνότητας των ρευματικών νοσημάτων, βρέθηκε ότι, ανάμεσα σε άλλα ρευματικά νοσήματα, ο επιπολασμός της οστεοαρθρίτιδας ήταν 11,1% για το γόνατο και 5,5% για το ισχίο. Αναφορικά με τον πόνο στην πλάτη, η περίοδος επιπολασμού κυμαινόταν από 12,3% έως 51,3% στους ενήλικες. Η ετήσια επίπτωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων ήταν από 93,3 έως 481 στις γυναίκες και από 31,9 έως 154 στους άνδρες, ενώ ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης κυμάνθηκε από 11,0% έως 15,4% στις γυναίκες και από 1,1% έως 16,8%⁹⁹ στους άνδρες.

Επιπλέον, σε άλλη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στην Ολλανδία από τον Αύγουστο του 2004 έως τον Αύγουστο 2012, παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος ήταν αυξημένος στους ασθενείς με ΑΣ, ενώ αυξημένα ήταν και τα ποσοστά καπνίσματος και υπέρτασης στους εν λόγω ασθενείς, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή διαχείριση του καρδιαγγειακού κινδύνου θα μπορούσε να μειώσει τα ποσοστά θνησιμότητας και θνητότητας εξαιτίας της νόσου.¹⁰⁰ Σε συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση έρευνας παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε στις

ΗΠΑ μελετήθηκε ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ΑΣ και αποδείχθηκε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ φλεγμονώδους νοσήματος και στεφανιαίας νόσου, με 1,41 φορές αυξημένο κίνδυνο σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που δεν έπασχαν από ΑΣ. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος αποδίδεται στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, ιδιαίτερα το μεταβολικό σύνδρομο και τη δυσλιπιδαιμία, που είναι πιο διαδεδομένες σε ασθενείς με ΑΣ σε σύγκριση με υγιή άτομα, καθώς και στη χρήση των Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΑΣΑΦ), τα οποία ενδέχεται να αποτελούν άλλη μια αιτία που συμβάλλει στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.¹⁰¹

Σε συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση, η Mathieu και συν.,¹⁰² αξιολόγησαν την επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΜΙ) ή των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, καθώς και το καρδιαγγειακό προφίλ κινδύνου σε ασθενείς με ΑΣ. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης κατέδειξαν ότι σε ασθενείς με ΑΣ διαπιστώθηκε υψηλότερος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε σχέση με τους μάρτυρες. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ΑΣ παρουσίαζαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ολικής χοληστερόλης και HDL.

Η θνησιμότητα είναι αυξημένη στους ασθενείς με ΑΣ, με συχνότερη αιτία θανάτου την καρδιαγγειακή νόσο. Ειδικότερα, το προτυπωμένο πηλίκο θνησιμότητας (SMR) ήταν αυξημένο στους άνδρες ασθενείς, συγκρινόμενο με αυτό των γυναικών, ενώ τα νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος αποτελούσαν την πιο συχνή αιτία θανάτου, ακολουθούμενη από κακοήθειες και λοιμώδη νοσήματα.¹⁰³ Στην έρευνα της S. Exarchou και συν.,¹⁰⁴ μελετήθηκε η θνησιμότητα και οι προγνωστικοί παράγοντες θνησιμότητας στους ασθενείς με ΑΣ έναντι του γενικού πληθυσμού. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η θνησιμότητα ήταν αυξημένη τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες ασθενείς με ΑΣ, ενώ οι παράγοντες θνησιμότητας ήταν η κοινωνικοοικονομική κατάσταση (χαμηλό μορφωτικό επίπεδο), η συν-νοσηρότητα (διαβήτης, καρδιαγγειακά νοσήματα, κακοήθειες) και η χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου.

3.3 Η θεραπεία της ΑΣ

Η θεραπεία της ΑΣ περιλαμβάνει τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΑΣΑΦ) και αντι-TNF παραγόντων. Τα τροποποιητικά της νόσου (DMARDs) δεν έχουν δράση στην ΑΣ,^{105, 106} γι' αυτό και δεν χορηγούνται στην

προσβολή του αξονικού σκελετού, με εξαίρεση τη σουλφασαλαζίνη, που μπορεί να χορηγηθεί στην περιφερική αρθρίτιδα. Επίσης, μπορεί να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή ή και απλά αναλγητικά.⁸⁶

3.3.1 Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΑΣΑΦ)

Τα ΜΑΣΑΦ προτείνονται ως πρώτη επιλογή σε ασθενείς με άλγος, δυσκαμψία και προσβολή του αξονικού σκελετού. Η επαρκής θεραπευτική δοκιμή αφορά θεραπεία τριών ή περισσότερων μηνών με τις συνιστώμενες δόσεις, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη χορήγησης και θεραπείας για τόσο μεγάλο διάστημα, δυσανεξία, τοξικότητα ή γενικότερη αντένδειξη χορήγησης. Ο θεράπων γιατρός πρέπει να λάβει υπόψη του τους πιθανούς κινδύνους για το καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό και νεφρικό σύστημα από τη μακροχρόνια χορήγηση ΜΑΣΑΦ.¹⁰⁷

3.3.2 Βιολογικοί Παράγοντες

Οι αντί-TNFα παράγοντες χορηγούνται σε ενεργό νόσο για διάστημα ≥ 4 εβδομάδων. (Ο δείκτης BASDAI να είναι ≥ 4 , σε κλίμακα 0-10.). Σύμφωνα με τις συστάσεις της Γαλλικής Ρευματολογικής Εταιρείας, για τη χορήγηση των TNF-α παραγόντων πρέπει να πληρούνται τέσσερις προϋποθέσεις μεταξύ των οποίων η διάγνωση της ΑΣ σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης, η ενεργότητα της νόσου για πάνω από ένα μήνα σύμφωνα με το δείκτη BASDAI, η αποτυχία θεραπείας με τουλάχιστον τρία ΜΑΣΑΦ ή DMARDs όπου προβλέπεται και ενδείξεις για χορήγηση TNF-α παραγόντων.¹⁰⁸

Από τους αντι-TNF παράγοντες, το adalimumab (ADA), το etanercept (ETA) το infliximab (INF) και η γκολιμουμάμπη (golimumab) έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της ΑΣ με πολύ καλά αποτελέσματα.¹⁰⁹

Το *infliximab* είναι ένα χμιαϊκό, μονοκλωνικό, αντίσωμα TNF-α. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 5 mg/kg. Η έγχυση επαναλαμβάνεται σε 2 εβδομάδες, σε 4 εβδομάδες και σε 8 εβδομάδες.

Το *etanercept* είναι μια διμερής πρωτεΐνη σύντηξης του υποδοχέα TNF, που συνδέεται με το τμήμα Fc της ανθρώπινης IgG1 και δρα ως διαλυτός υποδοχέας του TNF. Χορηγείται υποδορίως σε δόσεις 25mg δύο φορές την εβδομάδα ή 50mg μία φορά την εβδομάδα.

Το *adalimumab* είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α. Χορηγείται με υποδόρια ένεση 40mg κάθε δεύτερη εβδομάδα.¹¹⁰

Σε προοπτική έρευνα που πραγματοποιήθηκε για να μελετηθεί η επίδραση των TNFα παραγόντων στην προοδευτική βλάβη της σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ), φάνηκε ότι η θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες μειώνει την ακτινολογική εξέλιξη του νοσήματος, σε συνδυασμό με την αύξηση της διάρκειας παρακολούθησης του ατόμου.¹¹¹ Σε πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη ανασκόπησης, προκειμένου να αξιολογηθούν τα οφέλη και οι επιβλαβείς συνέπειες των adalimumab, etanercept, golimumab και infliximab σε άτομα με ΑΣ, βρέθηκε ότι οι TNF-α παράγοντες βελτιώνουν τα κλινικά συμπτώματα της συγκεκριμένης νόσου.^{112,113}

Η ευρεία χορήγηση των TNF παραγόντων στην θεραπεία της ΑΣ, καθώς και άλλων ρευματικών νοσημάτων, αφενός έχει επιφέρει πολύ καλά αποτελέσματα τόσο στην επιβράδυνση της βλάβης στις αρθρώσεις όσο και στην ελαχιστοποίηση της δομικής βλάβης των αρθρώσεων και της αναπηρίας και, αφετέρου, προσφέρει καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο, οι TNF-α παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για σοβαρές λοιμώξεις (βακτήρια, ιούς, μυκητιάσεις, παράσιτα) και φυματίωση, ιδιαίτερα σε χώρες όπου ενδημεί η νόσος. Οι καταστάσεις αυτές σχετίζονται με την έκθεση του ασθενή σε πάνω από έναν TNF-α παράγοντα, τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και τον συνδυασμό ενός TNF-α παράγοντα με κορτικοστεροειδή.^{114, 115, 116, 117, 118}

Κεφάλαιο 4

Ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι ένα χρόνια αυτοάνοσο νόσημα στο οποίο εμπλέκεται ορατά το δέρμα. Παρουσιάζει σύνθετη παθοφυσιολογία και ισχυρό γενετικό υπόβαθρο.

Ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης χωρίζεται σε δύο τύπους:

- Τύπος I: προσβάλλει συχνότερα νεαρές ηλικίες (16-22 ετών), υπάρχει θετική συσχέτιση με οικογενειακό ιστορικό και η εκδήλωση της νόσου είναι σοβαρή.
- Τύπος II: προσβάλλει άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, (50-60 ετών), δεν υπάρχει κληρονομική επιβάρυνση και η πορεία της νόσου είναι ηπιότερη.

Ανάλογα με την κλινική εικόνα, η ψωρίαση διακρίνεται στους παρακάτω τύπους:

- Ψωρίαση κατά πλάκας. Αποτελεί τη συνηθέστερη μορφή της νόσου (80%). Χαρακτηρίζεται από πλάκες που δεν είναι ιδιαίτερα κνησμώδεις και αποτελούνται από παχιά, αργυρόχρωα λέπια. Οι περιοχές που προσβάλλονται συχνότερα είναι οι αγκώνες, τα γόνατα ή/και το κεφάλι.
- Σταγονοειδής ψωρίαση. Είναι η πιο σπάνια μορφή ψωρίασης (< 10%). Εμφανίζεται συνήθως σε παιδιά ή νεαρούς ενήλικες. Έχει πολύ καλή πρόγνωση και υποχωρεί σύντομα (σε λίγους μήνες) με τοπική θεραπεία.
- Ψωριασική ονυχία. Εμφανίζεται παράλληλα με ψωρίαση δέρματος στο 25-50% των ασθενών και σχετίζεται με την ψωριασική αρθρίτιδα. Εμφανίζεται σε ηλικίες άνω των 40 ετών και συνοδεύεται από δυστροφία και αλλαγές στο χρώμα των νυχιών. Συνήθως προσβάλλονται περισσότερα από ένα νύχια.
- Ανάστροφη ψωρίαση. Προσβάλλει πτυχές του σώματος –όπως μηροβουβονικές, μασχालιαίες, οπισθονωτιαία– και είναι συχνότερη σε μεγαλύτερες ηλικίες.
- Ψωρίαση των γεννητικών οργάνων. Προσβάλλει τα γεννητικά όργανα και των δύο φύλων.
- Φλυκταινώδης ψωρίαση. Διακρίνεται σε εντοπισμένη και γενικευμένη μορφή και χαρακτηρίζεται από έπαρμα με πύον στο δέρμα. Στην εντοπισμένη μορφή προσβάλλονται οι παλάμες και τα πέλματα, ενώ στη γενικευμένη σχεδόν όλο

το σώμα, οπότε μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή του ατόμου που πάσχει.

- Ερυθροδερμική ψωρίαση. Αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή ψωρίασης. Χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα σε όλο το δέρμα, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν και άλλα συμπτώματα, όπως πυρετός και κακουχία.^{119,120}

Οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τη βαρύτητα της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή είναι το BSA (Body Surface Area), το PASI (Psoriasis Area and Severity Index) και το PGA (Physician Global Assessment).

Το BSA περιγράφει τη βαρύτητα της νόσου, ανάλογα με την επιφάνεια που καταλαμβάνουν οι ψωριασικές πλάκες. Κάτω του 3% θεωρείται ήπιας μορφής ψωρίαση, ενώ, αν έχει επηρεαστεί άνω του 10% της επιφάνειας του σώματος θεωρείται σοβαρή μορφή. Επιπλέον, συνεκτιμάται η ερυθρότητα, το πάχος και η απολέπιση του δέρματος. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η παλάμη του χεριού υπολογίζεται ως το 1% της επιφάνειας του σώματος.

Σύμφωνα με το σύστημα PASI, το σώμα χωρίζεται σε τέσσερις περιοχές: το κεφάλι, τα άνω άκρα, τον θώρακα μαζί με τα γεννητικά όργανα και τα κάτω άκρα. Καθεμιά από τις περιοχές αυτές αξιολογείται χωριστά, προκειμένου να υπολογιστεί η σοβαρότητα του νοσήματος.¹²¹ Η αξιολόγηση έχει ως εξής:

- κεφάλι : 10%
- άνω άκρα : 20%
- κορμός : 30%
- κάτω άκρα: 40%.

Σε καθεμιά από τις πάσχουσες περιοχές αξιολογείται επίσης το ερύθημα, η διήθηση και η απολέπιση, με βαθμολογία από το μηδέν (0) έως το τέσσερα (4). Ο συνδυασμός των τριών αυτών παραμέτρων χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου.¹²²

Το PGA αξιολογεί το ερύθημα και τη διήθηση μέσω μιας πεντάβαθμης κλίμακας από το μηδέν (0) έως το τέσσερα (4). Το μηδέν (0) υποδηλώνει κανένα σύμπτωμα, ενώ το τέσσερα (4) υποδηλώνει σοβαρά ή έντονα συμπτώματα.

4.1 Παθογένεση

Ο ρόλος τον οποίο διαδραματίζουν οι γενετικοί παράγοντες αναφορικά με την εμφάνιση της νόσου είναι αδιαμφισβήτητος. Παλαιότερες και νεότερες μελέτες αναφέρουν ότι η κληρονομικότητα είναι υψηλότερη σε μονοζυγωτικούς διδύμους (35-72%) σε σχέση με διζυγωτικούς (12-30%).

Η γενετική βάση της ψωρίασης προϋποθέτει μια περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ υπερπλαστικών επιδερμικών κερατινοκυττάρων και πολλών τύπων ανοσοποιητικών κυττάρων, μεταξύ των οποίων τα Τ κύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα δενδριτικά και τα μακροφάγα. Στην παθογένεση της ψωρίασης έχουν επίσης ενοχοποιηθεί διαφορετικοί τύποι κυτοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF- α tumor necrosis factor) και οι ιντερλευκίνες 12 και 23 (IL-12, IL-23).¹²³

Πολλές μελέτες έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια προκειμένου να μελετηθεί το γονιδίωμα-GWAS που σχετίζεται με την εμφάνιση της ψωρίασης. Η γονιδιακή περιοχή που φαίνεται να συνδέεται ισχυρότερα με την εμφάνιση της νόσου είναι η PSORS1. Η περιοχή αυτή βρίσκεται στο Μείζον Σύστημα Ιστοσυμβατότητας I - MHC I (Major Histocompatibility Complex I) του χρωμοσώματος PSORS1 6p21.3, το οποίο φέρεται να κωδικοποιεί γονίδια HLA που συνδέονται με την εμφάνιση αυτοανοσίας. Το PSORS1 ανευρίσκεται στο 30-50% των ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας, αλλά επηρεάζει μόνο το 15%. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει την ισχυρή συμμετοχή των περιβαλλοντικών παραγόντων και άλλων γενετικών μεταλλάξεων στην παθογένεση της ψωρίασης. Εκτός από το PSORS1 έχουν ανιχνευθεί και άλλες γονιδιακές περιοχές που βρίσκονται εκτός περιοχής του HLA, όπως οι PSORS2, PSORS4 και PSORS9.^{124,125,126}

4.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Παρά το ότι η ψωρίαση απαντάται σε όλο τον κόσμο, ο επιπολασμός της ποικίλλει σημαντικά. Παγκοσμίως κυμαίνεται από 0,1-11%, ανάλογα με την εθνικότητα και το γεωγραφικό πλάτος.¹²⁷ Κάθε χρόνο παρουσιάζονται 60 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού. Η νόσος παρατηρείται σπάνια σε παιδιά κάτω των 9 ετών. Στην Αμερική απαντάται στο 2% του πληθυσμού, ενώ στην Ευρώπη κυμαίνεται από 2-6,5%.¹²⁸ Ειδικότερα: στο Ηνωμένο Βασίλειο από 1,3-2,6%, στη Δανία 3,7%, στη Νορβηγία 8,5%, στην Ιταλία 3,1%, στη Γαλλία 5,2% και στην Ελλάδα 2-2,5%.^{129,130} Είναι σπάνια στους Ασιάτες, ενώ στην Αφρική απαντάται στην ανατολική και όχι στη δυτική ακτή. Σε ορισμένους πληθυσμούς Ινδιάνων της Νότιας

Αμερικής και στους Αυστραλούς Αβορίγινες έχει μηδενικό επιπολασμό. Δεν υπάρχει διαφορά στον επιπολασμό εμφάνισης της νόσου ανάμεσα στα δύο φύλλα (1:1).¹³⁰

Η ψωρίαση είναι μια νόσος που επιβαρύνει σημαντικά την υγεία του πάσχοντος ατόμου, δεδομένου ότι συνδέεται πολύ συχνά με συνοδά νοσήματα, όπως ΨΑ, καρδιαγγειακές και πνευμονικές παθήσεις, καθώς και τους παράγοντες κινδύνου γι' αυτές (σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία). Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με ψωρίαση πάσχουν και από τη νόσο Crohn, ενώ παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό άγχους και κατάθλιψης¹³¹ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς με ψωρίαση άνω των 65 ετών έχουν τουλάχιστον τρεις συν-νοσηρότητες.¹³² Η ψωρίαση σχετίζεται με μια σειρά ψυχολογικών προβλημάτων, στα οποία περιλαμβάνονται η χαμηλή αυτοεκτίμηση, η σεξουαλική δυσλειτουργία, το άγχος, η κατάθλιψη και ο αυτοκτονικός ιδεασμός. Τα ψυχοκοινωνικά συνοδά νοσήματα είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε χρόνια πάθηση, ειδικά όταν οι συνέπειες της νόσου είναι ορατές και συνυπάρχουν καπνιστική συνήθεια και κατάχρηση αλκοόλ.^{133,134}

Επιπλέον, στη μελέτη του Kimball και συν.¹³⁵ (PSOLAR), η ψωρίαση σχετίστηκε με υψηλό ποσοστό καρδιαγγειακών νοσημάτων που συνδέθηκαν με παράγοντες κινδύνου, όπως υπέρταση, δισλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Υπήρχαν επίσης αναφορές για νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος (άσθμα και νυκτερινή άπνοια, ΧΑΠ), καθώς και ιστορικό ηπατικών καταστάσεων (ηπατίτιδα Β και C). Μελέτη από την Ισπανία,¹³⁶ που έγινε για να υπολογιστεί η επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και να διερευνηθούν οι παράγοντες κινδύνου των ασθενών με ψωρίαση, με τη χρήση του Framingham Risk Score, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, τα καρδιαγγειακά νοσήματα είχαν υψηλή επίπτωση στους συγκεκριμένους ασθενείς. Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι το μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο περιλαμβάνει νοσογόνες καταστάσεις, όπως παχυσαρκία, αυξημένα τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL, διαβήτη τύπου II και υπέρταση, σχετίζεται με την αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Υπάρχουν κάποιες αναφορές που υποστηρίζουν ότι η προδιάθεση είναι ισχυρότερη στις περιπτώσεις σοβαρής ψωρίασης σε σχέση με την ήπια ψωρίαση, αλλά η συσχέτιση αυτή δεν έχει ακόμη καθοριστεί επακριβώς, λόγω του μικρού αριθμού μελετών και των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων τους.¹³⁷

Ο κίνδυνος καρκίνου είναι αυξημένος σε σοβαρές περιπτώσεις ψωρίασης. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε συστηματικές θεραπείες εμφανίζουν συχνότερα καρκίνο του δέρματος (melanoma, non melanoma) και λεμφοϋπερπλαστικές παθήσεις. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με χρόνια νοσήματα φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου, της ουροδόχου κύστης και του νεφρού. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος μπορεί να οφείλεται σε ανοσολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια της ψωρίασης. Οι λευκοί ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με περισσότερες από 250 συνεδρίες PUVA διατρέχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος (non melanoma) και αυτός ο κίνδυνος παραμένει ακόμα και 15 έτη μετά τη διακοπή της θεραπείας PUVA.^{138,139}

Ο Καναδικός Όμιλος Δερματολογίας-Ρευματολογίας ανέλαβε μια πρωτοβουλία ανασκόπησης της βιβλιογραφίας για τη συν-νοσηρότητα, προκειμένου να αναπτυχθούν πρακτικές και τεκμηριωμένες συστάσεις για τη διαχείριση της συν-νοσηρότητας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) και ψωρίαση (Ψ). Σε μελέτη ανασκόπησης της βιβλιογραφίας του Roubille και συν.,¹⁴⁰ διερευνήθηκαν τα συνοδά νοσήματα –καρδιαγγειακά (CVD), καρκίνος, οστεοπόρωση και κατάθλιψη–, τα οποία είναι συχνά δυσδιάγνωστα σε ασθενείς με ΡΑ, ΨΑ και Ψ, και διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας (RR 1,32, 7 μελέτες) και καρδιαγγειακών παθήσεων (RR 1,29, 5 μελέτες), καθώς και άλλων νοσημάτων του κυκλοφορικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της περιφερικής αρτηριακής νόσου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της ισχαιμική καρδιοπάθειας. Στην ίδια μελέτη, η μεταανάλυση 22 ερευνών έδειξε αυξημένη συχνότητα καπνιστικής συνήθειας στους ασθενείς με Ψ, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, που ανεβάζει τον σχετικό κίνδυνο για το νόσημα στο 1,88.

Η συν-νοσηρότητα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διαχείριση των ασθενών με ψωρίαση, επειδή η κατάσταση αυτή συμβάλλει στην αύξηση της πρόωρης θνησιμότητας, επηρεάζει την ενεργότητα της νόσου και την ανταπόκριση στις θεραπείες και προκαλεί αυξημένες δαπάνες τόσο στους ασθενείς αυτούς όσο και στο σύστημα υγείας. Σε αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε για τη σύγκριση του επιπολασμού των συνοδών νοσημάτων, τη διαφορά του κόστους ανάμεσα στη σοβαρή και τη μέτρια μορφή της νόσου και τη χρήση των υπηρεσιών υγείας σε

ασθενείς με ψωρίαση και σε ομάδα ελέγχου, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ψωρίαση είχαν διαγνωστεί με τις πιο συχνές αιτίες συν-νοσηρότητας (υπερλιπιδαιμία, υπέρταση και διαβήτη), είχαν μεγαλύτερο ποσοστό συνταγογράφησης φαρμάκων και μεγαλύτερη συχνότητα επισκέψεων σε τακτικά εξωτερικά ιατρεία και επείγοντα σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης, ενώ και οι δαπάνες για τη φαρμακευτική αγωγή και την ιατρική τους φροντίδα ήταν σημαντικά υψηλότερες.¹⁴¹ Στην Ευρώπη, το μέσο ετήσιο κόστος για τη βαριά ψωρίαση υπολογίζεται ότι κυμαίνεται από 3.000 € έως 9.000 € ανά ασθενή ανά έτος, ενώ το κόστος της θεραπείας της συν-νοσηρότητας υπολογίζεται σε 2.500 € ανά ασθενή ανά έτος.^{142,143}

Εκτός από τα συνοδά νοσήματα, τα φάρμακα ανάλογα με τη μορφή της νόσου, το είδος της θεραπείας και η νοσηλεία σε νοσοκομείο αυξάνουν τις δαπάνες σε αυτή την ομάδα ασθενών. Σημαντικό είναι και το έμμεσο κόστος που δημιουργείται από τη συχνή απουσία των ατόμων από την εργασία τους και τη μειωμένη παραγωγικότητα, το κόστος μετακίνησης για τις επισκέψεις στον θεράποντα γιατρό και στα διαγνωστικά και εργαστηριακά κέντρα, όπως και τον χρόνο που χρειάζεται να αφιερώνουν για την προσωπική τους φροντίδα στο πλαίσιο της θεραπείας.¹⁴⁴ Τέλος, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η κοινωνική απομόνωση αποτελεί συχνό πρόβλημα των ασθενών με ψωρίαση, καθώς η νόσος επηρεάζει σημαντικά τη σεξουαλική επαφή (40-60%), την κοινωνική επαφή με άλλα άτομα σε περιόδους έξαρσης (26%) και την ενγένει κοινωνικότητά τους, αφού υπάρχουν περιπτώσεις ατόμων από τα οποία ζητήθηκε να αποχωρήσουν από κοινόχρηστους χώρους (20%), όπως πισίνα, κομμωτήριο ή γυμναστήριο.¹⁴⁵

Στην Ελλάδα, σε μελέτη που διεξήχθη από την Ελληνική Δερματολογική Εταιρεία (ΕΔΕ) και τον Σύλλογο Ψωριασικών Ασθενών «Καλυψώ», προκειμένου να αποτιμηθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών με Ψ και των οικογενειών τους, το 88% δήλωσε ότι η ποιότητα ζωής τους επηρεάζεται ποικιλοτρόπως, ενώ μόνο το 11% ανέφερε ότι δεν επηρεάζεται η ζωή τους από το νόσημα. Στην ίδια μελέτη, το 90% των συγγενών των ασθενών με ψωρίαση ανέφεραν ότι επηρεάζεται και η δική τους ποιότητα ζωής.¹⁴⁶

4.3 Θεραπεία της Ψωρίασης

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει θεραπεία που να εκριζώνει την Ψ, ωστόσο διατίθενται αποτελεσματικά θεραπευτικά σχήματα που στόχο έχουν να ελαττώσουν ή να εξαφανίσουν τις δερματικές βλάβες και να κάνουν τα συμπτώματα ανεκτά για τον

ασθενή. Η θεραπεία της ψωρίασης μπορεί να είναι τοπική, συστηματική ή συνδυασμός τους και φωτοθεραπεία (χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας), ανάλογα με το είδος, τη βαρύτητα και τη χρονιότητα της νόσου, τα προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα και την ηλικία του ασθενούς.

Στην τοπική θεραπεία (όταν η πάθηση καταλαμβάνει έως το 10% του σώματος) περιλαμβάνονται:

- κερατολυτικές και ενυδατικές ουσίες
- κορτικοστεροειδή ποικίλης ισχύος
- ανάλογα της βιταμίνης D [καλσιποτριόλη (Dovonex), καλσιποτριόλη σε συνδυασμό με βηταμεθαζόνη (Dovobet) και καλσιτριόλη (Silkis)]
- ταζαροτένη (Zorac)
- αναστολείς της καλσινευρίνης *pimecrolimus*, και *tacrolimus* (Elidel και Protopic, αντιστοίχως)
- ανθραλίνη
- πίσσα
- σαλικυλικό οξύ – ουρία.

Στη φωτοθεραπεία (όταν οι ψωριασικές πλάκες καταλαμβάνουν το 20-30% του σώματος) χρησιμοποιούνται:

- φωτοχημειοθεραπεία με PUVA, ή UVB στενής ή ευρείας δέσμης
- θεραπεία με ακτίνες Laser.

Η συστηματική θεραπεία περιλαμβάνει:

- τη μεθοτρεξάτη
- την κυκλοσπορίνη
- τα ρετινοειδή.

Οι βιολογικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται στοχευμένα για την αναστολή του παθογενετικού μηχανισμού της νόσου και χορηγούνται σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή μορφή Ψ, σε αποτυχία προηγούμενων θεραπευτικών σχημάτων, σε συνύπαρξη και ΨΑ. Οι διαθέσιμοι στην Ελλάδα βιολογικοί παράγοντες είναι:

Αντι-TNF α

- Adalimumab (Humira)
- Etanercept (Enbrel)

- Infliximab (Remicade)
Αντι-T-κύτταρα
- Efalizumab (Raptiva)
Αντι-IL12/23 p40
- Ustekinumab (Stelara)¹⁴⁷

4.3.1 Τοπική θεραπεία

Τα *τοπικά στεροειδή* χορηγούνται ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά με άλλες τοπικές και συστηματικές θεραπείας, με πολύ καλά αποτελέσματα στις περιπτώσεις ήπιας και μέτριας ψωρίασης. Έχουν διαφορετική ισχύ (πολύ ισχυρά – ισχυρά), με σκοπό να μειώσουν τη φλεγμονή του δέρματος σε ποσοστό από 89% έως 45% περίπου. Εφαρμόζονται αρχικά καθημερινά για δύο έως τρεις εβδομάδες και στη συνέχεια μπορούν να περιοριστούν σε 3-4 εφαρμογές ανά εβδομάδα. Η παρατεταμένη χρήση τους (πάνω από τέσσερις εβδομάδες) δεν προτείνεται, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται, όπως ανοχή στη θεραπεία και τοπικές αντιδράσεις (αίσθημα καύσου, κνησμός, ερεθισμός, ξηρότητα κ.ά.), καθώς και γενικές αντιδράσεις μετά από μακροχρόνια τοπική χρήση, όπως καταστολή της λειτουργίας του φλοιο-επινεφριδικού άξονα και πτώση του επιπέδου της κορτιζόλης στο πλάσμα – σύνδρομο Cushing.¹⁴⁸

Τα *ανάλογα της βιταμίνης D* είναι διαθέσιμα με τη μορφή κρέμας καλσιποτριόλης ή γαλακτωμάτων (Calcipotriene, Calcitriol). Δρουν μειώνοντας τον γρήγορο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την αύξηση της κυτταρικής διαφοροποίησης. Η μέγιστη δοσολογία είναι 100 gr αλοιφής την εβδομάδα για τους ενήλικες ασθενείς. Τα ανάλογα της βιταμίνης D είναι ασφαλέστερα σε σχέση με τα τοπικά στεροειδή και μπορούν να χορηγηθούν μόνα τους ή σε συνδυασμό. Η συγχορήγησή τους με φωτοθεραπεία είναι επίσης αποτελεσματική και ασφαλής στη θεραπεία της μέτριας ψωρίασης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ερεθισμός του δέρματος, αίσθημα καύσου και κνησμού, εξανθήματα, καθώς και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αρθραλγίες, βρογχόσπασμος, κακουχία, συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη. Σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να προκαλέσει υπερασβεστιαμία.¹⁴⁹

Η *ταζαροτένη* είναι ένα παράγωγο της βιταμίνης A και ανήκει στα τοπικά ρετινοειδή που χρησιμοποιούνται για να επιβραδύνουν την ανάπτυξη των κυττάρων του

δέρματος. Η χορήγηση κρέμας 0,05%-0,1% είναι αποτελεσματική στη μέτρια έως ήπια ψωρίαση κατά πλάκας. Χορηγούμενη παράλληλα με τοπικά στεροειδή, μπορεί να βελτιώσει τις βλάβες και την ερυθρότητα που δημιουργείται από την ταζαροτένη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο ερεθισμός του δέρματος, η ξηροδερμία και η αυξημένη ευπάθεια σε ηλιακά εγκαύματα. Για τον λόγο αυτό πρέπει να χρησιμοποιείται αντηλιακή κρέμα, καθώς και προστατευτική ενδυμασία κατά την έκθεση στον ήλιο. Δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες ή θηλάζουσες μητέρες ή σε όσες γυναίκες προγραμματίζουν να τεκνοποιήσουν. Δεν επηρεάζει την τεκνοποίηση εάν λαμβάνεται από τον άνδρα.¹⁵⁰

Οι *αναστολείς της καλσινευρίνης* χρησιμοποιούνται ήδη σε άλλες δερματολογικές καταστάσεις (έκζεμα), ωστόσο έχουν καλά αποτελέσματα και στην τοπική θεραπεία της ψωρίασης. Τα tacrolimus (Protopic) και pimecrolimus (Elidel) είναι δύο μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που χορηγούνται για τη θεραπεία της ψωρίασης σε ευαίσθητες περιοχές του σώματος, όπως το πρόσωπο, οι πτυχές και η περιοχή των γεννητικών οργάνων. Δεν χορηγούνται συνδυαστικά με άλλες θεραπείες.

Η *ανθραλίνη* χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας. Η χρήση της έχει μειωθεί γιατί (α) διατίθενται νεότερα σκευάσματα για την τοπική θεραπεία της ψωρίασης, (β) τα αποτελέσματα είναι ορατά μετά από πολλές εβδομάδες θεραπείας και (γ) η χρήση της προκαλεί καφέ χρωματισμό στο υγιές δέρμα (ο οποίος μεταφέρεται και στα ρούχα), καθώς και ερυθρότητα. Μπορεί να συνδυαστεί με φωτοθεραπεία UVB, PUVA και με τοπικά στεροειδή.¹⁵¹

Η *πίσσα από άνθρακα* είναι αυτή που χρησιμοποιείται συνηθέστερα για τη θεραπεία της ψωρίασης. Η πίσσα μπορεί να βοηθήσει στην ταχεία ανάπτυξη των κυττάρων του δέρματος και στην αποκατάσταση της εμφάνισής του. Επίσης, στην επιβράδυνση της εξάπλωσης της νόσου, όπως και στη μείωση της φλεγμονής, του κνησμού και της απολέπισης του δέρματος. Τα παρασκευάσματα πίσσας μπορούν να εφαρμοστούν απευθείας σε πλάκες ψωρίασης ή στο τριχωτό της κεφαλής, αλλά και να προστεθούν σε υδατόλουτρο. Η εφαρμογή τους στο δέρμα πρέπει να παραμένει για 2 ώρες – εκτός από τα σαμπουάν, που εφαρμόζονται για 5-10 λεπτά. Η πίσσα δεν χρησιμοποιείται ευρέως –εκτός από τα σαμπουάν– λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί, όπως ερεθισμό, θυλακίτιδα και χρώση των ρούχων. Η χρήση πίσσας μπορεί να συνδυαστεί αποτελεσματικά με φωτοθεραπεία.¹⁵⁰

Το *σαλικυλικό οξύ* και η *ουρία* έχουν ταξινομηθεί ως κερατολυτική τοπική θεραπεία ή peeling, αφού προκαλούν την απόπτωση του εξωτερικού στρώματος του δέρματος (λέπι). Κυκλοφορούν με τη μορφή κρέμας, γέλης, σαμπουάν κ.ά., σε συγκέντρωση 3-6%. Τα ισχυρά παρασκευάσματα σαλικυλικού οξέος μπορεί να προκαλέσουν ερεθισμούς αν αφεθούν στο δέρμα αρκετή ώρα. Συχνά χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες (τοπικά στεροειδή, ανθραλίνη ή πίσσα) ως εξής: χορηγούνται λίγες ημέρες προ της θεραπείας με άλλο σκεύασμα, επιτρέποντάς του να διαπεράσει το προσβεβλημένο δέρμα και ενισχύοντας έτσι την αποτελεσματικότητά του.¹⁵²

Η *φωτοθεραπεία* γίνεται με λυχνίες που εκπέμπουν υπεριώδη ακτινοβολία. Η θεραπεία αυτή ενδείκνυται σε ασθενείς με βλάβες που καταλαμβάνουν το 20-30% της επιφάνειας του σώματος. Μπορεί να συνδυαστεί με τοπική ή συστηματική θεραπεία και διακρίνεται σε δύο κατηγορίες:

- στη φωτοθεραπεία με UVB (υπεριώδη) ακτινοβολία
- στη φωτοχημειοθεραπεία (PUVA), δηλαδή την έκθεση του πάσχοντα σε UVA ακτινοβολία μετά τη λήψη ενός χαπιού ή τοπική εφαρμογή ψωραλενίων. Η αλληλεπίδραση των ψωραλενίων και της UVA ακτινοβολίας ονομάζεται PUVA και χρησιμοποιείται από το 1970.

Η φωτοθεραπεία με UVB ακτινοβολία ενδείκνυται σε ψωρίαση με λεπτές πλάκες, που καταλαμβάνει μέχρι το 5% της επιφάνειας του σώματος. Η UVB ακτινοβολία αποτελεί τμήμα του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος, με μήκος κύματος 290-320 nm. Ωστόσο διατίθεται και η ακτινοβολία με τεχνητές πηγές που εκπέμπουν στενό φάσμα, μήκους κύματος περίπου 311nm (Narrowband UV-B). Για την επίτευξη του βέλτιστου δυνατού αποτελέσματος πρέπει να πραγματοποιηθούν 15-20 συνεδρίες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να προκληθούν είναι ερύθημα, έγκαυμα, φωτογήρανση και φωτοκαρκινογένεση. Είναι πιο ασφαλής μέθοδος για εγκύους και παιδιά έναντι της PUVA.¹⁵³

Για τη φωτοχημειοθεραπεία, ο ασθενής εκτίθεται σε UVA ακτινοβολία (320-400 nm) με τη λήψη ψωραλενίων (χρησιμοποιείται συνήθως το 8-μεθοξυψωραλένιο). Η θεραπεία με PUVA μπορεί να γίνεται 2-3 φορές την εβδομάδα. Η αρχική δόση της ακτινοβολίας εξαρτάται από τον τύπο του δέρματος ή από την ελάχιστη φωτοτοξική δόση. Στο 90% των πασχόντων, η κάθαρση ή η μέγιστη κλινική βελτίωση

επιτυγχάνονται μετά από 20-30 συνεδρίες (2-3 εβδομαδιαίως). Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνει λεπτομερής έλεγχος για αποκλεισμό των ατόμων που δεν πληρούν τα κριτήρια για θεραπεία, όπως:

- οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας στο ηλιακό φως
- κύηση και γαλουχία
- ιστορικό πρόσληψης αρσενικού ή λήψη άλλων φωτοευαισθητοποιών φαρμάκων για άλλο λόγο
- προηγούμενη θεραπεία με ακτινοβολία ιονισμού (Grenz X ή ακτίνες X)
- άλλες ιατρικές καταστάσεις (όπως ερυθματώδης λύκος ή καρκίνος του δέρματος) όπου απαιτείται η αποφυγή του ήλιου
- καρδιολογικά προβλήματα ή υπέρταση
- ηπατική νόσος.

Κατά τη διάρκεια της συνεδρίας πρέπει να λαμβάνονται προστατευτικά μέτρα, όπως κάλυψη του προσώπου και της περιγεννητικής περιοχής, χρήση γυαλιών ηλίου και αποφυγή έκθεσης στον ήλιο. Η φωτοθεραπεία χρησιμοποιείται συνδυαστικά με μεθοτρεξάτη και ασιτρετίνη, όπως και με άλλα τοπικά σκευάσματα.^{154,155}

4.3.2 Συστηματική θεραπεία

Η *μεθοτρεξάτη* χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωρίασης από το 1958. Ενδείκνυται για τη μέτρια και βαριά μορφή της ψωρίασης κατά πλάκας, την ερυθροδερμική, τη φλυκταινώδη ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα. Χορηγείται από το στόμα, με υποδόριες προγεμισμένες ενέσεις, αλλά και ενδομυϊκά. Αρχικά χορηγείται μία δόση 5-10 mg, προκειμένου να παρατηρηθεί η ανεκτικότητα και η πιθανή αλλεργική αντίδραση του ατόμου. Εν συνεχεία, σε διάστημα μιας εβδομάδας, χορηγείται μεγαλύτερη ποσότητα (7,5-22,5 mg σε μία δόση) ή τρεις δόσεις σε διάστημα 24 ωρών. Παράλληλα, τις ημέρες που δεν λαμβάνεται μεθοτρεξάτη, χορηγείται φυλλικό οξύ, συνήθως μία ημέρα πριν και μία ημέρα μετά τη λήψη της μεθοτρεξάτης. Η δόση μπορεί να μειωθεί κατά 2,5 mg τον μήνα, όταν επιτυγχάνεται το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (ναυτία, ανορεξία και κακουχία) σχετίζονται με τη διάρκεια της θεραπείας και τη δοσολογία του φαρμάκου. Η πιο επικίνδυνη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ηπατική ίνωση και η κίρρωση, που συνδέονται με την αυξημένη δόση του φαρμάκου αλλά και με το θεραπευτικό σχήμα. Οι πρώην χρήστες αλκοόλ αλλά και οι ασθενείς που

καταναλώνουν αλκοόλ, τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία ή υπερλιπιδαιμία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ηπατοτοξικότητα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η τοξικότητα στον μυελό των οστών, η λευκοπενία, η θρομβοπενία και η παν-κυτταροπενία, η οποία είναι μεν σπάνια, αλλά όταν συμβεί οδηγεί στον θάνατο σε ποσοστό 25%. Τέλος, μπορεί να προκληθεί και νεφρική ανεπάρκεια. Λόγω των ενδεχόμενων επιπλοκών από τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, πρέπει να γίνεται αιματολογικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένης της ουρίας και της κρεατινίνης. Στις γυναίκες απαγορεύεται η σύλληψη για έναν εμμηνορρυσιακό κύκλο μετά τη διακοπή του φαρμάκου, ενώ στους άνδρες για τρεις μήνες. Η μεθοτρεξάτη μπορεί να συγχωρηγηθεί με TNF- α παράγοντες.^{151,156}

Η *κυκλοσπορίνη* ανακαλύφθηκε το 1972 και χρησιμοποιήθηκε στις μεταμοσχεύσεις οργάνων και μυελού των οστών για τη μείωση της απόρριψής τους και της θνησιμότητας των ασθενών. Από το 1979 παρατηρήθηκε από τους Hermann και Muller ότι στους μεταμοσχευμένους ασθενείς που έπασχαν από ψωριασική αρθρίτιδα υποχώρησε η φλεγμονή στις αρθρώσεις και το δερματικό εξάνθημα, όταν τους χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη. Έκτοτε τεκμηριώθηκε η θεραπευτική της αξία στη μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας και άλλες δερματικές μορφές της. Για τη χορήγησή της λαμβάνονται υπόψη ποικίλοι παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, η πορεία και η ενεργότητα της νόσου, προηγούμενες θεραπείες, συνοδά νοσήματα και θεραπείες. Η θεραπεία αρχίζει με δόση 2,5-3 mg/kg σε δύο δόσεις ημερησίως και μπορεί να αυξηθεί έως τα 5 mg/kg εάν, μετά από 4-6 εβδομάδες θεραπείας, δεν υπάρχει ικανή βελτίωση. Το φάρμακο διακόπτεται σε περίπτωση που, με τη μέγιστη δόση, η κλινική εικόνα δεν βελτιώνεται στις επόμενες 4-6 εβδομάδες θεραπείας.¹⁵⁷ Η κυκλοσπορίνη μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με παράγωγα της βιταμίνης D3, καθώς και στο ενδιάμεσο θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες. Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγησή της συνδυαστικά με PUVA ή UVB φωτοθεραπεία και μεθοτρεξάτη, λόγω αυξημένου κινδύνου καρκίνου του δέρματος.¹⁵⁸ Η χορήγηση κυκλοσπορίνης σε μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Από αυτές, οι παραισθησίες (51%), η υπέρταση (43%), η υπομαγνησισαιμία (42%), η υπερτριχώση (27%), η κεφαλαλγία (23%), η διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας (19%), η υπερκαλιαιμία (13%) και η υπερτροφία των ούλων χαρακτηρίζονται ήπιες, ενώ στις σοβαρές παρενέργειες συγκαταλέγονται η νεφρική ανεπάρκεια (23%), οι λοιμώξεις (20%), οι σπασμοί (3%), η αναφυλαξία (1%) και ο θάνατος (2%). Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο, σχετίζονται

με τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης και μπορεί να είναι αναστρέψιμες. Για τον λόγο αυτό πρέπει, πριν από την έναρξη της θεραπείας, να γίνεται εργαστηριακός έλεγχος και λήψη ιστορικού για κακοήθειες, νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, σοβαρές λοιμώξεις και κύηση· επίσης, να αποκλείεται με φυσική εξέταση το ενδεχόμενο δερματικού καρκίνου και με λήψη αρτηριακής πίεσης το ενδεχόμενο υπέρτασης. Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σύμφωνα με τις οδηγίες του θεράποντος ιατρού.¹⁵⁹

Τα *ρετινοειδή* είναι δομικά και λειτουργικά ανάλογα της βιταμίνης Α, με ευρύ φάσμα φαρμακολογικών ιδιοτήτων και πολλαπλές θεραπευτικές εφαρμογές. Το πιο γνωστό ρετινοειδές είναι η ασιτρετίνη, με πολύ καλά αποτελέσματα στη φλυκταινώδη και ερυθροδερμική ψωρίαση και λιγότερο καλά στην κατά πλάκας. Χρησιμοποιείται στις δύσκολες μορφές ψωρίασης ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά με PUVA (Re-PUVA), UVB στενού φάσματος, τοπικά κορτικοστεροειδή, καλσιποτριόλη κ.ά., και σε διάστημα τριών μηνών περίπου επιτυγχάνεται κάθαρση της περιοχής σε ποσοστό 30%. Επειδή δεν προκαλεί ανοσοκαταστολή, χορηγείται με ασφάλεια σε ασθενείς με HIV λοίμωξη σε μεγάλες ηλικίες, όπως και σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας. Η δόση τροποποιείται ανάλογα με τη μορφή της ψωρίασης. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με φλυκταινώδη ψωρίαση, η δόση έναρξης είναι 1 mg/kg/ημέρα, ενώ για την ψωρίαση κατά πλάκας 25-35 mg/kg/ημέρα, με πιθανότητα αύξησης της δόσης.^{151,160}

Οι κυριότερες παρενέργειες της χορήγησης από του στόματος ρετινοειδών στο δέρμα και στους βλεννογόνους είναι η ξηρότητα χειλέων και η χειλίτιδα (90%-100%), η ξηρότητα του δέρματος, ο κνησμός και η δερματίτιδα (55%), η ξηρότητα του ρινικού και στοματικού βλεννογόνου, η ευθραυστότητα του δέρματος, η επίσταξη (30%) κ.ά. Παρενέργειες μπορεί επίσης να υπάρξουν στους οφθαλμούς, όπως κερατίτιδα, φωτοφοβία ή ξηρότητα, καθώς και στο μυοσκελετικό, με αρθραλγίες. Επιπρόσθετα, ενδέχεται να προκληθεί τριχόπτωση (σε ποσοστό 70%) και αλωπεκία. Τα ρετινοειδή πρέπει να χορηγούνται με μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή ηπατίτιδα, καθώς και σε εκείνους που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ, όπως και σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, καπνιστικές συνήθειες και παχυσαρκία, επειδή αυξάνουν τα λιπίδια. Τα ρετινοειδή σχετίζονται με μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη και ως εκ τούτου θα μπορούσαν να προκαλέσουν υπογλυκαιμία σε ασθενείς που κάνουν αντιδιαβητική αγωγή. Απαγορεύεται η

χορήγησή τους κατά την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό. Οι γυναίκες επιτρέπεται να τεκνοποιήσουν μετά την πάροδο δύο ετών από τη διακοπή της θεραπείας.¹⁶¹

4.3.3 Βιολογικοί παράγοντες

Αντι-TNF α

Η *ανταλιμουμάμπη* (Humira) είναι ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αντι-TNF- α παράγοντα, που δρα μπλοκάροντας την αλληλεπίδραση του TNF- α με τους p55 και p75 υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας. Χορηγείται με υποδόρια ένεση σε ασθενείς με ήπια και σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας και σε παιδιά άνω των 4 ετών με πολύ σοβαρή ψωρίαση. Η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 80 mg, η δόση συντήρησης 40 mg μία εβδομάδα μετά την αρχική δόση και, στη συνέχεια, 40 mg κάθε δύο εβδομάδες. Το 80% των ασθενών παρουσιάζουν πολύ ικανοποιητική βελτίωση (PASI 75%) μετά από θεραπεία τριών μηνών. Το βέλτιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μεταξύ 12ης και 16ης εβδομάδας, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών (76%) που ανταποκρίνεται καλά στη θεραπεία διάρκειας 33 μηνών συνήθως διατηρεί το αποτέλεσμα αυτό για περισσότερα από τρία χρόνια. Ωστόσο, δεν αποκλείεται μετά τη διακοπή θεραπείας 5 μηνών να υποτροπιάσει η νόσος. Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας (μετά τη 16η εβδομάδα), μπορεί να τροποποιηθεί η δοσολογία ή και να συνδυαστεί με κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, ασιτρετίνη, φωτοθεραπεία ή τοπική αγωγή ή αλλαγή του φαρμάκου.¹⁶²

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία με ανταλιμουμάμπη είναι τοπικές στο σημείο ενέσεως (ερυθρότητα), λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, λευκοπενία, αναιμία, αύξηση των λιπιδίων και των ηπατικών ενζύμων, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος και ανεπιθύμητες δερματικές ενέργειες (έκζεμα, δερματικά νεοπλάσματα, φαρμακευτικός ερυθθηματώδης λύκος κ.ά.). Δεν πρέπει να χορηγείται σε πάσχοντες από φυματίωση, καρκίνο και ήπια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, ούτε αν υπάρχει υποψία αυτών των νόσων.¹⁶³

Η *ετανερόσπητη* (Enbrel) είναι ένα διμερές χμαιοειδούς πρωτεΐνης που προέρχεται από τη σύντηξη της εξωκυττάριας σύνδεσης του υποδοχέα-2 του TNF- α με το Fc τμήμα της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1. Δρα μέσω σύνδεσης με τον TNF- α που κυκλοφορεί, εμποδίζοντας τον να συνδεθεί με κυτταρικούς υποδοχείς του.

Το φάρμακο χορηγείται υποδορίως, δύο φορές την εβδομάδα σε δόση 25mg, ή μία φορά την εβδομάδα σε δόση 50 mg. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας (PASI 75%) αξιολογείται μετά από 12 εβδομάδες χορήγησης, με ποσοστό επιτυχίας περίπου

40%. Η αποτελεσματικότητα μπορεί να αυξηθεί με τη χορήγηση της δόσης 50 mg δύο φορές την εβδομάδα, στους τρεις πρώτους μήνες της θεραπείας. Σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν βελτίωση το πρώτο τρίμηνο της θεραπείας (PASI < 50%), πρέπει να χορηγηθεί άλλο συστηματικό φάρμακο.

Η ετανερσέπτη είναι το μόνο βιολογικό φάρμακο που έχει εισαχθεί για χρήση στη συνήθη θεραπεία της ψωρίασης στα παιδιά.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν στο σημείο της ένεσης, σε λοιμώξεις, αλλεργικές αντιδράσεις, ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, κνησμό και πυρετό. Επιπλέον, μπορεί να προκληθούν σοβαρές λοιμώξεις, διαταραχές του αίματος, καρκίνος κ.ά. Δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των anakinra, abatacept ή σουλφασαλαζίνης, κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία.^{164,165}

Η *ινφλιξιμάμπη* (Remicade) ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων του TNF-α (anti-TNF) παράγοντα. Είναι ένα χημικό μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται ειδικά με τον ανθρώπινο TNF-α, τόσο στη διαλυτή, όσο και στη συνδεδεμένη στην κυτταρική μεμβράνη μορφή του, εμποδίζοντας τη δράση του στους υποδοχείς του (προκαλώντας λύση των κυττάρων του, σταθεροποιώντας το συμπλήρωμα). Το Remicade ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν με επιτυχία ή έχουν αντένδειξη ή είναι δυσανεκτικοί σε άλλη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης ή της PUVA. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε νοσοκομείο με ιατρική επίβλεψη. Η δόση εφόδου είναι 5 mg/kg βάρους και στη συνέχεια επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 5 mg/kg σε 2 και 6 εβδομάδες, αντίστοιχα, από την πρώτη δόση. Η ανταπόκριση εκτιμάται μετά από 14 εβδομάδες περίπου. Στο διάστημα αυτό επιτυγχάνεται βελτίωση (PASI 75%) σε ποσοστό 80% των ασθενών. Σε αντίθετη περίπτωση, πρέπει να χορηγηθεί άλλο θεραπευτικό σχήμα.¹⁶⁶

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλεί η χορήγηση ινφλιξιμάμπης είναι κυρίως λοιμώξεις (ιογενείς και βακτηριακές), νεοπλάσματα, διαταραχές του αιμοποιητικού, ανοσοποιητικού, αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος, ψυχιατρικές και καρδιολογικές διαταραχές, διαταραχές του δέρματος κ.ά. Όπως και οι άλλοι βιολογικοί παράγοντες, δεν πρέπει να χορηγούνται κατά την κύηση και τον θηλασμό.^{151,167}

Αναστολείς ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων (anti-T cell)

Η *εφαλιζουμάμπη* (Raptiva) είναι ένα ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που δεσμεύει μια υπομονάδα του αντιγόνου των λευκοκυττάρων LFA-1, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση, στη μετανάστευση μέσω της κυκλοφορίας στο δέρμα και στην κυτταροτοξική δράση των λευκοκυττάρων, γενικότερα στη δημιουργία της φλεγμονής. Η *εφαλιζουμάμπη* εμποδίζει αυτή τη διαδικασία, μειώνοντας τη φλεγμονή και βελτιώνοντας τα συμπτώματα της ψωρίασης. Χορηγείται σε δόση 0,7 mg/kg βάρους την πρώτη εβδομάδα (πρώτη δόση) και, εν συνεχεία, σε δόση 1 mg/kg βάρους εβδομαδιαίως. Η μέγιστη μεμονωμένη δόση είναι 200 mg. Εάν μετά από θεραπεία τριών μηνών δεν υπάρξει βελτίωση της πορείας της νόσου (PASI < 50%), τότε πρέπει να χορηγηθεί άλλο φάρμακο, όπως κυκλοσπορίνη ή μεθοτρεξάτη. Η αγωγή δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα, καθώς μπορεί να προκληθεί φαινόμενο rebound, δηλαδή επανεμφάνιση της νόσου σε βαρύτερη μορφή.

Η θεραπεία με *εφαλιζουμάμπη* πρέπει να συνεχίζεται έως ότου επιτευχθεί ύφεση, μέχρι και για 24 εβδομάδες. Η χορήγησή της μπορεί να συνεχιστεί και για περισσότερες από 24 εβδομάδες σε ενήλικες ασθενείς. Μελέτη του Leonardí και συν.¹⁶⁸ έδειξε ότι, συνεχίζοντας την αγωγή με *εφαλιζουμάμπη*, οι ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί καλά σε αυτή, όχι μόνο διατηρούν το θεραπευτικό αποτέλεσμα στη διάρκεια των τριών ετών συνεχούς θεραπείας, αλλά συνεχίζουν να βελτιώνονται και αργότερα.^{169,170}

Οι ασθενείς μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση μετά από κατάλληλη εκπαίδευση από επαγγελματία υγείας, αφού πρόκειται για υποδόρια χορήγηση. Τα σημεία της ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται (μηρός, βραχίονας, κοιλιά, γλουτοί). Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται από τη θεραπεία με *εφαλιζουμάμπη* αφορούν σε βραχυπρόθεσμες παρενέργειες, που υποχωρούν με την ολοκλήρωση της θεραπείας, όπως γριππώδης συνδρομή (κεφαλαλγία, ρίγη, πυρετός, κακουχία, αρθραλγία), ασυμπτωματική λευκοκυττάρωση και θρομβοκυτταροπενία. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ενδείξεις για αθροιστική τοξικότητα, ηπατοτοξικότητα ή νεφροτοξικότητα ούτε για αύξηση της συχνότητας των κακοηθειών.¹⁶⁸

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε πνευμονολογική εκτίμηση για τον αποκλεισμό φυματίωσης (διενέργεια mantoux, ακτινογραφία θώρακος και λήψη ιστορικού), καθώς και σε αιματολογικές εξετάσεις

για τον έλεγχο των ηπατικών ενζύμων και των αιμοπεταλίων. Ο αιματολογικός έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται στη διάρκεια της θεραπείας. Η εφαλιζουμάμπη δεν χορηγείται σε περιπτώσεις καρκίνου και φυματίωσης. Επιπλέον, πρέπει να σημειωθεί ότι καταγράφηκαν τον Ιανουάριο του 2009 στον FDA τρία θανατηφόρα περιστατικά πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας μετά από τρία έτη θεραπείας με εφαλιζουμάμπη, με συνέπεια την απόσυρση της έγκρισης του φαρμάκου στην Ευρώπη από την EMA τον Φεβρουάριο του 2009 και στην Αμερική τον Ιούνιο του ίδιου έτους.¹⁷¹

Αναστολείς της ιντερλευκίνης IL12/23

Η *ουστεκινουμάμπη* (Stelara) είναι μονοκλωνικό αντίσωμα που έχει σχεδιαστεί ώστε να προσκολλάται σε δύο κυτοκίνες που βρίσκονται στο ανοσοποιητικό σύστημα, την ιντερλευκίνη-12 και την ιντερλευκίνη-23, οι οποίες ευθύνονται για την πρόκληση φλεγμονής και για άλλες καταστάσεις που προκαλούν ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα. Αναστέλλοντας τη δραστηριότητά τους, η ουστεκινουμάμπη μειώνει τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος και τα συμπτώματα της νόσου.¹⁷² Είναι αποτελεσματικό φάρμακο για την ψωρίαση κατά πλάκας και την ψωρίαση ονύχων. Χορηγείται υποδόρια, με δόση εφόδου 45 mg, ακολουθούμενη από μία δόση των 45 mg μετά από 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 45 mg κάθε 12 εβδομάδες. Σε άτομα με ΣΒ > 100kg, η δόση εφόδου είναι 90 mg, ακολουθούμενη από μία δόση των 90 mg μετά από 4 εβδομάδες, με δόση συντήρησης 90 mg κάθε 12 εβδομάδες.

Βελτίωση (PASI 75%) επιτυγχάνεται σε διάστημα 12 εβδομάδων στο 67% των ασθενών, με ανοδική πορεία σε διάστημα 24 εβδομάδων.¹⁶⁶ Νεότερα δεδομένα από την πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη PHOENIX II (φάσης 3), που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ουστεκινουμάμπης σε δόσεις 45 mg και 90 mg για έως πέντε έτη παρακολούθησης, έδειξαν ότι η θεραπεία συντήρησης με ουστεκινουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα σταθερή, σημαντική κλινική ανταπόκριση σε ενήλικες με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας. Από τους συμμετέχοντες που έλαβαν ουστεκινουμάμπη (45 mg ή 90 mg) και τυχαιοποιήθηκαν για να συνεχίσουν τη θεραπεία συντήρησης για πέντε έτη, το 79% και το 81% των ασθενών, αντιστοίχως, παρουσίασαν τουλάχιστον 75% βελτίωση της ψωρίασης, όπως υπολογίστηκε σύμφωνα με τον Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης PASI 75, στο τέλος της περιόδου θεραπείας.¹⁷³

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση του φαρμάκου είναι οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Όπως με όλους τους βιολογικούς παράγοντες, πρέπει να γίνεται έλεγχος για πιθανή φυματίωση πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Η *σεκουκινουμάμπη* (Cosentyx), ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα που στοχεύει επιλεκτικά στην IL-17A, έλαβε πρόσφατα έγκριση για τη θεραπεία της μέτριας έως βαριάς ψωρίασης σε ενήλικες με πολύ καλά αποτελέσματα, σε σύγκριση με την ουστεκινουμάμπη. Στη μελέτη CLEAR, μια διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, που διήρκεσε 52 εβδομάδες, τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν 1:1, προκειμένου να λάβουν τα υπό μελέτη φάρμακα. Τα άτομα στην ομάδα μελέτης του Secukinumab ανέφεραν μεγαλύτερη βελτίωση στον πόνο, τον κνησμό και την απολέπιση. Επιπρόσθετα, η επίτευξη κάθαρσης PASI 90%, καθώς και το ποσοστό των συνηθισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν πιο βελτιωμένα σε σύγκριση με την ομάδα μελέτης της ουστεκινουμάμπης, τόσο στο διάστημα των 16 εβδομάδων όσο και των 52.¹⁷⁴

Κεφάλαιο 5

Ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)

Η Ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) εμφανίζεται συνήθως στην ηλικία των 30 έως 50 ετών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε μικρά παιδιά. Χαρακτηρίζεται από ποικίλα συμπτώματα, όπως πόνο και οίδημα στις αρθρώσεις των δακτύλων των χεριών και των ποδιών. Συνήθως η ψωρίαση προϋπάρχει της αρθρίτιδας στο 65% των περιπτώσεων.

Διακρίνονται πέντε τύποι ΨΑ:

- η περιφερική μονοαρθρίτιδα (συμμετρική προσβολή των μικρών αρθρώσεων χεριών και ποδιών) ή ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, που είναι και η πιο συχνή μορφή
- η άνω μεσοφαλαγγική αρθρίτιδα (προσβολή των τελικών αρθρώσεων των δακτύλων)
- η συμμετρική πολυαρθρίτιδα (προσβολή της ΣΣ, όπως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά λιγότερο σοβαρή και με αρνητικό τον ρευματοειδή παράγοντα)
- η ακρωτηριασική-παραμορφωτική αρθρίτιδα (κατά την οποία προκαλούνται σοβαρές βλάβες στα οστά) και
- η σπονδυλίτιδα.

Η ψωριασική αρθρίτιδα, λόγω της πιθανής εμφάνισης κάποιας φλεγμονής των αρθρώσεων, ανήκει κατά ένα μέρος στην κατηγορία των σπονδυλοαρθρίτιδων (ΣΠΑ). Ωστόσο δεν υπάρχει μέχρι σήμερα, σε παγκόσμιο επίπεδο, κοινά αποδεκτό εργαλείο ανίχνευσης και διάγνωσης της ψωριασικής αρθρίτιδας, με συνέπεια η νόσος να μένει αδιάγνωστη για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μια πρόσφατη μελέτη που έγινε στην Ευρώπη, σε 1.511 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας που παρακολουθούνταν από δερματολόγο, κατέδειξε ότι το 20,6% αυτών έπασχαν από ψωριασική αρθρίτιδα, αλλά μόνο το 3% είχαν διαγνωστεί πριν από τη διεξαγωγή της μελέτης.

Για την έγκαιρη διάγνωση της ΨΑ έχουν αναπτυχθεί τρία ερωτηματολόγια:

(α) Το ερωτηματολόγιο *Psoriasis Epidemiology Screening Tool* (PEST), το οποίο αποτελείται από πέντε (5) ερωτήσεις και αξιολογήθηκε σε 114 ασθενείς στην Αγγλία, σε κέντρα πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και σε ρευματολογικά τμήματα δευτεροβάθμιας φροντίδας υγείας, με ευαισθησία 92% και ειδικότητα 87%. Για το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο απαιτείται αξιολόγηση σε δερματολογική κλινική.

(β) Το *Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation Tool* (PASE), το οποίο αξιολογήθηκε σε 69 Αμερικανούς ασθενείς με ψωρίαση που παρακολουθούνταν από δερματολογική-ρευματολογική κλινική, από τους οποίους οι 17 διαγνώστηκαν με ψωριασική αρθρίτιδα. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο αποτελείται από δεκαεπτά (17) ερωτήσεις (από τις οποίες επτά σχετίζονται με τη διάγνωση και οκτώ με τη σοβαρότητα της νόσου) και έχει 82% ευαισθησία και 73% ειδικότητα.

(γ) Το ερωτηματολόγιο *Toronto Psoriatic Arthritis Screen* (ToPAS), το οποίο αναπτύχθηκε για να υποστηρίξει τη διάγνωση της ψωριασικής αρθρίτιδας σε άτομα που μπορεί να έχουν ή όχι, ψωρίαση. Το συγκεκριμένο εργαλείο, που αποτελείται από δεκατέσσερις (14) ερωτήσεις, εφαρμόστηκε σε 688 Καναδούς ασθενείς που παρακολουθούνταν σε κλινική για ψωριασική αρθρίτιδα (134) ή για ψωρίαση (123), σε γενική δερματολογική κλινική (118), σε γενική ρευματολογική κλινική (135) ή κέντρο υγείας (178), από τους οποίους 169 διαγνώστηκαν με ΨΑ. Το εργαλείο αυτό είχε ευαισθησία 86% και ειδικότητα 93% και σχεδιάστηκε για την ανίχνευση της ψωριασικής αρθρίτιδας στον γενικό πληθυσμό.¹⁷⁵

Το κλινικό φάσμα της ΨΑ έχει πολλά και διαφορετικά χαρακτηριστικά, όπως σπονδυλίτιδα (18%-46%), αυχεναλγία (23%-39%), θωρακικό άλγος (13%-21%), καθώς και συμπτώματα στην αξονική μοίρα της ΣΣ (25%-50%). Η δακτυλίτιδα ήταν παρούσα στο 32%-48% των ασθενών με ΨΑ, ενώ το 25-53% είχαν ενθεσίτιδα. Απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η ακτινογραφία, το υπερηχογράφημα, η μαγνητική τομογραφία (MRI), η αξονική τομογραφία (CT) και το σπινθηρογράφημα οστών, είναι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της ΨΑ. Κατά τα τελευταία έτη, η MRI και το υπερηχογράφημα χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο για την εκτίμηση της ΨΑ, παρέχοντας επιπλέον πληροφορίες για την παθογένεση της νόσου.¹⁷⁶

Για την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου και την ανταπόκριση στο θεραπευτικό σχήμα, εκτός από τα εργαλεία που αναφέρθηκαν στο Κεφάλαιο 3 για την Αγκυλωτική Σπονδυλίτιδα (Disease Activity Score - DAS, Physician's Global Assessment - PGA, 10-item Dermatology Life Quality Index - DLQI) και την Ψωρίαση (PASI), ένα νεότερο εργαλείο έχει αναπτυχθεί, με ειδικότητα 98,7% και ευαισθησία 91,4%. Πρόκειται για το CLASSification of Psoriatic ARthritis (CASPAR), που φάνηκε να είναι αποτελεσματικό ως διαγνωστικό κριτήριο για την ανίχνευση της ψωριασικής αρθρίτιδας στον γενικό πληθυσμό αλλά και ως κριτήριο κατάταξης των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα, τόσο στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας όσο και στις ειδικές δερματολογικές και ρευματολογικές κλινικές.¹⁷⁷

Σύμφωνα με τον Taylor και συν.,¹⁷⁸ για να ενταχθεί κάποιος ασθενής στην ταξινόμηση CASPAR πρέπει να έχει φλεγμονώδη νόσο του αρθρικού υμένα (οστά, εντόπιση στη σπονδυλική στήλη ή ενθεσίτιδα), με ≥ 3 σημεία από τις ακόλουθες πέντε κατηγορίες:

1. Αποδεδειγμένη ψωρίαση, είτε διαγνωσμένη στον ίδιο πρόσφατα είτε σε κάποιο μέλος της οικογένειάς του (οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης). Ως τρέχουσα νόσος ορίζεται η ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής ή παρούσα νόσος, όπως κρίνεται από τον ρευματολόγο ή τον δερματολόγο. Ως οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης ορίζεται ένα ιστορικό ψωρίασης σε συγγενείς α' ή β' βαθμού συγγένειας, σύμφωνα με την αναφορά του ασθενούς.
2. Τυπική ψωριασική δυστροφία των ονύχων, συμπεριλαμβανομένης της ονυχόλυσης και της υπερκεράτωσης, που παρατηρούνται στη φυσική εξέταση.
3. Απουσία του ρευματοειδούς παράγοντα.
4. Δακτυλίτιδα, που ορίζεται ως διόγκωση ενός ολόκληρου δακτύλου, ή ιστορικό δακτυλίτιδας που διαγνώστηκε από ρευματολόγο.
5. Ακτινογραφικά στοιχεία παραμεμβρανικού αρθρικού σχηματισμού νέου οστού, που εμφανίζεται ως ασαφής οστεοποίηση κοντά στα όρια της άρθρωσης στην απλή ακτινογραφία του άνω ή κάτω άκρου.

Η παρατεταμένη πρωινή ακινησία ή δυσκαμψία και οι επώδυνες και διογκωμένες αρθρώσεις υποδηλώνουν φλεγμονώδη νόσο των αρθρώσεων.¹⁷⁸

5.1 Παθογένεση

Η ΨΑ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης αρθροπάθεια των περιφερικών και αξονικών αρθρώσεων, η οποία επηρεάζει ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που ήδη πάσχουν από Ψ, ενώ, σε ποσοστό που φτάνει το 80%, ασθενείς με ΨΑ εκδηλώνουν και αρθρίτιδα μετά από δέκα χρόνια. Στην Ψ και την ΨΑ, όπως και σε πολλά φλεγμονώδη αυτοάνοσα νοσήματα, υπάρχει μια σύνθετη αλληλεπίδραση των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που οδηγούν σε επίμονη και διαρκή ανοσολογική απόκριση. Αυτό που δεν είναι σαφές, ωστόσο, είναι η σχέση μεταξύ ασθένειας του δέρματος και ασθένειας των αρθρώσεων, διότι μπορεί να έχουν ανεξάρτητη και όχι κοινή γενετική συσχέτιση.

Το ευρύ κλινικό φάσμα της ΨΑ αντικατοπτρίζει σημαντική γενετική ετερογένεια του HLA μηχανισμού, ενώ πρόσφατες Genome μελέτες υποστηρίζουν ότι υπάρχει σύνδεση μεταξύ των βασικών ανοσολογικών αποκρίσεων τόσο τοπικά στο δέρμα όσο και συστηματικά, ενοχοποιώντας τους μηχανισμούς της φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Ανάμεσα στα γονίδια που εντοπίστηκαν να έχουν σχέση με συγκεκριμένα δίκτυα μορίων που εμπλέκονται στη λειτουργία φραγμού του δέρματος είναι τα LCE3, DEFB4 και GJB2, ενώ τα TNFAIP3, TNIP1, NFKBIA, REL, FBXL19, TYK2 και NOS2, που εμπλέκονται στον πυρηνικό παράγοντα -κΒ και τη σηματοδότηση της ιντερφερόνης, σχετίζονται με τη φυσική ανοσία. Τα γονίδια HLA-C, IL-12B, IL-23R, IL-23A, TRAF3IP2 και ERAP1 αφορούν τα CD8 T-λεμφοκύτταρα και την IL-23/IL-17-και σηματοδοτούν την επίκτητη ανοσιακή ανοσοαπόκριση.^{179,180}

Υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποιος τραυματισμός ή μόλυνση μπορεί να αποτελέσουν σημαντικό περιβαλλοντικό έναυσμα σε γενετικά ευαίσθητα άτομα για την εμφάνιση Ψ και ΨΑ. Έχει αναφερθεί στενή σχέση μεταξύ στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων και έναρξης της ασθένειας του δέρματος στη σταγονοειδή ΨΑ, η οποία φαίνεται να συνδέεται με το HLA-Cw * 06 γονότυπο. Ωστόσο, δεν έχει περιγραφεί η παρουσία βακτηρίων ή σχετικών αντιγόνων στον αρθρικό ιστό των αρθρώσεων των ασθενών με ΨΑ. Η HIV λοίμωξη έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης Ψ και ΨΑ, η οποία εγείρει την πιθανότητα ότι τα ειδικά CD8+ T λεμφοκύτταρα παίζουν ένα παθοφυσιολογικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου στο δέρμα και στις αρθρώσεις.^{181,182}

5.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Είναι δύσκολο να ορίσει κανείς την επιδημιολογία της ΨΑ, λόγω της απουσίας σε παγκόσμιο επίπεδο κοινώς αποδεκτών κριτηρίων για τη διάγνωση της νόσου. Τα πρώτα κριτήρια ταξινόμησης αναπτύχθηκαν από τον Moll και συν., ενώ από το 2006 εφαρμόστηκαν τα κριτήρια αξιολόγησης CASPAR από τον Taylor και συν.¹⁷⁸

Ο επιπολασμός της Ψ στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,6% έως 4,8%, ενώ η επίπτωση της ΨΑ κυμαίνεται από 0,02% έως 0,25%. Η έναρξη της ΨΑ εμφανίζεται στην τέταρτη ή και πέμπτη δεκαετία της ζωής, με ίση κατανομή μεταξύ των δύο φύλων. Η ΨΑ επηρεάζει το 6% έως 48% των ασθενών με ψωρίαση, ενώ η αρθρίτιδα ακολουθεί την εμφάνιση μιας βλάβης του δέρματος στα δύο τρίτα των ασθενών περίπου.

Η ψωρίαση vulgaris είναι ο πιο κοινός τύπος ψωρίασης με ΨΑ. Μικρό ποσοστό (4%-5%) των περιπτώσεων με ΨΑ σχετίζονται με σταγονοειδή και φλυκταινώδη ψωρίαση.¹⁸³ Ένα έως δύο τοις εκατό των περιπτώσεων αφορούν σε προσβολή μόνο σε ένα νύχι, χωρίς την εμπλοκή του δέρματος. Η αναλογία του φύλου (άνδρες : γυναίκες) κυμαίνεται από 0,7 : 1 έως 2,1 : 1. Περίπου το 10%-37% των ασθενών έχουν ταυτόχρονα συμπτώματα από το δέρμα και τις αρθρώσεις, ενώ το 6%-18% των ασθενών πάσχουν από αρθρίτιδα που προηγείται της ψωρίασης.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της μόλυνσης (όπως στρεπτόκοκκος, ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας), της χρήσης ναρκωτικών και των τραυματισμών των αρθρώσεων (κυρίως σε παιδιά), είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στην εμφάνιση της ΨΑ. Επιπλέον, το στρες παίζει σημαντικό ρόλο ως έναυσμα για την εμφάνιση Ψ και ΨΑ σε άτομα με γενετικό υπόβαθρο.¹⁷⁶

Η συχνότητα εμφάνισης της ΨΑ κυμαίνεται από 0,1/100.000 στην Ιαπωνία έως 23,1/100.000 στη Φινλανδία.¹⁸⁴ Στη Σουηδία, η συχνότητα εμφάνισης είναι 8/100.000.¹⁸⁵ Ο επιπολασμός της ΨΑ στην Ευρώπη και την Αμερική κυμαίνεται από 0,02%-0,42%,¹⁸⁶ ενώ στην Ιαπωνία είναι περίπου στο 0,001%¹⁸⁷ και στην Κίνα 0,02%.

Στην Ελλάδα, η μέση συχνότητα εμφάνισης προσαρμοσμένη κατά ηλικία είναι 3,02/100.000 ενήλικες, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες.¹⁸⁸

Σε σύγκριση με την Αμερική και την Ευρώπη, η Ασία έχει μικρότερη επίπτωση και επιπολασμό στην ΨΑ. Η διαφορά που παρατηρείται στη νοσηρότητα της ΨΑ σε παγκόσμιο επίπεδο μπορεί να οφείλεται στους διαφορετικούς ορισμούς και στην ποικιλία των κριτηρίων διάγνωσης και μεθοδολογίας των μελετών.¹⁸⁹

Σε αναδρομική πληθυσμιακή επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Μινεσότα των ΗΠΑ, ο συνολικός, κατ' εκτίμηση, επιπολασμός της ΨΑ την 1/1/2000 ήταν 158 ανά 100.000. Ο επιπολασμός για το φύλο ανά 100.000 ήταν 193 για τους άντρες και 127 για τις γυναίκες. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΨΑ ήταν φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων (86%), ενθεσοπάθεια (29%) και φλεγμονώδης οσφυαλγία (8%). Μερικοί ασθενείς με ΨΑ παρουσίασαν συνδυασμό των φλεγμονωδών καταστάσεων (9,21%), ενώ η πλειονότητα των ατόμων με ΨΑ (94%) έπασχαν από ψωρίαση. Επιπλέον, το 21% των ατόμων είχαν οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης και το 98% αρνητικό τεστ για ρευματοειδή παράγοντα. Από το σύνολο των ατόμων που είχε κάνει ακτινογραφία, το 55% είχαν ευρήματα συμβατά με φλεγμονώδη νόσο των αρθρώσεων.¹⁹⁰

Οι ασθενείς με Ψ και ΨΑ έχουν υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη μιας σειράς συνοδών καταστάσεων, όπως σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, στεφανιαία νόσος, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, λέμφωμα και κατάθλιψη. Επιπλέον, ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζουν την εκδήλωση νοσημάτων, όπως ο διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.^{191,192,193}

Τα αποτελέσματα προοπτικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε από το Πανεπιστήμιο του Τορόντο, στον Καναδά, μεταξύ των ετών 1978-2004 σε κατά προσέγγιση 680 ασθενείς με ΨΑ, έδειξαν ότι οι 68 (10,2%) ανέπτυξαν τουλάχιστον μία κακοήθεια στην ηλικία των 62 ετών περίπου. Οι κακοήθειες με τη μεγαλύτερη συχνότητα αφορούσαν τον μαστό (20,6%), τον πνεύμονα (13,2%) και τον προστάτη (8,8%). Ωστόσο οι συγγραφείς δεν διέκριναν ότι υπήρχε διαφορά σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.¹⁹⁴

Η Ψ και ΨΑ προκαλούν σημαντικές οικονομικές επιβαρύνσεις στο σύστημα υγείας. Το ετήσιο άμεσο κόστος για την Ψ εκτιμήθηκε σε 5,17 δισεκατομμύρια δολάρια στις ΗΠΑ για το έτος 2006. Με επιπλέον συμμετοχή στις αρθρώσεις, οι ασθενείς με Ψ με συν-νοσηρότητα την ΨΑ, προκάλεσαν μεγαλύτερη ζήτηση των υγειονομικών υπηρεσιών και το κόστος ήταν περισσότερο αυξημένο απ' ό,τι των ασθενών που

νοσούσαν μόνο από Ψ.¹⁹⁵ Σε αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ χρησιμοποιώντας στοιχεία από μια νέα βάση δεδομένων (Optum Health Reporting and Insights), μεταξύ των ετών 2007-2012, προκειμένου να αξιολογηθούν η συννοσηρότητα, η χρήση υπηρεσιών υγείας και το κόστος των ασθενών που είχαν διαγνωστεί με Ψ και ΨΑ, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με Ψ και συν-νοσηρότητα ΨΑ είχαν περισσότερες εισαγωγές σε νοσοκομειακές μονάδες, επισκέψεις στα επείγοντα και εξωτερικά ιατρεία, καθώς και σημαντικά υψηλότερο κόστος σε συνταγογράφηση φαρμάκων, σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης, που αποτελούνταν από άτομα που δεν έπασχαν από τα παραπάνω νοσήματα.^{196,197}

5.3 Θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας

Όπως έχει αναφερθεί, η ΨΑ είναι μια χρόνια προοδευτική νόσος, η πορεία της οποίας μπορεί να είναι ασταθής, με εξάρσεις και υφέσεις. Τα συμπτώματα της αρθρίτιδας μπορεί να κυμαίνονται από ήπια φλεγμονή της αρθρικής μεμβράνης (αρθροθυλακίτιδα) έως σοβαρή προοδευτική διάβρωση των αρθρώσεων. Όταν η σπονδυλική στήλη επηρεάζεται, η κατάσταση μπορεί να μην είναι διακριτή από την αγκυλωτική σπονδυλίτιδα. Οι άνθρωποι με ψωρίαση ενδέχεται, εκτός από τις δερματικές βλάβες, να αναπτύξουν και άλλες μορφές αρθρίτιδας, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η οστεοαρθρίτιδα.

Στόχος της θεραπείας για την ΨΑ είναι να κατασταλεί η φλεγμονή των αρθρώσεων, των τενόντων και των ενθέσεων και να γίνει διαχείριση των δερματικών εκδηλώσεων της νόσου, όταν συνυπάρχει ψωρίαση. Η τρέχουσα πρακτική περιλαμβάνει την έγκαιρη διάγνωση και έναν συνδυασμό θεραπειών που αφορούν:

- Την πρώιμη χρήση των τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων (DMARDs), συμπεριλαμβανομένων της μεθοτρεξάτης, της σουλφασαλαζίνης, της λεφλουνομίδης, της αζαθειοπρίνης και της κυκλοσπορίνης, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η ζημιά στις αρθρώσεις.
- Τη χρήση Μη-στεροειδών αντι-φλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).
- Τη χρήση κορτικοστεροειδών.
- Τη χρήση τοπικής θεραπείας, εφόσον υπάρχουν δερματικές βλάβες.
- Τη φωτοθεραπεία με UVB και PUVA.

- Τη φυσικοθεραπεία και τις ενδο-αρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών.
- Τη χρήση βιολογικών παραγόντων (TNF-α).¹⁹⁸

5.3.1 Βιολογικοί παράγοντες

TNF-α

Η *ετανερσέπτη*, η *ινφλιξιμόμπη* ή η *ινφλιξιμόμπη* μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της ενεργού και προοδευτικής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες, όταν το άτομο έχει περιφερική αρθρίτιδα με τρεις ή περισσότερες αρθρώσεις και τρεις ή περισσότερες πρησμένες αρθρώσεις, και η ψωριασική αρθρίτιδα δεν έχει ανταποκριθεί σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό με τουλάχιστον δύο DMARDs.

Το *Adalimumab* είναι πλήρως ανθρώπινο αντι-TNFα, μονοκλωνικό αντίσωμα. Πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η ανταλιμουμάμπη είναι αποτελεσματική και ασφαλής στη θεραπεία της ΨΑ. Στη μελέτη ADEPT, στην οποία συμμετείχαν 313 ασθενείς με ΨΑ, το *adalimumab* βελτίωσε τον δείκτη PASI σε τουλάχιστον το 75% των περιπτώσεων, καθώς και το σκορ ACR20, βελτιώνοντας την ακτινολογική εικόνα, τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των ατόμων και μειώνοντας το αίσθημα κόπωσης.¹⁹⁹

Το *certolizumab pegol* (Cimzia) μελετήθηκε σε 409 ασθενείς στη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, RAPID-PsA. Στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 ως εξής: εικονικό φάρμακο, 200 mg CZP κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) ή 400 mg CZP κάθε 4εβδομάδες (Q4W). 368 ασθενείς συμπλήρωσαν 24 εβδομάδες θεραπείας και η βελτίωση κατά 20% σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κολέγιο Ρευματολογίας (ACR20) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν το CZP 200 mg κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) και 400 mg, σε σχέση με τους λήπτες του εικονικού φαρμάκου στην 12^η εβδομάδα, με βελτιώσεις που παρατηρήθηκαν από την πρώτη εβδομάδα. Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας των ασθενών από την έναρξη της μελέτης, που αξιολογήθηκε με το Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το CZP, σε σύγκριση με τους λήπτες του εικονικού φαρμάκου. Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 200 mg CZP (Q2W) και 400 mg CZP σημείωσαν βελτίωση στο πρωτόκολλο Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) την 24^η εβδομάδα, σε σχέση με τους λήπτες του

εικονικού φαρμάκου. Παρατηρήθηκε ταχεία βελτίωση στην ψωριασική περιοχή του δέρματος, τις αρθρώσεις, την ενθεσίτιδα, τη δακτυλίτιδα και την ψωριασική ονυχία στους ασθενείς που έλαβαν και τα δύο δοσολογικά σχήματα.²⁰⁰

Το *Golimumab* είναι άλλος ένας TNF-α αναστολέας που πήρε άδεια χρήσης το 2009 στις ΗΠΑ για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας και της αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας. Μπορεί να χορηγηθεί και σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη ή άλλους DMARDs. Στη μελέτη GO-REVEAL, η γκολιμουμάμπη χορηγήθηκε υποδόρια κάθε 4 εβδομάδες και έδειξε ότι ήταν αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων της ενεργού ΨΑ στην 24η εβδομάδα.²⁰¹

Αναστολείς ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων (anti-T cell)

Το *Abatacept* είναι δομικά μια διαλυτή, πλήρως ανθρώπινη πρωτεΐνη σύντηξης, που αποτελείται από την εξωκυτταρική περιοχή του CTLA-4 (κυτταροτοξικά T-λεμφοκυττάρων αντιγόνο 4), συνδεδεμένου σε ένα τροποποιημένο τμήμα Fc της ανθρώπινης IgG1. Το *abatacept* εμποδίζει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων μέσω σύνδεσης με τους συνδέτες CD80/CD86 στην επιφάνεια των APC, εμποδίζοντας έτσι τη δεύτερη ενεργοποίηση του σήματος του υποδοχέα CD28 επί του T-κυττάρου και αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των T-κυττάρων.

Στη μελέτη του Mease και συν. (2011),²⁰² μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη του *abatacept* εφαρμόστηκε σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Στη μελέτη πήραν μέρος συνολικά 170 ασθενείς που εμφάνιζαν ανθεκτικότητα στη θεραπεία με DMARDs (Disease-modifying anti-rheumatic drugs), συμπεριλαμβανομένων και των TNF-α παραγόντων οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε τρία διαφορετικά δοσολογικά σχήματα με *abatacept* (3 mg/kg, 10 mg/kg, or 30/10 mg/kg) και εικονικό φάρμακο (1:1:1), για τις ημέρες 1, 15, and 29 και μετά κάθε 28 ημέρες. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ACR20 απόκριση στις 169 ημέρες ήταν υψηλότερο για όλα τα δοσολογικά σχήματα σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε ασθενείς που έλαβαν τη μικρότερη δόση (3 mg/kg). Η δόση των 10 mg/kg, που είναι η συνιστώμενη για τη ΡΑ και τη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, φαίνεται να είναι αποτελεσματική και για την ΨΑ, αφού βελτιώθηκε η φλεγμονή των αρθρώσεων στη μαγνητική απεικόνιση (MRI), η ποιότητα ζωής και η λειτουργικότητα των ασθενών.

Αναστολείς της -IL12/23- Ustekinumab (Stelara)

Η ουστεκινουμάμπη είναι πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με μια κοινή πρωτεϊνική ομάδα, την p40, προκειμένου να αποτρέψει τις ιντερλευκίνες IL12 και 23 να συνδεθούν στην επιφάνεια των κυττάρων. Εγκρίθηκε από τον FDA το 2013 για υποδόρια χορήγηση σε ασθενείς με Ψ και ΨΑ. Μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III, η PSUMMIT I και II, εφαρμόστηκε σε ασθενείς με Ψ. Στην PSUMMIT I, συμμετείχαν ασθενείς με ΨΑ χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αντι-TNF παράγοντες, έλαβαν ustekinumab 45 και 90 mg και πέτυχαν 42% και 50%, αντιστοίχως, ανταπόκριση ACR20 την εβδομάδα 24. Στην PSUMMIT II, η οποία περιλάμβανε ασθενείς με ΨΑ με προηγούμενη έκθεση σε αντι-TNF παράγοντες, χορηγήθηκε ustekinumab και επιτεύχθηκε ACR20 την εβδομάδα 24 (43,8%), συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (20,2%), ενώ οι κλινικές αποκρίσεις διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 52. Επίσης, με το ustekinumab βελτιώθηκαν η δακτυλίτιδα, η ενθεσίτιδα και το ψωριασικό δέρμα (PASI 75).^{203,204}

5.4 Νέες θεραπείες

5.4.1. Αναστολείς IL17

Τα τελευταία χρόνια υπήρξε πρόοδος στην κατανόηση των βοηθητικών T17 κυττάρων και των σχετιζόμενων κυτοκινών, όπως και των ιντερλευκινών IL17 και 23, που τροποποιούν την έμφυτη ανοσία και διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανοσοπαθγένεση της ΨΑ. Υπάρχει ένας αριθμός αναστολέων της IL17 σε κλινικές δοκιμές φάσης III για την ΨΑ. Το Secukinumab και το Ixekizumab είναι mAb εναντίον της IL17A, ενώ το Brodalumab είναι ένα mAb έναντι του υποδοχέα της IL17A (IL17RA). Και τα τρία έχουν δείξει σημαντική βελτίωση στο δέρμα της Ψ, ωστόσο η κλινική ανταπόκριση στις αρθρώσεις είναι μέτρια. Μια μικρή RCT που μελετά το secukinumab έχει δείξει σημαντική βελτίωση στη λειτουργικότητα των ασθενών και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Εντούτοις, το κύριο καταληκτικό σημείο της βελτίωσης ACR20 δεν επιτεύχθηκε.²⁰⁵

Αρκετά νεότερα φάρμακα βρίσκονται επί του παρόντος στα αρχικά στάδια ανάπτυξης και δοκιμής για την ΨΑ, όπως η ουστεκινουμάμπη/briakinumab (αντι-IL-12/23) και η ixekinumab/brodalumab (αντι-IL-17) που προαναφέρθηκαν, η αντι-IL-15, tofacitinib (αντι-IAK3) και tocilizumab (αντι-IL-6). Τα προκαταρκτικά στοιχεία για πολλές από αυτές τις μελέτες φαίνονται ελπιδοφόρα, αλλά απαιτούνται

περαιτέρω μελέτες για να αξιολογηθεί πλήρως η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του προφίλ τους.²⁰⁶

5.4.2 Μικρά μόρια

Το *Apremilast* είναι ένας από του στόματος λαμβανόμενος ειδικός αναστολέας, φωσφοδιεστεράση-4 (PDE-4), που ρυθμίζει τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Αναστολή της PDE-4 οδηγεί σε αύξηση της ενδοκυτταρικής μονοφωσφορικής κυκλικής αδενοσίνης (cAMP), η οποία, με τη σειρά της, μειώνει την έκφραση των φλεγμονωδών κυτοκινών (IL12, IL23, TNF) και την ιντερφερόνη γάμμα (IPN-γ), ενώ αυξάνει την έκφραση των αντι-φλεγμονωδών μεσολαβητών (IL10). Το *Apremilast* εγκρίθηκε από τον FDA τον Μάρτιο του 2014 για τη θεραπεία της ΨΑ με βάση τα αποτελέσματα τεσσάρων τυχαιοποιημένων μελετών φάσης III, PALACE. Συνολικά, 1.493 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ΨΑ, με 76% και 22%, που είχαν έκθεση σε συμβατικά ή βιολογικά DMARDs, εντάχθηκαν στη μελέτη PALACE 1-3 και απέδειξαν βελτιώσεις στην ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα. Στη δοκιμή PALACE 4, η υπεροχή του *apremilast* έναντι του εικονικού φαρμάκου αποδείχθηκε σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με DMARDs, υποδηλώνοντας ότι το *apremilast* μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματικό με τη μονοθεραπεία σε συνδυασμό με τα υπάρχοντα DMARDs. Το *apremilast* βελτίωσε σε όσους το έλαβαν τα συμπτώματα, τη λειτουργικότητα και την ψωρίαση, σε σχέση με τους λήπτες του εικονικού φαρμάκου. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές ήταν διάρροια, ναυτία και κεφαλαλγία.²⁰⁶

5.4.3 Biphosphonates

Το *zoledronic acid* (ZA) καταστέλλει την πρόσληψη των οστεοκλαστών, τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία τους, ενώ προωθεί την απόπτωσή τους. Ο McQueen και συν.²⁰⁷ μελέτησαν την επίδραση του ZA σε 22 ασθενείς με ΨΑ χρησιμοποιώντας μαγνητική τομογραφία, για να εκτιμηθεί ο πολλαπλασιασμός, η διάβρωση και το οίδημα των οστών. Οι ασθενείς με διαβρωτική ΨΑ τυχαιοποιήθηκαν, προκειμένου να λάβουν 3-μηνιαίες εγχύσεις με ZA ή με εικονικό φάρμακο για έναν χρόνο. Η κλινική αξιολόγηση και η μαγνητική τομογραφία πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και έναν χρόνο μετά στους 22 ασθενείς, από τους οποίους 6 έλαβαν το ZA, 6 έλαβαν εικονικό φάρμακο και 10 παρακολούθηθηκαν με μαγνητική τομογραφία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ZA

επιβράδυνε την εξέλιξη του οιδήματος στη μαγνητική τομογραφία οστών στους ασθενείς που το έλαβαν υποδεικνύοντας πιθανή καταστολή της οστεΐτιδας ενώ, στην ομάδα που δεν έλαβε το ZA το οστικό οίδημα αυξήθηκε.

Κεφάλαιο 6

Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ)

Τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου περιλαμβάνουν κυρίως την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και τη νόσο Crohn (NK). Και οι δύο είναι χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές του γαστρεντερικού σωλήνα που προσδιορίζονται από επεισόδια ύφεσης και έξαρσης χωρίς σαφή αιτιολογία. Η φλεγμονή επηρεάζει ολόκληρη την πεπτική οδό στη NK και μόνο το παχύ έντερο στην ΕΚ. Και οι δύο ασθένειες χαρακτηρίζονται από ανώμαλη απόκριση στο ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος. Οι φλεγμονώδεις ασθένειες του εντέρου, όπως η ΕΚ και η NK, δεν πρέπει να συγχέονται με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ), διαταραχή που επηρεάζει τις συσπάσεις των μυών του εντέρου. Η εντερική φλεγμονή δεν είναι ένα σύμπτωμα του ΣΕΕ, που είναι μια πολύ λιγότερο σοβαρή ασθένεια από την ΕΚ ή τη NK.²⁰⁸

Οι παθήσεις του εντέρου είχαν περιγραφεί από τον Ιπποκράτη στο βιβλίο του *Περί Επιδημιών*, ενώ ο Αρεταίος ο Καππαδόκης, που έζησε μεταξύ 1^{ου} και 2^{ου} αι. μ.Χ., περιέγραψε μια νόσο που έμοιαζε με την ελκώδη κολίτιδα. Το 1859 ο Samuel Wilks περιέγραψε τεκμηριωμένα την ΕΚ ως φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, και το 1932 ο Burril Crohn περιέγραψε αναλυτικά τη νόσο που πήρε το όνομά του.²⁰⁹

Η NK είναι μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής που μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε θέση της γαστρεντερικής οδού, αλλά επηρεάζει συχνά το τέλος του λεπτού και την αρχή του παχέος εντέρου. Στη NK, όλες οι στοιβάδες του εντέρου μπορεί να εμπλακούν, αλλά να υπάρχουν και φυσιολογικά σημεία υγιούς εντέρου μεταξύ των σημείων που βρίσκονται σε φλεγμονή.

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- Επίμονη διάρροια
- Κράμπες και κοιλιακό άλγος
- Πυρετό
- Αιμορραγία από το ορθό (κατά διαστήματα)
- Απώλεια της όρεξης και απώλεια βάρους.

Επιπλέον, η NK μπορεί να επηρεάσει τις αρθρώσεις, τα μάτια, το δέρμα, το ήπαρ, και ο πάσχων βρίσκεται σε μια κατάσταση διαρκούς κόπωσης. Η πιο κοινή επιπλοκή της

NK είναι η απόφραξη του εντέρου λόγω του οιδήματος και του ουλώδους ιστού που δημιουργείται. Τα συμπτώματα της απόφραξης περιλαμβάνουν κράμπες, πόνο, έμετο και φούσκωμα. Μια άλλη επιπλοκή είναι οι πληγές ή τα έλκη εντός του εντερικού σωλήνα. Μερικές φορές αυτά τα βαθιά έλκη μετατρέπονται σε συρίγγια. Οι ασθενείς με NK μπορεί επίσης να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου.

Η ΕΚ είναι μια χρόνια διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος, που εμφανίζεται στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου.

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- Προοδευτική χαλάρωση των κοπράνων. Τα κόπρανα είναι γενικά βλενώδη, αιματηρά και υπάρχει κοιλιακό άλγος και μερικές φορές αίσθημα τεινισμού. Η διάρροια μπορεί να ξεκινήσει προοδευτικά ή εντελώς ξαφνικά.
- Απώλεια της όρεξης, που ακολουθείται από απώλεια βάρους.
- Κόπωση.

Ένας αριθμός ασθενών με ΕΚ θα χρειαστούν χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Η χειρουργική καθίσταται αναγκαία είτε όταν τα φάρμακα δεν μπορούν πλέον να ελέγξουν τα συμπτώματα και ο ασθενής υποφέρει από συχνές υποτροπές, με συνέπεια να μην έχει φυσιολογική ζωή, είτε όταν υπάρχει υποψία καρκίνου.

Αναιμία μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε περιπτώσεις σοβαρής αιμορραγίας. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχουν βλάβες του δέρματος, πόνος στις αρθρώσεις, φλεγμονή του οφθαλμού και ηπατικές διαταραχές.

Σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς με ΕΚ έχουν ήπια συμπτώματα. Ωστόσο, άλλοι μπορεί να υποφέρουν από σοβαρές κοιλιακές κράμπες, αιματηρή διάρροια, ναυτία και πυρετό. Τα συμπτώματα της ΕΚ έρχονται και παύουν, με αρκετά μεγάλα διαστήματα μεταξύ των εξάρσεων.

Οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν αιμορραγία από τα βαθιά έλκη, ρήξη του εντέρου ή αδυναμία ανταπόκρισης στις συνήθεις θεραπείες. Μια άλλη επιπλοκή είναι η σοβαρή κοιλιακή διάταση (φούσκωμα). Οι ασθενείς με ΕΚ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου. Πάνω από το ένα τέταρτο των ασθενών με ΕΚ θα αντιμετωπίσουν θεραπευτική αποτυχία, ενώ η χειρουργική επέμβαση για την

αφαίρεση του παχέος εντέρου (κολεκτομή) μπορεί να θεωρηθεί απαραίτητη. Η ελκώδης κολίτιδα «θεραπεύεται» αφού αφαιρεθεί το κόλον.^{208,210}

6.1 Παθογένεση

Αν και η αιτιολογία των ΙΦΝΕ παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, περιλαμβάνει μια σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ των γενετικών, περιβαλλοντικών ή μικροβιακών παραγόντων και των ανοσολογικών αποκρίσεων. Ωστόσο, φαίνεται ότι κάθε ασθενής έχει διαφορετικό συνδυασμό παραγόντων που οδηγούν στην ασθένεια. Αυτό εξηγεί γιατί ο καθένας από αυτούς εμφανίζει δική του κλινική εικόνα και έχει διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία.²¹¹

Τα τελευταία χρόνια υπήρξε μεγάλη πρόοδος στον τομέα της μοριακής γενετικής αναφορικά με τα ΙΦΝΕ. Τα πρώτα επιδημιολογικά ευρήματα παρατηρήθηκαν σε διδύμους, χωρίς ωστόσο να αποκλείονται η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, οι εθνοτικές διαφορές, ο τρόπος ζωής και η μόλυνση με συγκεκριμένα παθογόνα.

Το 1988 δημοσιεύθηκε η πρώτη μελέτη που έδειχνε υψηλότερο ποσοστό συμφωνίας σε μονοζυγωτικούς διδύμους από ό,τι σε διζυγωτικούς με ΝΚ, υπογραμμίζοντας την επίδραση της γενετικής στην παθογένεια της νόσου. Έκτοτε, μελέτες σε διδύμους με ΙΦΝΕ έχουν αναφερθεί από χώρες της Ευρώπης, χωρίς ωστόσο να είναι τόσο ισχυρές, διότι ο χρόνος παρατήρησης από τη στιγμή της γέννησης έως την εμφάνιση της νόσου είναι μικρός και μπορεί να παρεμβαίνουν πλήθος άλλων παραγόντων στην εκδήλωσή της.²¹²

Η οικογενής φύση των ΙΦΝΕ ανακαλύφθηκε το 1909. Από τότε, η ομαδοποίηση των περιπτώσεων με ΙΦΝΕ ανάμεσα στις οικογένειες έχει ευρέως επιβεβαιωθεί, με το 5-23% των ασθενών αυτών να έχουν κάποιον συγγενή πρώτου βαθμού που ήδη νοσεί. Οι έρευνες στη γενετική οδήγησαν στην ανακάλυψη του γονιδίου NOD2 (Nucleotide-binding oligomerization domain 2) το οποίο ταυτοποιήθηκε ως γονίδιο κινδύνου για την εμφάνιση όχι μόνο της ΕΚ αλλά και της ΝΚ. Κατά τα τελευταία χρόνια, μεγάλες GWAS (Genome-Wide Association Studies) μετα-αναλύσεις της ΝΚ και ΕΚ, έχουν αυξήσει εντυπωσιακά τις γνώσεις της επιστημονικής κοινότητας για τα ΙΦΝΕ, σχετικά με τους γενετικούς παράγοντες κινδύνου. Περισσότερες από 163 ανεξάρτητες αυτοσωματικές θέσεις/τόποι κινδύνου έχουν ανιχνευθεί για τις ΙΦΝΕ. Οι διακυμάνσεις της νόσου που έχουν ερμηνευθεί από αυτές τις 163 θέσεις, στην πραγματικότητα περιλαμβάνουν 193 στατιστικά ανεξάρτητους μονούς

νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (Single Nucleotide Polymorphisms –SNPs) και αντιστοιχούν σε 13,6% για τη ΝΚ και 7,5% για την ΕΚ. Σε γενετικό επίπεδο, οι 110 από τις 163 θέσεις είναι κοινές για τα δύο νοσήματα.²¹³ Η μοριακή αυτή ομοιότητα ίσως αιτιολογεί ως έναν βαθμό τις κλινικές ομοιότητες που παρατηρεί ο ειδικός γιατρός ανάμεσα στα δύο αυτά νοσήματα. Έχει βρεθεί ότι η ΕΚ σχετίζεται ισχυρά σε γενετικό επίπεδο με το γονιδίωμα SNP rs6927022 κοντά στην κατηγορία I του γονιδίου HLA-DQA1, ενώ για τη ΝΚ αποδείχθηκε ότι είναι ισχυρότερη για το SNP rs9264942, που βρίσκεται στον HLA-B γονιδιακό τόπο του ΜHC στην περιοχή της κατηγορίας I.²¹⁴

6.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Δεν υπάρχει καμιά αμφιβολία ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Ένας μεγάλος αριθμός από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η διατροφή, τα φάρμακα, η γεωγραφική κατανομή, το άγχος και η ψυχολογική κατάσταση θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ.

Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα επηρεάζει την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ δεν είναι απόλυτα γνωστοί. Ωστόσο, υποδοχείς νικοτινικής ακετυλοχολίνης (nAChRs) υπάρχουν στον βλεννογόνο των επιθηλιακών κύτταρων του εντέρου. Η έκφραση των nAChRs έχει επίσης βρεθεί σε Τ-κύτταρα, υποδεικνύοντας ότι η νικοτίνη μπορεί να ρυθμίζει άμεσα τη λειτουργία των Τ-κυττάρων.²¹⁵

Αναφορικά με το κάπνισμα, έχει βρεθεί ότι προστατεύει από την εμφάνιση ΕΚ, ενώ και μετά την έναρξη της νόσου βελτιώνει την πορεία της και μειώνει την πιθανότητα κολεκτομής. Αντίθετα, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης της ΝΚ και επιδεινώνει την πορεία της, αυξάνοντας την ανάγκη θεραπείας με στεροειδή και ανοσοκατασταλτικά. Η αντίφαση αυτή στα αποτελέσματα της καπνιστικής συνήθειας αφορά στις διάφορες ουσίες του τσιγάρου, όπως νικοτίνη και μονοξειδίο του άνθρακα, σε σχέση με το φύλο, το γενετικό υπόβαθρο, την εντόπιση της νόσου, τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζει το άτομο κ.ά. Ωστόσο οι ασθενείς με ΕΚ δεν πρέπει να ενθαρρύνονται να συνεχίσουν το κάπνισμα, ενώ στους ασθενείς με ΝΚ η διακοπή του καπνίσματος πρέπει να αποτελεί θεραπευτικό στόχο.^{216,217,218} Το κάπνισμα αποτελεί επιβεβαιωμένο παράγοντα κινδύνου στους καυκάσιους πληθυσμούς. Η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και ΙΦΝΕ ενδέχεται να μην ισχύει για όλες τις εθνοτικές ομάδες ή γεωγραφικές περιοχές για διάφορους λόγους. Μια πιθανή εξήγηση αυτού του

φαινομένου μπορεί να είναι, τουλάχιστον εν μέρει, οι διαφορές στην κατάσταση της υγιεινής και του προσδόκιμου επιβίωσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι χώρες με το χαμηλότερο ποσοστό καπνίσματος μεταξύ του ανδρικού πληθυσμού, όπως η Σουηδία και ο Καναδάς, έχουν από τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης της ΝΚ. Η χρήση του υγρού καπνού δεν αυξάνει τον κίνδυνο χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα εισπνεόμενα μη νικοτινικά συστατικά του καπνού τσιγάρων είναι πιο σημαντικά από την ίδια τη νικοτίνη στην αιτιολογία αυτών των ασθενειών. Δεν βρέθηκε ωστόσο να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των ΙΦΝΕ και των καθημερινών χρηστών υγρού καπνού στη Σουηδία. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η σχέση ανάμεσα στο κάπνισμα και τα ΙΦΝΕ μεσολαβείται με την έκθεση των αεραγωγών του καπνιστή σε μη νικοτινικά συστατικά του καπνού.²¹⁹ Επίσης, σε Ισραηλινούς Εβραίους που έχουν ισχυρή προδιάθεση για ΙΦΝΕ, το κάπνισμα δεν έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ΝΚ. Επιπρόσθετα, σε μελέτη του Ott και συν.,²²⁰ βρέθηκε ότι το κάπνισμα αυξάνει τις εξωεντερικές εκδηλώσεις στους ασθενείς με ΝΚ κατά την πρώτη διάγνωση, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΕΚ. Συνολικά, το ενεργητικό κάπνισμα, η νεαρή ηλικία και η ανάγκη για χειρουργική επέμβαση αποδείχθηκε ότι αποτέλεσαν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση εξωεντερικών εκδηλώσεων στους ασθενείς με ΝΚ.

Σε πληθυσμιακή μελέτη του Burisch και συν.,²²¹ κατά την οποία διερευνήθηκαν οι διαφορές στην έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες πριν από τη διάγνωση των ΙΦΝΕ σε πολίτες της Ανατολικής και της Δυτικής Ευρώπης, βρέθηκε ότι υπάρχουν γεωγραφικές διαφορές όσον αφορά το κάπνισμα, την κατανάλωση καφεΐνης, τη χρήση αντισυλληπτικών χαπιών ή τον αριθμό των στενών συγγενών με ΙΦΝΕ. Η πρόσληψη ζάχαρης ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ΝΚ και ΕΚ από την Ανατολική Ευρώπη σε σχέση με τη Δυτική, ενώ η πρόσληψη φυτικών ινών ήταν μικρότερη. Η καθημερινή κατανάλωση γρήγορου φαγητού, καθώς και η σκωληκοειδεκτομή πριν από την ηλικία των 20 ετών ήταν περισσότερο συχνή στους ασθενείς με ΕΚ από την Ανατολική Ευρώπη, σε σχέση με αυτούς από τη Δυτική Ευρώπη. Οι ασθενείς με ΕΚ και ΝΚ από την Ανατολική Ευρώπη είχαν λάβει περισσότερους εμβολιασμούς (φυματίωση, ιλαρά, ερυθρά, παρωτίτιδα, διφθερίτιδα, τέτανο και πολιομυελίτιδα) και είχαν νοσήσει από λιγότερες λοιμώξεις της παιδικής ηλικίας σε σχέση με τους αντίστοιχους ασθενείς στη Δυτική Ευρώπη.

Σύμφωνα με τον Molodecky και συν.,²²² εκτός από τους εμβολιασμούς, παράγοντες όπως οι μολύνσεις, η λήψη αντιβιοτικών, η νόσηση από οξεία γαστρεντερίτιδα, η κατανάλωση ΜΑΣΑΦ και η «υπόθεση υγιεινής» στην παιδική ηλικία έχουν ενοχοποιηθεί για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των ΙΦΝΕ παγκοσμίως. Αντίθετα, ο θηλασμός έχει φανεί ότι ασκεί προστατευτική δράση έναντι της εμφάνισης των ΙΦΝΕ.²²³

Τα αποτελέσματα μελέτης από τη Νορβηγία, που έγινε για να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ του περιεχομένου και της ποιότητας του πόσιμου νερού και της συχνότητας εμφάνισης των ΙΦΝΕ, έδειξαν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης των ΙΦΝΕ συνδέεται με την υψηλή περιεκτικότητα σιδήρου στο πόσιμο νερό. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΙΦΝΕ αυξήθηκε κατά 21%, όταν η περιεκτικότητα σε σίδηρο στο πόσιμο νερό αυξήθηκε κατά 0,1 mg/l. Η υψηλή συγκέντρωση σιδήρου μπορεί να λειτουργήσει ως καταλύτης για το οξειδωτικό στρες, που οδηγεί σε φλεγμονή, ή μπορεί να διεγείρει την ανάπτυξη βακτηρίων, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα ακατάλληλων ανοσοαποκρίσεων σε άτομα με γενετική προδιάθεση.²²⁴

Πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη κοορτής (ασθενών-μαρτύρων) του Ng SC και συν.,²²⁵ που πραγματοποιήθηκε σε χώρες της Ασίας (Κίνα, Χονγκ Κονγκ, Ινδονησία, Σρι Λάνκα, Μακάο, Μαλαισία, Σιγκαπούρη, Ταϊλάνδη) και στην Αυστραλία, κατέδειξε ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως ο θηλασμός για διάστημα πάνω από 12 μήνες, η χρήση αντιβιοτικών σε μικρή ηλικία (κάτω των 15 ετών) και η συμβίωση με σκύλο στην παιδική ηλικία σχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΝΚ, ενώ η ανοσοποίηση με το εμβόλιο BCG αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου σε Ασιάτες και Αυστραλούς. Επίσης, η καθημερινή σωματική δραστηριότητα βρέθηκε να είναι προστατευτική έναντι της ΝΚ. Οι προαναφερθέντες προστατευτικοί παράγοντες (θηλασμός, χρήση αντιβιοτικών), οι καλές συνθήκες υγιεινής (βρύση με τρεχούμενο νερό, παροχή ζεστού νερού), η ύπαρξη ενυδρείου στο σπίτι, καθώς και ο εμβολιασμός έναντι του κοκκύτη, συσχέτιστηκαν με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΕΚ στην ενήλικη ζωή. Επίσης, η κατανάλωση τσαγιού και καφέ, που περιέχουν αντιοξειδωτικά και καφεΐνη, συνδέθηκε με προστατευτική δράση έναντι των ΙΦΝΕ. Η από του στόματος χορήγηση καφεΐνης έχει καταδειχθεί ότι βελτιώνει την οξεία κολίτιδα στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, οι πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού μπορούν να βελτιώσουν τα επίπεδα αντιοξειδωτικών και τη σοβαρότητα της εξασθένησης από την κολίτιδα, το ίδιο αποτελεσματικά με τη σουλφασαλαζίνη.

Η «υπόθεση της υγιεινής» αναφέρεται σε αρκετές μελέτες και έχει συνδεθεί με την εμφάνιση των ΙΦΝΕ σε όσους μεγάλωσαν σε πολύ υγιεινό περιβάλλον. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζει ότι η αυξανόμενη συχνότητα των ανοσολογικών διαταραχών μπορεί να αποδοθεί στην έλλειψη έκθεσης σε εντερικά παθογόνα κατά την παιδική ηλικία ή, εναλλακτικά, στην απώλεια των σαπροφυτικών μικροοργανισμών που μπορεί να έχουν σαν αντίκτυπο την ανάπτυξη των ρυθμιστών Τ-κυττάρων.²²⁶

Η λήψη αντισυλληπτικών από το στόμα έχει βρεθεί ότι αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για τη ΝΚ. Υποστηρίζεται ότι ο κίνδυνος αυτός σχετίζεται με τη διάρκεια της λήψης αντισυλληπτικών χαπιών. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 14 μελετών αναφέρθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στη λήψη αντισυλληπτικών και τα ΙΝΦΕ, αλλά παρατηρήθηκε μικρή μείωση του σχετικού κινδύνου με τη διακοπή των αντισυλληπτικών.²²⁷

Επίσης, σε άλλη προοπτική μελέτη κοορτής, που διεξήχθη σε 117.375 γυναίκες στις ΗΠΑ, προκειμένου να προσδιοριστεί αν η λήψη αντισυλληπτικών χαπιών σχετίζεται με την εμφάνιση ΝΚ και ΕΚ και εάν αυτή η συσχέτιση διαταράσσεται ή τροποποιείται από τον τρόπο ζωής και άλλους αναπαραγωγικούς παράγοντες (ηλικία εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης, λήψη ορμονών κ.ά.) επιβεβαιώθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στη λήψη αντισυλληπτικών και την εμφάνιση ΝΚ, αλλά δεν επιβεβαιώθηκε για την ΕΚ στις γυναίκες που κάπνιζαν, καθώς για άλλους αναπαραγωγικούς παράγοντες (ηλικία εμμηναρχής, ηλικία πρώτης γέννας, γονεϊκότητα).²²⁸

Η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας έχει ενοχοποιηθεί ως ένας σημαντικός παράγοντας ανάπτυξης των ΙΦΝΕ. Έχει καταδειχθεί ότι τα αντιβιοτικά μεταβάλλουν τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας. Σε εθνική μελέτη κοορτής, που πραγματοποιήθηκε στη Φινλανδία για να αξιολογήσει την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αντιβιοτικών και των ΙΦΝΕ στην παιδική ηλικία, βρέθηκε ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στη λήψη αντιβιοτικών και στην εμφάνιση της ΝΚ, που ήταν ισχυρότερη τρεις μήνες μετά τη λήψη των αντιβιοτικών.²²⁹ Σε πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στον Καναδά, σε 2.230 άτομα με διάγνωση ΝΚ και ΕΚ, μεταξύ των ετών 2001 και 2008, βρέθηκε ότι στα άτομα που διαγνώστηκαν με ΙΦΝΕ είχαν συνταγογραφηθεί αντιβιοτικά 2-5 έτη πριν από την εμφάνισή τους.²³⁰

Η φθίνουσα πορεία της σκωληκοειδεκτομής τα τελευταία χρόνια δεν μπορεί να αιτιολογήσει τη σταθερή επίπτωση της ΕΚ στις ανεπτυγμένες χώρες. Σε μελέτες από

την Ευρώπη και την περιοχή της Ασίας και του Ειρηνικού, η σκωληκοειδεκτομή φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση της ΕΚ, αλλά όχι της ΝΚ. Υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν την προστατευτική δράση της σκωληκοειδεκτομής στην εμφάνιση της ΝΚ, ενώ άλλες την εμφανίζουν ως παράγοντα κινδύνου.^{231,232,233}

6.3 Επιδημιολογικά στοιχεία

Παρά το γεγονός ότι η αιτιολογία των ΙΦΝΕ έχει ερευνηθεί στο παρελθόν, δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί η παθογένεση της νόσου. Σημαντική μεταβολή στην επιδημιολογία της ΙΦΝΕ έχει παρατηρηθεί σε ολόκληρο τον κόσμο, με ένα ευρύ φάσμα εκτιμήσεων μεταξύ των διάφορων γεωγραφικών περιοχών. Τα ΙΦΝΕ πιστεύεται ότι συνδέονται με την εκβιομηχάνιση των εθνών, με τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού να παρατηρούνται στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη.^{234,235}

Η συχνότητα της νόσου φαίνεται να αυξάνεται στις αναπτυσσόμενες χώρες, δεδομένου ότι αυτές έχουν αρχίσει να εκβιομηχανίζονται και να ακολουθούν τον δυτικό τρόπο ζωής. Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μια αυξανόμενη τάση των νοσημάτων αυτών σε χώρες που στο παρελθόν είχαν χαμηλή επίπτωση, ενώ στη Δυτική Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική οι επιδημιολογικοί δείκτες των ΙΦΝΕ έχουν σταθεροποιηθεί ή παρουσιάζουν ελαφρά αύξηση το τελευταίο μισό του 20ού αιώνα.²³⁶ Στη μελέτη του Ng και συν.²²⁶ υποστηρίζεται ότι η επιρροή του περιβάλλοντος (κοινωνικού και οικονομικού), του επιπέδου υγιεινής και άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων συντείνουν στην εμφάνιση των ΙΦΝΕ.

Στη μελέτη συστηματικής ανασκόπησης του Molodecky και συν.,²³⁷ που έγινε για να προσδιοριστούν οι μεταβολές στην επίπτωση και τον επιπολασμό της ΕΝ και της ΝΚ σε διάφορες χώρες, βρέθηκε ότι τον υψηλότερο επιπολασμό είχε ο Καναδάς και η Ευρώπη, ενώ τον μικρότερο η Ασία. Ο ετήσιος ρυθμός επίπτωσης διέφερε ανά γεωγραφική περιοχή, με την ΕΚ να έχει μια διακύμανση από 0,6 έως 24,3/100.000 στην Ευρώπη, από 0,1 έως 6,3/100.000 στην Ασία και τη Μέση Ανατολή και από 0 έως 19,2/100.000 στη Βόρεια Αμερική.

Η ΝΚ υπολογίζεται ότι κυμαίνεται από 0,3 έως 12,7/100.000 στην Ευρώπη, από 0,04 έως 5,0/100.000 στην Ασία και τη Μέση Ανατολή και από 0 έως 20,2/100.000 στη Βόρεια Αμερική. Τα ποσοστά επίπτωσης για τις μελέτες από την Ευρώπη αφορούσαν

τα έτη 1930-2008, για την Ασία και τη Μέση Ανατολή τα έτη 1950-2008 και για τη Βόρεια Αμερική τα έτη 1920-2004.

Ο επιπολασμός της ΕΚ στην Ευρώπη κυμάνθηκε από 4,9 έως 505/100.000, στην Ασία και τη Μέση Ανατολή από 4,9 έως 168,3/100.000 και στη Βόρεια Αμερική από 37,5 έως 248,6/100.000. Για τη ΝΚ, οι αντίστοιχες τιμές ήταν από 0,6 έως 322/100.000 στην Ευρώπη, από 0,88 έως 67,9/100.000 στην Ασία και τη Μέση Ανατολή και από 16,7 έως 318,5/100.000 στη Βόρεια Αμερική. Η αναλογία φύλου (άντρες - γυναίκες) ποικίλλει, από 0,34 έως 1,65 για τις μελέτες που αφορούσαν την ΕΚ, ενώ για τη ΝΚ από 0,51 έως 1,58.²³⁷ Στην Ελλάδα, η ΕΚ ακολουθεί τους επιδημιολογικούς δείκτες της Βόρειας Ευρώπης, σύμφωνα με μελέτες που έγιναν στην Κεντρική Ελλάδα²³⁸ και την Κρήτη,²³⁹ ενώ σε αναδρομική μελέτη των Tsianos και συν.²⁴⁰ αναφέρεται ότι στη Βορειοδυτική Ελλάδα η ΝΚ είναι σπάνια, με μία από τις χαμηλότερες επιπτώσεις που έχουν αναφερθεί, σε αντίθεση με την ΕΚ, που παρουσιάζει δείκτες επίπτωσης παρόμοιους με εκείνους που βρέθηκαν σε αρκετές άλλες ευρωπαϊκές χώρες.

Οι ΙΦΝΕ προσβάλλουν το ίδιο και τα δύο φύλα, παρόλο που η ΕΚ είναι ελαφρώς συχνότερη στους άνδρες, ενώ η ΝΚ είναι ελαφρώς πιο συχνή στις γυναίκες. Αναφορικά με την ηλικία εμφάνισης, για την ΕΚ είναι μεταξύ 30-40 ετών, ενώ για την ΝΚ μεταξύ 20-30 ετών.

Η θνησιμότητα είναι αυξημένη στους ασθενείς με ΝΚ –κυρίως στις γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών– και οφείλεται σε υποσιτισμό, μετεγχειρητικές επιπλοκές και καρκίνο του εντέρου,²⁴¹ ενώ στη μετα-ανάλυση του Bewtra και συν.²³⁹ υποστηρίζεται ότι οι ασθενείς με ΕΚ και ΝΚ έχουν υψηλότερα ποσοστά θανάτου από όλες τις αιτίες (καρκίνο παχέος εντέρου, πνευμονική νόσο, καθώς και ηπατική νόσο που δεν προκαλείται από το αλκοόλ).²⁴²

6.4 Ταξινόμηση, διάγνωση και πορεία των ΙΦΝΕ

6.4.1 Ελκώδης κολίτιδα

Στις πληθυσμιακές μελέτες, η κατανομή της ΕΚ είναι ομοιόμορφη. Η Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία έχει προτείνει την ταξινόμηση της ελκώδους κολίτιδας ως εξής:²⁴³

Ανάλογα με την ηλικία, ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες (ταξινόμηση του Montreal):

- A1, όταν εμφανίζεται σε ηλικία κάτω των 16 ετών

- A2, όταν εμφανίζεται σε ηλικία μεταξύ 16-40 ετών
- A3, όταν η νόσος εμφανίζεται σε ηλικία άνω των 40 ετών.

Επιπλέον, υπάρχει και η ταξινόμηση *ανάλογα με την έκταση της νόσου*, με μεγάλη σημασία στην κλινική πράξη, διότι χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της έναρξης και το είδος της θεραπείας, καθώς και για την παρακολούθηση ασθενών για την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου. Με βάση αυτή την ταξινόμηση, η νόσος διακρίνεται σε:

- Ελκώδη ορθίτιδα (E1, αντί του αγγλικού όρου ελκώδης πρωκτίτιδα [ulcerative proctitis])
- Αριστερόπλευρη κολίτιδα (E2, left-sided colitis)
- Εκτεταμένη κολίτιδα (extensive colitis), με βάση τη μέγιστη έκταση μακροσκοπικής προσβολής του παχέος εντέρου, όπως αυτή καταγράφεται στην κολονοσκόπηση.

Ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, η νόσος χωρίζεται σε:

- Ήπια, όταν υπάρχουν λιγότερες από τέσσερις διαρροϊκές κενώσεις την ημέρα, με αίμα ή χωρίς αίμα. Ο ασθενής δεν εμφανίζει γενική αδιαθεσία.
- Μέτρια, όταν οι κενώσεις είναι 4-6 ημερησίως, ενώ υπάρχει και μια ελαφρά γενική αδιαθεσία.
- Βαριά, όταν υπάρχουν πάνω από έξι αιματηρές διαρροϊκές κενώσεις την ημέρα, αίσθημα κακουχίας, πυρετός, ταχυκαρδία και αναιμία.²⁴⁴

Η διάγνωση τίθεται από τον συνδυασμό της κλινικής εικόνας, των συμπτωμάτων που ποικίλλουν ανάλογα με τη βαρύτητα και την έκταση της προσβολής (δηλαδή αίμα στα κόπρανα ή αιμορραγική διάρροια), την ειλεοκολονοσκόπηση και τις αιματολογικές και εργαστηριακές εξετάσεις που θα ζητηθούν (γενική αίματος, ΤΚΕ, ουρία, κρεατινίνη, ηπατικός κύκλος, ηλεκτρολύτες, CRP και φερριτίνη), τις εξετάσεις κοπράνων (παρασιτολογική, καλλιέργεια, δοκιμασία για τοξίνη Α και Β του *Clostridium difficile* κ.ά.).^{243,245} Επειδή είναι συχνή η επανενεργοποίηση του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) στην ελκώδη κολίτιδα, σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με βαριά κολίτιδα πρέπει να γίνεται έλεγχος ανίχνευσής του, διότι η λοίμωξη από CMV μπορεί να προκαλέσει βαριά ή ανθεκτική υποτροπή.

Η κατάσταση από ΕΚ σε ΝΚ μπορεί να αλλάξει στο 5-10% των ασθενών, μετά από 25 χρόνια νόσου. Η αλλαγή αυτή μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με ΕΚ κατηγορίας

A1 (παιδική ή εφηβική ηλικία), στους καπνιστές και σε όσους έχουν οικογενειακό ιστορικό νόσησης με ΝΚ.²⁴⁶

Για την τεκμηρίωση της έκτασης της κολίτιδας στην περίπτωση που υπάρχουν διαγνωστικές αμφιβολίες, αλλά και για την οριστική επιβεβαίωση της πρώτης διάγνωσης, χρειάζεται επανάληψη της κολονοσκόπησης με ιστολογική εξέταση βιοψιών από τον τελικό ειλέο και όλα τα τμήματα του παχέος εντέρου, περίπου 6 μήνες μετά την αρχική κολονοσκόπηση, όταν η νόσος μπει σε κλινική ύφεση.

Πολλές φορές συνυπάρχουν εξωεντερικές εκδηλώσεις που αγγίζουν το 30% των ασθενών, με εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις (περιφερική αρθροπάθεια τύπου I και II, κεντρική αρθροπάθεια), από το δέρμα (οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα), από τους οφθαλμούς (επισκληρίτιδα, ραγοειδίτιδα),²⁴⁷ από το ήπαρ και τα χοληφόρα αγγεία (πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, οστεοπόρωση και οστεοπενία, θρομβοεμβολική νόσος), αναιμία. Κάποιες εκδηλώσεις προηγούνται της εμφάνισης της ελκώδους κολίτιδας, όπως η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα ή η ιερολαγονίτιδα, ή εμφανίζονται κατά ή μετά την κολίτιδα, όπως το οζώδες ερύθημα, η επισκληρίτιδα, η αρθρίτιδα ή η ιερολαγονίτιδα.²⁴⁸

Σε χειρουργική επέμβαση προβαίνει ο ειδικός γιατρός σε περίπτωση οξείας προσβολής που δεν αντιμετωπίζεται με συντηρητικά μέσα και θέτει σε άμεσο κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς (τοξικό megacolon), σε χρόνια νόσο που δεν αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική αγωγή ή αντιμετωπίζεται με λήψη μεγάλων δόσεων κορτιζόνης και σε ανάπτυξη καρκίνου. Στις παραπάνω περιπτώσεις διενεργείται ολική κολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση. Ο χειρουργός, δηλαδή, ενώνει το λεπτό έντερο με τον πρωκτό, ενώ σπάνια γίνεται μόνιμη ειλεοστομία (παρά φύση έδρα).

6.4.2 Νόσος του Crohn (NK)

Σύμφωνα με τις θέσεις της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας, η ΝΚ ταξινομείται κατά *Vienna* και *Montreal*. Η ταξινόμηση Montreal εισήγαγε αλλαγές στην προηγούμενη ταξινόμηση κατά *Vienna* αναφορικά με την ηλικία κατά τη διάγνωση, όπως και την εντόπιση και συμπεριφορά της νόσου, ενώ τα περιπρωκτικά συρίγγια θεωρούνται τροποποιητές της νόσου.²⁴⁹

Ανάλογα με την έκταση της νόσου διακρίνεται σε:

- Εντοπισμένη, όταν η νόσος έχει προσβάλλει λιγότερο από το 30% του βλεννογόνου του εντέρου και
- Εκτεταμένη, όταν η προσβληθείσα περιοχή έχει έκταση πάνω από 100% σε οποιαδήποτε θέση του εντερικού βλεννογόνου.

Ανάλογα με την ενεργότητα της, η νόσος ταξινομείται ως:

- Ήπια, όταν ο ασθενής μπορεί να είναι περιπατητικός και να σιτίζεται από το στόμα
- Μέτρια, όταν ο ασθενής βασανίζεται από εμέτους, έχει απώλεια βάρους > 10% και δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή και
- Σοβαρή, όταν ο ασθενής έχει δείκτη μάζας σώματος ΔΜΣ < 18, εμφανίζει απόφραξη, απόστημα και συμπτώματα που δεν υποχωρούν με τη φαρμακευτική αγωγή.

Ανάλογα με το σημείο όπου εντοπίζεται, η νόσος διακρίνεται σε:

- Είλεοκολίτιδα. Προσβάλλει τόσο τον ειλεό όσο και το κόλον και είναι η πιο συχνή μορφή της νόσου Crohn. Συνήθη συμπτώματα είναι οι διαρροϊκές κενώσεις, ο σπασμός του εντέρου ή ο πόνος στην κάτω δεξιά ή στη μέση κοιλιακή χώρα. Συχνά οδηγεί σε απώλεια βάρους.
- Ειλεΐτιδα. Προσβάλλεται μόνο ο ειλεός. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν διαρροϊκές κενώσεις, εντερικούς σπασμούς ή πόνο στην κάτω δεξιά ή μέση κοιλιακή χώρα. Στις επιπλοκές περιλαμβάνονται τα συρίγγια (επικοινωνίες που δημιουργούνται από τη φλεγμονή) ή τα φλεγμονώδη αποστήματα (περιγεγραμμένοι χώροι λοίμωξης) στην κατώτερη δεξιά χώρα της κοιλιάς.
- Γαστροδωδεκαδακτυλική νόσος Crohn. Εντοπίζεται στο στομάχι και στον δωδεκαδάκτυλο. Στα συμπτώματα είναι δυνατό να περιλαμβάνονται απώλεια βάρους, απώλεια όρεξης και ναυτία. Ο έμετος υποδηλώνει απόφραξη του εντέρου.
- Νηστιδοειλεΐτιδα. Εδώ υπάρχουν περιοχές φλεγμονής της νήστιδας. Το κοιλιακό άλγος κυμαίνεται από ήπιο μέχρι έντονο, υπάρχουν εντερικοί σπασμοί μετά τα γεύματα και διαρροϊκές κενώσεις. Μια από τις επιπλοκές είναι η δημιουργία συριγγίων.
- Crohn κολίτιδα. Στη μορφή αυτή προσβάλλεται μόνο το κόλον. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν διάρροιες, αιμορραγία του ορθού, λοιμώξεις και

περιπρωκτική νόσο, δημιουργία συριγγίων (επικοινωνίες ανάμεσα σε διαφορετικά σημεία του εντέρου ή ανάμεσα στο έντερο και στο δέρμα, οι οποίες προκαλούνται από τη φλεγμονή), φλεγμονώδη αποστήματα ή δερματικά έλκη.²⁵⁰

Άλλοι δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της ενεργότητας της νόσου και την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΝΚ είναι οι Harvey-Bradshaw Activity Index (HBI) και Crohn's Disease Activity Index (CDAI), όπως και το ερωτηματολόγιο Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).²⁵¹

Για την τεκμηρίωση της σωστής διάγνωσης συνεκτιμώνται το ιστορικό, η λεπτομερής κλινική εξέταση, η δακτυλική εξέταση του ορθού και οι απεικονιστικές εξετάσεις (διαδερμικό υπερηχογράφημα κοιλίας, αξονική και μαγνητική τομογραφία κοιλίας, σπινθηρογραφικός έλεγχος κ.ά.). Οι αιματολογικές εξετάσεις στις οποίες θα υποβληθεί ο ασθενής περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης, αιμοπεταλίων, σιδήρου, βιταμίνης Β12, φυλλικού οξέος, ΤΚΕ, αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων, λευκοκυτταρικού τύπου, πρωτεϊνών οξείας φάσεως (CRP) και άλλων αιματολογικών δεικτών, καθώς και καλλιέργεια και παρασιτολογικές εξετάσεις κοπράνων.²⁵²

Η χειρουργική επέμβαση δεν αποτελεί θεραπεία για τη ΝΚ, διότι ενδέχεται να εμφανιστεί νέα εστία, σε άλλο σημείο του πεπτικού σωλήνα. Η χειρουργική εκτομή ή παροχέτευση αποστημάτων ενδείκνυται για τη θεραπεία των επιπλοκών ή την ανθεκτική νόσο (grade C). Η χειρουργική εκτομή, εκτός από την ολική κολεκτομή και ειλεοστομία, περιορίζεται στο κόλον και σπάνια θεραπεύει τη ΝΚ. Παρ' όλα αυτά, χειρουργική επέμβαση απαιτείται στα δύο τρίτα των ασθενών για τη θεραπεία της αιμορραγίας, της διάτρησης, της εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας απόφραξης, του αποστήματος, της δυσπλασίας ή του καρκίνου. Οι πιο συχνές ενδείξεις για χειρουργική εκτομή είναι η απόφραξη ή οι παρενέργειες της θεραπευτικής αγωγής (εξάρτηση στεροειδών) και όχι η αποτυχία της θεραπείας.

Λαπαροσκοπικές τεχνικές σε επιλεγμένους ασθενείς έχουν πλεονεκτήματα σε σύγκριση με την ανοικτή χειρουργική επέμβαση, καθώς εξασφαλίζουν ταχύτερη επίλυση του μετεγχειρητικού ειλεού και ελάττωση των ημερών νοσηλείας, χωρίς αύξηση των επιπλοκών.²⁵³

6.5 Θεραπεία των ΙΦΝΕ

Παρόλο που η ΕΚ και η ΝΚ είναι δύο ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες, για τη θεραπεία τους χρησιμοποιείται η ίδια ομάδα φαρμάκων. Ωστόσο, γενικά, για τη θεραπεία της ΕΚ πρέπει ο θεράπων ιατρός να λάβει υπόψη του την ενεργότητα της νόσου, την κατανομή της (ορθίτιδα, αριστερόπλευρη ή εκτεταμένη κολίτιδα), αλλά και τον τύπο της (συχνότητα υποτροπών, κλινική πορεία, ανταπόκριση σε προηγούμενες θεραπείες, ανεπιθύμητες ενέργειες από τη φαρμακευτική αγωγή, ύπαρξη εξωεντερικών εκδηλώσεων). Το θεραπευτικό σχήμα, σε κάθε περίπτωση, για να είναι αποτελεσματικό για τον ασθενή, πρέπει να αποφασίζεται από κοινού με τον γιατρό και να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του ασθενή.

6.5.1 Αμινοσαλικυλικά

Αυτά περιλαμβάνουν τη μεσαλαζίνη, την ολσαλαζίνη ή την βαλσαλαζίδη και την σουλφασαλαζίνη. Η δραστική ουσία αυτών των σκευασμάτων είναι το 5-αμινοσαλικυλικό οξύ. Κάθε φάρμακο ωστόσο διαφέρει από το άλλο, ανάλογα με τον τρόπο με τον οποίο η δραστική ουσία εκλύεται ή ενεργοποιείται στο έντερο. Η μεσαλαζίνη είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σκεύασμα. Ανάλογα με την περιοχή του εντέρου που καταλαμβάνει η φλεγμονή, χρησιμοποιείται και η κατάλληλη μορφή του σκευάσματος (δισκία, υπόθετα, υποκλυσμός ή άλλο).

Τα αμινοσαλικυλικά χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία της ήπιας έως μέσης βαρύτητας της νόσου και για την πρόληψη των υποτροπών. Ο ασθενής πρέπει να τα λαμβάνει μόνιμα και σε σταθερή καθημερινή δοσολογία, την οποία καθορίζει ο θεράπων ιατρός. Η δόση κυμαίνεται από 1,5 έως 5 g ημερησίως, με δόση συντήρησης 1,6-2 g. Η μεσαλαζίνη είναι καλύτερα ανεκτή από την σουλφασαλαζίνη, ωστόσο και οι δύο ουσίες έχουν μια σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως ναυτία, εμέτους, αίσθημα καύσου και κεφαλαλγία).²⁵⁴

6.5.2 Κορτικοειδή

Χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά για τη θεραπεία των ΙΦΝΕ στη δεκαετία του 1950. Η κορτιζόνη χρησιμοποιείται κυρίως για την αντιμετώπιση των μέτριων ή σοβαρών εξάρσεων της νόσου. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με υψηλή δόση και να μειωθεί σταδιακά. Μπορεί, επίσης, να χορηγηθεί και ενδοφλέβια σε σοβαρή έξαρση της ΕΚ και να συνεχιστεί με τη μορφή δισκίων. Διατίθεται σε δισκία πρεδνιζολόνης και πρεδνιζόνης των 5 mg και μεθυλπρεδνιζολόνης (4 mg και 16 mg), ενέσιμα διαλύματα υδροκορτιζόνης (250 mg), πρεδνιζολόνης (25 mg) και

μεθυλπρεδνιζολόνης (40 mg) και υποκλυσμούς αφρού υδροκορτιζόνης και βουδεζονίδης. Τα πιο συχνά χορηγούμενα σκευάσματα είναι η πρεδνιζόνη (Prezolon) και η μεθυλοπρεδνιζολόνη (Medrol). Η θεραπεία με κορτιζόνη διαρκεί μερικές εβδομάδες, λόγω των σοβαρών παρενεργειών της από τη χορήγηση για μεγάλο διάστημα.

Η βουδεσονίδη, που συγκαταλέγεται στα νέας γενιάς κορτικοστεροειδή, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας ΝΚ, που εντοπίζεται στο τέλος του λεπτού εντέρου (ειλεός) και / ή στο πρώτο μέρος του παχέος (τυφλό έντερο και ανιόν κόλον), ενώ χρησιμοποιείται για την επαγωγή της ύφεσης στην ενεργό και την ήπια έως μέτρια ΕΚ. Η θεραπεία με βουδεσονίδη στοχεύει στο έντερο και όχι σε ολόκληρο το σώμα. Επειδή το 90% του φαρμάκου αδρανοποιείται προτού φτάσει στο υπόλοιπο σώμα, προκαλεί λιγότερες παρενέργειες από τα παραδοσιακά κορτικοστεροειδή, όπως π.χ η πρεδνιζόνη.

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: τριχοφυΐα, νυχτερινές εφιδρώσεις, αρτηριακή υπέρταση, οστεοπόρωση, κατάγματα, καταρράκτης, κατακράτηση ύδατος και νατρίου, υποκαλιαιμία, ενδοκρανιακή υπέρταση, αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, γαστρεντερικές διαταραχές, πεπτικό έλκος, αιμορραγία πεπτικού, παγκρεατίτιδα, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης και λοιμώξεις.²⁵⁵

6.5.3 Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται στις ΙΦΝΕ για να προκαλέσουν ύφεση στην ενεργό νόσο αλλά και για την πρόληψη των υποτροπών. Η χρήση τους είναι συχνότερη στους ασθενείς με ΝΚ για τον έλεγχο των λοιμώξεων, ωστόσο χρησιμοποιούνται και στην ΕΚ όταν συνυπάρχουν τοξικά φαινόμενα. Συχνότερα χορηγούνται η μετρονιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη, ενώ το χρονικό διάστημα ποικίλλει από μερικές ημέρες έως εβδομάδες.²⁵⁶ Ως κύρια θεραπεία για την ενεργό ΝΚ, η σιπροφλοξασίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι πολύ αποτελεσματική, εφάμιλλη της σουλφασαλαζίνης, ειδικά όταν η ασθένεια επηρεάζει το κόλον. Η μετρονιδαζόλη έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει την υποτροπή της ΝΚ, για τους πρώτους τρεις μήνες μετά την επέμβαση ειλεοεκτομής, ενώ επίσης χρησιμοποιείται για να καταστείλει τον πολλαπλασιασμό του *C. difficile*, ενός είδους βακτηριδίου που προκαλεί φλεγμονή.²⁵⁵

Οι συχνότερες παρενέργειες αφορούν γαστρεντερικές διαταραχές (μεταλλική γεύση, ναυτία, έμετος, κοιλιακά άλγη, διάρροια), αναστρέψιμη λευκοπενία και αιμόλυση σε ανεπάρκεια G-6-PD.

6.5.4 Ανοσοτροποποιητικά

Θειοπουρίνες - Αζαθειοπρίνη

Η αζαθειοπρίνη (AZA) και η 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MΠ) είναι ανοσοκατασταλτικά με πολύπλοκο μεταβολισμό, που περιλαμβάνει τη συμμετοχή διαφόρων ενζύμων. Οι θειοπουρίνες είναι φάρμακα βραδείας δράσης και μπορεί να χρειαστεί μεγάλο χρονικό διάστημα για να ληφθούν θεραπευτικά αποτελέσματα. Η αποτελεσματικότητα των θειοπουρινών στη θεραπεία της ενεργού NK είναι αμφιλεγόμενη, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων.²⁵⁷ Προς το παρόν, δεν συνιστώνται ως μονοθεραπεία για τη μείωση της δραστηριότητας της νόσου. Αντίθετα, πρέπει να συνδυάζονται με κορτικοστεροειδή ή TNF-α παράγοντες μέχρι να επιτευχθεί η ύφεση. Οι θειοπουρίνες είναι αποτελεσματικές στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου και μπορούν να μειώσουν την ανάγκη για κορτικοστεροειδή και χειρουργική επέμβαση σε ποσοστό 40%. Η αζαθειοπρίνη και η 6-μερκαπτοπουρίνη είναι αποτελεσματικές στην επίτευξη επούλωσης του βλεννογόνου της NK, με το αποτέλεσμα να φαίνεται καλύτερο στο κόλον απ' ό,τι στον ειλέο (70% έναντι 54%). Η AZA και η 6-MΠ χορηγούνται σε δόση 2-3 mg/kg και 1-1,5 mg/kg ημερησίως, αντίστοιχα, με μεσοδιάστημα ανταπόκρισης τρεις μήνες περίπου.²⁵⁸

Οι θειοπουρίνες δεν συστήνονται για τη θεραπεία της ΕΚ. Η αζαθειοπρίνη είναι αποτελεσματικότερη απ' ό,τι η μεσαλαζίνη για την επίτευξη ύφεσης σε ασθενείς που εξαρτώνται από κορτικοστεροειδή. Οι θειοπουρίνες είναι αποτελεσματικές στη διατήρηση της ύφεσης της ΕΚ. Ο κίνδυνος κολεκτομής σε ασθενείς με ΕΚ που έλαβαν θεραπεία με θειοπουρίνες είναι 10% στους 29 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, ενώ η χρήση τους για 12 μήνες μείωσε τον κίνδυνο αυτό κατά 71%.²⁵⁹

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της AZA/6-MΠ χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

- *αλλεργικού τύπου*, που είναι ανοσολογικής αιτιολογίας και δεν σχετίζονται με τη δοσολογία, όπως πυρετός, εξάνθημα, αρθραλγίες, ναυτία, διάρροιες, κοιλιακό άλγος, παγκρεατίτιδα και, σε κάποιες περιπτώσεις, ηπατίτιδα, και
- *μη αλλεργικού τύπου*, που σχετίζονται τόσο με τη δοσολογία όσο και με τον μεταβολισμό του φαρμάκου, όπως λευκοπενία, θρομβοπενία, λοιμώξεις, δοσοεξαρτώμενη ηπατίτιδα και ανάπτυξη νεοπλασιών.

Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη είναι η δεύτερη επιλογή ανοσοκατασταλτικών για τη ΝΚ, σε περιπτώσεις αδυναμίας ή δυσανεξίας στις θειοπουρίνες (30% των ασθενών) και σε αρθροπάθειες που σχετίζεται με ΙΦΝΕ. Η περίοδος δράσης είναι περίπου 6-8 εβδομάδες, οπότε χρειάζεται παράλληλα θεραπεία με κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη του θεραπευτικού σχήματος.²⁶⁰ Η παρεντερική χορήγηση μεθοτρεξάτης 25 mg/εβδομάδα σε ενεργό νόσο είναι αποτελεσματική στην πρόκληση ύφεσης, όταν δεν αποδίδει η θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Επειδή η μεθοτρεξάτη είναι ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος, χρειάζεται η αναπλήρωσή του (1 mg/ημέρα).

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ηπατοτοξικότητα (αύξηση τρανσαμινασών), η ναυτία, τα δερματικά εξανθήματα και η πνευμονία από μυκόπλασμα.

Κυκλοσπορίνη

Χρησιμοποιείται στην επούλωση συριγγίων που σχετίζονται με τη ΝΚ και η χρήση της περιορίζεται σε άτομα που δεν ανταποκρίνονται καλά σε άλλα φάρμακα. Το μικρό θεραπευτικό εύρος της κυκλοσπορίνης και οι ανεπιθύμητες ενέργειές της (όπως νεφρική και ηπατική βλάβη, υψηλή αρτηριακή πίεση, θανατηφόρες λοιμώξεις και αυξημένος κίνδυνος λεμφώματος) δεν την κάνουν ευρέως αποδεκτή ως θεραπευτική επιλογή. Στην περίπτωση που χορηγηθεί, η συνήθης δόση είναι 2-4 mg/Kg βάρους για 7-10 ημέρες και ακολουθεί η από του στόματος χορήγηση 8-10 mg/Kg ημερησίως για μικρό χρονικό διάστημα (3-6 μήνες), έως ότου ο ασθενής περάσει σε άλλο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο. Κάποιες από τις σπάνιες παρενέργειες είναι: μειωμένη νεφρική λειτουργία, ηπατίτιδα, αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων, σακχαρώδης διαβήτης, αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, προβλήματα ύπνου, πονοκέφαλος, υψηλή αρτηριακή πίεση, πρησμένα ούλα, τριχοφυΐα και αυξημένος κίνδυνος λεμφώματος (καρκίνος του λεμφικού συστήματος).²⁵⁴

Tacrolimus

Η tacrolimus είναι μία μακρολίδη με ανοσοκατασταλτική δράση. Ειδικότερα, προκαλεί αναστολή της καλσινευρίνης που καταστέλλει την προ-φλεγμονώδη παραγωγή κυτοκίνης και την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων. Οι παρενέργειες, όπως

η νεφροτοξικότητα, εξαρτώνται από τη δόση και είναι αναστρέψιμες με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας.

Το φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με συριγγιώδη ΝΚ και αποφρακτικού τύπου ΕΚ. Η μακροχρόνια χορήγησή του φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική και καλά ανεκτή θεραπεία για ασθενείς με ανθεκτική ΕΚ. Τοπικά, η tacrolimus έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του γαγγραινώδους πυοδέρματος και της ελκώδους πρωκτίτιδας, με καλά αποτελέσματα.

Σε γενικές γραμμές, η tacrolimus είναι ένα καλά ανεκτό φάρμακο, που χρησιμοποιείται ως εναλλακτικό μέσο για τη θεραπεία της ΙΦΝΕ, ειδικά σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυσανεξία ή ανθεκτικότητα στα συμβατικά ανοσοκατασταλτικά. Τα συχνότερα προβλήματα από τη μακροχρόνια λήψη του φαρμάκου είναι τρόμος, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, μολυσματικές ασθένειες, εξάνθειες, υπερκαλιαιμία, κεφαλαλγία, επιγαστραλγία και ναυτία.²⁶¹

6.5.5 Βιολογικοί παράγοντες

Τα τελευταία χρόνια, πολλοί βιολογικοί παράγοντες έχουν δοκιμαστεί για τη θεραπεία των ΙΦΝΕ, με τους αναστολείς των TNF-α παραγόντων να αποτελούν αρκετά καλή θεραπευτική προσέγγιση. Οι κύριοι εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής είναι το infliximab το adalimumab και το certolizumab.

Το *infliximab* είναι χειμερικό μονοκλωνικό αντίσωμα και χρησιμοποιείται στη θεραπεία τόσο της ΕΚ όσο και της ΝΚ. Οι κατευθυντήριες γραμμές του Αμερικανικού Κολλεγίου Γαστρεντερολογίας (American College of Gastroenterology - ΑΚΓ) του 2009 αναφέρουν ότι το infliximab είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε άλλες θεραπείες. Το αρχικό δοσολογικό σχήμα για τη ΝΚ είναι 5 mg/kg εβδομαδιαίως (τις εβδομάδες 0, 2 και 6), και μετά κάθε 8 εβδομάδες, ως θεραπεία συντήρησης. Χορηγείται ενδοφλέβια.

Το *adalimumab* είναι ένα 100% ανθρώπινο ανασυνδυασμένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α. Η αποτελεσματικότητά του έχει τεκμηριωθεί στη μελέτη CLASSIC I.²⁶² Το ΑΚΓ στις κατευθυντήριες οδηγίες του αναφέρει ότι το adalimumab είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, καθώς και σε εκείνους που δεν έχουν ανταποκριθεί επαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με infliximab.^{263,264,265} Το 2012

προστέθηκε στο φυλλάδιο οδηγιών του φαρμάκου ότι ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ΕΚ σε ενήλικες ασθενείς που ανταποκρίνονταν ανεπαρκώς στη συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών και της 6-μερκαπτοπουρίνης (6-MP) ή αζαθειοπρίνης (AZA), λόγω δυσανεξίας ή αντένδειξης γι' αυτού του είδους τις θεραπείες. Το συνιστώμενο επαγωγικό δοσολογικό σχήμα για το Humira σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΕΚ είναι 160 mg την εβδομάδα 0 (η δόση μπορεί να χορηγηθεί με έως τέσσερις ενέσεις σε μία ημέρα ή δύο ενέσεις ημερησίως για δύο συνεχόμενες ημέρες) και 80 mg την εβδομάδα 2. Μετά τη θεραπεία εφόδου, η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια ένεση.²⁶⁶

Το *certolizumab pegol* είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που μπορεί να αναγνωρίζει και να προσκολλάται σε έναν χημικό νευροδιαβιβαστή του οργανισμού, τον παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α). Η πεγκυλίωση μειώνει τον ρυθμό απέκκρισης της ουσίας από τον οργανισμό και επιτρέπει μικρότερη συχνότητα χορήγησης του φαρμάκου. Στα αποτελέσματα δύο μεγάλων μελετών (PRECISE1 και PRECISE2, PEGylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease), αποδείχθηκε ότι σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ΝΚ πέτυχε και διατήρησε κλινική ανταπόκριση με το *certolizumab pegol*, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το *certolizumab pegol* χορηγείται υποδορίως κάθε τέσσερις εβδομάδες για χρονικό διάστημα έως 26 εβδομάδων, με δόσεις εφόδου τις εβδομάδες 0, 2 και 4.²⁶⁷ Το *certolizumab pegol* έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό ως θεραπεία επαγωγής σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΝΚ, προσφέροντας γρήγορη ανταπόκριση στη θεραπεία και ανακούφιση των συμπτωμάτων. Ωστόσο, έχει τις συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των TNF-α παραγόντων, όπως λοιμώξεις, αντιδράσεις από την έγχυση, λεμφώματα και απομυελινωτικές ασθένειες.²⁶⁸

6.5.6 Ανταγωνιστές των Υποδοχέων Ιντεγκρίνης

Αυτές οι βιολογικές ουσίες εμποδίζουν τα κύτταρα που προκαλούν φλεγμονή να κινούνται έξω από τα αιμοφόρα αγγεία και μέσα στους ιστούς, «κλειδώνοντας» μια πρωτεΐνη στην επιφάνεια των κυττάρων αυτών.

Natalizumab

Το *natalizumab* έχει εγκριθεί για την πρόληψη και διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΝΚ, οι οποίοι

είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δεν είχαν καλά αποτελέσματα με άλλα είδη θεραπειών. Χορηγείται ενδοφλέβια (συνήθως μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες) και χρειάζεται περίπου μία ώρα για να ολοκληρωθεί η χορήγηση. Οι χρήστες του natalizumab έχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια John Cunningham (JC). Για τον λόγο αυτό είναι σημαντικό να ελέγχονται για τον συγκεκριμένο ιό JC πριν από την έναρξη λήψης του natalizumab.

Vedolizumab

Το vedolizumab έχει εγκριθεί για τη μείωση των συμπτωμάτων και τη διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΝΚ και ΕΚ, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε έναν από τους αντι-TNF-α παράγοντες ή στα κορτικοστεροειδή. Το vedolizumab λειτουργεί μέσω ενός μηχανισμού παρόμοιου με το natalizumab, αλλά δρα τοπικά στο έντερο και δεν έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει κίνδυνος εισόδου του στον εγκέφαλο. Εγχύεται ενδοφλεβίως σε διάστημα περίπου 30 λεπτών τις εβδομάδες 0, 2 και 6, και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.²⁶⁹

Η ανάπτυξη των βιολογικών παραγόντων και η χρήση τους στις ΙΦΝΕ έχουν οδηγήσει στη σημαντική βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών, τροποποιώντας την πορεία της νόσου και επιτυγχάνοντας πρόληψη των επιπλοκών και μείωση των χειρουργικών επεμβάσεων. Έλεγχος της φλεγμονής μπορεί να επιτευχθεί και με τους τρεις διαθέσιμους βιολογικούς παράγοντες, δηλαδή IFX, ADA και CZP, οι οποίοι είναι αποτελεσματικοί τόσο στην επαγωγή όσο και τη διατήρηση της ύφεσης. Για τη θεραπεία συριγγίου, είναι αποτελεσματικά τόσο το IFX όσο και το ADA. Οι αντι-TNF παράγοντες φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικοί σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ιστορικό μικρότερης διάρκειας της νόσου και δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με κάποιον από αυτούς.

Διάφορες στρατηγικές μπορούν να ακολουθηθούν προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία βιολογικών παραγόντων. Οι ορθές στρατηγικές περιλαμβάνουν λήψη λεπτομερούς ιστορικού, φυσική εξέταση και έλεγχο για λανθάνουσα φυματίωση, ενώ, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά.²⁵⁵

6.5.7 Προβιοτικά

Μια ελκυστική εναλλακτική λύση είναι η παρέμβαση στη χλωρίδα του εντέρου, αντικαθιστώντας τα αντιβιοτικά (τα οποία σε μεγάλο βαθμό συνοδεύονται από ανεπιθύμητες ενέργειες) με προβιοτικά. Τα προβιοτικά αποτελούν ένα ζωντανό μικροβιακό συστατικό τροφίμων, με ευεργετική επίδραση στην υγεία του ανθρώπου. Έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στη θεραπεία της διάρροιας του *Clostridium difficile*, της διάρροιας των ταξιδιωτών και της μόλυνσης από ροταϊό. Μερικοί ερευνητές έχουν αναφέρει επιτυχία στην πρόληψη και θεραπεία της ΕΚ, της ΝΚ και της θυλακίτιδας, με διαφορετικά στελέχη προβιοτικών, όπως το *Ecoli Nissle 1917*, τη ζύμη *Saccharomyces boulardii*, το *Lactobacillus rhamnosus* στέλεχος GG (LGG) και το VSL # 3. Ωστόσο η σημασία των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών περιορίζεται λόγω σημαντικών ελλείψεων, όπως ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων ασθενών, η πολύ χαμηλή δόση του φαρμάκου ελέγχου ή η ανάμειξη του προβιοτικού με άλλα φάρμακα.²⁷⁰

Αν και υπάρχουν αποδείξεις για τα ευεργετικά αποτελέσματα των προβιοτικών παρασκευασμάτων στην κατεργασία χρόνιων εντερικών διαταραχών, όπως η ΕΚ και η θυλακίτιδα, ωστόσο για τη ΝΚ υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές στη βιβλιογραφία. Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί διαμεσολαβούν τα θεραπευτικά τους αποτελέσματα δεν είναι πλήρως κατανοητοί.^{271,272}

6.6 Διατροφικές συστάσεις για τις ΙΦΝΕ

Στους ασθενείς με ΙΦΝΕ συστήνεται:

- Να ακολουθούν δίαιτα χαμηλή σε υπόλειμμα, για την ανακούφιση του κοιλιακού άλγους και της διάρροιας.
- Να αποφεύγουν τους ξηρούς καρπούς, τα φασόλια, τους σπόρους και τα αμύγδαλα, εάν υπάρχουν στενώσεις.
- Να αποφεύγουν να καταναλώνουν φρέσκα φρούτα και λαχανικά, δαμάσκηνα και ροφήματα που περιέχουν καφεΐνη, όταν υπάρχει στένωση εντέρου.
- Να ακολουθούν δίαιτα χωρίς λακτόζη, στην περίπτωση που έχουν δυσανεξία στη λακτόζη, και δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, σε περίπτωση που πάσχουν από δισαπορρόφηση του λίπους.
- Να πίνουν πολλά υγρά, για να αποφεύγεται η αφυδάτωση.

- Να καταναλώνουν πολλά και μικρά γεύματα, τα οποία πρέπει να περιέχουν οπωσδήποτε πρωτεΐνες και κυρίως αυτές που είναι υψηλής βιολογικής αξίας.
- Να περιορίσουν τις φυτικές ίνες (όσπρια, φρούτα και λαχανικά –όχι όμως τις πατάτες χωρίς φλούδα–, δημητριακά και σιτηρά ολικής αλέσεως, πίτουρο) και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, ιδιαίτερα τις εποχές έξαρσης.
- Να αυξήσουν την πρόσληψη σιδήρου (δηλαδή να καταναλώνουν τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη C, σε συνδυασμό με τροφές πλούσιες σε σίδηρο, ώστε να αυξάνεται η απορρόφηση του σιδήρου). Είναι σημαντική επίσης η κατανάλωση τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνες A και D.
- Να αποφεύγουν την προσθήκη πίτουρου σε οτιδήποτε παρασκευάζουν οι ίδιοι.
- Να καταναλώνουν λιγότερες παρασκευασμένες τροφές πλούσιες σε πίτουρο, γαλακτοκομικά προϊόντα, απλούς υδατάνθρακες και αλκοόλ.
- Να μην καταναλώνουν γλυκά light, τα οποία περιέχουν μια ουσία που ονομάζεται σερβιτόλη και προκαλεί διάρροιας.²⁷³

Κεφάλαιο 7

Λανθάνουσα φυματίωση (ΛΦ)

Λανθάνουσα Φυματίωση (ΛΦ) είναι η κατάσταση κατά την οποία ο οργανισμός έχει μολυνθεί από το Μυκοβακτηρίδιο της Φυματίωσης, αλλά το άτομο δεν παρουσιάζει συμπτώματα νόσου και δεν μεταδίδει. Ωστόσο, η κατάσταση αυτή μπορεί να αλλάξει οποιαδήποτε χρονική στιγμή και να προκληθεί νόσος, δηλαδή φυματίωση.

7.1 Παθογένεση

Στην πλειονότητα των ατόμων, η αρχική λοίμωξη με το *Mycobacterium Tb* προκαλεί την επαγωγή της κυτταρικής ανοσίας με τη συμμετοχή των μακροφάγων, δενδριτικών και T-λεμφοκυττάρων (TCD4⁺, TCD8⁺), και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερφερόνη (INF-γ), η ιντερλευκίνη-2 (IL-2), IL-12, IL-18, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α), καθώς και χημειοκινών. Όλα αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόσληψη των επιπλέον κυττάρων στην τοποθεσία μόλυνσης για τον σχηματισμό του κοκκιώματος, το οποίο καταστρέφει τους βακίλους, αλλά επιπλέον παρέχει μια μακράς διάρκειας περιχαράκωση, που είναι απαραίτητη στη λανθάνουσα φυματίωση.²⁷⁴

Πιο επεξηγηματικά, μετά την εισπνοή, τα βακτηρίδια παραλαμβάνονται από τα μακροφάγα των κυψελίδων και πολλαπλασιάζονται. Το αρχικό μακροφάγο, το οποίο είχε φαγοκυτταρώσει το μυκοβακτηρίδιο, περιβάλλεται από άλλα μονοπύρηνια και λεμφοκύτταρα που προσελκύονται, σχηματίζοντας ένα χαρακτηριστικό κοκκίωμα, το *φυμάτιο*. Οι βάκιλοι μεταφέρονται μετά από 15-20 ημέρες περίπου στους πυλαίους λεμφαδένες του πνεύμονα μέσω των λεμφαγγείων, καθώς και σε άλλα σημεία του σώματος μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας, με σαφή προτίμηση στους ιστούς με υψηλό ποσοστό O₂. Σε διάστημα 3-8 εβδομάδων ενεργοποιείται η επίκτητη κυτταρική ανοσία, δηλαδή ο ανοσολογικός μηχανισμός που περιορίζει και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των βακίλων με την περιχαράκωσή τους, την ανάπτυξη κοκκιώματος και την επίτευξη «ίασης». Στην περίπτωση αυτή, το άτομο έχει λανθάνουσα φυματίωση (ΛΦ), με πιθανότητα 3-4% να αναπτύξει νόσο (φυματίωση) τον πρώτο χρόνο και 5-15% τα επόμενα χρόνια της ζωής του. Στη ΛΦ το αποτέλεσμα της δερματικής αντίδρασης TST και των IGRAS είναι θετικό.²⁷⁵

Στην περίπτωση που για κάποιο λόγο η άμυνα του οργανισμού μειωθεί, εκδηλώνεται νόσος, δηλαδή υπάρχουν συμπτώματα.²⁷⁶

7.2 Διάγνωση

Η διάγνωση της ΛΦ και η έναρξη προληπτικής αγωγής σε στοχευμένες ομάδες αποτελούν βασική προϋπόθεση για τη μείωση των νέων περιστατικών φυματίωσης. Δύο είναι οι τρόποι ανίχνευσης της ΛΦ: η δερματική αντίδραση στη φυματίνη (TST) και οι μέθοδοι ανίχνευσης ιντερφερόνης γ- (IGRAS).

7.2.1 Δερματική αντίδραση *mantoux* (TST)

Για περισσότερα από εκατό χρόνια, η TST ήταν το μοναδικό μέσο ανίχνευσης της ΛΦ και αποτελεί έως και σήμερα σημαντικό διαγνωστικό μέσο. Πρόκειται για μια δερματική δοκιμασία, με την οποία ελέγχεται η ευαισθησία του δέρματος στη φυματίνη (πρωτεΐνη του *MΦ*). Η TST γίνεται με χορήγηση κεκαθαυμένης φυματίνης σε υγρή μορφή (Tuberculin Purified Protein, PPD). Στη χώρα μας κυκλοφορεί η φυματίνη RT23 σε φιαλίδια του 1,5 ml του Ινστιτούτου της Κοπεγχάγης.

Η τεχνική χορήγησης περιλαμβάνει αυστηρά ενδοδερμική χορήγηση 0,1 ml διαλύματος που περιέχει 2 μονάδες φυματίνης, στην έσω επιφάνεια του άνω τριτημορίου του αντιβραχίου, με σύριγγα ινσουλίνης με λεπτή βελόνα (26 G-28 G). Μετά την έγχυση της φυματίνης, δημιουργείται έπαρμα διαμέτρου 8-10 mm, το οποίο απορροφάται σε μικρό χρονικό διάστημα. Η εκτίμηση γίνεται μετά από 48-72 ώρες και το αποτέλεσμα αναγράφεται σε mm, αξιολογώντας τη σκληρία και όχι την ερυθρότητα.²⁷⁷

Η ερμηνεία του αποτελέσματος εξαρτάται από την ομάδα στην οποία ανήκει το εξεταζόμενο άτομο και το αποτέλεσμα σε mm. Έτσι, αποτέλεσμα ≥ 5 mm θεωρείται θετικό στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Άτομα με HIV λοίμωξη
- Άτομα που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση
- Άτομα που έρχονται σε στενή επαφή με πάσχοντα από ενεργό πνευμονική TB
- Άτομα που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία με TNF-α παράγοντες
- Άτομα υπό θεραπεία με πρεδνιζολόνη (≥ 15 mg/ημέρα για $>$ από 30 ημέρες)
- Άτομα με ινώδη στοιχεία στην α/α θώρακος, συμβατά με εικόνα παλαιάς θεραπευθείσας TB.²⁷⁸

Αποτέλεσμα TST ≥ 10 mm θεωρείται θετικό στις παρακάτω ομάδες:

- Μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης (< 5 έτη)
- Χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών και άστεγοι
- Ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, προσωπικό μυκοβακτηριολογικών και βρογχολογικών εργαστηρίων
- Τρόφιμοι και εργαζόμενοι ιδρυμάτων, φυλακών, ξενώνων κ.ά.
- Άτομα με πρόσφατη μεταστροφή της TST (αύξηση κατά 10 mm την τελευταία διετία)
- Παιδιά κάτω των 4 ετών
- Άτομα < 18 ετών που βρέθηκαν σε επαφή με νοσούντες ενήλικες
- Άτομα με ινσουλινοεξαρτώμενο σ.δ., χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, γαστρεκτομή, καρκίνο κεφαλής-τραχήλου, λευχαιμία, υποθρεψία και πυριτίαση.²⁷⁸

Αποτέλεσμα TST ≥ 15 mm θεωρείται θετικό σε οποιοδήποτε άλλο άτομο δεν έχει γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη φυματίωσης. Για τον λόγο αυτό, τα στοχευμένα διαγνωστικά προγράμματα, όπως η TST, πρέπει να απευθύνονται κατά κύριο λόγο στις ομάδες υψηλού κινδύνου.

Ωστόσο υπάρχει πιθανότητα το αποτέλεσμα της TST να είναι ψευδώς θετικό σε περιπτώσεις μόλυνσης με άτυπα μυκοβακτηρίδια Non-Tuberculous Mycobacteria (NTB), προηγούμενου εμβολιασμού με BCG, κακής τεχνικής διενέργειας της TST ή/και λανθασμένης ερμηνείας του αποτελέσματος.

Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της TST μπορεί να οφείλονται σε δερματική ανεργία, όπως στις περιπτώσεις:

- Σοβαρής μορφής φυματίωσης (π.χ. κεγχροειδής)
- Πρόσφατου εμβολιασμού με εμβόλιο που περιέχει ζώντες μικροοργανισμούς (MMR, ανεμοβλογιάς, κίτρινου πυρετού)
- Νόσησης από ιογενή λοιμώδη νοσήματα (ανεμοβλογιά, γρίπη, ιλαρά, ερυθρά)
- Ανοσοκαταστολής (HIV λοίμωξη, λήψη κορτικοστεροειδών ή TNF-α παραγόντων).

Επίσης, πρόσφατη λοίμωξη από φυματίωση (σε διάστημα 8 εβδομάδων από τη διενέργεια της TST), παλαιά νόσηση από φυματίωση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, υποσιτισμός και διαταραχές θρέψης και πολύ μικρή ηλικία (< 6 μηνών) ενδέχεται να είναι κάποιες άλλες αιτίες που οδηγούν σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.²⁷⁹

TST και εγκυμοσύνη

Η TST είναι αξιόπιστη και μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε όλη τη διάρκεια της κύησης. Οι έγκυες γυναίκες μπορούν να υποβληθούν στην TST αν υπάρχει κάποιος παράγοντας κινδύνου για ΛΦ ή εξέλιξη σε φυματίωση. Δεν έχουν αναφερθεί βλάβες σχετιζόμενες με το έμβρυο από τότε που αναπτύχθηκε η δοκιμασία και δεν υπάρχει απόδειξη ότι η TST έχει αρνητικές συνέπειες για την έγκυο μητέρα.

7.2.2 Τεχνικές ανίχνευσης ιντερφερόνης

Οι IGRAs ανιχνεύουν την παρουσία του ΜΦ μέσω της μέτρησης της ανοσολογικής απόκρισης σε πρωτεΐνες του μυκοβακτηριδίου σε πλήρες αίμα. Στις δύο αυτές μεθόδους χρησιμοποιούνται ειδικά αντιγόνα για το *M.tuberculosis*, τα οποία δεν περιέχονται στα στελέχη του BCG εμβολίου και στα άτυπα μυκοβακτηρίδια, εκτός από τα *M. Kansasii*, *M. Marimum* και *M. Szulgai*. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μη δίνονται ψευδώς θετικές αντιδράσεις σε άτομα που έχουν εμβολιαστεί για φυματίωση.

Όπως η TST έτσι και οι IGRAs δεν μπορούν να κάνουν διάκριση μεταξύ λανθάνουσας και ενεργού φυματίωσης. Για τον λόγο αυτό απαιτούνται πρόσθετες εξετάσεις για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό της νόσου.

Οι IGRAs μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θέση της TST (χωρίς να την αντικαθιστούν) ή σε όλες τις περιπτώσεις όπου το CDC συστήνει την TST για την ανίχνευση της ΛΦ. Οι IGRAs προτιμώνται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Σε ομάδες που έχει αποδειχθεί ότι δεν θα επιστρέψουν για την ανάγνωση του αποτελέσματος της TST
- Σε άτομα που έχουν εμβολιαστεί με BCG
- Σε παιδιά < 5 ετών
- Για την ανίχνευση του ΜΦ σε πρόσφατες επαφές πάσχοντα από φυματίωση.

Από τα ελάχιστα μειονεκτήματα των IGRAs είναι τα αδιευκρίνιστα αποτελέσματα, τα οποία μπορεί να οφείλονται σε μειωμένη ανοσολογική απάντηση, μη σωστή συλλογή, μεταφορά και επεξεργασία των δειγμάτων αίματος.²⁸⁰

Προσδιορισμός της ποσότητας της IFN-γ. Μεθοδολογία Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay, ELISA QuantiFERON-TB

Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο αφορά τη συλλογή 3 ml ή cc αίματος που εκτίθεται στα αντιγόνα ESAT-6, CFP-10 και TB7.7, επώαση στους 37° C για 16 έως 24 ώρες και αποχωρισμό του πλάσματος. Στο δεύτερο στάδιο γίνεται η μέτρηση της INF-γ, η οποία παράγεται ως απάντηση στα πεπτιδικά αντιγόνα, με τη μέθοδο Elisa. Το αποτέλεσμα μπορεί να είναι θετικό (πιθανή λοίμωξη από ΜΦ), αρνητικό (πιθανόν δεν υπάρχει λοίμωξη από ΜΦ) ή αδιευκρίνιστο (απροσδιόριστο αποτέλεσμα).^{281,282}

Προσδιορισμός του αριθμού των T-λεμφοκυττάρων που παράγουν IFN-γ. Μεθοδολογία Enzyme-Linked Immuno-Spot, ELISPOT assay, T-SPOT-TB

Με τη συγκεκριμένη δοκιμασία ανιχνεύονται άμεσα τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα με την παρουσία ειδικών αντιγόνων. Σε αυτή τη δοκιμασία, τα κύτταρα καλλιεργούνται σε μια επιφάνεια επικαλυμμένη με ένα ειδικό αντίσωμα δέσμευσης, με την παρουσία ή απουσία ερεθισμάτων. Η τεχνολογία Elispot είναι πολύ ευαίσθητη στη μέτρηση ενεργοποιημένων έναντι ειδικών αντιγόνων. Η μέθοδος απαιτεί τη λήψη 8 ml αίματος και ολοκληρώνεται σε πέντε στάδια: (α) συλλογή περιφερικού αίματος, (β) φυγοκέντρηση και διαχωρισμός των λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία στη συνέχεια (γ) πλένονται και επωάζονται σε συγκεκριμένη θερμοκρασία. Ακολουθεί (δ) πλύση και προσθήκη αντισωμάτων και τέλος (ε) υπολογίζεται ο αριθμός των T-λεμφοκυττάρων που παράγουν IFN-γ με ELISPOT. Τα αποτελέσματα της μεθόδου είναι έτοιμα σε 24 ώρες, ενώ η διαδικασία ολοκληρώνεται σε 3 ώρες. Το αποτέλεσμα μπορεί να είναι θετικό, αρνητικό ή οριακό (borderline). Το οριακό αποτέλεσμα σημαίνει ότι η δοκιμή δεν μπορεί να παραγάγει έγκυρο αποτέλεσμα.

7.3 Μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα των TST και IGRAs

Στον επόμενο πίνακα περιγράφονται τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των δύο μεθόδων ανίχνευσης της ΛΦ.²⁸³

Πίνακας 7.1 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα μεταξύ TST και IGRAs

| TST | IGRAs |
|---|--|
| <p>Η TST ενίεται κάτω από το δέρμα και προκαλεί αντίδραση υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου, εάν το άτομο έχει μολυνθεί με το ΜΦ.</p> <p>Απαιτεί την επιστροφή του ατόμου μετά από 48-72 ώρες, για να μετρηθεί το αποτέλεσμα (δύο επισκέψεις).</p> <p>Έχει μικρό κόστος και δεν απαιτείται η ύπαρξη εργαστηρίου για τη διενέργειά της. Αξιολογείται μετά από 48-72 ώρες.</p> | <p>Λαμβάνεται ποσότητα αίματος. Η δοκιμασία μετρά την ανοσολογική απόκριση στο ΜΦ σε ολικό αίμα.</p> <p>Απαιτείται μόνο μία επίσκεψη (για τη λήψη αίματος). Τα δείγματα αίματος πρέπει να υποστούν επεξεργασία σε διάστημα 8-16 ωρών.</p> <p>Έχουν μεγαλύτερο κόστος και απαιτείται η ύπαρξη ειδικού εργαστηρίου για την επεξεργασία τους. Τα αποτελέσματα μπορούν να είναι διαθέσιμα σε 24 ώρες (εξαρτάται από τον αριθμό των δειγμάτων και τις δυνατότητες του εργαστηρίου).</p> |
| <p>Ενδέχεται να προκαλέσει φαινόμενο ενδυνάμωσης (booster).</p> | <p>Δεν προκαλούν φαινόμενο booster.</p> |
| <p>Ο εμβολιασμός με BCG μπορεί να δώσει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα.</p> | <p>Ο εμβολιασμός με BCG και η λοίμωξη με άτυπα μυκοβακτηρίδια δεν προκαλούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα.</p> |
| <p>Αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την πιθανότητα ΛΦ ή φυματίωσης.</p> | <p>Αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την πιθανότητα ΛΦ ή φυματίωσης.</p> |

Πηγή: CDC. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination. Testing for Tuberculosis Infection and Disease. In: *Introduction to the Core Curriculum on Tuberculosis*, Chapter 3: CDC, 6th ed., 2013.

Συμπερασματικά, επισημαίνεται ότι καμιά από τις δύο μεθόδους δεν αποτελεί ιδανικό διαγνωστικό μέσο για την ανίχνευση της φυματίωσης. Ωστόσο η TST προτιμάται σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών, ενώ οι IGRAs σε εμβολιασμένους με BCG, σε ανοσοκατασταλμένους και σε άτομα που δεν θα επιστρέψουν για να αξιολογηθεί το αποτέλεσμα της TST. Και οι δύο μέθοδοι μπορεί να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά σε έκθεση σε ενεργό φυματίωση και σε επαγγελματική έκθεση στο ΜΦ (ιατρονοσηλευτικό προσωπικό κ.ά.).²⁸⁴

7.4. Εμβολιασμός με BCG

Το εμβόλιο κατά της φυματίωσης χρησιμοποιείται τα τελευταία 80 χρόνια περίπου και είναι από τα εμβόλια που χορηγούνται ευρέως σε νεογνά και παιδιά προσχολικής ηλικίας σε ποσοστό > 80%, στις χώρες που το έχουν εντάξει στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού τους.

Εκατό χρόνια πριν, οι Albert Calmette και Camille Guérin άρχισαν να καλλιεργούν ένα στέλεχος του *MΦ* (*Mycobacterium bovis*), το οποίο απομόνωσαν από το αγελαδινό γάλα. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, η οποία διήρκεσε πάνω από 13 χρόνια και δεν διακόπηκε ούτε κατά τη διάρκεια του Α΄ Παγκοσμίου Πολέμου, η μολυσματικότητα του *MΦ* χάθηκε και το στέλεχος *M. bovis* έγινε αυτό που σήμερα αναφέρεται ως *Bacille de Calmette et Guérin* (BCG). Μετά από πολλές δοκιμές σε θηλαστικά (νεαρά βοοειδή, άλογα, πρόβατα, σκύλους, ποντίκια) αλλά και πτηνά (κοτόπουλα και περιστέρια), οι Calmette και Guérin ήταν βέβαιοι ότι το εξασθενημένο στέλεχος *M. bovis*, ήταν απόλυτα ασφαλές για όλα τα είδη στα οποία χορηγήθηκε και δεν προκαλούσε φυμάτια κατά την ενδοφλέβια, ενδοπεριτοναϊκή, υποδόρια ή από του στόματος χορήγηση. Συνιστούσαν μάλιστα ο συστηματικός εμβολιασμός στα νεαρά βοοειδή να γίνεται κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννησή τους, προκειμένου να προστατευτούν από τη λοιμογόνο δράση του *MΦ*. Το 1921, το εμβόλιο εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στο Παρίσι σε βρέφος που είχε γεννηθεί από μητέρα που πέθανε από φυματίωση και ήταν βέβαιο ότι και αυτό θα εκδήλωνε φυματίωση, εφόσον η γιαγιά που θα αναλάμβανε την ανατροφή του έπασχε και η ίδια από τη βαριά μορφή της νόσου. Τα νεογνό έλαβε τρεις δόσεις του εμβολίου (την 3η, 5η και 7η ημέρα της ζωής του) και παρέμεινε υγιές, χωρίς σημεία εκδήλωσης της νόσου. Από τότε έως σήμερα το BCG παραμένει το μοναδικό εμβόλιο για προστασία από τη φυματίωση και πολλά δισεκατομμύρια δόσεων έχουν χορηγηθεί παγκοσμίως, ιδιαίτερα σε χώρες με υψηλή ενδημικότητα της νόσου.²⁸⁵

Στη χώρα μας, το εμβόλιο προέρχεται από το στέλεχος Glaxo 1077 (θυγατρικό στέλεχος, προερχόμενο από το αρχικό των Calmette και Guérin), παρασκευάζεται από το Ινστιτούτο Παστέρ και περιέχει 200.000-1.000.000 στελέχη/δόση.

Τα τελευταία χρόνια η προστατευτική του αξία έχει αμφισβητηθεί, καθώς, ήδη από τη δεκαετία του '90, εκατοντάδες μελέτες κατέδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα του εμβολίου κυμαίνεται μεταξύ 60%-80% και, ενώ προστατεύει τα νεογνά έναντι της μηνιγγιτιδοκοκκικής και άλλων μορφών φυματίωσης, η αποτελεσματικότητά του

στην πνευμονική φυματίωση στους ενήλικες είναι μικρή. Σε μελέτη που έγινε στη Β. Αμερική διαπιστώθηκε ότι το εμβόλιο έχει αποτελεσματική δράση έως και 50 χρόνια μετά τον εμβολιασμό,²⁸⁶ ενώ σε άλλη μελέτη ανασκόπησης βρέθηκε ότι η αποτελεσματικότητα του εμβολίου διαρκεί τουλάχιστον 15 χρόνια.²⁸⁷ Τα παραπάνω ευρήματα καταδεικνύουν ότι υπάρχουν αρκετοί λόγοι που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του εμβολίου, όπως η μη αποτελεσματική ανοσολογική απάντηση του οργανισμού των νεογνών λόγω ανωριμότητας,²⁸⁸ η πιθανή επίδραση περιβαλλοντικών ρυθμιστών (μολύνσεις, συν-νοσηρότητα, διατροφή) και άλλων παραγόντων που σχετίζονται με τη γενετική ανεπάρκεια, καθώς και οι μέθοδοι χορήγησης του εμβολίου. Η λοίμωξη από έλμινθες έχει συσχετιστεί με την αυξημένη επίπτωση της φυματίωσης και τη μείωση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου στους προσβεβλημένους πληθυσμούς.²⁸⁹

Παρά την αποτελεσματικότητα του εμβολίου στη βρεφική ηλικία, παραμένει χωρίς απάντηση το μεγαλύτερο ερώτημα που αφορά στην αποτυχία του BCG να παράσχει προστασία έναντι της πνευμονικής φυματίωσης.

7.4.1 Διενέργεια του εμβολίου

Ο ΠΟΥ συστήνει το εμβόλιο να γίνεται στα νεογνά, κατά προτίμηση ενδοδερμικά, στον δελτοειδή μυ. Ο αριθμός των βακίλων ανά δόση ανασυσταμένου εμβολίου ποικίλλει ανάλογα με τη λοιμογονική δράση και τον αριθμό των βακίλων. Σε βρέφη και μικρά παιδιά έως 2 ετών χορηγείται η μισή δόση από αυτήν των μεγαλύτερων παιδιών και εφήβων. Μετά τον εμβολιασμό με BCG δεν μπορεί να χορηγηθεί άλλο εμβόλιο για διάστημα 8 εβδομάδων.

Ο ΠΟΥ συστήνει το εμβόλιο να γίνεται στη νεογνική ηλικία, ανεξάρτητα από τα επιδημιολογικά δεδομένα της κάθε χώρας. Ωστόσο, όταν ο δείκτης διαμόλυνσης στην ηλικία των 14 ετών ξεπερνά το 5%, το εμβόλιο πρέπει να γίνεται στη νεογνική ηλικία, όταν βρίσκεται μεταξύ 2-5% να γίνεται σε ηλικία 5-6 ετών, ενώ, όταν δεν ξεπερνά το 2%, να γίνεται σε ηλικία 11 ετών. Μέχρι πρόσφατα, το εμβόλιο στη χώρα μας, σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού, χορηγούνταν στη σχολική ηλικία (6 ετών περίπου), με τη μορφή μαζικού εμβολιασμού, μετά από αρνητική TST και με τη συναίνεση των γονέων των παιδιών. Από τον Μάιο του 2015, με απόφαση του ΥΥΚΠ, το εμβόλιο θα χορηγείται στοχευμένα σε ομάδες υψηλού κινδύνου στη γέννηση.^{290,291}

Το εμβόλιο συστήνεται:

- Για την προφύλαξη παιδιών με αρνητική TST
- Για την προφύλαξη ατόμων που έρχονται σε επαφή με κρούσμα με ενεργό νόσο ή ζουν σε περιοχή με υψηλό δείκτη μόλυνσης
- Για την προφύλαξη βρεφών των οποίων η μητέρα είναι φορέας του AIDS, με την προϋπόθεση ότι δεν έχει προσβληθεί το ανοσοποιητικό τους σύστημα
- Σε εκπαιδευτικούς πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης κατά την πρόσληψή τους, σε φοιτητές Ιατρικής, σε ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και σε άτομα από ασιατικές και αφρικανικές χώρες που διαμένουν στην Ελλάδα.

Το εμβόλιο δεν πρέπει να χορηγείται:

- Σε άτομα με συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια, κακοήθεια ή ανοσοκαταστολή
- Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
- Κατά τη διάρκεια εμπύρετων καταστάσεων
- Σε πρόωρα νεογνά (< 32 εβδομάδων κύησης)
- Σε άτομα με υπερευαισθησία σε οποιαδήποτε ουσία του εμβολίου.²⁹¹

Στο σημείο ενέσεως, μετά από διάστημα 2-4 εβδομάδων, δημιουργείται βλατίδα με έπαρμα 10 mm περίπου, το οποίο στη συνέχεια εξελκώνεται δημιουργώντας εσχάρα και επουλώνεται μετά από 3 μήνες περίπου.

7.4.2. Νέα εμβόλια

Ελλείπει αξιόπιστων βιοδεικτών για την προστασία από τη φυματίωση, καθώς και αποτελεσματικής πρωτοβάθμιας πρόληψης, ο σχεδιασμός νέων εμβολίων πρέπει απαραίτητα να βασίζεται σε μακροχρόνιες και δαπανηρές δοκιμές. Από το 2009, περισσότερα από δώδεκα υποψήφια εμβόλια έχουν τεθεί σε κλινικές δοκιμές, ενώ πολλά άλλα βρίσκονται σε προκλινική φάση. Πέντε εμβόλια βρίσκονται επί του παρόντος στη φάση κλινικών δοκιμών I / IIa (ασφάλεια / ανοσογονικότητα) και δύο από αυτά μελετώνται σε μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές φάσης II.

Η ανάπτυξη νέων εμβολίων για τη φυματίωση ακολουθεί δύο βασικές στρατηγικές. Η πρώτη στοχεύει στην αντικατάσταση του υπάρχοντος BCG είτε με μια πιο βελτιωμένη μορφή (ανασυνδυασμένο [Γ] ή με γενετικά εξασθενημένα τα *Mtb*). Το

προφίλ των γενετικά βελτιωμένων rBCG εμβολίων πρέπει να παρέχει προϋποθέσεις, όπως: (α) μεγαλύτερη ασφάλεια, (β) μεγαλύτερη ανοσογονικότητα, (γ) παροχή μακράς διάρκειας προστασίας και (δ) υψηλή δράση κατά των στελεχών του *Mtb* του Πεκίνου και των MDR, XDR και TDR στελεχών. Η δεύτερη στρατηγική βασίζεται στην ανάπτυξη υπο-μονάδας εμβολίου που θα προσθέτει ενίσχυση στην όποια προστασία παρέχεται από το BCG, είτε ως αρχικός εμβολιασμός είτε ως αναμνηστική δόση.²⁹²

7.5 Θεραπεία της Λανθάνουσας Φυματίωσης (ΛΦ)

Έχει ήδη αναφερθεί ότι ο κίνδυνος εξέλιξης της ΛΦ σε φυματίωση είναι υπαρκτός στο 5-10% των ατόμων αυτών. Είναι πολύ σημαντικό λοιπόν να υπάρχει πρόγραμμα ανίχνευσης της ΛΦ, το οποίο θα εφαρμόζεται σε στοχευμένες πληθυσμιακές ομάδες, με σκοπό τον περιορισμό της νοσηρότητας στην κοινότητα.²⁹³ Η σημασία της ανίχνευσης της ΛΦ επισημάνθηκε πρόσφατα από τον ΠΟΥ σε δημοσίευση στην οποία αποσαφηνίζεται η συστηματική διάγνωση και θεραπεία της.

Άτομα με θετικό αποτέλεσμα για ΛΦ πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία μετά από αποκλεισμό για ενεργό νόσο. Πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό του ασθενούς, ακολουθούμενο από φυσική εξέταση και ακτινογραφία θώρακος. Σε περίπτωση ακτινογραφικής ανωμαλίας, ο ειδικός γιατρός μπορεί να ζητήσει εξέταση πτυέλων για ΜΦ, προκειμένου να αποκλείσει την ενεργό νόσο.²⁹⁴

Οι ομάδες που πρέπει να λάβουν θεραπεία για ΛΦ με αποτέλεσμα TST > 5 mm ή θετικό IGRA, ανεξάρτητα από την ηλικία τους, είναι:

- Άτομα με AIDS
- Ανοσοκατασταλμένα άτομα
- Άτομα που έρχονται σε στενή επαφή με πάσχοντα από ενεργό πνευμονική φυματίωση
- Άτομα που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση
- Άτομα που πρόκειται να λάβουν TNF-α παράγοντα
- Άτομα που λαμβάνουν πρεδνιζολόνη > 15 mg ημερησίως για διάστημα μεγαλύτερο των 30 ημερών
- Άτομα με ιώδη στοιχεία στην α/α θώρακος.

Οι ακόλουθες ομάδες πρέπει να λάβουν προφυλακτική θεραπεία για ΛΦ στην περίπτωση που έχουν αποτέλεσμα TST > 10 mm ή θετικό IGRA, ανεξάρτητα από την ηλικία τους:

- Πρόσφατοι μετανάστες (< 5 έτη) από χώρες με μεγάλη επίπτωση φυματίωσης
- Ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, καθώς και προσωπικό και τρόφιμοι ιδρυμάτων, φυλακών, γηροκομείων, ξενώνων κ.ά. παρόμοιων δομών
- Προσωπικό μυκοβακτηριδιολογικών εργαστηρίων
- Χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών και αλκοόλ
- Άτομα < 18 ετών που ήρθαν σε επαφή με ενήλικες που πιθανά νοσούν
- Άτομα με πρόσφατη μεταστροφή της TST (αύξηση τουλάχιστον κατά 10 mm την τελευταία διετία)
- Άτομα με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, ΧΝΑ, λευχαιμία, καρκίνο κεφαλής-τραχήλου, λεμφώματα, γαστρεκτομή, σιλίκωση και υποθρεψία.²⁹⁵

Η παραδοσιακή προληπτική θεραπεία για τα άτομα με ΛΦ περιλαμβάνει ημερήσιο δοσολογικό σχήμα με ισονιαζίδη (INH) για εννέα ή δώδεκα μήνες, ωστόσο τα ποσοστά ολοκλήρωσης της θεραπείας είναι χαμηλά (60% ή λιγότερο), λόγω της μακράς της διάρκειας. Μελέτες δείχνουν ότι στις χώρες με χαμηλή επίπτωση φυματίωσης, εκτός από τη θεραπεία με ισονιαζίδη, αποτελεσματική είναι και η θεραπεία με ριφαμπικίνη.²⁹⁶

Υπάρχουν τέσσερα εγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα για τη θεραπεία της ΛΦ με *M. Tuberculosis*.²⁹⁷

1. Το πρότυπο σχήμα περιλαμβάνει ισονιαζίδη για εννέα μήνες και μειώνει τον κίνδυνο της φυματίωσης κατά 90% σε ασθενείς που έχουν πλήρως συμμορφωθεί με το θεραπευτικό σχήμα. Ωστόσο, μόνο το 64% των ασθενών τελικά συμπληρώνει έξι μήνες θεραπείας.^{298, 299}
2. Σχήμα έξι μηνών με ισονιαζίδη καθημερινά μειώνει τον κίνδυνο κατά 60%-80%. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί δύο φορές την εβδομάδα.
3. Σχήμα 3-4 μηνών αγωγής με ριφαμπικίνη. Θεωρείται λιγότερο δαπανηρό και επιτυγχάνει καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς (69%-78%). Επιπρόσθετα, παρουσιάζει μικρότερη ηπατοτοξικότητα, ενώ η τετράμηνη θεραπεία παρέχει προστασία. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σχήμα 3-4 μηνών με ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη.^{300, 301}

4. Σχήμα τριών μηνών, 12 δόσεων ισονιαζίδης και ριφαπεντίνης (Priftin), μία φορά την εβδομάδα και υπό άμεση επιτήρηση (DOT) μπορεί να εξασφαλίσει τη συμμόρφωση του ασθενούς. Είναι ακριβότερο αλλά εξίσου αποτελεσματικό με το σχήμα εννέα μηνών με ισονιαζίδη σε άτομα άνω των 12 ετών.^{302,303,304}

Στον επόμενο πίνακα αναφέρονται τα θεραπευτικά σχήματα που μπορεί να επιλέξει ο ειδικός γιατρός για τη θεραπεία της ΛΦ.³⁰⁵

Πίνακας 7.2 Θεραπευτικές επιλογές για τη ΛΦ

| Φάρμακο | Διάρκεια θεραπείας | Δόση | Ελάχιστος αριθμός δόσεων | Ελάχιστη/μέγιστη από του στόματος χορηγούμενη δόση | |
|----------------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------------|--|-----------------------|
| | | | | Ενήλικες | Παιδιά |
| Ισονιαζίδη (INH) | Εννέα μήνες | Καθημερινά | 270 | 5 mg/kg (300 mg) | 10-20 mg/ kg (300 mg) |
| Ισονιαζίδη (INH) | Εννέα μήνες | Δύο φορές / εβδομάδα | 76 | 15 mg/kg (900 mg) | 20-40 mg/ kg (900 mg) |
| Ισονιαζίδη | Έξι μήνες | Καθημερινά | 180 | 5 mg /kg (300 mg) | 1.020 mg/ kg (300 mg) |
| Ισονιαζίδη | Έξι μήνες | Δύο φορές / εβδομάδα | 52 | 15 mg/kg (900 mg) | 20-40 mg/ kg (900 mg) |
| Ισονιαζίδη και Ριφαμπετίνη | Τρεις μήνες | Εβδομαδιαία | 12 | Ισονιαζίδη: 15 mg/ kg (900 mg) Ριφαμπετίνη: 10-14 kg: 300 mg, 14,1-25kg: 450 mg, 25,1-32kg: 600mg 32,1-49,9 kg: 750mg ≥50 kg: 900mg | |
| Ριφαμπικίνη | Τέσσερις μήνες | Καθημερινά | 120 | 10 mg/kg (600 mg) | 10-20 mg/kg (600 mg) |

Πηγή: CDC. Treatment Regimens for Latent TB Infection (LTBI). Διαθέσιμο στο: <http://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/lbti.htm>

Το σχήμα των 12 δόσεων δεν αντικαθιστά άλλες κατευθυντήριες γραμμές και δεν συνιστάται για παιδιά κάτω των δύο ετών, έγκυες γυναίκες ή γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ασθενείς με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση με αποδεδειγμένη ανθεκτικότητα στην ισονιαζίδη και τη

ριφαμπικίνη. Έχει εγκριθεί για χρήση σε HIV-θετικούς ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία.³⁰⁶

Η επιλογή του καταλληλότερου θεραπευτικού σχήματος για τη θεραπεία της ΛΦ συνδέεται με την αντοχή του *MΦ* στα αντιφυματικά φάρμακα, το προφίλ του ατόμου και την πιθανότητα συμμόρφωσής του στην προτεινόμενη θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη τις πιθανές παρενέργειες από τη χορήγησή της (ηπατοτοξικότητα, αλλεργία).

7.5.1 .Θεραπεία ΛΦ και HIV λοίμωξη

Τα άτομα που πάσχουν από HIV (ή υπάρχουν υπόνοιες ότι έχουν προσβληθεί) ή άλλες σοβαρές καταστάσεις που προκαλούν ανοσοκαταστολή πρέπει να ξεκινήσουν θεραπεία για ΛΦ, ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα της TST ή των IGRAs, αφού αποκλειστεί η πιθανότητα φυματίωσης. Η θεραπεία της ΛΦ μπορεί να διακοπεί αν το δεύτερο αποτέλεσμα της TST ή των IGRAs είναι αρνητικό, ενώ πρέπει να έχει παρέλθει χρονικό διάστημα 8-10 εβδομάδων μετά την τελευταία έκθεση στο *MΦ*. Ωστόσο, επειδή οι HIV οροθετικοί (λόγω του χαμηλού αριθμού των CD4 λεμφοκυττάρων) και άλλα ανοσοκατασταλμένα άτομα μπορεί να παρουσιάζουν ανεργία, υπάρχει σοβαρή πιθανότητα το αποτέλεσμα της φυματινοαντίδρασης ή των IGRAs να είναι ψευδώς αρνητικό. Για τον λόγο αυτό, σε ορισμένες περιπτώσεις, ο θεράπων γιατρός μπορεί να αποφασίσει να χορηγήσει ολοκληρωμένο σχήμα θεραπείας για τη ΛΦ, ακόμα και εάν το αποτέλεσμα της δεύτερης TST ή των IGRAs είναι αρνητικό, ιδιαίτερα αν η έκθεση είναι σημαντική (πολύ στενή επαφή, ασθενής με υψηλή μεταδοτικότητα).^{307,308}

7.5.2 Θεραπεία ΛΦ και κήση

Σε περίπτωση κήσης και στενής επαφής με ενεργό πνευμονική φυματίωση ή σε υποκείμενη νόσο που προκαλεί ανοσοκαταστολή (HIV), χορηγείται ισονιαζίδη από το πρώτο τρίμηνο, ενώ, σε μεταστροφή της TST, η ισονιαζίδη προτείνεται στο δεύτερο τρίμηνο της κήσης. Σε απουσία παραγόντων κινδύνου, η προληπτική αγωγή για ΛΦ προτείνεται μετά τον τοκετό.

Το προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει ισονιαζίδη ημερησίως ή δύο φορές την εβδομάδα (με άμεσα επιτηρούμενη θεραπεία-AEA- DOT), ενώ συνιστάται η συμπλήρωσή του με 10-25 mg/d πυριδοξίνης (βιταμίνη B6). Το σχήμα 12 δόσεων δεν συνιστάται για έγκυες γυναίκες ή γυναίκες που προγραμματίζουν να

μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Οι θηλάζουσες μητέρες μπορούν να λάβουν ισονιαζίδη και το νεογνό πυριδοξίνη.³⁰⁹

7.5.3 Παρακολούθηση και εκπαίδευση ατόμων που λαμβάνουν προληπτική αγωγή για ΛΦ

Σε κάθε άτομο στο οποίο πρόκειται να χορηγηθεί οποιοδήποτε θεραπευτικό σχήμα για ΛΦ, πρέπει να προηγηθεί βασικός εργαστηριακός έλεγχος που περιλαμβάνει:

- Ιολογικό έλεγχο (εξετάσεις αίματος για ηπατίτιδα Β, C και AIDS)
- Πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο (γενική αίματος, έλεγχο ηπατικών ενζύμων, ΤΚΕ κ.ά.).

Με την ολοκλήρωση του εργαστηριακού ελέγχου αναφοράς, το παρακολουθούμενο άτομο πρέπει να επαναλαμβάνει τον εργαστηριακό έλεγχο (εκτός του ιολογικού σκέλους) σε μηνιαία βάση. Είναι πολύ σημαντικό να υπάρχει καλή συνεργασία του θεραπευομένου με τον γιατρό και τη θεραπευτική ομάδα προκειμένου να ολοκληρωθεί η θεραπεία με επιτυχία και να αποφευχθούν καταστάσεις, όπως τήρηση της προτεινόμενης θεραπείας ή ανεπιθύμητες ενέργειες από το χορηγούμενο θεραπευτικό σχήμα. Κοινωνικά εμπόδια ή συμπεριφορές, όπως ο εθισμός στο αλκοόλ, οι χρόνιες ψυχικές ασθένειες, η χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών, η μη σταθερή στέγη και η ανεργία είναι μερικοί παράγοντες που, μαζί με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, μπορεί να οδηγήσουν στη μη ολοκλήρωση της θεραπείας. Για τον λόγο αυτό, η εκπαίδευση του υπό θεραπεία ατόμου σε σχέση με τα παραπάνω είναι πολύ σημαντική.^{310,311}

7.5.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση ισονιαζίδης (INH)

Σε ποσοστό 10%-20% εμφανίζεται ασυμπτωματική αύξηση των συγκεντρώσεων ηπατικών ενζύμων, που συνήθως επιστρέφουν στο φυσιολογικό ακόμα και όταν συνεχίζεται η θεραπεία. Γενικά, συνιστάται στενή παρακολούθηση του ατόμου εάν το επίπεδο των τρανσαμινασών του στον αιματολογικό έλεγχο, υπερβαίνει το τριπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου και διακοπή της INH εάν υπάρχουν συμπτώματα φαρμακευτικής ηπατίτιδας ή οι τιμές των τρανσαμινασών αγγίζουν το πενταπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου.

Η φαρμακευτική ηπατίτιδα εμφανίζεται στο 0,1% περίπου των ανθρώπων που λαμβάνουν INH και είναι πιο συχνή όταν η INH συνδυάζεται με άλλους ηπατοτοξικούς παράγοντες, όπως καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ, ηπατική νόσο ή κινδύνους για ασθένεια του ήπατος, καθώς και με ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται στο ήπαρ. Η ηπατίτιδα εξαιτίας της INH δεν είναι συχνή σε ασθενείς ηλικίας < 20 ετών, ωστόσο έχουν αναφερθεί σοβαρές και θανατηφόρες περιπτώσεις. Οι νεότεροι ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για ηπατική νόσο πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά με τις ίδιες προφυλάξεις όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς.³⁰⁵

Η περιφερική νευροπάθεια εμφανίζεται σε λιγότερο από το 0,2% των ατόμων που λαμβάνουν INH και σε περιπτώσεις που συνυπάρχουν άλλες καταστάσεις που συνδέονται με νευροπάθεια, όπως διαβήτης, HIV, νεφρική ανεπάρκεια και αλκοολισμός. Για την αποφυγή εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας χορηγείται πυριδοξίνη (βιταμίνη B6).³⁰⁹

7.5.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση της ριφαμπικίνης (RIF) και ριφαπεντίνης (RPT)

Σε ποσοστό 0,6% των ατόμων που λαμβάνουν RIF εμφανίζεται ηπατοτοξικότητα. Σε συνδυασμό RIF με INH, είναι περισσότερο πιθανό να προκληθεί ηπατίτιδα.

Δερματικές αντιδράσεις, όπως κνησμός (με ή χωρίς εξάνθημα), ενδέχεται να παρουσιαστούν στο 6% των ατόμων που λαμβάνουν RIF. Πιο σπάνια, η RIF μπορεί να σχετίζεται με αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της υπότασης, της νεφρίτιδας ή της θρομβοκυτταροπενίας. Εκδηλώνεται με συμπτώματα, όπως πυρετό, κεφαλαλγία, ζάλη ή αίσθημα ζάλης, μυοσκελετικό άλγος, πετέχειες και κνησμό. Συμπτώματα από το γαστρεντερικό, όπως ναυτία, ανορεξία και κοιλιακό άλγος, σπανίως είναι τόσο σοβαρά ώστε να διακοπεί η θεραπεία.

Οι ασθενείς πρέπει εκ των προτέρων να ενημερώνονται για τον πορτοκαλί χρωματισμό των υγρών του σώματος, ο οποίος προκαλεί ανησυχία χωρίς να δηλώνει κάποια βλάβη. Οι RIF και RPT μπορεί να αλληλεπιδράσουν με έναν αριθμό φαρμάκων, προκαλώντας αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με φάρμακο. Μειώνουν τις συγκεντρώσεις μεθαδόνης, βαρφαρίνης, ορμονικών αντισυλληπτικών και φαινοτοϊνης. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιήσουν κάποια εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης.

Η RIF αντενδείκνυται (ή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή) σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που υποβάλλονται σε θεραπεία με ορισμένα αντιρετροϊκά φάρμακα. Επιπλέον, η RPT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε οροθετικά άτομα που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία.^{309,312}

Κεφάλαιο 8

Φυματίωση

Η φυματίωση –όχι τυχαία– έχει χαρακτηριστεί «νόσος μίμος», γιατί μιμείται συμπτώματα που συνοδεύουν και άλλα νοσήματα. Πρόκειται για λοιμώδη νόσο που προσβάλλει τους πνεύμονες και πολλά άλλα συστήματα και όργανα του ανθρώπου.

Ο συνηθέστερος αιτιολογικός παράγοντας είναι το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης *M.Tuberculosis-complex*, που περιλαμβάνει τα *M.bovis*, *M.africanum*, *M.canettii*, *M.microtti*, *M.Caprae*, *M.Pinnipedii* και *M.bovis-BCG* (δηλαδή φυματίωση από εμβολιασμό με BCG). Το *M.tuberculosis* είναι αερόβιο βακτηρίδιο με κηρώδες περιβάλλον, ανθεκτικό στο ψύχος και το ξηρό περιβάλλον, αλλά ευαίσθητο στη θερμότητα, στο ηλιακό φως και στην υπεριώδη ακτινοβολία.

Η νόσος μεταδίδεται από την αναπνευστική οδό, με τα μικροσταγονίδια που αποβάλλει ο πάσχοντας (στην πνευμονική μορφή της νόσου και στη φυματίωση λάρυγγα) με την ομιλία, τον βήχα, το φτάρνισμα ή το τραγούδι και από το περιβάλλον με την επαφή ή και έκθεση.²⁷⁹

Οι παράγοντες που καθορίζουν τη μετάδοση της φυματίωσης οφείλονται στον αριθμό των μυκοβακτηριδίων που απελευθερώνονται, στη συγκέντρωση (πυκνότητα) των μικροβίων, στη διάρκεια του χρόνου έκθεσης στο μολυσματικό περιβάλλον και στην ανοσιακή κατάσταση του εκτεθειμένου ατόμου. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι, σε κάθε επεισόδιο βήχα, αποβάλλονται 300 μυκοβακτηρίδια, ενώ μπορεί να προκληθεί νόσος και από ένα (1) μόνο αποξηραμένο σωματίο, με την προϋπόθεση ότι ο ξενιστής είναι ευπαθές άτομο.

8.1 Ιστορική αναδρομή

Η φυματίωση είναι μια αρχαία νόσος. Μαστίζει την ανθρωπότητα σε όλη τη γνωστή προϊστορία και ιστορία της ανθρώπινης ύπαρξης. Θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι το στέλεχος *Mycobacterium* εμφανίστηκε πριν από 150 εκατομμύρια χρόνια. Με τις σύγχρονες τεχνικές της μοριακής γενετικής και την ανάλυση αλληλουχίας του γονιδιώματος των διαφόρων στελεχών του *M.Tuberculosis* φαίνεται ότι ο τελευταίος κοινός πρόγονος του συμπλέγματος *M.Tuberculosis* και *M.leprae* διαχωρίστηκαν πριν από 36 εκατομμύρια χρόνια, ενώ τα μέλη του συμπλέγματος *Mycobacterium tuberculosis* διαχωρίστηκαν πριν από 40.000 χρόνια.³¹³

Αναλύσεις παλαιομικροβιολογικών στοιχείων δείγματος βίσωνα που χρονολογείται πριν από 17.000 έτη και ανθρώπινων στοιχείων 9.000 ετών, δείχνουν ότι το *M. Tuberculosis* προϋπήρχε του *M. bovis* και των άλλων ειδών. Η Gutiérrez και συν.,³¹⁴ σε άρθρο μελέτης για την αρχαία προέλευση και το γενετικό μωσαϊκό του *μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης (ΜΦ)*, ανέφερε ότι όλοι οι έως τώρα απομονωθέντες βάκιλοι προέρχονται από μια συγκεκριμένη περιοχή της Ανατολικής Αφρικής όπου υπήρχαν ανθρωποειδή πριν από 3.000.000 χρόνια. Παρά την φαινομενική ομοιογένεια του, το γονιδίωμα του *ΜΦ* φαίνεται να είναι μια σύνθεση που προκύπτει από προγενέστερη οριζόντια μεταφορά γονιδίων κλωνικής επέκτασης. Ο αριθμός των συνώνυμων νουκλεοτιδικών παραλλαγών υποδηλώνει ότι ο βάκιλος της φυματίωσης υπήρχε στην Ανατολική Αφρική, και συν-εξελίχθηκε παράλληλα με τον ανθρώπινο ξενιστή του πολύ περισσότερο απ' ό,τι θεωρούνταν μέχρι σήμερα. Κατ' επέκταση, αυτό σημαίνει ότι το *ΜΦ* υπέστη διαφοροποιήσεις και εξαπλώθηκε με τη μετανάστευση του ανθρώπου σε άλλα μέρη της Γης, χωρίς ωστόσο να αποκλείεται η πιθανότητα ύπαρξης και άλλων στελεχών του *ΜΦ* σε άλλες περιοχές. Η μελέτη του Brosch και συν.,³¹⁵ η οποία περιέχει μια επισκόπηση της ποικιλομορφίας και της διατήρησης ενός ευρέος φάσματος του *ΜΦ* σε διάφορες περιοχές του γονιδιώματος του *μυκοβακτηριδίου*, εξέτασε 100 στελέχη των *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, και *M. bovis*. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το *M. tuberculosis* δεν προήλθε από το *M. bovis*, όπως υποστηριζόταν μέχρι πρόσφατα, και ότι τα άλλα εξεταζόμενα *μυκοβακτηρίδια* αποτελούν ξεχωριστές οντότητες του *ΜΦ* και προϋπήρχαν του *M africanum*. Επίσης, ο Comas και συν.,³¹⁶ υποστηρίζουν ότι η καταγωγή του αρχέγονου *ΜΦ* προέρχεται από την Αφρική με γονότυπους που προϋπήρχαν κατά πολύ της ευρωπαϊκής επαφής και συνδέονται με τη μετανάστευση και το εμπόριο. Στην ίδια μελέτη διατυπώνεται η υπόθεση ότι η αυξημένη θνησιμότητα από φυματίωση στην Αφρική προήλθε από την εισαγωγή των ευρωπαϊκών στελεχών του *ΜΦ*, παράλληλα με την επέκταση των επιλεγμένων ιθαγενών στελεχών με βιολογικά χαρακτηριστικά.

Στην Αίγυπτο έχει τεκμηριωθεί ότι υπήρχε η φυματίωση πριν από 5.000 χρόνια. Υπάρχουν αναφορές των συμπτωμάτων και της κλινικής εικόνας της νόσου σε ιατρικούς παύρους, ενώ φαίνεται πως η κοιλάδα του Νείλου μαστιζόταν από τη φυματίωση. Το γεγονός αυτό ενισχύεται από σχετικά αρχαιολογικά ευρήματα που αναφέρονται σε σκελετικές παραμορφώσεις στις αιγυπτιακές μούμιες.³¹⁷

Με τις μετακινήσεις των πληθυσμών, τόσο η φυματίωση όσο και άλλα νοσήματα μεταφέρθηκαν σε νέους τόπους. Έτσι, υπάρχουν γραπτά κείμενα που περιγράφουν τη φυματίωση στην Ινδία 3.300 χρόνια πριν και στην Κίνα περίπου 2.500 χρόνια πριν. Η μετανάστευση του αρχαίου ανθρώπου πιθανόν να ξεκίνησε από το Κέρας της Αφρικής προς την Ασία και την Ευρώπη, ενώ δεν υπήρχε πρόσβαση προς την Αμερική.³¹⁸ Ωστόσο, στην Αμερική βρέθηκαν στοιχεία σε μούμιες από το Περού που αποδεικνύουν την ύπαρξη φυματίωσης 1.000-1.300 χρόνια πριν,³¹⁹ ενώ υπάρχουν ανάλογες αποδείξεις και στην περιοχή των Άνδεων, εδραιώνοντας την άποψη ότι η νόσος υπήρχε σε όλο το ημισφαίριο πριν από την άφιξη των πρώτων Ευρωπαίων.

Παλαιοανθρωπολογικές μελέτες από το 1950 αποκάλυψαν ότι στην Αμερική εντοπίστηκαν αλλοιώσεις «τύπου φυματίωσης» σε σκελετούς της προ-Κολομβιανής εποχής. Τα ευρήματα αυτά οδηγούν στην υπόθεση ότι κάποια στελέχη του συμπλέγματος των μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης προϋπήρχαν στην αμερικανική ήπειρο πριν από την ανακάλυψή της από τους Ευρωπαίους.³²⁰

Στην κλασική Ελλάδα, η φυματίωση περιγράφηκε από τον Ιπποκράτη με τον όρο «φθίσις», ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για πολλά χρόνια μετά. Ο Ιπποκράτης περιέγραψε την κλινική εικόνα της νόσου και πρότεινε θεραπείες, ενώ παρατήρησε ότι η νόσος πρόσβαλλε συχνότερα τις νεαρές ηλικίες (18-35). Αργότερα ο Γαληνός, ο δεύτερος σπουδαιότερος Έλληνας γιατρός της αρχαιότητας μετά τον Ιπποκράτη, περιέγραψε το φύμα στον πνεύμονα και πρότεινε διαιτητικές θεραπείες, όπως διαίτα κριθαριού, νερό, φρούτα, ψάρι κ.ο.κ.

Στη διάρκεια του μεσαίωνα δεν σημειώθηκε πρόοδος σχετικά με τη φυματίωση και συνέχισε να κυριαρχεί η ιπποκρατική θεωρία. Για μεγάλο χρονικό διάστημα την εποχή εκείνη ο κόσμος πίστευε ότι η φυματίωση, και ειδικότερα η scrofula (φυματίωση λεμφαδένων), θεραπευόταν με το θειικό άγγιγμα του βασιλιά. Οι πεποιθήσεις αυτές διατηρήθηκαν έως τον 18ο αιώνα στην Αγγλία και την αρχή του 19ου στη Γαλλία.³²¹ Τον 19ο αιώνα η φυματίωση ονομάστηκε *λευκή πανούκλα*, λόγω του μεγάλου αριθμού των θυμάτων της. Στη διάρκεια της ρομαντικής εποχής, η φυματίωση συμβολιζόταν ως τραγική ομορφιά στην τέχνη και ιδίως στη λογοτεχνία. Παράλληλα, από τον 18ο αιώνα, ο πληθυσμός μετακινήθηκε από τις αγροτικές περιοχές στις πόλεις προς αναζήτηση εργασίας. Η βιομηχανική επανάσταση, η φτώχεια, οι κακές συνθήκες στέγασης και θρέψης δημιούργησαν πρόσφορο έδαφος για αύξηση της επίπτωσης, της θνησιμότητας και της θνητότητας της νόσου.³²²

Ήδη από τον 16ο αιώνα, ο Ιταλός γιατρός Girolamo Fracastoro είχε διατυπώσει την άποψη ότι η φυματίωση ήταν μεταδοτική νόσος, ενώ αρκετοί σύγχρονοί του γιατροί περιέγραψαν την εντόπιση της νόσου, εστιάζοντας στους πνεύμονες. Οι μεγάλες ανακαλύψεις της εποχής, όπως η ανακάλυψη του μικροσκοπίου από τον Zacharias Janssen (1595), συνέβαλαν στην ανακάλυψη του μυκοβακτηριδίου από τον Robert Koch στις 24 Μαρτίου 1882, φέρνοντας επανάσταση στην ιατρική επιστήμη. Το 1890, στο 10^ο Διεθνές Ιατρικό Συνέδριο του Βερολίνου, ο Koch παρουσίασε την εργασία του για την απομόνωση μιας ουσίας που την ονόμασε *φυματίνη* και υποστήριξε ότι θα μπορούσε «να καταστήσει αβλαβή τα παθογόνα μικρόβια που βρέθηκαν σε ζωντανό σώμα, χωρίς να προκαλέσουν βλάβη στο σώμα αυτό». Το 1905 το Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής απονέμεται στον Robert Koch για την ανακάλυψη του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης, ενώ, το 1907, ο Clemens von Freiherr Pirquet, ένας από τους κορυφαίους παιδίατρους της Βιέννης, παρατηρεί και περιγράφει την ανοσολογική (αναμνηστική) απόκριση της φυματινικής αντίδρασης σε παιδιά που δεν νοσούσαν από φυματίωση, ονομάζοντας αυτή την κατάσταση *Λανθάνουσα Φυματίωση*. Το 1908, ο Charles Mantoux βελτίωσε την τεχνική χορήγησης της φυματίνης και ο Florence Seibert ανέπτυξε παράγωγα κεκαθαυμένης φυματίνης (PPD).³²³

Είκοσι χρόνια αργότερα, το 1928, ο Αλέξανδρος Φλέμινγκ ανακάλυψε την πενικιλίνη, ενώ το 1932 ο Gerhard Domagk ανακάλυψε τη σουλφοναμίδη για τη θεραπεία των στεπτοκοκκικών λοιμώξεων. Το 1943, ο Albert Schatz απομόνωσε τη στρεπτομυκίνη και το 1944 ο Σουηδός Jorgen Lehman ανακάλυψε το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ (PAS). Και τα δύο εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της φυματίωσης σήμερα, (το πρώτο για τα άτομα που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τη φυματίωση και το δεύτερο για περιπτώσεις πολυανθεκτικής φυματίωσης). Η ισονιαζίδη (INH) ανακαλύφθηκε το 1952, χάρη στις προσπάθειες του Gerhard Domagk. Όταν αυτή συνδυάστηκε θεραπευτικά με PAS και στρεπτομυκίνη, πέτυχε καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα σε πάνω από το 90% των ασθενών. Παρ' όλα αυτά, η θεραπεία διαρκούσε περίπου δύο χρόνια. Στη δεκαετία του 1960, η ανακάλυψη της εθαμβουτόλης (EMB), που αντικατέστησε το PAS, επέτρεψε τη μείωση του χρόνου θεραπείας στους 18 μήνες, ενώ ήταν λιγότερες και οι παρενέργειες. Η ριφαμικίνη (RIF) προστέθηκε στη δεκαετία του 1970 στη θεραπεία με ισονιαζίδη, εθαμβουτόλη και στρεπτομυκίνη, πετυχαίνοντας περαιτέρω μείωση

της διάρκειας θεραπείας, ενώ ο συνδυασμός της πυραζιναμίδης (PZA) με την ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη περιόρισε τον χρόνο θεραπείας στους 9 μήνες.³²⁴

Πριν από την ανακάλυψη της στρεπτομυκίνης, η συνήθης αντιμετώπιση ήταν η απομάκρυνση του ατόμου από το οικογενειακό περιβάλλον και η απομόνωσή του σε σανατόριο. Το 1859, ο Herman Brehmer ίδρυσε το πρώτο σανατόριο, το Heilenstat, στο χωριό Silesian Mountain στο Gabersdorf (σημερινή Πολωνία), δίνοντας έμφαση στη σημασία της ανάπαυσης, της πλούσιας διατροφής και της εποπτευόμενης προσεκτικής άσκησης. Η φιλοσοφία του σανατορίου βασιζόταν στη θεραπεία με καθαρό φρέσκο αέρα, ξεκούραση, καλή και ποιοτική διατροφή. Τα σανατόρια εξαπλώθηκαν σε όλη την Ευρώπη και την Αμερική στα τέλη του 19ου αιώνα και άρχισαν να κλείνουν σταδιακά από το 1943, με την ανακάλυψη της στρεπτομυκίνης.^{323,325} Από τα τέλη του 1880, η θεραπεία στα σανατόρια συμπληρώθηκε με χειρουργική θεραπεία και θεραπεία πνευμοθώρακα.. Το 1945, μετά την εισαγωγή της στρεπτομυκίνης και των άλλων αντιφυματικών φαρμάκων, όλες οι μορφές χειρουργικής θεραπείας εγκαταλείφθηκαν.³²³

Το 1900, οι Albert Calmette και Camille Guérin ξεκίνησαν την έρευνά τους για ένα εμβόλιο κατά της φυματίωσης στο Ινστιτούτο Παστέρ της Λιλ. Το 1921, ο Calmette αποφάσισε ότι ήταν καιρός για μια δοκιμή του εμβολίου στον άνθρωπο. Η πρώτη χορήγηση του BCG σε άνθρωπο έγινε από τον Benjamin Weill-Halle (1875-1958) και τον Raymond Turpin (1895-1988) στο νοσοκομείο Charité, στο Παρίσι. Στις 18 Ιουλίου 1921, οι Weill-Halle και Turpin έδωσαν μια δόση BCG από τη στοματική οδό, χωρίς να προκληθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, σε βρέφος που γεννήθηκε από φυματική μητέρα η οποία πέθανε αμέσως μετά τον τοκετό. Από τότε και μέχρι το 1940 το εμβόλιο αμφισβητήθηκε σε Ευρώπη και Αμερική, λόγω των θανάτων παιδιών στην πόλη Lübeck της Βόρειας Γερμανίας, το 1930. Η φυματίωση είχε αναδειχθεί σε σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας στον απόηχο του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου, και η χορήγηση του BCG ενθαρρύνθηκε, υποκινούμενη κυρίως από τη UNICEF, τον νεοσύστατο Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), καθώς και τον Σκανδιναβικό Ερυθρό Σταυρό. Από τότε έως σήμερα έχουν χορηγηθεί αμέτρητες δόσεις εμβολίου, του οποίου ωστόσο η αποτελεσματικότητα αμφισβητείται. Εντούτοις είναι αποτελεσματικό κατά των σοβαρών μορφών φυματίωσης, εμποδίζοντας κάθε χρόνο μεγάλο αριθμό θανάτων που θα προκαλούσε η νόσος.^{326,327}

Παρά την κατανόηση του μηχανισμού μετάδοσης της νόσου, τη διαθεσιμότητα μεθόδων ανίχνευσης του μυκοβακτηριδίου και την αποτελεσματική θεραπεία, η φυματίωση συνεχίζει να αποτελεί μεγάλο πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, ιδιαίτερα μετά την εμφάνιση του AIDS και των ανθεκτικών και πολυανθεκτικών μορφών της στα δύο βασικά φάρμακα, την ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη.

8.1.1 Η φυματίωση στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία για τη νόσο πριν τις αρχές του 20ού αιώνα. Διάφοροι λόγοι, όπως η έλλειψη υπηρεσιών υγείας και περίθαλψης ή η συνεχής μεταβολή και μετακίνηση του πληθυσμού, οδήγησαν σε αδυναμία αποτύπωσης και καταγραφής των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών στη χώρα μας. Ωστόσο, από τα λίγα στοιχεία που υπάρχουν, φαίνεται ότι τα ποσοστά θανάτων από φυματίωση ήταν υψηλά και η μόνη διέξοδος ήταν ο εγκλεισμός σε σανατόρια που είχαν ιδρυθεί στη χώρα με χορηγίες ιδιωτών, αφού η απουσία του κράτους ήταν εμφανής.³²⁸

Το 1824 ιδρύεται στο Ναύπλιο το πρώτο νοσοκομείο στην Ελλάδα, για την αντιμετώπιση της επιδημίας πανώλης μετά τον πόλεμο του 1821. Στα επόμενα χρόνια ιδρύθηκαν επίσης νοσοκομείο στη Σύρο (1827) και στις Σπέτσες (1828), δύο στρατιωτικά νοσοκομεία στο Ναύπλιο και στην Πάτρα (1829), καθώς και Νοσοκομείο Παίδων στην Αίγινα. Παράλληλα, με διάταγμα, η φυματίωση συγκαταλέγεται ανάμεσα στα άλλα λοιμώδη νοσήματα –όπως η πανώλη, η ευλογιά, ο τύφος και η χολέρα– και λαμβάνονται μέτρα για την αντιμετώπισή της. Τα πρώτα σανατόρια λειτουργούν στην Ελλάδα με ιδιωτική πρωτοβουλία. Το 1902 ιδρύεται το σανατόριο «Σωτηρία», το 1909 στα Χάνια του Πηλίου ιδρύεται το πρώτο ορεινό σανατόριο, ενώ με τον Ν. 1979/1920, η Ελληνική Κυβέρνηση αποφασίζει την ανέγερση 15 αντιφυματικών ιατρείων και νοσοκομείων σε διάφορες πόλεις της Ελλάδας.³²⁹

Ωστόσο, από το 1845, στην υγειονομική νομοθεσία προστέθηκαν διατάξεις για την ίδρυση και λειτουργία υγειονομείων, λοιμοκαθαρητηρίων και νοσοκομείων, η εποπτεία των οποίων υπαγόταν στις Νομαρχίες. Ενδεικτικά, το 1836 ιδρύθηκε στην Αθήνα το Δημοτικό Νοσοκομείο «Ελπίς», το 1837 το Μαιευτικό Νοσοκομείο και το 1857 η Αστυκλινική Αθηνών, με οικονομική στήριξη του Δήμου της Αθήνας και

πλούσιων ομογενών. Το 1901 ιδρύθηκε ο Πανελλήνιος Σύνδεσμος κατά της Φυματίωσης, από τους Μ. Χατζημιχάλη, Β. Πατρίκιο, Ν. Μακκά κ.ά., που λειτούργησε έως το 1926. Τον Φεβρουάριο του 1907, ο ΕΕΣ ίδρυσε το πρώτο Αντιφθισικό Ιατρείο σύμφωνα με τα ευρωπαϊκά πρότυπα.

Από το 1920 έως το 1930 υπήρχε μεγάλη προσέλευση μεταναστών και προσφύγων στην Ελλάδα, που εντάθηκε με τη Μικρασιατική Καταστροφή, οπότε πλέον το κράτος ενισχύθηκε με νόμους για την ίδρυση αντιφθισικών ιατρείων και σανατορίων. Έτσι, ουσιαστικά, ενισχύεται ο αντιφυματικός αγώνας. Στις 14 Απριλίου 1925 χορηγήθηκε για πρώτη φορά το εμβόλιο BCG στο Αντιφυματικό Ιατρείο του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού, στο Πολιτικό Νοσοκομείο Αθηνών.

Το 1925 ιδρύεται η Ελληνική Αντιφθισική Εταιρεία, με πρωτοβουλία του ιδρυτή του πρώτου λυσοιατρείου Παναγιώτη Παμπούκη, ενώ παράλληλα κυκλοφορούν φυλλάδια με πληροφορίες για τη μετάδοση της νόσου και συμβουλές για τη διαχείρισή της.³²⁸ Όλο αυτό το χρονικό διάστημα η πολιτεία ενθάρρυνε την ίδρυση σανατορίων και αντιφυματικών ιατρείων σε ολόκληρη την Ελλάδα, καθώς και ειδικών θεραπευτηρίων και εξοχών όχι μόνο για ενήλικες, αλλά και για παιδιά που έπασχαν από φυματίωση.³³⁰

Την περίοδο του πολέμου του 1940 και της γερμανικής κατοχής, η φυματίωση έλαβε τρομακτικές διαστάσεις, αν και δεν υπάρχουν ακριβή στοιχεία για την πορεία της. Μετά τον πόλεμο, ενισχύθηκε ο αντιφυματικός εμβολιασμός, η ίδρυση σανατορίων και αντιφυματικών ιατρείων σε όλη τη χώρα και δημιουργήθηκε η Κεντρική Επιτροπή Ερεύνης Νοσηρότητας εκ Φυματίωσης εις την Ελλάδα, για τη μελέτη της νόσου. Ωστόσο, από τις επιδημιολογικές μελέτες στην αρχή του 19ου αιώνα διαφαίνεται ότι η φυματίωση μάλιστα περισσότερο τον αστικό πληθυσμό, αφού η θνησιμότητα σε μεγάλες πόλεις της Ελλάδας ήταν περίπου 35/10.000 κατοίκους. Η αστικοποίηση του αγροτικού πληθυσμού, σε συνδυασμό με τις άθλιες συνθήκες στέγασης και εργασίας στα μεγάλα αστικά κέντρα, ήταν κάποιες από τις αιτίες εξάπλωσης της νόσου στην περίοδο του μεσοπολέμου. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι σπίτια, που συχνά αποτελούνταν από ένα μόνο δωμάτιο, στο οποίο διαβιούσαν πολυμελείς οικογένειες, ήταν ανήλιαγα, χωρίς επαρκή φυσικό φωτισμό και αερισμό, χωρίς πόσιμο νερό και ηλεκτρισμό. Στη διάρκεια του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου και της γερμανικής κατοχής, η έλλειψη βασικών αγαθών, η εξαθλίωση, η πείνα και η έλλειψη βασικών φαρμάκων και υποδομών στην υγεία οδήγησαν σε μεγάλες

απώλειες του πληθυσμού. Η γενική θνησιμότητα το 1942 αγγίζει στην Αθήνα τους 58 νεκρούς και στον Πειραιά τους 60 περίπου ανά 1.000 κατοίκους.³²⁸

Με την εισαγωγή της φαρμακευτικής αγωγής (στρεπτομυκίνη) από το 1947 και των άλλων αντιφυματικών φαρμάκων που προστέθηκαν τα επόμενα χρόνια, η φυματίωση άρχισε να γίνεται ελεγχόμενο νόσημα.³³¹ Παράλληλα, διατηρήθηκαν και οι παλαιότερες μέθοδοι θεραπείας, όπως η ξεκούραση, η ηλιοθεραπεία, η αεροθεραπεία, η καλή διατροφή και η χειρουργική αντιμετώπιση στις περιπτώσεις που κρινόταν σκόπιμη.

Στα προληπτικά μέτρα που λήφθηκαν και εφαρμόστηκαν μετά τον πόλεμο συγκαταλέγονται η ακτινοσκόπηση του πληθυσμού και κυρίως ο εμβολιασμός με BCG. Συνολικά, μεταξύ των ετών 1925 και 1942, στην περιοχή της πρωτεύουσας εμβολιάστηκαν από τον Ερυθρό Σταυρό 15.913 βρέφη και μικρά παιδιά, ενώ το σύνολο των εμβολιασμένων και επανεμβολιασμένων με BCG, από τον Απρίλιο του 1925 έως το τέλος Ιουνίου 1949, ήταν 38.883 παιδιά στην περιοχή Αθήνας και σε όλα τα παραρτήματα (Θεσσαλονίκη, Βόλος, Πάτρα, Χανιά).³²⁸

Από τότε έως σήμερα, παρά τη βελτίωση του βιοτικού επιπέδου του πληθυσμού, την επάρκεια των υπηρεσιών υγείας και την αποτελεσματική θεραπεία, η φυματίωση στην Ελλάδα δεν έχει εκριζωθεί.

8.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η φυματίωση παραμένει το μεγαλύτερο νοσολογικό πρόβλημα παγκοσμίως. Σύμφωνα με την αναφορά του ΠΟΥ, το 2012 οκτώ εκατομμύρια άνθρωποι νόσησαν από φυματίωση και 1,3 πέθαναν εξαιτίας της νόσου, συμπεριλαμβανομένων 320.000 HIV θετικών.

Τα ποσοστά αυτά παραμένουν υψηλά, αν λάβουμε υπόψη ότι πρόκειται για ένα νόσημα που μπορεί να προληφθεί. Ωστόσο, την περίοδο 1990-2012, ο επιπολασμός και η θνησιμότητα της φυματίωσης έχει μειωθεί σε παγκόσμιο επίπεδο κατά 45%. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η Νοτιο-ανατολική Ασία και οι περιοχές του Δυτικού Ειρηνικού αντιπροσώπευαν το 58% των περιπτώσεων παγκοσμίως το 2012, ενώ η Αφρική έχει σχεδόν το 25% των νέων περιπτώσεων παγκοσμίως και τα υψηλότερα ποσοστά θανάτων σε σχέση με τον πληθυσμό (225/100.000 περίπου).

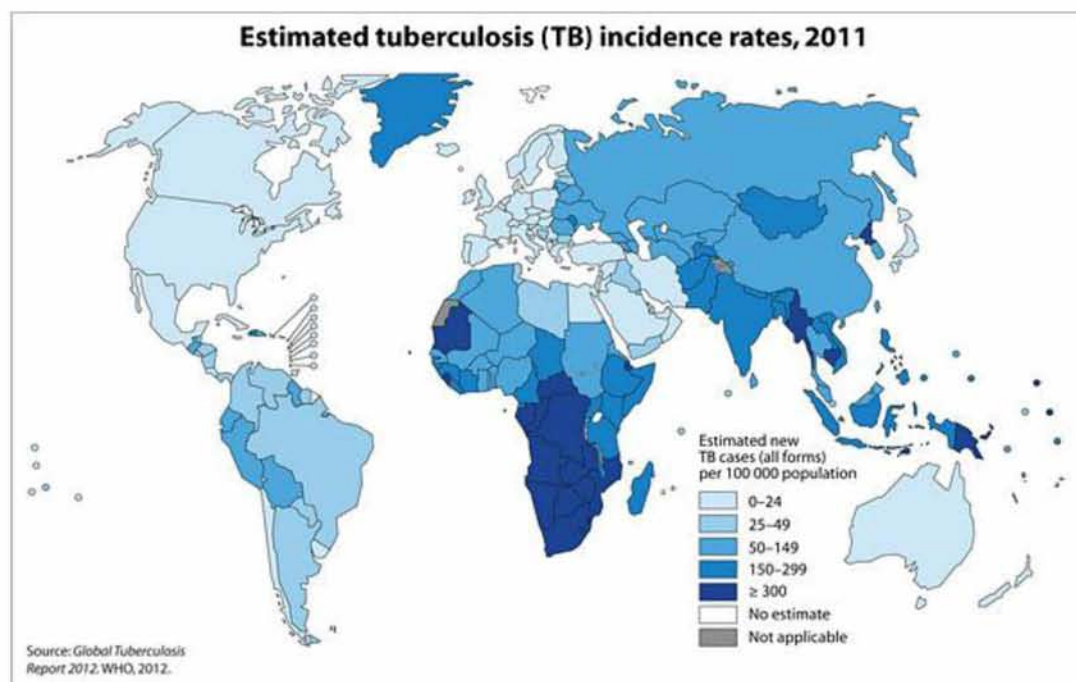
Ως προς το φύλο, οι άντρες εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από τις γυναίκες, ενώ συνολικά στην Αφρική, εκτιμήθηκε ότι στο 37% των κρουσμάτων φυματίωσης συνυπάρχει HIV λοίμωξη, η οποία αντιπροσώπευε το 75% των κρουσμάτων φυματίωσης μεταξύ των ανθρώπων που ζουν με τον ιό HIV παγκοσμίως το 2012. Σε ορισμένα μέρη της νότιας Αφρικής, πάνω από το 50% των κρουσμάτων φυματίωσης είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV.

Ένα άλλο πρόβλημα σχετικά με την αποτελεσματική θεραπεία της νόσου είναι η πολυανθεκτική μορφή της (MDR-TB). Εκτιμάται ότι το 2012, υπήρχαν περίπου 450.000 νέα κρούσματα πολυανθεκτικής φυματίωσης σε ολόκληρο τον κόσμο στα οποία περιλαμβάνονταν περιπτώσεις τόσο πρωτοπαθούς όσο και επίκτητης MDR-TB.³³²

Τον Μάιο του 2014, ο ΠΟΥ έθεσε νέους στόχους για την καταπολέμηση της φυματίωσης σε παγκόσμιο επίπεδο. Στο πλαίσιο αυτής της στρατηγικής «Stop TB», ένα νέο φιλόδοξο αλλά εφικτό σχέδιο προτάθηκε ως το 2035. Περιλαμβάνει τη μείωση κατά 95% των θανάτων που οφείλονται σε φυματίωση σε σύγκριση με το 2015, και αντίστοιχη μείωση κατά 90% στο ποσοστό επίπτωσης της φυματίωσης (από 110 νέες περιπτώσεις/100.000 το 2015, σε 10 περιπτώσεις/100.000 ή λιγότερες έως το 2035). Προτείνεται λοιπόν, η κάθε χώρα να παρέχει καθολική κάλυψη της υγείας και κοινωνική προστασία στις ευάλωτες ομάδες πληθυσμού έως το 2020, προκειμένου να παρέχεται δωρεάν φροντίδα για τη διάγνωση και θεραπεία της φυματίωσης σε όλους. Η εθνική στρατηγική κάθε χώρας θα πρέπει να λάβει υπόψη της διάφορους παράγοντες που μπορεί να αποτελέσουν εμπόδια πρόσβασης στο σύστημα υγείας. Περιθωριοποιημένες ομάδες, όπως οι άστεγοι και οι παράνομοι μετανάστες, μπορεί να αποκλείονται από τις υπηρεσίες υγείας ή τα συστήματα ασφάλισης. Επιπλέον, η οικονομική συμμετοχή, ακόμη και αν έχει σχετικά χαμηλό κόστος, μπορεί να αποτελέσει εμπόδιο για ορισμένους ανθρώπους. Ακόμη και όταν η πρόσβαση είναι καθολική, θα πρέπει να προσμετρηθούν και άλλοι σημαντικοί παράγοντες όπως αυτοί που συνδέονται με την περιθωριοποίηση, τη γλώσσα, το στίγμα και τις διακρίσεις. Η επίτευξη αυτών των στόχων θα επιτρέψει να φτάσουμε παγκοσμίως στα ισχύοντα επίπεδα κάποιων χωρών με μικρή επίπτωση, όπως της Βόρειας Αμερικής, της Δυτικής Ευρώπης και του Δυτικού Ειρηνικού.³³³

Η εικόνα που ακολουθεί αποτυπώνει την επίπτωση της φυματίωσης το 2011 σε παγκόσμιο επίπεδο.³³⁴

Εικόνα 8.1 Εκτιμώμενη επίπτωση της φυματίωσης για το 2011

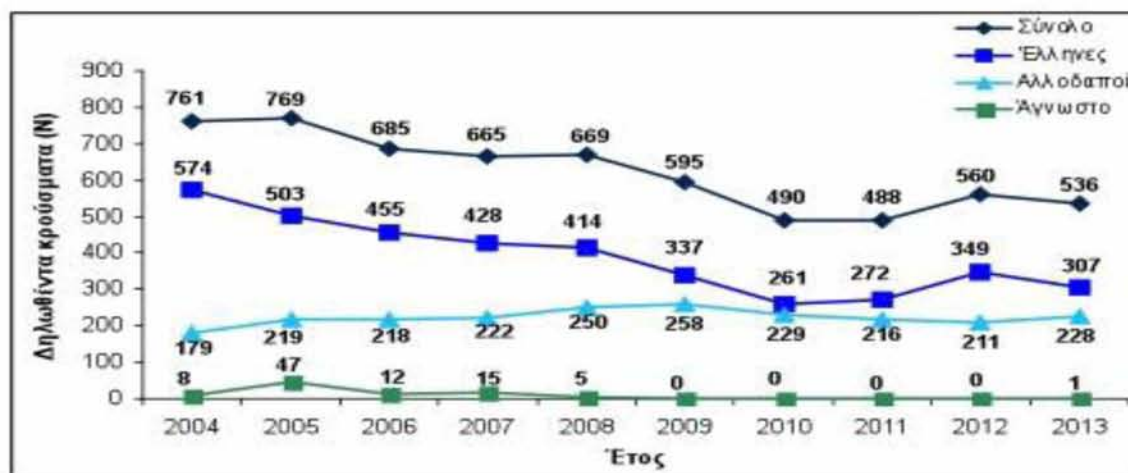


Πηγή: ΠΟΥ. WHO REPORT 2011 GLOBAL TUBERCULOSIS CONTROL. Διαθέσιμο στο: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44728/1/9789241564380_eng.pdf

Στην Ελλάδα, στο διάστημα 2004-2010, υπήρξε πτωτική τάση των δηλωθέντων κρουσμάτων. Σύμφωνα με την πρόσφατα δημοσιευμένη έκθεση του ECDC και του Περιφερειακού Γραφείου για την Ευρώπη, η δηλούμενη επίπτωση στην Ελλάδα ήταν 6,0 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού το 2008, ενώ μόνο το 37,7% του συνόλου των καταγεγραμμένων κρουσμάτων φυματίωσης επιβεβαιώθηκαν από τη βακτηριακή καλλιέργεια. Ωστόσο η υποδήλωση των κρουσμάτων είναι ένα σημαντικό πρόβλημα για τον έλεγχο της φυματίωσης στην Ελλάδα, ενώ η μετανάστευση από χώρες με υψηλή επίπτωση της νόσου (Ιράκ, Αφγανιστάν, Ινδία, Αφρική κ.λπ.) οδηγεί πιθανότατα σε περαιτέρω υποτίμηση του εύρους της φυματίωσης και διευκολύνει την εξάπλωση της νόσου. Σε προοπτική μελέτη, η οποία διεξήχθη μεταξύ 2004-2006 στην Κεντρική Ελλάδα, αναφέρεται ότι η συχνότητα επίπτωσης της φυματίωσης πνεύμονα από το *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTC) ήταν 5,7, 5,28 και 5,1 περιπτώσεις ανά 100.000 το 2004, 2005 και 2006, αντίστοιχα,³³⁵ ενώ σύμφωνα με το ενημερωτικό δελτίο του ΚΕΛΠΙΝΟ, το 2012 διαφαίνεται άνοδος των κρουσμάτων στους Έλληνες και πτωτική πορεία στους αλλοδαπούς.

Στο γράφημα 8.1 απεικονίζεται η τάση των κρουσμάτων φυματίωσης από το 2004 έως 2013 σε Έλληνες και αλλοδαπούς στη χώρα μας.³³⁶

Γράφημα 8.1. Κρούσματα φυματίωσης σε Έλληνες και αλλοδαπούς στην Ελλάδα από το 2004 έως το 2013 (προσωρινά δεδομένα για το 2013).

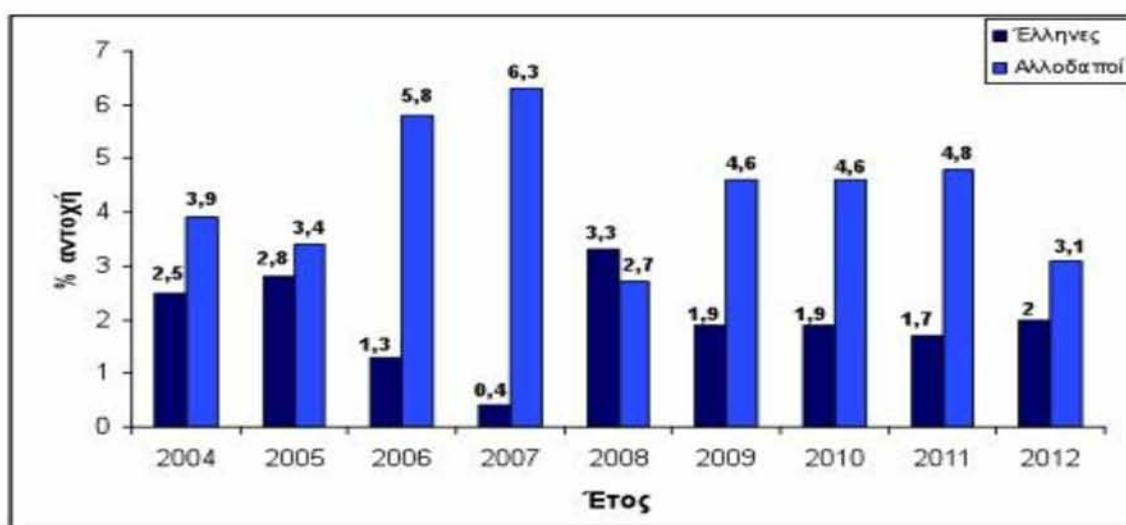


Πηγή: www.keelpno.gr

Σύμφωνα με στοιχεία του Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μυκοβακτηριδίου του Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία», τα οποία δημοσιεύονται και στο WHONET, διαπιστώνεται αυξημένο ποσοστό πολυανθεκτικών στελεχών σε αλλοδαπούς και κυρίως στελεχών με εκτεταμένη ανθεκτικότητα (MDR και XDR).

Το επόμενο γράφημα απεικονίζει το ποσοστό ανθεκτικότητας (MDR) την περίοδο 2004-2012.³³⁷

Γράφημα 8.2. Ποσοστό ανθεκτικών στελεχών του *MΦ* σε Έλληνες και αλλοδαπούς την περίοδο 2004-2012 στην Ελλάδα



Πηγή: www.keelpno.gr

8.3 Παθογένεση

Το *MΦ* παρουσιάζει κάποια ιδιαιτερότητα που του προσδίδει εξαιρετικά μακρόχρονη επιβίωση. Η αργή αυτή ανάπτυξη αποτελεί τη βάση για τη χρονιότητα της λοίμωξης, την πολυπλοκότητα της διάγνωσης και τη χρονιότητα της απαιτούμενης θεραπείας. Η εκδήλωση της λοίμωξης από το *MΦ* εξαρτάται από την εξέλιξη της πρώτης επαφής μεταξύ του παθογόνου και του ξενιστή και ειδικότερα των κυψελιδικών μακροφάγων του ξενιστή.

Η μόλυνση από το *MΦ* συντελείται με την εισπνοή των μολυσμένων με *MΦ* βακίλων μέσω της αναπνευστικής οδού. Στο αρχικό στάδιο της λοίμωξης, ο έλεγχος της ενδοκυττάριας βακτηριδιακής επιβίωσης και του πολλαπλασιασμού του *MΦ* εξαρτώνται από την πρωτογενή (innate) αντίσταση, καθώς τα μακροφάγα εκκινούν διάφορους μηχανισμούς με σκοπό την καταπολέμηση του *MΦ*. Οι βάκιλοι παραλαμβάνονται από τα κυψελιδικά μακροφάγα, τα οποία θα αποτελέσουν την πρωτοπαθή εστία μόλυνσης, κατά την οποία το *MΦ* είτε θα παραμείνει ανενεργό ή θα πολλαπλασιαστεί. Στη συνέχεια, προκαλείται από τα κυψελιδικά μακροφάγα η έκκριση μιας ποικιλίας κυτταροκινών, με σκοπό τον περιορισμό του *MΦ* μέσω του μηχανισμού της απόπτωσης. Η κυτοκίνη TNF είναι κρίσιμη για το σχηματισμό κοκκιωμάτων και επίσης φαίνεται ότι απαιτείται για τη συντήρηση του κοκκιώματος. Παίζει διάφορους ρόλους στη φυματίωση και κάθε λειτουργία είναι πιθανό να είναι

σημαντική για τον έλεγχο της μόλυνσης από το *MΦ*. Τα ουδετερόφιλα, που προσέρχονται και αυτά αμέσως στο σημείο εισόδου του *MΦ* συντελούν στη φαγοκυττάρωσή του και αρχίζουν την παραγωγή ελεύθερων οξειδωτικών ριζών (ROS), προκειμένου να περιορίσουν τη διασπορά μέχρι να αναλάβουν τα μακροφάγα. Τα ουδετερόφιλα, που περιέχουν πλέον το *MΦ*, εκκρίνουν κυτταροκίνες και χημειοκίνες που προσελκύουν άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στο σημείο της φλεγμονής. Τα ουδετερόφιλα που θα υποστούν απόπτωση θα παραληφθούν από τα μακροφάγα και θα αυξήσουν την παραγωγή της TNF, που συμβάλλει στον έλεγχο της λοίμωξης του *MΦ* και στον σχηματισμό κοκκιώματος. Η IFN- γ εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα CD4⁺ T λεμφοκύτταρα σε απάντηση του αντιγονικού ερεθισμού από το *MΦ* και τη δημιουργία κοκκιωμάτων που περιχαρακώνουν και εξουδετερώνουν τη λοίμωξη. Τα T λεμφοκύτταρα (CD4⁺, CD8⁺) φαίνεται ότι προσδιορίζουν σε μεγάλο βαθμό την αντίσταση έναντι της φυματίωσης, ενώ η διαταραχή έκκρισής τους φαίνεται να συνδέεται με την εξέλιξη της νόσου.

Συνήθως τα μακροφάγα καταστρέφουν τα περισσότερα είδη βακτηριδίων μετά τη φαγοκυττάρωσή τους, ωστόσο το *MΦ* έχει αναπτύξει ευνοϊκό περιβάλλον για την επιβίωση και ανάπτυξη του. Έτσι, σε αποτυχία ανοσίας και εμφάνιση ενεργού πνευμονικής φυματίωσης, ενοχοποιείται η μειωμένη λεμφοκυτταρική απάντηση στα μυκοβακτηριδιακά αντιγόνα, η μειωμένη έκκριση IL-2 από τα φαγοκύτταρα και η IFN- γ από τα λεμφοκύτταρα. Έχει διαπιστωθεί ότι η απόπτωση των T λεμφοκυττάρων παρουσιάζεται σε περιοχές τυροειδούς νέκρωσης των φυματιωδών κοκκιωμάτων.^{274,338,339}

8.4 Διάγνωση

Στο 15-20% των ενεργών περιπτώσεων, η μόλυνση εξαπλώνεται εκτός των αναπνευστικών οργάνων, κι αυτό προκαλεί άλλες μορφές φυματίωσης. Η πνευμονική μορφή εντοπίζεται στο αναπνευστικό σύστημα (πνεύμονες) και είναι η πλέον μεταδοτική (μαζί με τη φυματίωση λάρυγγα), ενώ η εξωπνευμονική εντοπίζεται στο γαστρεντερικό, στο ουροποιητικό, στα οστά και στις αρθρώσεις. Τα γενικά συμπτώματα της φυματίωσης ποικίλλουν και είναι αυτά των κοινών λοιμώξεων: πυρετός, νυχτερινή εφίδρωση, κόπωση, ανορεξία, καταβολή δυνάμεων. Στην πνευμονική φυματίωση, οι κλινικές εκδηλώσεις χαρακτηρίζονται από βήχα, παραγωγή πτυέλων (απόχρεμψη), πόνο στον θώρακα, απώλεια βάρους (πάνω από 10

κιά σε διάστημα ενός έτους). Στη φυματίωση λεμφαδένων τα συμπτώματα χαρακτηρίζονται από διόγκωση των λεμφαδένων και πόνους στα οστά και στις αρθρώσεις. Γενικότερα, τα συμπτώματα ποικίλλουν ανάλογα με το όργανο που προσβάλλεται.

Σήμερα υπάρχουν αρκετά διαγνωστικά μέσα για τη βεβαίωση ενός κρούσματος φυματίωσης. Μια πλήρης ιατρική εκτίμηση για τη φυματίωση περιλαμβάνει τα παρακάτω στοιχεία:

- Πλήρες και λεπτομερειακό ιατρικό ιστορικό (ύπαρξη και διάρκεια συμπτωμάτων)
- Κλινική εξέταση (δίνει χρήσιμες πληροφορίες για την κατάσταση του ασθενούς)
- Διενέργεια TST ή IGRAs (όπου το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την πιθανότητα νόσου)
- Ακτινογραφία θώρακος (ανίχνευση πνευμονικής φυματίωσης, ύπαρξη εικόνας συμβατής με αναζωπύρωση)
- Βακτηριολογική εξέταση κλινικών δειγμάτων (εργαστηριακή ανίχνευση *MΦ* σε δείγμα πτυέλων, ούρων, πλευριτικού υγρού κ.ά.). Η διαδικασία περιλαμβάνει τη λήψη κλινικού δείγματος, τον εμπλουτισμό του και τον έλεγχο με μοριακή μέθοδο (Nucleic Acid Amplification tests - N.A.A.) και μικροσκοπική εξέταση (χρώση Ziehl-Neelsen). Στη συνέχεια το δείγμα καλλιεργείται (στερεά με μέθοδο Lowenstein-Jensen και υγρά με Mycobacterium Growth Indicator Tube - MGIT - 960 Bactec) και ακολουθεί η μικροσκοπική εξέταση, η ταυτοποίηση του *MΦ* και ο έλεγχος ευαισθησίας στα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα.

Η καλλιέργεια επιβεβαιώνει οριστικά την κλινική διάγνωση μετά από διάστημα 6-8 εβδομάδων και επιλύει διαφοροδιαγνωστικά ζητήματα.³⁴⁰ Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μικροσκοπικής εξέτασης περιγράφεται στον επόμενο πίνακα:

Πίνακας 8.1 Ερμηνεία αποτελεσμάτων της μικροσκοπικής εξέτασης για τη διάγνωση της φυματίωσης

| Καμιά απάντηση/100 αποικίες | Αρνητική |
|---|------------------------------------|
| 1-9 AFB/100 αποικίες | Σημειώνεται ο αριθμός των αποικιών |
| 10-99 AFB/100 αποικίες | Θετική (1+) |
| 1-10 AFB/αποικία (έλεγε 50 αποικίες) | Θετική (2+) |
| Πάνω από 10 AFB/αποικία (έλεγε 20 αποικίες) | Θετική (3+) |
| Επιμόλυνση του δείγματος | Επιμόλυνση |

Πηγή: The Handbook - Laboratory Diagnosis of Tuberculosis by Sputum Microscopy, 2013.

Διαθέσιμο στο:

http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/TB%20MICROSCOPY%20HANDBOOK_FINAL.pdf

Η μοριακή μέθοδος Bactec 960 MGIT είναι ένα μη ραδιομετρικό σύστημα γρήγορης ανίχνευσης του *MΦ* και υπερέχει σε σχέση με την καλλιέργεια Lowenstein-Jensen, γιατί με αυτήν μπορεί να ανακτηθεί μεγάλος αριθμός *MΦ*, ενώ απαιτείται μικρότερος χρόνος (7-10 ημέρες) για τη θετικοποίηση του *MΦ*. Άλλη μοριακή μέθοδος που χρησιμοποιείται είναι η Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (AMTD), που έχει έγκριση από τον FDA για θετικά και αρνητικά πτύελα αλλά όχι για την εξωπνευμονική TB. Προϋπόθεση για να γίνει η εξέταση είναι ο ασθενής να μη λαμβάνει θεραπεία για ≥ 7 μέρες κατά το τελευταίο έτος.^{341, 342}

Ο έλεγχος ευαισθησίας πραγματοποιείται σε θετική καλλιέργεια δείγματος για την πιθανότητα αντοχής του *MΦ* στα αντιφυματικά φάρμακα. Γίνεται κατά την πρώτη απομόνωση του *MΦ*, στην περίπτωση θετικής καλλιέργειας μετά από 3 μήνες θεραπείας και όταν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στο θεραπευτικό σχήμα. Διακρίνεται σε:

- πρωτοπαθή (primary drug-resistance ή drug-resistance among new cases), που αφορά ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει ποτέ αντιφυματική αγωγή και
- δευτεροπαθή ή επίκτητη αντοχή (acquired drug-resistance ή drug-resistance among previously treated cases), που εμφανίζεται σε ασθενείς με ιστορικό αντιφυματικής αγωγής

Και μπορεί να αφορά σε:

- μονοανθεκτικότητα σε ένα από τα φάρμακα πρώτης γραμμής της TB (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη)
- σύνθετη ανθεκτικότητα, δηλαδή σε δύο ή περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα, εκτός ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης
- πολυανθεκτικότητα (Multidrug-Resistant Tuberculosis - MDR TB), που αφορά σε αντίσταση τουλάχιστον στην ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη και πιθανόν και σε άλλα αντιφυματικά φάρμακα
- υπερανθεκτικότητα (Extensively Drug Resistance – XDR), που αφορά σε ανθεκτικότητα στην ισονιαζίδη, τη ριφαμπικίνη και σε κινολόνες και σε ένα από τα τρία ενέσιμα αντιφυματικά φάρμακα (αμικασίνη, καναμυκίνη, καπρεομυκίνη) (INH + RIF + QNL + AMIK ή CYCL ή CAP).^{343,344,345}

8.5 Κλινικές μορφές φυματίωσης

Οι κλινικές μορφές της φυματίωσης εκδηλώνονται μέσα στους πνεύμονες (πνευμονική φυματίωση) και έξω από αυτούς, προσβάλλοντας οποιοδήποτε όργανο ή ιστό (εξωπνευμονική φυματίωση). Συχνότερα προσβάλλονται τα όργανα με μεγάλη αιμάτωση και οξυγόνωση.

8.5.1 Πνευμονική φυματίωση

Αποτελεί την πιο συχνή μορφή και εκδηλώνεται με συμπτώματα όπως πυρετός, κακουχία, βήχας, ανορεξία κ.ά. Σε περίπτωση που υπάρχει προσβολή του υπεζωκότα, τα συμπτώματα μπορεί να εκδηλώνονται με πλευροδυνία και δύσπνοια. Η ακτινολογική εικόνα του ασθενή είναι ενδεικτική. Στην πρωτοπαθή φυματίωση (πρόσφατη μόλυνση), η ακτινολογική εικόνα εμφανίζεται με διηθήσεις στα πνευμονικά πεδία και διόγκωση των λεμφαδένων.

Η μεταπρωτοπαθής φυματίωση (εκδήλωση νόσου μετά από πολλά χρόνια μόλυνσης) δεν έχει ειδική κλινική εικόνα. Στην ακτινολογική απεικόνιση εντοπίζονται κοιλότητες στα κορυφαία και οπίσθια τμήματα του ενός ή και των δύο άνω λοβών, λόγω της μεγάλης οξυγόνωσής τους. Μετά τη θεραπεία της νόσου, η εικόνα που εμφανίζεται είναι ινώδης ιστός και επασβεστώσεις. Είναι δυνατόν το *ΜΦ* να μεταφερθεί μέσω των αεραγωγών στους κατώτερους λοβούς ή και στον άλλο πνεύμονα (βρογχογενής διασπορά), ενώ, αν η διασπορά γίνει μέσω της αιματικής ή

λεμφικής οδού, έχουμε γενικευμένη νόσο (κεγχροειδής φυματίωση, φυματιώδης πλευρίτιδα, φυματιώδης αδενίτιδα, φυματιώδης περικαρδίτιδα).³⁴⁶

8.5.2. Εξωπνευμονικές μορφές φυματίωσης

Οι εξωπνευμονικές εστίες λοίμωξης δημιουργούνται μέσω της λεμφαγγειακής διασποράς κατά την πρωτογενή λοίμωξη. Παρουσιάζουν δυσκολία στη διάγνωση σε σχέση με την πνευμονική νόσο, λόγω του μικρού αριθμού ΜΦ και τη δυσκολία προσέγγισης των προσβεβλημένων οργάνων για λήψη βιοπτικού υλικού.

Οι συχνότερες μορφές εξωπνευμονικής νόσου είναι η λεμφαδενίτιδα (30%), η φυματίωση του υπεζωκότα (23%), του ουρογεννητικού (12%), των οστών-αρθρώσεων (10%), η κεγχροειδής (7%), του ΚΝΣ (5%), του περιτοναίου (3%) και άλλων οργάνων σε ποσοστό 10%.³⁴⁶

Η εξωπνευμονική φυματίωση είναι περισσότερο συχνή στους HIV+ ασθενείς (> 50%), λόγω της μειωμένης άμυνας του οργανισμού και της αδυναμίας του να περιορίσει το ΜΦ. Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η λήψη δειγμάτων για έλεγχο ακόμα και αν δεν υπάρχουν συμπτώματα.

8.5.2.1 Φυματιώδης Λεμφαδενίτιδα

Η φυματιώδης λεμφαδενίτιδα συναντάται συχνότερα στην ασιατική φυλή και είναι νόσημα των ενηλίκων (γυναικών) και των παιδιών. Εντοπίζεται κυρίως στους οπίσθιους τραχηλικούς και υπερκλειδίους λεμφαδένες, προκαλώντας συχνά (10-20%) δερματικά συρίγγια με εκροή πυώδους ή πυοαιματηρού υγρού. Συχνά συνοδεύεται από συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετό, απώλεια βάρους και καταβολή. Η συχνότητα προσβολής των πνευμόνων ποικίλλει από 5% έως 70%. Η διάγνωση της φυματιώδους λεμφαδενίτιδας τίθεται με βιοψία λεμφαδένα ή με ιστολογική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης χρώσης και καλλιέργεια του δείγματος.³⁴⁷

8.5.2.2 Υπεζωκοτική Φυματίωση

Η φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή εντοπίζεται συχνότερα στους άνδρες, αυξάνει με την ηλικία και εκδηλώνεται ως οξεία νόσος (6-12 εβδομάδες από την πρωτολοίμωξη), με συχνότερο σύμπτωμα τον μη παραγωγικό βήχα ή και το πλευριτικό άλγος, ιδιαίτερα όταν υπάρχει μεγάλη υπεζωκοτική συλλογή. Στο 30% των ασθενών δεν υπάρχει εμπλοκή του πνευμονικού παρεγχύματος στην

ακτινογραφία θώρακος, αν και σχεδόν πάντα ανευρίσκεται παρεγχυματική νόσος σε νεκροτομικά υλικά.

Μια άλλη μορφή της φυματίωσης του υπεζωκότα είναι το εμπύημα, το οποίο συνδέεται με πνευμονική νόσο του παρεγχύματος και ύπαρξη αέρα στην πλευρική περιοχή.

Η διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας εξαρτάται από την ανεύρεση ΜΦ στα πτύελα, στο πλευριτικό υγρό ή σε δείγμα υπεζωκότα για βιοψία.

Σε απουσία ταυτόχρονης πνευμονικής φυματίωσης, η διάγνωση της υπεζωκοτικής φυματίωσης απαιτεί παρακέντηση και βιοψία υπεζωκότα, με τη συλλογή τριών δειγμάτων. Η άμεση χρώση και κυρίως η καλλιέργεια των δειγμάτων επιβεβαιώνει τη διάγνωση στο 65-70% των περιπτώσεων.³⁴⁸

8.5.2.3 Φυματίωση Ουρογεννητικού συστήματος

Η φυματίωση του ουρογεννητικού συστήματος είναι η δεύτερη πιο συχνή μορφή εξωπνευμονικής φυματίωσης μετά τη φυματίωση λεμφαδένων και συνήθως προκύπτει από την εξάπλωση της πνευμονικής φυματίωσης, μέσω του αίματος, στο γεννητικό και ουροποιητικό σύστημα. Ενεργός φυματίωση ουρογεννητικού παρουσιάζεται σε 5 έως 25 χρόνια μετά την πρωτογενή μόλυνση, γι' αυτό είναι ασυνήθιστη σε μικρά παιδιά. Από τους ασθενείς με πνευμονική φυματίωση, ποσοστό 8-15% ενδέχεται να αναπτύξει φυματίωση ουρογεννητικού. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν συμπτώματα που αναφέρονται στο όργανο που εμπλέκεται ή μακροχρόνια, ανεξήγητα ουρολογικά συμπτώματα. Η συμμετοχή των οργάνων κατά σειρά συχνότητας είναι: νεφροί, ουροδόχος κύστη, σάλπιγγες και όσχεο.

Οι συστηματικές εκδηλώσεις μπορεί να εντοπίζονται και στους δύο νεφρούς, αλλά και σε άλλα μέρη του ουροποιητικού συστήματος. Στους άνδρες η επιδιδυμίδα και στις γυναίκες οι σάλπιγγες είναι τα πρωτογενή σημεία μόλυνσης των γεννητικών οργάνων. Τα συχνότερα τοπικά συμπτώματα είναι η δυσουρία, η αιματουρία και η συχνή ούρηση, ενώ μπορεί να εντοπιστεί και πόνος στα πλευρά. Στις γυναίκες, η προσβολή του γεννητικού συστήματος εκδηλώνεται με πυελικό πόνο, διαταραχές εμμήνου ρύσεως και υπογονιμότητα. Στους άνδρες είναι συνήθως ασυμπτωματική, αλλά είναι πιθανό να εκδηλωθεί με προστατίτιδα, ορχίτιδα και επιδιδυμίτιδα. Η

ανάλυση των ούρων σε αυτούς τους ασθενείς είναι παθολογική σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%, με κυριότερο εύρημα την πυουρία και την αιματουρία.³⁴⁹

Παρόλο που η διάγνωση τίθεται με τη θετική καλλιέργεια για *MΦ* στα ούρα (απομονώνεται στο 80% των ασθενών) και την ιστολογική εξέταση, ωστόσο δεν παραλείπονται και άλλες απεικονιστικές εξετάσεις, όπως ακτινογραφία θώρακος, αξονική τομογραφία ή μαγνητική, καθώς και ενδοφλέβια πυελογραφία.³⁵⁰

8.5.2.4 Φυματίωση Οστών και Αρθρώσεων

Η φυματίωση των οστών αντιπροσώπευε το 11,3% των περιπτώσεων εξωπνευμονικής φυματίωσης στις Ηνωμένες Πολιτείες κατά την περίοδο 1993-2006. Το ποσοστό της φυματίωσης των οστών μεταξύ των HIV+ ατόμων είναι ανάλογο με αυτό των HIV-, ενώ δεν υπάρχει διαφορά στο φύλο. Στις ανεπτυγμένες χώρες, το 58-81% των περιπτώσεων της φυματίωσης των οστών έχουν διαγνωσθεί σε μετανάστες, ενώ στις ΗΠΑ το 10% των περιπτώσεων εξωπνευμονικής φυματίωσης εμφανίζεται σε ασθενείς με HIV λοίμωξη.³⁵¹

Η πιο κοινή μορφή φυματίωσης των οστών είναι η νόσος Pott, μια νόσος της σπονδυλικής στήλης, την οποία εκδηλώνουν σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς με φυματίωση του μυοσκελετικού συστήματος. Η επόμενη πιο κοινή μορφή φυματίωσης του μυοσκελετικού είναι η φυματιώδης αρθρίτιδα, ακολουθούμενη σε συχνότητα από τη φυματιώδη οστεομυελίτιδα. Η φυματιώδης οστεομυελίτιδα και η αρθρίτιδα γενικά προέρχονται από την επανενεργοποίηση του *MΦ* κατά την πρωτογενή λοίμωξη. Η προτίμηση του βακίλου για τη σπονδυλική στήλη και τις μεγάλες αρθρώσεις εξηγείται από την πλούσια αιμάτωση της περιοχής. Στη φυματίωση της σπονδυλικής στήλης, οι αλλοιώσεις εντοπίζονται σε δύο γειτονικούς σπονδύλους και τον μεσοσπονδύλιο δίσκο.

Το κύριο σύμπτωμα είναι ο πόνος, ο οποίος εξαρτάται από την ακριβή θέση του πάσχοντος οστού ή της πάσχουσας άρθρωσης. Στη φυματίωση των οστών συνήθως επηρεάζεται το θωρακικό τμήμα της σπονδυλικής στήλης, προκαλώντας συνεχή πόνο στην πλάτη, ενώ η φυματίωση των αρθρώσεων προκαλεί πόνο και δυσκαμψία.

Η ακτινογραφία θώρακος αποτελεί την πρώτη διαγνωστική επιλογή σε υποψία φυματίωσης οστών, ωστόσο η οριστική διάγνωση τίθεται συνήθως με αξονική τομογραφία, με λήψη αρθρικού υγρού ή βιοψία οστού και καλλιέργεια με τη μέθοδο

Löwenstein (ευαισθησία 50-75%). Η ιστολογική εξέταση είναι άκρως ενδεικτική της φυματίωσης σπονδυλικής στήλης, όταν παρατηρούνται κοκκιώματα σε απουσία οξεάντοχων βακίλων.³⁵²

8.5.2.5 Κεγχροειδής φυματίωση

Η κεγχροειδής διασπορά εμφανίζεται σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών και σε ανοσοκατασταλμένα άτομα περίπου 2-6 μήνες από την πρώτη λοίμωξη. Σε μεγαλύτερα άτομα εμφανίζεται μετά από αναζωπύρωση πνευμονικής εστίας. Εντοπίζεται σε πολλά όργανα με πλούσια οξυγόνωση και αιμάτωση (πνεύμονες, ήπαρ, σπλήνας).

7.5.2.6 Φυματίωση Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Η φυματιώδης μηνιγγίτιδα, ο εκπρόσωπος της φυματίωσης του ΚΝΣ, είναι μια ιδιαίτερα καταστροφική ασθένεια. Εκτιμάται ότι αγγίζει το 1% όλων των περιπτώσεων φυματίωσης με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας και νευρολογικής θνητότητας, επηρεάζοντας παιδιά και HIV+ άτομα.³⁵³

Η μηνιγγίτιδα μπορεί να προκληθεί από την άμεση διασπορά και τον πολλαπλασιασμό του *MΦ* στις μήνιγγες κατά τη διάρκεια μιας αρχικής λοίμωξης ή τη στιγμή της βλάβης μιας παλιάς πνευμονικής εστίασης, με ρήξη μέσα στον υπαραχνοειδή χώρο. Στις περισσότερες περιπτώσεις (πάνω από το 50%), οι ασθενείς με μηνιγγίτιδα παρουσιάζουν στην ακτινογραφία θώρακος εικόνα συμβατή με παλαιά ή τρέχουσα φυματίωση, συχνά κεγχροειδή.

Τα συμπτώματα της φυματιώδους μηνιγγίτιδας σχετίζονται με τη συμμετοχή των κρανιακών νεύρων, δηλαδή με πονοκέφαλο, μειωμένο επίπεδο συνείδησης και δυσκαμψία του αυχένα. Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με μοριακές μεθόδους (NAA), τεχνική PCR και καλλιέργεια υλικού. Αξονική τομογραφία μπορεί να γίνει το πρώτο 48ωρο πριν από την έναρξη της θεραπείας, ενώ η μαγνητική τομογραφία μπορεί να παράσχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με χειρουργικές επεμβάσεις για υδροκέφαλο ή για την αξιολόγηση της θέσης των βλαβών.

Η θεραπεία της φυματίωσης περιλαμβάνει το κλασικό τετραπλό θεραπευτικό σχήμα της φυματίωσης (HREZ). Κορτικοειδή μπορεί να χορηγηθούν σε εγκεφαλικό οίδημα και υψηλές συγκεντρώσεις πρωτεϊνών στο ΕΝΥ.³⁵⁴

Αν και η φυματιώδης μηνιγγίτιδα έχει περιγραφεί επαρκώς, η νοσηρότητα και η θνησιμότητα εξαρτώνται από το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση, ενώ η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία συσχετίζονται με την καλύτερη έκβαση της νόσου.³⁵⁵

8.5.2.7 Φυματίωση περιτοναίου

Η φυματίωση περιτοναίου αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας σε πολλές υπό ανάπτυξη χώρες. Πρόσφατα παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση και στις ανεπτυγμένες χώρες, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με λοίμωξη HIV.

Η νόσος μπορεί να περιλαμβάνει οποιοδήποτε ενδοκοιλιακό όργανο, καθώς και το περιτόναιο, ενώ οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από τις περιοχές όπου εντοπίζεται το νόσημα. Η φυματίωση γαστρεντερικού μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε θέση του, αν και οι συνηθέστερες βλάβες παρατηρούνται στον τελικό ειλέο και το τυφλό. Η φυματίωση περιτοναίου συνήθως είναι αποτέλεσμα αναζωπύρωσης λανθάνουσας εστίας στο περιτόναιο, η οποία δημιουργήθηκε από αιματογενή διασπορά από πρωτοπαθή εστία στους πνεύμονες. Στο 15-20% των περιπτώσεων ενδοκοιλιακής φυματίωσης, ο ασθενής πάσχει ταυτόχρονα και από ενεργό πνευμονική φυματίωση. Συνήθως υπάρχει θετική φυματινοαντίδραση (75%) και στοιχεία ενεργού νόσου στην ακτινογραφία θώρακος (20%).³⁵⁶

Η φυματίωση περιτοναίου συχνά εμφανίζεται με κοιλιακό άλγος, ασκίτη και πυρετό, ενώ μπορεί να συνυπάρχει ανορεξία και απώλεια βάρους. Ο συνδυασμός πυρετού και κοιλιακής υπερευαισθησίας σε άτομο με ασκίτη πρέπει πάντα να διερευνάται με παρακέντηση. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος δεν οδηγεί συχνά σε διάγνωση και προτιμάται η διενέργεια λαπαροσκόπησης με βιοψία σε υποψία φυματίωσης. Η διάγνωση οριστικοποιείται με τη μικροβιολογική και ιστολογική εξέταση για το *MΦ*, ενώ μπορούν να εφαρμοστούν και απεικονιστικές μέθοδοι (υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία).³⁵⁷

8.6 Θεραπεία φυματίωσης

Οι θεραπευτικοί στόχοι της αγωγής για τη φυματίωση είναι:

- Η θεραπεία του ατόμου, η βελτίωση και αποκατάσταση της ποιότητας ζωής του
- Η πρόληψη του θανάτου και πιθανών επιπλοκών από τη νόσο
- Ο περιορισμός της περαιτέρω μετάδοσης της νόσου

- Σε αποτυχία της θεραπείας, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικότητας στα πρωτεύοντα φάρμακα ή υποτροπής της νόσου.³⁵⁸

Για τη θεραπεία της φυματίωσης και την πρόληψη της απόκτησης ανθεκτικότητας στα φάρμακα, οι κλινικοί γιατροί πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι ασθενείς τους με φυματίωση θα ακολουθήσουν τη συνιστώμενη δόση και διάρκεια της θεραπείας. Ωστόσο, η εξασφάλιση ότι οι ασθενείς συμμορφώνονται με τη θεραπεία μπορεί να είναι δύσκολη, επειδή συχνά αδυνατούν ή κουράζονται από τη λήψη πολλών φαρμάκων για αρκετούς μήνες. Η μη τήρηση του θεραπευτικού σχήματος είναι ένα σημαντικό πρόβλημα στον έλεγχο της φυματίωσης.

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας και του ΚΕΕΛΠΝΟ, υπάρχουν διαθέσιμες πέντε ομάδες φαρμάκων για τη θεραπεία της φυματίωσης στους ενήλικες.

Η **πρώτη ομάδα** αφορά τα τέσσερα πρωτεύοντα φάρμακα: την Ισονιαζίδη (H ή INH) 5 mg/kg/ημ. (max 300 mg), τη Ριφαμπικίνη (R ή RIF) 10 mg/kg/ημ. (max 600 mg), τη Ριφαμπουτίνη (Rfb) 5 mg/kg/ημ. (max 300 mg), την Πυραζιναμίδη (Z ή PZA) 20-30 mg/kg/ημ. (max 2.000 mg) και την Εθαμβουτόλη (E ή EMB) 15-25 mg/kg/ημ. (max 1.600 mg).

Στη **δεύτερη ομάδα** περιλαμβάνονται τα ενέσιμα Αμικασίνη (Am) 15 mg/kg/ημ. (max 1.000 mg), Καναμυκίνη (Km) 15 mg/kg/ημ. (max 1.000 mg), Καπρεομυκίνη (Cm) 15 mg/kg/ημ. (max 1.000 mg) και Στρεπτομυκίνη (S ή SM) 15 mg/kg/ημ. (max 1.000 mg).

Στην **τρίτη ομάδα** περιλαμβάνονται οι Αναπνευστικές Κινολόνες Μοξιφλοξασίνη (Mfx) 400 mg/ημ. και Λεβοφλοξασίνη (Lfx) 750-1.000 mg/ημ.

Η **τέταρτη ομάδα** αφορά δευτερεύοντα βακτηριοστατικά λαμβανόμενα per os: την Εθειοναμίδη (Eto) 15-20 mg/kg/ημ. (max 1.000 mg)-Προθειοναμίδη (Pto), την Κυκλοσερίνη (Cs) 10-15 mg/kg/ημ. (max 1.000 mg)-Τεριζιδόνη (Trd) και το Παρααμινοσαλικυλικό οξύ (PAS) 8-12 g/ημ.

Στην **πέμπτη ομάδα** ανήκουν φάρμακα που χρησιμοποιούνται εναλλακτικά, ελλείψει θεραπευτικών επιλογών, όπως η Μπεντακιλίνη από το 2013, η Ντελαμανίδη από το 2014, η Λινεζολίδη (Lzd) 600 mg/ημ., η Κλοφαζιμίδη (Cfz) 100-200 mg/ημ., η Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη (Ipm / Cln) 1.000 mg x 2/ημ., η Κλαριθρομυκίνη 500 mg x 2/ημ., υψηλή δόση ισονιαζίδης (INH) 15 mg/kg/ημ., η Θειοριδαζίνη (Tdz) 25 mg x

3/ημ., η Θειακεταζόνη (Thz) 150 mg/ημ., η Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ (Amx / Clv) 875/125 mg x 2/ημ.³¹²

Η θεραπεία της φυματίωσης χωρίζεται σε δύο φάσεις, α) την αρχική και β) τη συνεχιζόμενη.

α) Η αρχική φάση θεραπείας διαρκεί 2 μήνες και περιλαμβάνει τέσσερα φάρμακα για τη θεραπεία, που συνήθως είναι η INH, η RIF, η PZA και η EMB. Μετά πάροδο 8 εβδομάδων, αναμένονται τα αποτελέσματα των μοριακών μεθόδων και της καλλιέργειας σε υγρή και στερεή μορφή.

β) Η συνεχιζόμενη φάση διαρκεί για άλλους 4 ή 7 μήνες με HR, με την προϋπόθεση ότι το στέλεχος είναι ευαίσθητο στη χορηγούμενη αντιφυματική αγωγή. Η 4μηνη αγωγή χορηγείται σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ανοχή στα αντιφυματικά φάρμακα, δεν έχουν εκτεταμένη σπηλαιώδη φυματίωση και δεν παρουσιάζουν επιπλοκές στην αγωγή. Η 7μηνη συνεχιζόμενη φάση προτείνεται για ασθενείς με σπηλαιώδη εκτεταμένη πνευμονική φυματίωση ή θετικές καλλιέργειες πτυέλων μετά από δύο μήνες θεραπείας στην αρχική φάση, όπως και για ασθενείς στην αρχική φάση θεραπείας των οποίων δεν συμπεριλήφθηκε PZA.^{358,359}

Σε υποψία ανθεκτικής ή πολυανθεκτικής φυματίωσης, αυτή πρέπει να επιβεβαιώνεται με έλεγχο ευαισθησίας με την κλασική μέθοδο καλλιέργειας σε στερεό υλικό LJ. Ανθεκτικότητα μπορεί να προκύψει στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Προηγούμενη αποτυχημένη θεραπεία
- Θετικά αποτελέσματα σε απλή χρώση ή καλλιέργεια πτυέλων μετά από 2 μήνες θεραπείας
- Μη βελτίωση της ακτινολογικής εικόνας κατά τη διάρκεια της θεραπείας
- Έκθεση σε πολυανθεκτική φυματίωση
- Προέλευση από χώρες με υψηλή επίπτωση σε ανθεκτική φυματίωση.

Σε κάθε περίπτωση, στον ασθενή πρέπει να γίνεται σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας του ακτινολογικός, αιματολογικός και βακτηριολογικός έλεγχος, σύμφωνα με τις οδηγίες του θεράποντα γιατρού. Η παρακολούθηση των ασθενών με φυματίωση γίνεται συνήθως ανά μήνα. Σε κάθε επίσκεψη ο ασθενής υποβάλλεται σε κλινική εξέταση για αναζήτηση ενδείξεων βελτίωσης ή υποτροπής της νόσου. Ελέγχεται η γενική του κατάσταση, η θρέψη, ο πυρετός, ο βήχας, η απόχρεμψη και το βάρος. Γίνεται αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, ακτινογραφία θώρακος ή και CT αν

απαιτηθεί, απλή εξέταση και καλλιέργεια πτυέλων για β-Koch (συνήθως ανά μήνα, μέχρι να υπάρξουν δύο αρνητικές καλλιέργειες). Επιπλέον, η παρακολούθηση ασθενούς με φυματίωση περιλαμβάνει:

- Αρχικό έλεγχο για αναζήτηση άλλων νοσημάτων (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, Ca, HIV, ψυχολογικό-ψυχιατρικό νόσημα, άλλο πνευμονολογικό νόσημα κ.λπ.)
- Διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων αναφοράς (γενική αίματος, βιοχημικός και ιολογικός έλεγχος, έλεγχος νεφρικής λειτουργίας και ουρικού οξέος)
- Ειδικές κλινικές εξετάσεις αναφοράς (οφθαλμολογική και ΩΡΛ)
- Κατηγοριοποίηση κάθε περίπτωσης βάσει οδηγιών του ΠΟΥ
- Έλεγχο τήρησης των οδηγιών θεραπείας και παρακολούθηση για πιθανές παρενέργειες.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπευτικής αγωγής είναι το *δερματικό εξάνθημα*,³⁶⁰ οι *γαστρεντερικές διαταραχές* (από οποιοδήποτε φάρμακο), η *ηπατοτοξικότητα* (από ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη, εθειοναμίδη, PAS, μοξιφλοξασίνη, λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη, κλαβουλανικό οξύ, ριφαμπουτίνη), η *περιφερική νευρίτιδα*, κυρίως σε ασθενείς άνω των 65 ετών, διαβητικούς, αλκοολικούς ή ανοσοκατεσταλμένους, η οποία προκαλείται από τη λήψη ισονιαζίδης, κυκλοσερίνης, εθειοναζιδης και λινεζολίδης, η *οπτική νευρίτιδα*, με κύρια εκδήλωση τη μείωση της οπτικής οξύτητας και τη δυσχρωματοψία (από χορήγηση εθαμβουτόλης και λινεζολίδης), η *ουρική αρθρίτιδα* (από λήψη πυραζιναζιδης) και η *νεφροτοξικότητα* (από αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη, πυραζιναζιδης, εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη, κυκλοσερίνη, ριφαμπουτίνη, μιπενέμη και αμοξυκυκλίνη/ κλαβουλανικό).^{361,362,363}

Η άμεσα επιτηρούμενη θεραπεία (Directly Observed Therapy - DOT) είναι μια ευρέως συνιστώμενη και προωθούμενη στρατηγική για τη διαχείριση της φυματίωσης σε παγκόσμιο επίπεδο. Μπορεί να εφαρμοστεί σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών με φυματίωση πνευμόνων ή λάρυγγα, καθώς και πλευρίτιδα, και για όλες τις δόσεις στη διάρκεια της θεραπείας τους. Συστήνεται επίσης σε ασθενείς με εξωπνευμονική φυματίωση, ιδιαίτερα σε εκείνους με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών ή κακή πρόγνωση, όπως έγκυες και παιδιά, αλλά και στις περιπτώσεις συνυπάρχουσας HIV λοίμωξης.³⁶⁴

8.7 Η σχέση του TNF-α παράγοντα στη ΛΦ και τη φυματίωση στα άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) είναι ένας ισχυρός ρυθμιστής της πρώιμης φλεγμονώδους απόκρισης σε ποικιλία φυσικών, περιβαλλοντικών, μολυσματικών και ανοσολογικών ερεθισμάτων. Ο TNF παράγεται κυρίως ως διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου II, διατεταγμένη σε σταθερά ομοτριμερή, που μπορεί στη συνέχεια να διασπαστούν από το TNF-α μετατρεπτικό ένζυμο μεταλλοπρωτεάση (TACE) για να σχηματίσουν τη διαλυτή μορφή του. Ο TNF δεσμεύεται σε δύο υποδοχείς, τον TNFR1 και τον TNFR2. Κλινικές μελέτες έχουν συσχετίσει τη χρήση των TNF-α αναστολέων με την εξέλιξη της λανθάνουσας φυματίωσης (ΛΦ) σε φυματίωση (TB). Οι παρατηρήσεις αυτές προέκυψαν από πληθώρα εργαστηριακών δεδομένων που αποδεικνύουν έναν κεντρικό ρόλο του TNF-α στην ανοσία.³⁶⁵

Από μελέτες σε πειραματόζωα, έχει αποκτηθεί σημαντική γνώση της δράσης του TNF-α παράγοντα στην ανοσία του *MΦ*, καθώς επίσης και βαθύτερη κατανόηση της συνεισφοράς του TNF-α στον έλεγχο της φυματίωσης στον άνθρωπο, μέσω της χρήσης φαρμάκων με παράγοντες TNF-α στα φλεγμονώδη αυτοάνοσα νοσήματα. Ενώ αυτός ο παράγοντας είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός για τη θεραπεία της RA, της AS, της ΨΑ, της Ψ και της νόσου του Crohn, προκαλεί επίσης την επαναδραστηριοποίηση ενδοκυτταρικών παθογόνων, συμπεριλαμβανομένου του *MΦ*, προκαλώντας μολύνσεις δυνητικά απειλητικές για τη ζωή του ατόμου.

Η κυτταρική ανοσία είναι κρίσιμης σημασίας διεργασία για τον έλεγχο της μυκοβακτηριδιακής λοίμωξης και έχει από καιρό αναγνωριστεί ότι τα CD4⁺ T κύτταρα είναι σημαντικοί μεσολαβητές της ανοσίας στο *MΦ*. Πρόσφατα, όλο και περισσότερο, αναγνωρίζεται ο ρόλος των CD8⁺ T κυττάρων στο *MΦ*, αλλά η σημασία τους παραμένει ελλιπώς κατανοητή, ειδικά στους ανθρώπους. Πιστεύεται ότι τα CD8⁺ T κύτταρα περιορίζουν τη μυκοβακτηριδιακή ανάπτυξη, τόσο άμεσα, με τη θανάτωση των μολυσμένων κυττάρων, όσο και έμμεσα, με την έκκριση των κυτοκινών που προωθούν την ενεργοποίηση των μακροφάγων και των χημειοκινών που συντονίζουν τη στρατολόγηση κυττάρων. Μελέτες υποδηλώνουν ότι η παρουσία των CD8⁺ T κυττάρων είναι λιγότερο κρίσιμη κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της μόλυνσης με το *MΦ*, αλλά είναι απαραίτητα κατά τη διάρκεια της χρόνιας φάσης της λοίμωξης και, ως εκ τούτου, μπορεί να βοηθήσουν στην πρόληψη επανενεργοποίησης της φυματίωσης.³⁶⁶ Η πεντοξυφυλλίνη έχει δραστηριότητα αποκλεισμού του TNF, ενώ έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα με ΛΦ ότι αυτός ο

παράγοντας μπορεί επίσης να προκαλέσει επανενεργοποίηση της φυματίωσης. Ο TNF-α παράγοντας είναι μια προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη και έχει αποδειχθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην εκδήλωση της νόσου όσο και στην περιοριστική επίδρασή της.³⁶⁷

Ωστόσο, εκτός από την άμεση αντίδραση του παράγοντα TNF-α, υπάρχουν και άλλες έμμεσες επιδράσεις του στην ανοσία, που μπορεί να οδηγήσουν στην αναζωπύρωση της φυματίωσης. Οι αναστολείς mAb ενδέχεται να προκαλέσουν τη μεσολάβηση του συμπληρώματος και ειδικών αντισωμάτων, με σκοπό την εξόντωση των κυττάρων. Επιπρόσθετα, προκαλούν μονοκυτοπενία και τον θάνατο των T-κυττάρων, ενώ παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του κοκκιώματος. Ο TNF-α παράγοντας χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία των χρόνιων αυτοάνοσων φλεγμονωδών νοσημάτων, προκαλώντας συχνά πολλές μολύνσεις, με επικρατέστερη τη φυματίωση.³⁶⁸

Ο αυξημένος κίνδυνος για την ανάπτυξη φυματίωσης, συνδέεται με την αντι-TNF α θεραπεία και υποδεικνύει την ανάγκη για έλεγχο της ΛΦ και της φυματίωσης πριν από τη χορήγηση θεραπείας με αντι-TNFα παράγοντες. Παρ' όλα αυτά, δεν είναι ακόμα σαφές το μοτίβο σχετικά με τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων που συνδέονται με τη θεραπεία με αντι-TNF στη βιβλιογραφία.^{369,370} Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων στα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με TNF-α παράγοντες, ενώ σε άλλες μελέτες έχει τονιστεί ότι αυτές οι θεραπείες ενδεχομένως αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων.^{371,372,373} Σε διάφορες χώρες του κόσμου, υπάρχει μεγάλη διακύμανση αναφορικά με τις οδηγίες που ακολουθούνται για τη διαχείριση της φυματίωσης και της ΛΦ και τη χορήγηση των αντι-TNFα παραγόντων. Η ποικιλομορφία αυτή συνίσταται στην επίπτωση της φυματίωσης στην κάθε χώρα και στην πολιτική που ακολουθείται για τη χορήγηση του εμβολίου κατά της φυματίωσης, το οποίο επηρεάζει το αποτέλεσμα της δερμοαντίδρασης mantoux.³⁷⁴

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΠΟΥ, σε χώρες υψηλού ή μέτρια υψηλού εισοδήματος με επίπτωση φυματίωσης κάτω από 100 άτομα ανά 100.000 πληθυσμού, όπως η Ελλάδα, ανάμεσα στις ειδικές ομάδες πληθυσμού που ελέγχονται συστηματικά και υποβάλλονται σε θεραπεία για ΛΦ συγκαταλέγονται και οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντες.^{302,303}

Ειδικό Μέρος

1. Σκοπός της μελέτης

Αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής αποτελεί η διερεύνηση των χαρακτηριστικών των ατόμων με φλεγμονώδη ауατοάνοσα νοσήματα, τα οποία παραπέμφθηκαν από τον ειδικό γιατρό στο αντιφυματικό τακτικό εξωτερικό ιατρείο (ΑΙ) του ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία» για προληπτικό έλεγχο ΛΦ και φυματίωσης, προκειμένου να τους χορηγηθεί θεραπεία με TNF-α παράγοντες, καθώς και η σύγκριση των τριών διαγνωστικών μεθόδων (TST, QFT-GIT και α/α) για την ανίχνευση της ΛΦ και φυματίωσης.

Ειδικότερα, τα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν ήταν:

- Η περιγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών των ατόμων με ауατοάνοσα νοσήματα.
- Η διερεύνηση της νοσολογικής τους κατάστασης (αιτία προσέλευσης, συννοσηρότητα, λήψη φαρμακευτικής αγωγής).
- Η εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου των ατόμων με ауατοάνοσα νοσήματα σε σχέση με τη ΛΦ και τη φυματίωση (αυτοάνοσο νόσημα, ηλικία, φύλο, εμβολιασμός με BCG, λήψη αγωγής για το ауατοάνοσο στο παρελθόν, διάρκεια αυτής της αγωγής, λήψη πορηπτικής αγωγής για ΛΦ στο παρελθόν, λήψη αντιφυματικής αγωγής στο παρελθόν).
- Η εκτίμηση των απεικονιστικών εξετάσεων (ακτινογραφία και αξονική θώρακος) σε σχέση με τη ΛΦ και τη φυματίωση.
- Η εκτίμηση του έλεγχου για ΛΦ και φυματίωση με τεχνικές απελευθέρωσης γ-ιντερφερόνης (Quantiferon TB Gold) και δερματική αντίδραση (TST).
- Η εκτίμηση των χαρακτηριστικών των ατόμων στους οποίους συστήθηκε προληπτική αγωγή για ΛΦ.
- Η συσχέτιση του αποτελέσματος της TST με δημογραφικούς παράγοντες, το ιατρικό ιστορικό, τις απεικονιστικές εξετάσεις, το QFT-GIT τεστ, τον εμβολιασμό με BCG, τη λήψη και τη διάρκεια αγωγής για το ауατοάνοσο και τη σύσταση προληπτικής αγωγής για ΛΦ.
- Η συσχέτιση του αποτελέσματος της QFT-GIT με δημογραφικούς παράγοντες, το ιατρικό ιστορικό, την TST, τις απεικονιστικές εξετάσεις, τον εμβολιασμό με BCG, τη λήψη και τη διάρκεια αγωγής για το ауατοάνοσο και τη σύσταση προληπτικής αγωγής για ΛΦ.

- Η συσχέτιση του αποτελέσματος της α/α θώρακος με δημογραφικούς παράγοντες, το ιατρικό ιστορικό, την TST, την QTF-GIT, τον εμβολιασμό με BCG, τη λήψη αγωγής για το αυτοάνοσο και τη διάρκεια αυτής της αγωγής και τη σύσταση προληπτικής αγωγής για ΛΦ.
- Η συσχέτιση του αποτελέσματος της αξονικής τομογραφίας θώρακος με δημογραφικούς παράγοντες, το ιατρικό ιστορικό, την TST, την QTF-GIT, την α/α θώρακος, τον εμβολιασμό με BCG, τη λήψη αγωγής για το αυτοάνοσο και τη διάρκεια αυτής της αγωγής και τη σύσταση προληπτικής αγωγής για ΛΦ.
- Η εκτίμηση των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ατόμων που διαγνώστηκαν με φυματίωση.
- Η συσχέτιση της φυματίωσης με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το ιατρικό ιστορικό, τα αποτελέσματα των ιατρικών εξετάσεων, τη συν-νοσηρότητα, το είδος της θεραπείας για το αυτοάνοσο και τη χρονική διάρκεια λήψης της.

2. Μεθοδολογία

2.1 Πληθυσμός μελέτης

Τον πληθυσμό μελέτης αποτέλεσαν 457 ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα (ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα, φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου κ.ά.), τα οποία παραπέμφθηκαν από τον ειδικό γιατρό στο ΑΙ του ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία» για έλεγχο ΛΦ και φυματίωσης από την 1η Ιανουαρίου 2008 έως και την 31η Δεκεμβρίου 2011. Το ΑΙ αποτελεί ένα οργανωμένο τμήμα διάγνωσης, παρακολούθησης και θεραπείας των ατόμων με ΛΦ και φυματίωση, με δυνατότητα χορήγησης χημειοπροφύλαξης και αντιφυματικής θεραπείας σε ολόκληρη την Ελλάδα. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα με διάγνωση ΛΦ και φυματίωσης, τα οποία λαμβάνουν αγωγή, τίθενται σε μηνιαία παρακολούθηση από πνευμονολόγο-φυματιολόγο. Σε κάθε επίσκεψη διενεργείται αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, επικαιροποίηση του θεραπευτικού σχήματος και συνταγογράφηση χημειοπροφύλαξης ή αντιφυματικής αγωγής για τον επόμενο μήνα. Κατά περίπτωση μπορεί να ζητηθεί ακτινολογικός και μικροβιολογικός (εργαστηριακός) έλεγχος. Επιπλέον, στο συγκεκριμένο ιατρείο γίνεται έλεγχος περιβάλλοντος σε κρούσμα φυματίωσης.

Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν από τους ατομικούς φακέλους των ασθενών, κωδικοποιήθηκαν και καταγράφηκαν σε ειδική βάση δεδομένων, προκειμένου να γίνει η επεξεργασία τους. Τα κριτήρια για την επιλογή του δείγματος ήταν η διάγνωση με αυτοάνοσο νόσημα από ειδικό γιατρό και η παραπομπή του ασθενούς στο ΑΙ για έλεγχο ΛΦ και αποκλεισμού φυματίωσης, με τη διενέργεια TST ή και QFT-GIT ή και απεικονιστικών εξετάσεων (α/α θώρακος ή και αξονικής θώρακος), προκειμένου να γίνει πνευμονολογική εκτίμηση από τους πνευμονολόγους-φυματιολόγους του ΑΙ.

2.2 Μετρήσεις

Η TST διενεργήθηκε με αυστηρά ενδοδερμική τεχνική στο μεσαίο τρίτημόριο της εσωτερικής επιφάνειας του αντιβραχίου με ποσότητα 0,1 ml καθαρής φυματίνης [purified protein derivative (PPD) RT23 (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark)], ισοδύναμη με 2 TU. Μετά από 48-72 ώρες αξιολογήθηκε η διήθηση από εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας του ΑΙ, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν περιγραφεί αναλυτικά στο Κεφάλαιο 7.2.1 του Γενικού μέρους. Θετική θεωρήθηκε η TST με διήθηση > 5 mm.³⁷⁵

Τον Οκτώβριο του 2007, το QFT-GIT εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων ως υποστηρικτική εξέταση για την ανίχνευση της ΛΦ και της φυματίωσης. Η λήψη αίματος πραγματοποιήθηκε από νοσηλεύτρια του ΑΙ, σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρείας, και η επεξεργασία των δειγμάτων έγινε από το ειδικό τμήμα του Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μυκοβακτηριδίου (EKAM) του ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του CDC. Τα υλικά ελέγχου και τα αντιγόνα για την εξέταση QFT-GIT περιλαμβάνονται σε τρία ειδικά σωληνάρια που χρησιμοποιούνται για τη συλλογή αίματος. Το ένα σωληνάριο περιέχει τα αντιγόνα δοκιμής, που αποτελούνται από ένα μείγμα πεπτιδίων με τις αντιπροσωπευτικές αλληλουχίες ολόκληρων αμινοξέων της ESAT-6 και της CFP-10 και μέρος της ακολουθίας του TB7.7. Τα δύο άλλα σωληνάρια της συσκευασίας χρησιμεύουν ως αρνητικοί και θετικοί μάρτυρες: το αρνητικό σωληνάριο ελέγχου περιέχει μόνο ηπαρίνη, ενώ το σωληνάριο θετικού μάρτυρα περιέχει ηπαρίνη, δεξτρόζη, και φυτοαιμαγλουτινίνη. Τα αποτελέσματα της εξέτασης μπορεί να είναι θετικά, αρνητικά ή

αδιευκρίνιστα.^{376,377,378} Η εξέταση QFT-GIT, όπου ζητήθηκε, διενεργήθηκε παράλληλα με την TST.

Το κλινικό υλικό (κυρίως πτύελα) ζητήθηκε κατά περίπτωση από τον φυματιολόγο του ΑΙ, ενώ λεπτομερείς οδηγίες για τη συλλογή τους δόθηκαν από τους επαγγελματίες υγείας του ΑΙ. Απαιτείται η συλλογή τριών (3) πρωινών δειγμάτων, κατά προτίμηση προερχόμενων από βαθιά απόχρεμψη και τοποθετημένων σε κατάλληλα δοχεία συλλογής (χορηγούνται από το ΑΙ). Το υλικό αποστέλλεται για επεξεργασία στο ΕΚΑΜ, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που ορίζονται από τα διεθνή πρωτόκολλα.^{379,380} Κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας το δείγμα ρευστοποιείται, ομογενοποιείται, απομολύνεται, εξουδετερώνεται και ακολουθεί η χρώση και η μικροσκόπησή του. Η χρώση δίνει αποτελέσματα θετικά ή αρνητικά, ωστόσο υπάρχει πιθανότητα το δείγμα να επιμολυνθεί. Η καλλιέργεια γίνεται είτε σε στερεό θρεπτικό υλικό Lowenstein-Jensen ή σε υγρό θρεπτικό υλικό. Περίπου την 5η-6η εβδομάδα, το δείγμα θετικοποιείται, αλλά το υλικό της καλλιέργειας ελέγχεται καθημερινά για την πιθανότητα ανάπτυξης ταχέως αναπτυσσόμενων άτυπων μυκοβακτηριδίων. Για την καλλιέργεια σε υγρό θρεπτικό υλικό, χρησιμοποιείται το σύστημα Bactec 460 και το νεότερο αυτοματοποιημένο σύστημα Bactec MGIT 960. Η αξιολόγηση του θετικού αποτελέσματος γίνεται με βάση τον αριθμό των αποικιών που αναπτύχθηκαν, ωστόσο το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη νόσο. Η μικροσκοπική εξέταση είναι μη ειδική και δεν ξεχωρίζει το *M. tuberculosis* από τα άτυπα μυκοβακτηρίδια.^{341,381}

Προκειμένου να ολοκληρωθεί η πνευμονολογική εκτίμηση, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινογραφία θώρακος (α/α θώρακος). Ακτινολογικά ευρήματα με εντόπιση βλαβών στις κορυφές των άνω ή και κάτω λοβών, παρουσία κοιλοτήτων, βλαβών και διηθήσεων στο πνευμονικό παρέγχυμα, διόγκωση πυλαίων και παρατραχειακών λεμφαδένων, υπεζωκοτική συλλογή, ατελεκτασία ή κεχροειδής απεικόνιση θεωρήθηκαν ύποπτα για πνευμονική φυματίωση. Αντίθετα, η παρουσία οζιδίων, ινωτικών βλαβών, ασβεστοποιημένων κοκκιωμάτων ή πάχυνση του υπεζωκότα θεωρήθηκαν στοιχεία συμβατά με παλαιά φυματίωση. Σε άτομα με α/α θώρακος χωρίς σαφή ακτινολογικά ευρήματα ή μεταπρωτοπαθή φυματίωση ζητήθηκε αξονική τομογραφία.³⁸² Οι απεικονιστικές εξετάσεις θώρακος εξετάστηκαν από τον ειδικό πνευμονολόγο-φυματιολόγο του ΑΙ.

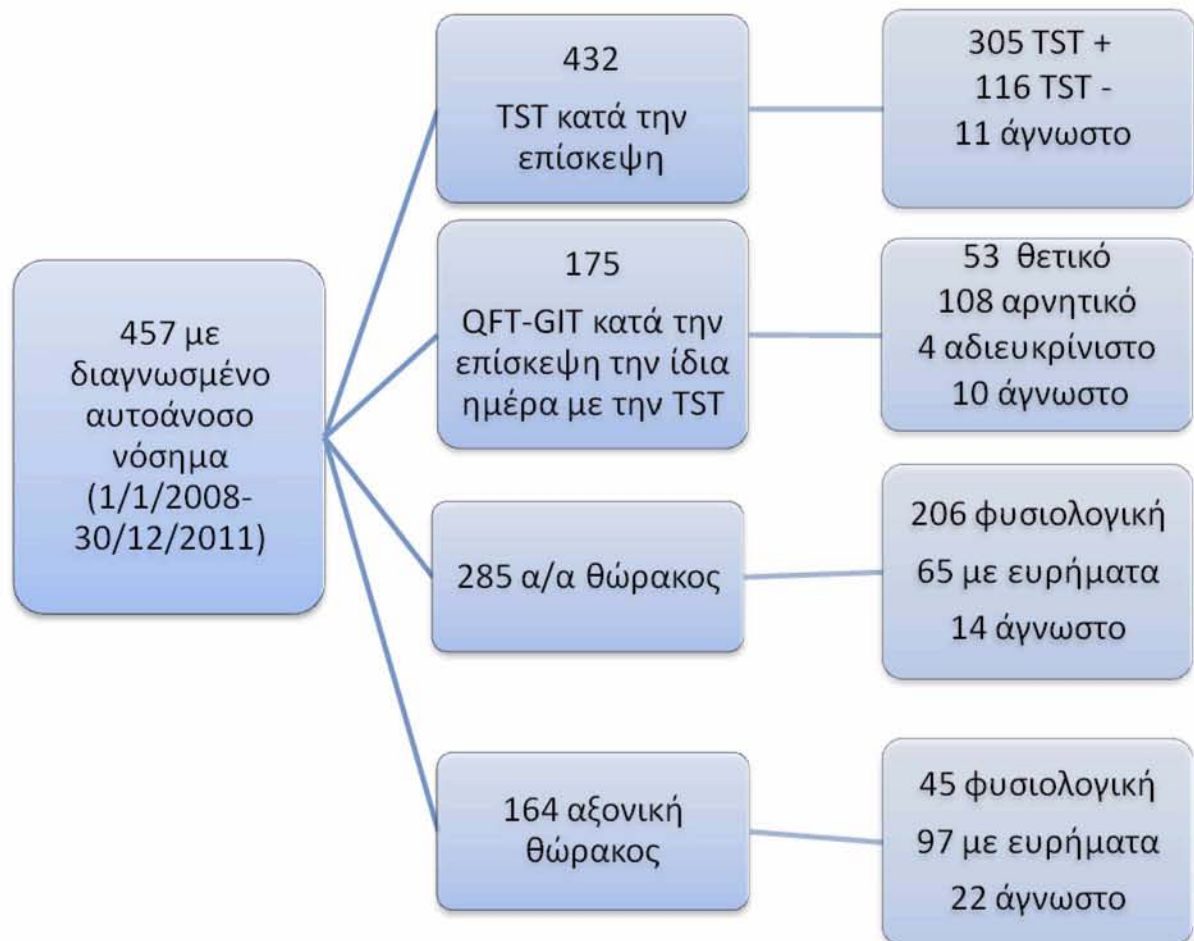
Η παρουσία της ΛΦ επιβεβαιώθηκε με θετικό αποτέλεσμα στην TST ή και στην QFT-GIT, ή με ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος που υποδηλώνουν παλαιά θεραπευθείσα ή μη, φυματίωση. Στην παρούσα μελέτη κανένας ασθενής δεν ήταν HIV θετικός, ή είχε ιστορικό στενής επαφής με μεταδοτική φυματίωση κατά το προηγούμενο έτος.

3. Στατιστική ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation, SD), οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's X^2 test ή το Fisher's exact test, όπου ήταν απαραίτητο.

Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test. Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με τα αποτελέσματα των TST, QFT-GIT, ακτινογραφίας, αξονικής θώρακος και με την ύπαρξη φυματίωσης έγινε ανάλυση λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) με τη διαδικασία διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) και προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 19.0.

Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής πληθυσμού μελέτης



4. Αποτελέσματα

4.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, ιατρικό ιστορικό και ιατρικές εξετάσεις του πληθυσμού μελέτης

Το τελικό δείγμα περιλαμβάνει 457 άτομα. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από την 1η Ιανουαρίου 2008 έως τις 31 Δεκεμβρίου 2011. Οι ασθενείς ήταν μέσης ηλικίας 51,5 ετών (σταθερή απόκλιση 15,4 έτη), ενώ το 44,2% ανήκε στην ηλικιακή ομάδα των 45-64 ετών.

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει την κατανομή των ασθενών σύμφωνα με τα διάφορα δημογραφικά χαρακτηριστικά. Το δείγμα αποτελείται κατά 54,9% από άντρες και κατά 45,1% από γυναίκες, που στη συντριπτική τους πλειονότητα ήταν ελληνικής καταγωγής (92,8%). Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ανήκει στην ηλικιακή ομάδα των 55-64 ετών (N=104, 22,8%). Η πλειονότητα των ασθενών ήταν συνταξιούχοι (26,2%), ενώ το 18,5% του δείγματος ήταν υπάλληλοι ή ελεύθεροι επαγγελματίες με ειδίκευση (18,5%).

Πίνακας 1. Κατανομή (αριθμός και ποσοστό) των 457 ασθενών σύμφωνα με δημογραφικά χαρακτηριστικά

| | N | % |
|---|-------------|------|
| Φύλο | | |
| Αντρας | 251 | 54,9 |
| Γυναίκα | 206 | 45,1 |
| Ηλικία (σε έτη), μέση τιμή (SD) | 51,5 (15,4) | |
| Ηλικία (σε έτη) | | |
| 17-34 | 76 | 16,6 |
| 35-44 | 84 | 18,4 |
| 45-54 | 98 | 21,4 |
| 55-64 | 104 | 22,8 |
| 65-74 | 62 | 13,6 |
| 75-89 | 33 | 7,2 |
| Επάγγελμα* | | |
| Ανειδίκευτοι εργάτες | 41 | 9,0 |
| Τεχνίτες | 60 | 13,2 |
| Υπάλληλοι και ελεύθεροι επαγγελματίες με ειδίκευση | 84 | 14,3 |
| Υπάλληλοι και ελεύθεροι επαγγελματίες χωρίς ειδίκευση | 65 | 18,5 |
| Συνταξιούχοι | 119 | 26,2 |
| Οικιακά | 55 | 12,1 |
| Άνεργοι | 30 | 6,6 |
| Εθνικότητα* | | |
| Ελληνική | 423 | 92,8 |
| Άλλη (αλβανική, βαλκανική εκτός Αλβανίας) | 29 | 7,2 |

*Υπάρχουν ελλείπουσες τιμές.

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει την κατανομή του δείγματος ανάλογα με την αιτία προσέλευσης και το ιατρικό ιστορικό. Προσήλθαν για έλεγχο ΛΦ 228 (49,9%) άτομα με ψωρίαση ή ψωρίαση κατά πλάκας ή ψωριασική αρθρίτιδα, άλλα 144 (31,5%) άτομα λόγω ρευματοειδούς αρθρίτιδας, 53 ασθενείς (11,6%) λόγω αγκυλοποιητικής σπονδυλοαρθρίτιδας και 17 (3,7%) με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα. Από το σύνολο των ασθενών, 212 (46,4%) δήλωσαν ότι έπασχαν και από άλλα νοσήματα, ενώ 20 (4,4%) είχαν έρθει σε επαφή με άτομο που νόσησε από ενεργό φυματίωση στο παρελθόν, αλλά όχι το προηγούμενο έτος.

Πίνακας 2. Κατανομή (αριθμός και ποσοστό) των 457 ασθενών σχετικά με την αιτία προσέλευσης και το ιατρικό ιστορικό

| | N | % |
|--|-----|------|
| Αιτία προσέλευσης | | |
| Ρευματοειδής αρθρίτιδα | 144 | 31,5 |
| Σπονδυλοαρθρίτιδα /αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα | 53 | 11,6 |
| Ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα | 228 | 49,9 |
| Νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα | 17 | 3,7 |
| Άλλα (σύνδρομο Sjogren, σκληρόδερμα, κροταφική αρτηρίτιδα, ερυθματώδης λύκος, σκλήρυνση κατά πλάκας) | 15 | 3,2 |
| Συν-νοσηρότητα | | |
| Ναι | 212 | 46,4 |
| Όχι | 245 | 53,6 |
| Στενή επαφή με ενεργό TB στο παρελθόν | | |
| Ναι | 20 | 4,4 |
| Όχι | 437 | 95,6 |

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τις αιτίες συν-νοσηρότητας που δήλωσαν οι 212 ασθενείς. Το 12,7% των συμμετεχόντων έπασχε από υπέρταση και το 11,4% από φυματίωση στο παρελθόν. Επίσης, το 8,8% των συμμετεχόντων έπασχε από καρδιολογικά νοσήματα και το 7,0% από νοσήματα θυρεοειδούς.

Πίνακας 3. Αιτία συν-νοσηρότητας των συμμετεχόντων (Κάθε άτομο μπορούσε να δηλώσει πάνω από μία νόσο)

| | N | % |
|----------------------------|----|------|
| Ασθμα | 8 | 1,8 |
| Ψυχικές διαταραχές | 25 | 5,5 |
| Φυματίωση στο παρελθόν | 52 | 11,4 |
| Καρκίνος μαστού, προστάτη, | 12 | 2,6 |
| Υπέρταση | 58 | 12,7 |
| Καρδιολογικά νοσήματα | 40 | 8,8 |
| Δυσλιπιδαιμία | 27 | 5,9 |
| Διαβήτης | 26 | 5,7 |
| Νοσήματα θυρεοειδούς | 32 | 7,0 |
| Ηπατίτιδα (B και C) | 11 | 2,4 |
| Αλλεργίες | 3 | 0,7 |
| Οστεοπόρωση, οστεοπενία | 19 | 4,2 |
| Νοσήματα γαστρεντερικού | 13 | 2,8 |
| Πνευμονία, βρογχίτιδα | 16 | 3,5 |
| Κληρονομικά νοσήματα | 10 | 2,2 |
| ΧΑΠ | 6 | 1,3 |
| Άλλα | 15 | 3,3 |

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τις πληροφορίες του δείγματος σχετικά με τη διενέργεια και το αποτέλεσμα της TST. Στο παρελθόν, το 42,3% είχαν θετικό αποτέλεσμα, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό έφτασε το 72,5% όταν η TST διενεργήθηκε κατά την επίσκεψη. Σε είκοσι (20) ασθενείς πραγματοποιήθηκε επανάληψη της TST, οπότε και προέκυψε θετική σε τέσσερις (4) ασθενείς.

Πίνακας 4. Κατανομή (αριθμός και ποσοστό) του δείγματος ανάλογα με πληροφορίες σχετικά με την TST

| | N | % |
|------------------------------------|-----|------|
| TST στο παρελθόν | | |
| Ναι | 78 | 17,1 |
| Όχι | 379 | 82,9 |
| Αποτέλεσμα παλαιότερης TST* | | |
| Θετικό | 34 | 42,3 |
| Αρνητικό | 44 | 56,4 |
| TST κατά την επίσκεψη | | |
| Ναι | 432 | 94,5 |
| Όχι | 25 | 5,5 |
| Αποτέλεσμα TST* | | |
| Θετικό | 305 | 72,5 |
| Αρνητικό | 116 | 27,6 |
| Επανάληψη TST | | |
| Ναι | 20 | 4,4 |
| Όχι | 437 | 95,6 |
| Αποτέλεσμα TST** | | |
| Θετικό | 5 | 35,7 |
| Αρνητικό | 9 | 64,3 |

* Σε όσους το έκαναν. ** Σε όσους το επανέλαβαν.

Στον επόμενο πίνακα (Πίνακας 5) παρουσιάζεται η κατανομή του δείγματος σε σχέση με το αντιφυματικό εμβόλιο BCG και τα αποτελέσματα των απεικονιστικών εξετάσεων (ακτινογραφία και αξονική τομογραφία θώρακος). Στο 34,4% (N=157) του δείγματος ανιχνεύθηκε ουλή BCG, ενώ σε 130 ασθενείς δεν βρέθηκε ουλή. Περίπου το 62% των ασθενών υποβλήθηκαν σε ακτινογραφία θώρακος κατά την πνευμονολογική εκτίμηση, ενώ στο 35,9% ζητήθηκε αξονική. Τα αποτελέσματα της ακτινογραφίας δεν έδωσαν ευρήματα για τη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών (72,3%), ενώ στο 11,6% του δείγματος βρέθηκαν ιώδεις αλλοιώσεις επί συνόλου 28% με εικόνα παλαιάς ή νέας TB. Το πιο συχνό εύρημα στην αξονική θώρακος ήταν επίσης ιώδεις αλλοιώσεις (34,1%), επί συνόλου 58,9% με εικόνα παλαιάς ή νέας TB, ενώ ένα σχετικά υψηλό ποσοστό των ασθενών δεν προσήλθε για να πάρει τα αποτελέσματα της αξονικής (13,4%).

Πίνακας 5. Κατανομή (αριθμός και ποσοστό) του δείγματος ανάλογα με πληροφορίες σχετικά με το αντιφυματικό εμβόλιο και τα αποτελέσματα της ακτινογραφίας

| | N | % |
|--|-----|------|
| BCG στο παρελθόν | | |
| Ναι | 157 | 34,4 |
| Όχι | 130 | 28,4 |
| Άγνωστο / Δεν ελέγχθηκε | 170 | 37,2 |
| A/A θώρακος | | |
| Ναι | 285 | 62,4 |
| Όχι | 172 | 37,6 |
| Αποτέλεσμα α/α σε όσους την έκαναν | | |
| Χωρίς ευρήματα | 206 | 72,3 |
| Ινώδεις αλλοιώσεις, αποτιτανώσεις, ασβεστώσεις | 42 | 15,0 |
| Σκιάσεις | 12 | 4,2 |
| Οζίδια | 11 | 3,9 |
| Δεν ήρθε ο ασθενής | 14 | 4,9 |
| Αξονική τομογραφία | | |
| Ναι | 164 | 35,9 |
| Όχι | 293 | 64,1 |
| Αποτέλεσμα αξονικής σε όσους την έκαναν | | |
| Χωρίς ευρήματα | 45 | 27,4 |
| Ινώδεις αλλοιώσεις, αποτιτανωμένα κοκκιώματα, λεμφαδένες | 65 | 39,5 |
| Οζίδια | 18 | 11,0 |
| Σκιάσεις | 9 | 5,4 |
| Κοκκιώματα | 4 | 2,4 |
| Σπήλαια | 1 | 0,6 |
| Δεν ήρθε ο ασθενής | 22 | 13,4 |

Ο Πίνακας 6 παρουσιάζει την κατανομή του δείγματος ανάλογα με τα αποτελέσματα της εξέτασης Quantiferon TB Gold In Tube (QFT-GIT). Η εξέταση έγινε περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών, από τους οποίους ο ένας στους τρεις είχε θετικά ευρήματα. Σε εννέα (9) άτομα ζητήθηκε επανάληψη της εξέτασης. Από αυτά, δύο (2), που είχαν την πρώτη φορά αδιευκρίνιστα αποτελέσματα, στην επανάληψη διαγνώστηκαν

αρνητικά, ενώ στους υπόλοιπους επτά (7), τα αποτελέσματα των οποίων στην αρχική εξέταση ήταν αρνητικά, στην επανάληψη ένα (1) βγήκε θετικό και δύο (2) αδιευκρίνιστα.

Πίνακας 6. Κατανομή (αριθμός και ποσοστό) του δείγματος ανάλογα με τα αποτελέσματα της εξέτασης QFT-GIT

| | N | % |
|--------------------------------------|-----|------|
| QFT-GIT | | |
| Ναι | 175 | 38,3 |
| Όχι | 282 | 61,7 |
| Αποτέλεσμα σε όσους δόθηκε* | | |
| Θετικό | 53 | 32,1 |
| Αδιευκρίνιστο | 4 | 2,4 |
| Αρνητικό | 108 | 65,5 |
| Επανάληψη QFT-GIT | | |
| Ναι | 9 | 2,0 |
| Όχι | 449 | 98,0 |
| Αποτέλεσμα επανάληψης QFT-GIT | | |
| Θετικό | 1 | 11,1 |
| Αδιευκρίνιστο | 2 | 22,2 |
| Αρνητικό | 6 | 66,7 |

*Υπάρχουν ελλείπουσες τιμές.

Ο Πίνακας 7 παρουσιάζει τα αποτελέσματα σχετικά με τη διάγνωση ενεργού φυματίωσης από το κλινικό υλικό. Σε τέσσερα (4) από τα 46 άτομα που έδωσαν κλινικό υλικό βρέθηκαν αποικίες, ενώ σε άλλα τέσσερα (4) το δείγμα επιμολύνθηκε. Σε δύο (2) ασθενείς των οποίων τα αποτελέσματα του άμεσου παρασκευάσματος ήταν θετικό, ο ένας (1) παρουσίασε πάνω από 100 αποικίες και ο άλλος συρρέουσα ανάπτυξη. Επιπλέον, ένα (1) δείγμα ταυτοποιήθηκε με μυκοβακτηρίδιο NTB.

Πίνακας 7. Κατανομή (αριθμός και ποσοστό) του δείγματος, ανάλογα με τα αποτελέσματα της εξέτασης για β-Koch

| | N | % |
|--|-----|------|
| Κλινικό υλικό για β-Koch | | |
| Ναι | 46 | 10,1 |
| Όχι | 411 | 89,9 |
| Αποτέλεσμα άμεσου παρασκευάσματος* | | |
| Θετικό | 2 | 4,3 |
| Αρνητικό | 44 | 95,7 |
| Αποτέλεσμα καλλιέργειας** | | |
| < 50 αποικίες | 1 | 2,3 |
| 50-100 αποικίες | 1 | 2,3 |
| 100-200 αποικίες | 1 | 2,3 |
| Συρρέουσα ανάπτυξη | 1 | 2,3 |
| Αρνητικό | 35 | 81,4 |
| Επιμόλυνση | 4 | 9,3 |
| Ευαισθησία σε αντιφυματικά επί θετικής καλλιέργειας | | |
| Ευαίσθητο σε όλα τα πρωτεύοντα | 3 | 75,0 |
| Ανθεκτικό σε όλα τα πρωτεύοντα | 1 | 25,0 |
| Ταυτοποίηση MΦ | | |
| TB | 3 | 75,0 |
| NTB (MYCOB INTRACELLULARE) | 1 | 25,0 |

*Όπου ζητήθηκε. **Όπου έγινε.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 8, 246 άτομα (53,8%) δήλωσαν ότι στο παρελθόν είχαν λάβει διάφορες θεραπείες για το αυτοάνοσο νόσημα, όπως κορτικοστεροειδή, βιολογικούς παράγοντες (TNF-α) ή νοσοτροποποιητικά (DMARDs) και συνδυασμό αυτών. Ο διάμεσος χρόνος λήψης της θεραπείας για το αυτοάνοσο στο παρελθόν ήταν 12 μήνες.

Πίνακας 8. Κατανομή (αριθμός και ποσοστό) του δείγματος, ανάλογα με τη λήψη και τη διάρκεια της αγωγής για το αυτοάνοσο

| | N | % |
|--|-----|------|
| Αγωγή για το αυτοάνοσο στο παρελθόν | | |
| Όχι | 211 | 46,2 |
| Ναι | 246 | 53,8 |
| Κορτικοστεροειδή | | |
| Όχι | 345 | 75,5 |
| Ναι | 112 | 24,5 |
| DMARDs | | |
| Όχι | 335 | 73,3 |
| Ναι | 122 | 26,7 |
| Αντι-TNF α παράγοντες | | |
| Όχι | 404 | 88,4 |
| Ναι | 53 | 11,6 |
| Άλλο είδος θεραπείας | | |
| Όχι | 398 | 87,1 |
| Ναι | 59 | 12,9 |
| Διάρκεια λήψης σε μήνες* | | |
| < 2 | 27 | 20,3 |
| 2 έως 6 | 27 | 20,3 |
| 6 έως και 12 | 37 | 27,8 |
| 24-48 | 21 | 15,8 |
| > 48 | 21 | 15,8 |

*Υπάρχουν 113 ελλείπουσες τιμές.

Ο Πίνακας 9 παρουσιάζει το ιστορικό των ασθενών σε σχέση με τη λήψη προληπτικής αγωγής για λανθάνουσα φυματίωση στο παρελθόν και κατά την τρέχουσα διάγνωση. Περίπου στους μισούς ασθενείς έγινε σύσταση για χορήγηση προληπτικής αγωγής για ΛΦ (47,7%), για διάστημα από 6 έως 12 μήνες (84,9% ανάμεσα σε όσους πήραν αγωγή). Στο παρελθόν, μόνο στο 6,3% των ασθενών είχε χορηγηθεί προληπτική αγωγή και στην πλειονότητα αυτών για διάστημα μικρότερο των 6 μηνών.

Πίνακας 9. Κατανομή (αριθμός και ποσοστό) του δείγματος, ανάλογα με την προληπτική αγωγή για λανθάνουσα φυματίωση

| | N | % |
|---|-----|------|
| Προληπτική αγωγή για ΛΦ | | |
| Ναι | 218 | 47,7 |
| Όχι | 123 | 26,9 |
| Διάρκεια προληπτικής αγωγής σε όσους πήραν | | |
| Μέχρι και 6 μήνες | 33 | 15,1 |
| 6-12 μήνες | 185 | 84,9 |
| Είδος αγωγής | | |
| INH | 187 | 85,8 |
| RIF + INH | 14 | 6,4 |
| HRE | 5 | 2,3 |
| RIFADIN | 10 | 4,6 |
| ETHMBOUTOL / κινολόνη | 2 | 0,9 |
| Προληπτική αγωγή στο παρελθόν | | |
| Ναι | 29 | 6,3 |
| Όχι | 428 | 93,7 |
| Διάρκεια προληπτικής αγωγής στο παρελθόν | | |
| Μέχρι και 6 μήνες | 15 | 51,7 |
| 6-12 μήνες | 14 | 48,3 |
| Είδος αγωγής | | |
| INH | 22 | 75,9 |
| RIF + INH | 4 | 1,6 |
| HRE | 0 | 0,0 |
| RIFADIN | 1 | 3,5 |
| Άγνωστο | 2 | 6,9 |

Από το σύνολο των ατόμων που επισκέφθηκαν το ΑΙ για έλεγχο ΛΦ, 37 (8,1%) είχαν λάβει αντιφυματική αγωγή στο παρελθόν για 6 μήνες περίπου, ενώ η πλειονότητα (70%) δεν γνώριζε το είδος της αγωγής που είχε λάβει, λόγω παρέλευσης μεγάλου χρονικού διαστήματος ή νόσησης στην παιδική ηλικία. (Πίνακας 10). Σε 28 ασθενείς (6,1%) διαγνώστηκε ενεργός φυματίωση και χορηγήθηκε αγωγή για πάνω από 6 μήνες, κυρίως HRE (50,0%) ή HREZ (21,4%). Αναφορικά με το είδος της φυματίωσης, τέσσερις (4) διαγνώστηκαν με πνευμονική, τέσσερις (4) με εξωπνευμονική TB (ένα άτομο με κεχροειδή TB) και σε τέσσερις (4) η διάγνωση έγινε με ακτινολογικό κριτήριο.

Πίνακας 10. Κατανομή (αριθμός και ποσοστό) του δείγματος, ανάλογα με την αντιφυματική αγωγή

| | N | % |
|--|-----|------|
| Αντιφυματική αγωγή στο παρελθόν* | | |
| Ναι | 37 | 8,1 |
| Όχι | 419 | 91,9 |
| Διάρκεια αγωγής (σε μήνες) | | |
| ≥6 μήνες | 24 | 64,9 |
| 6-12 μήνες | 13 | 35,1 |
| Είδος αγωγής | | |
| HRE | 0 | 0,0 |
| HREZ | 3 | 8,1 |
| RIF+INH | 2 | 5,4 |
| STR-RIMIFON/PENICILLIN/PASS/RIMACTACIN | 6 | 16,2 |
| Άγνωστο | 26 | 70,3 |
| Διάγνωση φυματίωσης | | |
| Πνευμόνων | 4 | 0,9 |
| Εξωπνευμονική (λεμφαδενίτιδα, κεχροειδής) | 5 | 1,1 |
| Αγνώστου δραστηριότητας | 3 | 0,7 |
| Με ακτινολογικό κριτήριο | 5 | 1,1 |
| Με κλινικό κριτήριο | 10 | 2,2 |
| Συνδυασμός (πνευμόνων- κεχροειδής) | 1 | 0,2 |
| Δεν καταγράφεται TB | 429 | 93,7 |
| Είδος αγωγής | | |
| HRE | 14 | 50,0 |
| HREZ | 6 | 21,4 |
| HR | 3 | 10,7 |
| HRE/NEUROBION | 1 | 3,6 |
| INH/Z/E/KINOLONI | 1 | 3,6 |
| HRZ | 1 | 3,6 |
| STREPTOMYCIN/E/RIFABOUTIN/MAKROLIDES E/KINOLONI | 1 | 3,6 |
| Διάρκεια αγωγής | | |
| Μέχρι και 6 μήνες | 11 | 39,3 |
| Πάνω από 6 μήνες | 17 | 60,7 |

*Υπάρχει μία (1) ελλείπουσα τιμή.

4.2 Συσχετίσεις των ιατρικών εξετάσεων (TST, QFT-GIT, α/α και αξονικής θώρακος) για την ανίχνευση της ΛΦ

Ο Πίνακας 11 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της TST ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, το είδος του αυτοάνοσου, το είδος και τη διάρκεια της αγωγής για το αυτοάνοσο, τη συν-νοσηρότητα και τις υπόλοιπες κλινικές εξετάσεις των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα.

Η μέση ηλικία του δείγματος ήταν τα 52 έτη. Οι άντρες παρουσίασαν σε υψηλότερα ποσοστά θετικά αποτελέσματα στην TST σε σχέση με τις γυναίκες, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p = 0,006$), ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στα αποτελέσματα της TST ανάλογα με το είδος του αυτοάνοσου, τη θεραπευτική αγωγή γι' αυτό (λήψη κορτικοστεροειδών και DMARDs) και τη διάρκειά της ή τη νόσηση από TB στο παρελθόν.

Αναφορικά με την θεραπεία για το αυτοάνοσο στο παρελθόν, φαίνεται ότι η λήψη αντι-TNFα παραγόντων επηρεάζει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό το θετικό αποτέλεσμα της TST ($p = 0,033$), ενώ σχεδόν το 92% των ατόμων που είχαν θετική TST είχαν και θετικό QFT-GIT σε στατιστικά πολύ σημαντικό βαθμό ($p < 0,001$).

Επίσης, στην πλειοψηφία τους (81,0%), όσοι είχαν εμβολιαστεί με BCG είχαν και θετική TST σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p = 0,009$), ενώ στο 92% του δείγματος με θετική TST συστήθηκε λήψη αγωγής για ΛΦ ($p < 0,001$).

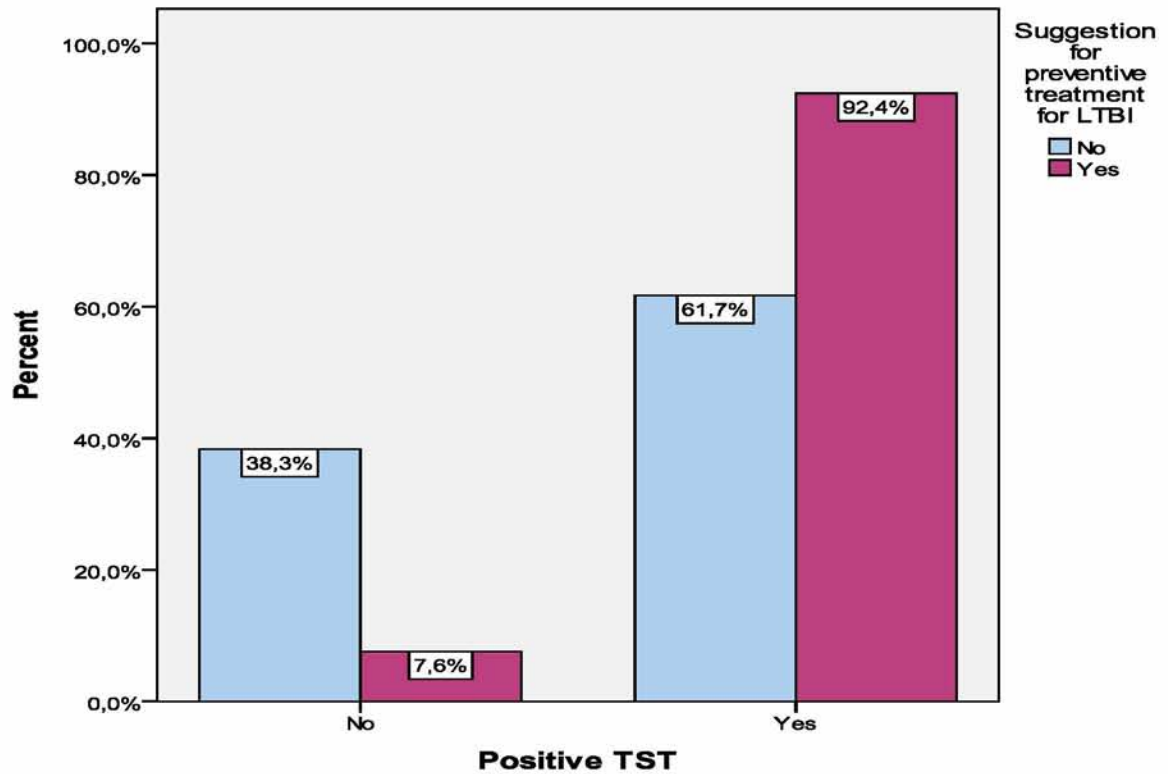
Πίνακας 11. Συσχέτιση του αποτελέσματος της TST με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το ιατρικό ιστορικό των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα

| | Θετική TST | | P* |
|---|-------------|-------------|-------------------|
| | Όχι / N (%) | Ναι / N (%) | |
| Ηλικία | | | |
| ≤ 52 | 56 (25,5) | 164 (74,5) | 0,313 |
| > 52 | 60 (29,9) | 141 (70,1) | |
| Φύλο | | | |
| Γυναίκες | 64 (34,2) | 123 (65,8) | 0,006 |
| Άντρες | 52 (22,2) | 182 (77,8) | |
| Αυτοάνοσο | | | |
| Ρευματοειδής αρθρίτιδα | 42 (31,8) | 90 (68,2) | 0,075** |
| Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα | 15 (30,0) | 35 (70,0) | |
| Ψωρίαση /Ψωριασική αρθρίτιδα | 48 (22,6) | 164 (77,4) | |
| Ιδιοπ. Φλεγμ. Νοσήματα Εντέρου | 4 (28,6) | 10 (71,4) | |
| Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα | 7 (53,8) | 6 (46,2) | |
| Φυματίωση στο παρελθόν | | | |
| Όχι | 111 (28,8) | 275 (71,2) | 0,067 |
| Ναι | 5 (14,3) | 30 (85,7) | |
| Λήψη κορτικοστεροειδών | | | |
| Όχι | 81 (25,2) | 240 (74,8) | 0,056 |
| Ναι | 35 (35,0) | 65 (65,0) | |
| Λήψη DMARDs | | | |
| Όχι | 92 (29,4) | 221 (70,6) | 0,150 |
| Ναι | 24 (22,2) | 84 (77,8) | |
| Λήψη αντι-TNFα παραγόντων | | | |
| Όχι | 109 (29,2) | 264 (70,8) | 0,033 |
| Ναι | 7 (14,6) | 41 (85,4) | |
| Διάρκεια αγωγής για αυτοάνοσο στο παρελθόν | | | |
| Δεν έλαβε | 59 (29,6) | 140 (70,4) | 0,415 |
| < 12 μήνες | 19 (23,5) | 62 (76,5) | |
| > 12 μήνες | 8 (21,6) | 29 (78,4) | |
| Σύσταση για λήψη προληπτικής αγωγής για ΛΦ | | | |
| Όχι | 41 (38,3) | 66 (61,7) | < 0,001 |
| Ναι | 16 (7,6) | 195 (92,4) | |
| Θετική TST | | | |
| Όχι | 116 (100,0) | 0 (0,0) | -+ |
| Ναι | 0 (0,0) | 305 (100,0) | |
| Θετικό QFT- GIT | | | |
| Όχι | 40 (36,7) | 69 (63,3) | < 0,001 |
| Ναι | 4 (8,2) | 45 (91,8) | |
| BCG | | | |
| Όχι | 40 (32,8) | 82 (67,2) | 0,009 |
| Ναι | 29 (19,0) | 124 (81,0) | |

*P-value από χ^2 . **Fisher's exact test. -+Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής.

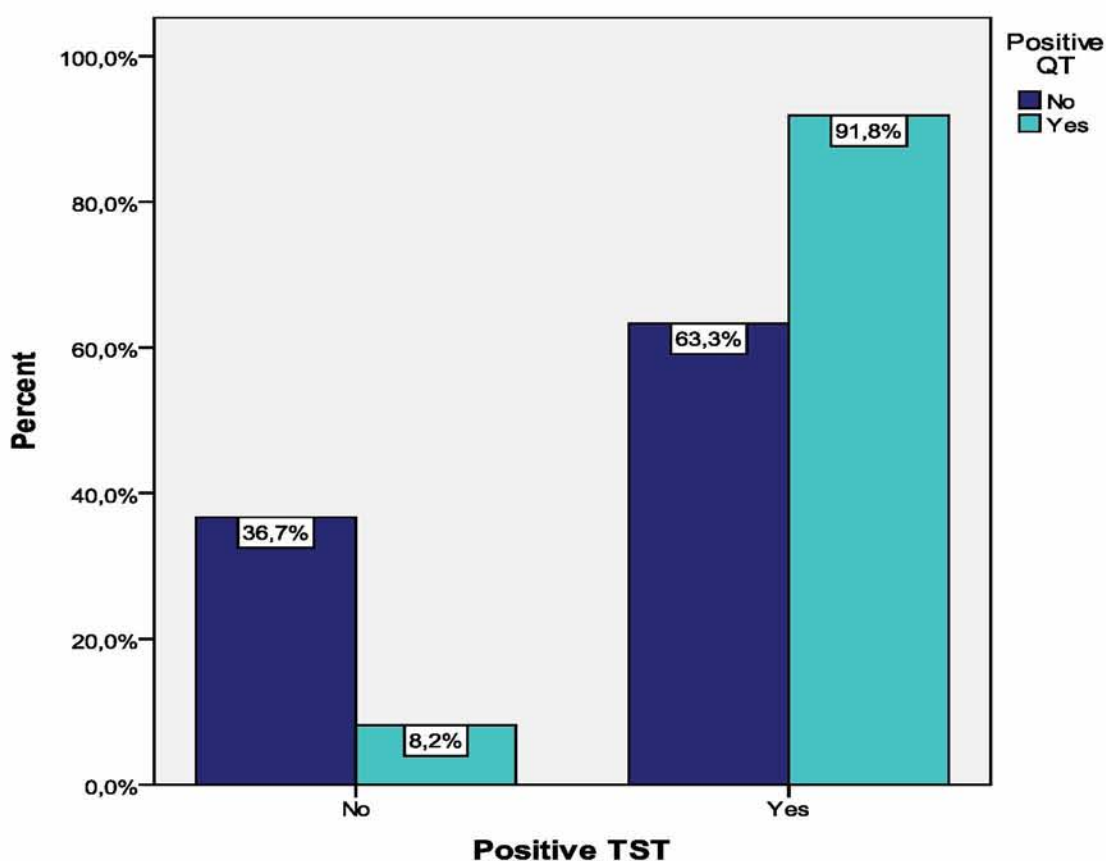
Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται το ποσοστό των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα στους οποίους συστήθηκε να λάβουν προληπτική αγωγή για ΛΦ, ανάλογα με το αποτέλεσμα της TST.

Γράφημα 1. Σύσταση προληπτικής αγωγής για ΛΦ, ανάλογα με το αποτέλεσμα της TST



Στο γράφημα 2 δίνεται το αποτέλεσμα της TST ανάλογα με το αποτέλεσμα της QFT-GIT.

Γράφημα 2. Αποτέλεσμα της σύγκρισης ανάμεσα στις δύο εξετάσεις TST και QFT-GIT



Στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 12), δίνονται τα ποσοστά της θετικής TST, ανάλογα με τις αιτίες συν-νοσηρότητας. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο θετικό αποτέλεσμα της TST και στις διάφορες νοσογόνες καταστάσεις των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα.

Πίνακας 12. Συσχέτιση του αποτελέσματος της TST, ανάλογα με τη συννοσηρότητα

| | | Θετική TST | | P Pearson's χ^2 test |
|------------------------------------|-----|-------------|-------------|---------------------------|
| | | Όχι / N (%) | Ναι / N (%) | |
| Άσθμα | Όχι | 113 (27,4) | 300 (72,6) | 0,690* |
| | Ναι | 3 (37,5) | 5 (62,5) | |
| Ψυχικές διαταραχές | Όχι | 110 (27,7) | 287 (72,3) | 0,773 |
| | Ναι | 6 (25,0) | 18 (75,0) | |
| Φυματίωση | Όχι | 111 (28,8) | 275 (71,2) | 0,067 |
| | Ναι | 5 (14,3) | 30 (85,7) | |
| Καρκίνος (μαστού, προστάτη) | Όχι | 114 (27,7) | 298 (72,3) | 1,000* |
| | Ναι | 2 (22,2) | 7 (77,8) | |
| Υπέρταση | Όχι | 99 (26,9) | 269 (73,1) | 0,431 |
| | Ναι | 17 (32,1) | 36 (67,9) | |
| Καρδιολογικά νοσήματα | Όχι | 109 (28,4) | 275 (71,6) | 0,218 |
| | Ναι | 7 (18,9) | 30 (81,1) | |
| Δυσλιπιδαιμία | Όχι | 111 (28,2) | 283 (71,8) | 0,277 |
| | Ναι | 5 (18,5) | 22 (81,5) | |
| Διαβήτης | Όχι | 113 (28,5) | 283 (71,5) | 0,073 |
| | Ναι | 3 (12,0) | 22 (88,0) | |
| Νοσήματα θυρεοειδούς | Όχι | 104 (26,6) | 287 (73,4) | 0,113 |
| | Ναι | 12 (40,0) | 18 (60,0) | |
| Ηπατίτιδα (B και C) | Όχι | 112 (27,3) | 298 (72,7) | 0,504* |
| | Ναι | 4 (36,4) | 7 (63,6) | |
| Αλλεργίες | Όχι | 114 (27,3) | 304 (72,7) | 0,185* |
| | Ναι | 2 (66,7) | 1 (33,3) | |
| Οστεοπόρωση, οστεοπενία | Όχι | 109 (26,9) | 296 (73,1) | 0,157* |
| | Ναι | 7 (43,8) | 9 (56,3) | |
| Νοσήματα γαστρεντερικού | Όχι | 113 (27,6) | 296 (72,4) | 1,000* |
| | Ναι | 3 (25,0) | 9 (75,0) | |
| Πνευμονία, βρογχίτιδα | Όχι | 109 (26,9) | 296 (73,1) | 0,157* |
| | Ναι | 7 (43,8) | 9 (56,3) | |
| Κληρονομικά νοσήματα | Όχι | 113 (27,4) | 299 (72,6) | 0,711* |
| | Ναι | 3 (33,3) | 6 (66,7) | |
| ΧΑΠ | Όχι | 114 (27,4) | 302 (72,6) | 0,619* |
| | Ναι | 2 (40,0) | 3 (60,0) | |
| Άλλα | Όχι | 113 (27,7) | 295 (72,3) | 1,000* |
| | Ναι | 3 (23,1) | 10 (76,9) | |

*Fisher's exact test.

Στον Πίνακα 13 αποτυπώνεται η συσχέτιση ανάμεσα στο θετικό αποτέλεσμα της TST με τον εμβολιασμό ή όχι με BCG και το αποτέλεσμα της QFT-GIT. Προκύπτει, έτσι, ότι το 58% του δείγματος που δεν είχε εμβολιαστεί είχε και αρνητική TST, ενώ στην ίδια κατηγορία το ποσοστό της αρνητικής QFT-GIT είναι σχεδόν 91%, σε στατιστικά πολύ σημαντικό βαθμό ($p < 0,001$). Το μεγαλύτερο ποσοστό των εμβολιασμένων καταγράφεται στην κατηγορία της θετική TST 6-10 mm ($p = 0,029$), ενώ για το θετικό QFT-GIT το μεγαλύτερο ποσοστό (53,7%) σημειώθηκε στο αποτέλεσμα της TST > 15 mm.

Πίνακας 13. Συσχέτιση του αποτελέσματος της TST με το αντιφυματικό εμβόλιο και την QFT-GIT εξέταση

| | Αποτελέσματα TST | | | | P |
|----------------|------------------|-----------|-----------|-----------|-------------------|
| | Αρνητική | 6-10 mm | 11-15 mm | > 15 mm | |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | |
| BCG | | | | | |
| Όχι | 40 (58,0) | 17 (32,7) | 20 (37,7) | 45 (44,6) | 0,029 |
| Ναι | 29 (42,0) | 35 (67,3) | 33 (62,3) | 56 (55,4) | |
| QFT-GIT | | | | | |
| Αρνητικό | 40 (90,9) | 25 (69,4) | 15 (62,5) | 29 (53,7) | < 0,001 |
| Θετικό | 4 (9,1) | 11 (30,6) | 9 (37,5) | 25 (46,3) | |

X^2 test

Στον Πίνακα 14 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής ανάλυσης για τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με τη θετική TST. Όπως προκύπτει από αυτά, τα άτομα με θετική TST έχουν 5,12 φορές πιθανότητα να λάβουν προληπτική αγωγή για ΛΦ ($< 0,001$) σε σχέση με όσους είχαν αρνητική TST και 5,18 φορές να έχουν θετικό και το αποτέλεσμα στην εξέταση QFT- GIT.

Πίνακας 14. Πολλαπλή λογαριθμιστική ανάλυση για τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με τη θετική TST

| | OR (95% CI)‡ | P |
|---|-------------------|---------|
| Θετική TST | | |
| Σύσταση για λήψη προληπτικής αγωγής για ΛΦ | | |
| Όχι | 1,00* | |
| Ναι | 5,12 (2,15-12,18) | < 0,001 |
| Θετικό QFT- GIT | | |
| Όχι | 1,00 | |
| Ναι | 5,18 (1,63-16,45) | 0,005 |

‡ Σχετικός Λόγος (odds ratio) (95% Δ.Ε.).*Κατηγορία αναφοράς.

Στον Πίνακα 15, το αποτέλεσμα της εξέτασης QFT-GIT σχετίστηκε με δημογραφικούς και ιατρικούς παράγοντες. Το θετικό αποτέλεσμα της εξέτασης συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά με την ηλικία >52 ετών ($p < 0,001$), ενώ αποτέλεσε παράγοντα για σύσταση προληπτικής αγωγής για ΛΦ μόνο στο 43% των ατόμων με αυτοάνοσο ($p = 0,034$). Επιπλέον σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με το αποτέλεσμα της TST ($p < 0,001$), ενώ το 85% περίπου των μη εμβολιασμένων με BCG είχε αρνητικό αποτέλεσμα στην εξέταση αυτή ($p = 0,002$).

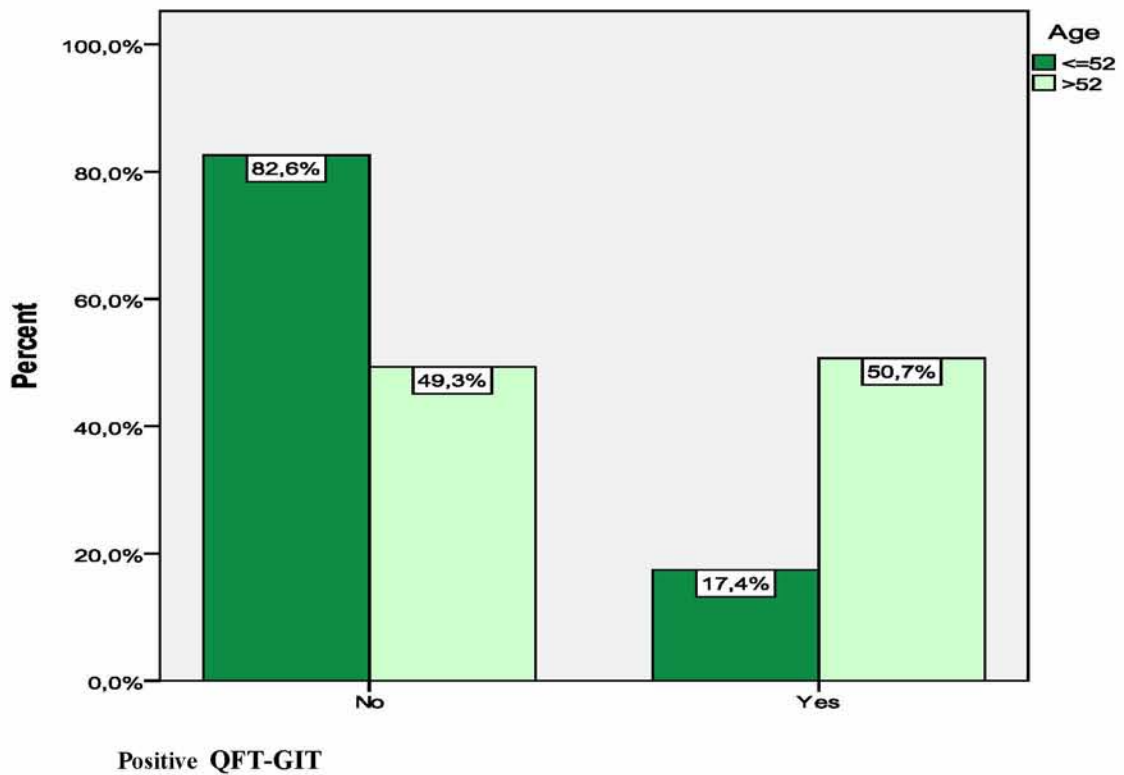
Πίνακας 15. Συσχέτιση του αποτελέσματος της QFT-GIT με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το ιατρικό ιστορικό των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα

| | Θετικό QFT-GIT | | P* |
|---|----------------|-------------|-------------------|
| | Όχι / N (%) | Ναι / N (%) | |
| Ηλικία | | | |
| ≤ 52 | 76 (82,6) | 16 (17,4) | < 0,001 |
| > 52 | 36 (49,3) | 37 (50,7) | |
| Φύλο | | | |
| Γυναίκες | 56 (71,8) | 22 (28,2) | 0,308 |
| Άντρες | 56 (64,4) | 31 (35,6) | |
| Αυτοάνοσο | | | |
| Ρευματοειδής αρθρίτιδα | 40 (69,0) | 18 (31,0) | 0,809** |
| Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα | 14 (73,7) | 5 (26,3) | |
| Ψωρίαση/Ψωριασική αρθρίτιδα | 48 (66,7) | 24 (33,3) | |
| Ιδιοπ. Φλεγμον. Νοσήματα Εντέρου | 6 (75,0) | 2 (25,0) | |
| Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα | 4 (50,0) | 4 (50,0) | |
| Φυματίωση στο παρελθόν | | | |
| Όχι | 107 (69,9) | 46 (30,1) | 0,056** |
| Ναι | 5 (41,7) | 7 (58,3) | |
| Λήψη κορτικοστεροειδών | | | |
| Όχι | 85 (69,7) | 37 (30,3) | 0,406 |
| Ναι | 27 (62,8) | 16 (37,2) | |
| Λήψη DMARDs | | | |
| Όχι | 78 (65,5) | 41 (34,5) | 0,302 |
| Ναι | 34 (73,9) | 12 (26,1) | |
| Λήψη αντι-TNF-α παραγόντων | | | |
| Όχι | 99 (68,8) | 45 (31,3) | 0,530 |
| Ναι | 13 (61,9) | 8 (38,1) | |
| Διάρκεια αγωγής για αυτοάνοσο στο παρελθόν | | | |
| Δεν πήρε | 49 (65,3) | 26 (34,7) | 0,995 |
| < 12 μήνες | 21 (65,6) | 11 (34,4) | |
| > 12 μήνες | 10 (66,7) | 5 (33,3) | |
| Σύσταση για λήψη προληπτικής αγωγής για ΛΦ | | | |
| Όχι | 41 (74,5) | 14 (25,5) | 0,034 |
| Ναι | 49 (57,0) | 37 (43,0) | |
| Θετική TST | | | |
| Όχι | 40 (90,9) | 4 (9,1) | < 0,001 |
| Ναι | 69 (60,5) | 45 (39,5) | |
| Θετικό QFT- GIT | | | |
| Όχι | 112 (100,0) | 0 (0,0) | -+ |
| Ναι | 0 (0,0) | 53 (100,0) | |
| BCG | | | |
| Όχι | 27 (58,7) | 19 (41,3) | 0,002 |
| Ναι | 57 (85,1) | 10 (14,9) | |

*P-value από χ^2 . **Fisher's exact test. -+Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής.

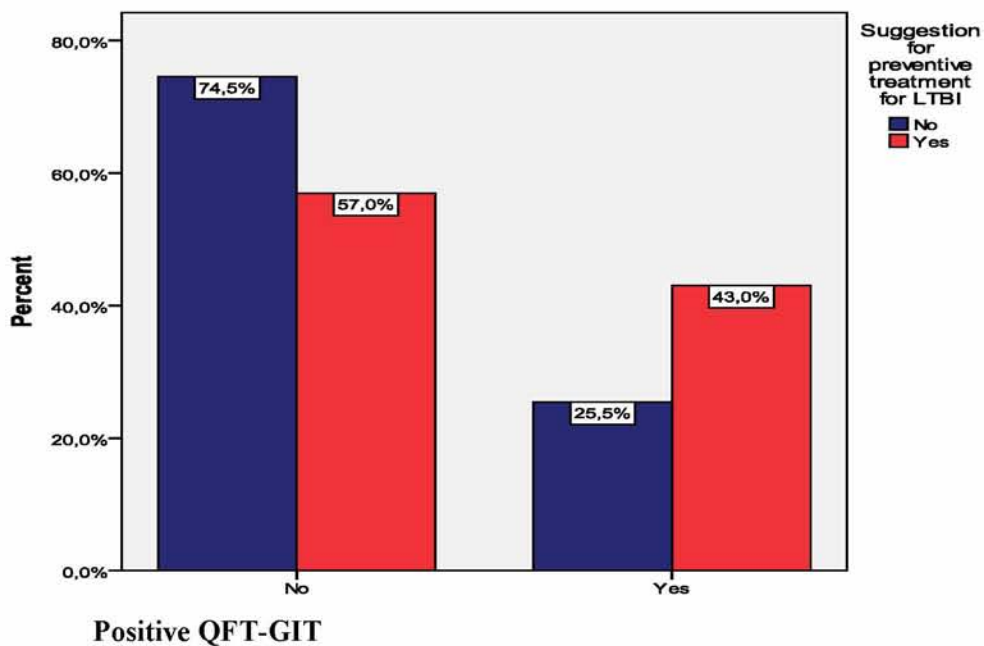
Στο Γράφημα 3 δίνεται το αποτέλεσμα της QFT-GIT σε όσους ζητήθηκε, ανάλογα με την ηλικία.

Γράφημα 3. Αποτέλεσμα της εξέτασης QFT-GIT, ανάλογα με την ηλικία των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα



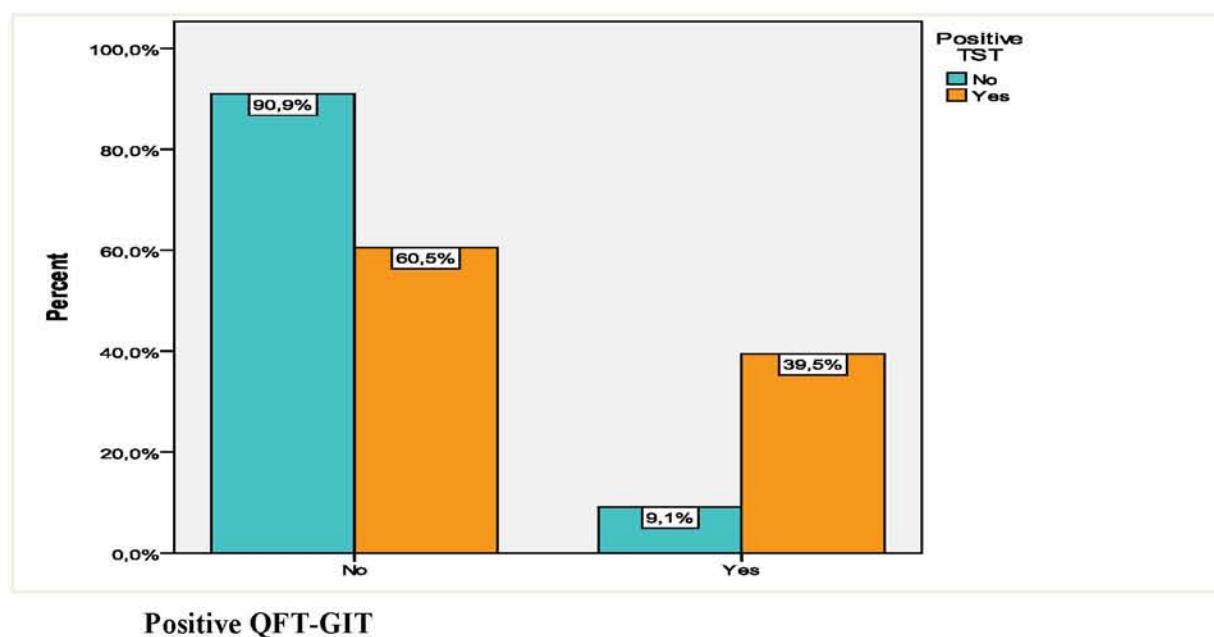
Στο επόμενο γράφημα (Γράφημα 4) δίνεται το αποτέλεσμα της QFT-GIT, ανάλογα με τη σύσταση για λήψη προληπτικής αγωγής για ΛΦ.

Γράφημα 4. Αποτέλεσμα της εξέτασης QFT-GIT, ανάλογα με τη σύσταση για λήψη προληπτικής αγωγής για ΛΦ



Στο ακόλουθο γράφημα (Γράφημα 5) δίνεται το αποτέλεσμα της QFT-GIT ανάλογα με το αποτέλεσμα της TST.

Γράφημα 5. Αποτέλεσμα της εξέτασης QFT-GIT ανάλογα με το αποτέλεσμα της TST



Στον Πίνακα 16 δίνονται τα ποσοστά θετικού αποτελέσματος της εξέτασης QFT-GIT, ανάλογα με τις αιτίες συν-νοσηρότητας. Το ποσοστό θετικού QFT-GIT ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με υπέρταση και σε εκείνους με διαβήτη.

Πίνακας 16. Συσχέτιση του αποτελέσματος της εξέτασης QFT-GIT ανάλογα με τις αιτίες συν-νοσηρότητας

| | | Θετικό QFT-GIT | | P Pearson's χ^2 test |
|------------------------------------|-----|----------------|-------------|---------------------------|
| | | Όχι / N (%) | Ναι / N (%) | |
| Άσθμα | Όχι | 111 (68,5) | 51 (31,5) | 0,242* |
| | Ναι | 1 (33,3) | 2 (66,7) | |
| Ψυχικές διαταραχές | Όχι | 110 (69,2) | 49 (30,8) | 0,085* |
| | Ναι | 2 (33,3) | 4 (66,7) | |
| Φυματίωση | Όχι | 107 (69,9) | 46 (30,1) | 0,056* |
| | Ναι | 5 (41,7) | 7 (58,3) | |
| Καρκίνος (μαστού, προστάτη) | Όχι | 111 (68,5) | 51 (31,5) | 0,242* |
| | Ναι | 1 (33,3) | 2 (66,7) | |
| Υπέρταση | Όχι | 105 (70,5) | 44 (29,5) | 0,030 |
| | Ναι | 7 (43,8) | 9 (56,3) | |
| Καρδιολογικά νοσήματα | Όχι | 108 (69,2) | 48 (30,8) | 0,148* |
| | Ναι | 4 (44,4) | 5 (55,6) | |
| Δυσλιπιδαιμία | Όχι | 109 (68,6) | 50 (31,4) | 0,387* |
| | Ναι | 3 (50,0) | 3 (50,0) | |
| Διαβήτης | Όχι | 109 (70,8) | 45 (29,2) | 0,005* |
| | Ναι | 3 (27,3) | 8 (72,7) | |
| Νοσήματα θυρεοειδούς | Όχι | 104 (68,4) | 48 (31,6) | 0,758* |
| | Ναι | 8 (61,5) | 5 (38,5) | |
| Ηπατίτιδα (B και C) | Όχι | 108 (67,5) | 52 (32,5) | 1,000* |
| | Ναι | 4 (80) | 1 (20,0) | |
| Αλλεργίες | Όχι | 111 (68,5) | 51 (31,5) | 0,242* |
| | Ναι | 1 (33,3) | 2 (66,7) | |
| Οστεοπόρωση, οστεοπενία | Όχι | 108 (68,8) | 49 (31,2) | 0,271* |
| | Ναι | 4 (50,0) | 4 (50,0) | |
| Νοσήματα γαστρεντερικού | Όχι | 108 (67,5) | 52 (32,5) | 1,000* |
| | Ναι | 4 (80,0) | 1 (20,0) | |
| Πνευμονία, βρογχίτιδα | Όχι | 107 (67,3) | 52 (32,7) | 0,665* |
| | Ναι | 5 (83,3) | 1 (16,7) | |
| Κληρονομικά νοσήματα | Όχι | 108 (67,5) | 52 (32,5) | 1,000* |
| | Ναι | 4 (80,0) | 1 (20,0) | |
| ΧΑΠ | Όχι | 111 (67,7) | 53 (32,3) | 1,000* |
| | Ναι | 1 (100,0) | 0 (0,0) | |
| Άλλα | Όχι | 109 (67,3) | 53 (32,7) | 0,552* |
| | Ναι | 3 (100,0) | 0 (0,0) | |

*Fisher's exact test.

Στον επόμενο πίνακα (Πίνακας 17) περιγράφεται το αποτέλεσμα της πολλαπλής λογαριθμιστικής ανάλυσης των παραγόντων που σχετίζονται με το θετικό αποτέλεσμα της QFT-GIT. Φαίνεται, λοιπόν, ότι τα άτομα ηλικίας > 52 ετών έχουν πάνω από 10,57 φορές πιθανότητα να έχουν θετική QFT-GIT εξέταση ($p < 0,001$) και 9,94 φορές να έχουν θετική TST ($p < 0,001$). Επιπλέον, τα άτομα με θετική QFT-GIT έχουν 2,88 φορές πιθανότητα να λάβουν αγωγή για ΛΦ ($p = 0,039$).

Πίνακας 17. Πίνακας πολλαπλής λογαριθμιστικής ανάλυσης για τη διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με το θετικό αποτέλεσμα της QFT-GIT

| | OR (95% CI)‡ | P |
|---|--------------------|---------|
| Θετικό QFT-GIT | | |
| Ηλικία | | |
| ≤ 52 | 1,00* | |
| > 52 | 10,57 (3,95-28,26) | < 0,001 |
| Σύσταση για λήψη προληπτικής αγωγής για ΛΦ | | |
| Όχι | 1,00 | |
| Ναι | 2,88 (1,05-7,88) | 0,039 |
| Θετική TST | | |
| Όχι | 1,00 | |
| Ναι | 9,94 (2,8-35,24) | < 0,001 |

‡

Σχετικός Λόγος (odds ratio) (95% Δ.Ε.).*Κατηγορία αναφοράς.

Στον Πίνακα 18 περιγράφονται τα αποτελέσματα όσων έκαναν α/α θώρακος σε σχέση με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το ιατρικό τους ιστορικό. Το 34,1% των ατόμων με ευρήματα στην α/α θώρακος ήταν ηλικίας > 52 ετών ($p < 0,001$), ενώ το 60,6% με ευρήματα στην α/α θώρακος είχε νοσήσει από φυματίωση στο παρελθόν ($p < 0,001$). Η ανεύρεση στοιχείων στην α/α θώρακος δεν αποτέλεσε παράγοντα για σύσταση αγωγής για ΛΦ, αφού, στο 80,8% των ασθενών που έγινε σύσταση για λήψη προληπτικής αγωγής για ΛΦ, είχαν φυσιολογική ακτινογραφία ($p = 0,010$), ενώ, αντίστοιχα, όσοι είχαν εμβολιαστεί με το BCG (89,2%) είχαν επίσης φυσιολογική ακτινογραφία ($p = 0,004$). Όπως αναμενόταν, το αποτέλεσμα της α/α θώρακος δεν επηρεάζεται από το είδος του αυτοάνοσου νοσήματος ούτε τη λήψη και τη διάρκεια της αγωγής γι' αυτό.

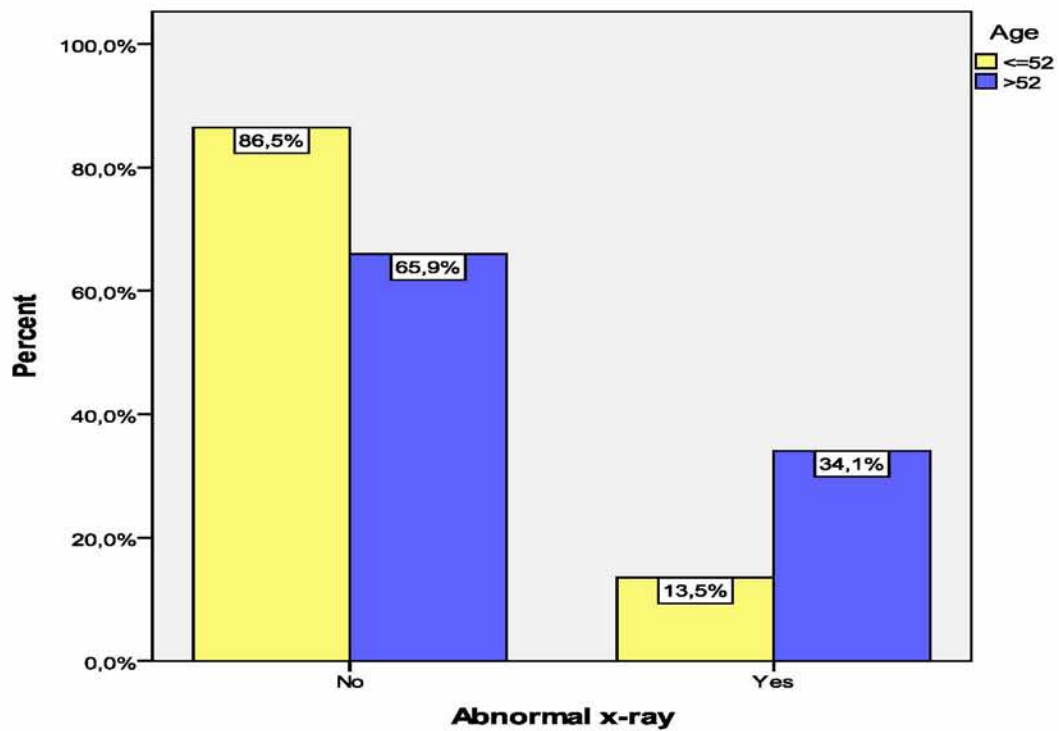
Πίνακας 18. Συσχέτιση του αποτελέσματα της α/α θώρακος με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το ιατρικό ιστορικό των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα

| | Ευρήματα στην α/α θώρακος | | P* |
|--|---------------------------|-------------|-------------------|
| | Όχι / N (%) | Ναι / N (%) | |
| Ηλικία | | | |
| ≤ 52 | 115 (86,5) | 18 (13,5) | < 0,001 |
| > 52 | 91 (65,9) | 47 (34,1) | |
| Φύλο | | | |
| Γυναίκες | 91 (81,3) | 21 (18,8) | 0,090 |
| Άντρες | 115 (72,3) | 44 (27,7) | |
| Αυτοάνοσο | | | |
| Ρευματοειδής αρθρίτιδα | 63 (73,3) | 23 (26,7) | 0,119** |
| Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα | 26 (81,3) | 6 (18,8) | |
| Ψωρίαση / Ψωριασική αρθρίτιδα | 108 (78,8) | 29 (21,2) | |
| Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα Εντέρου | 8 (66,7) | 4 (33,3) | |
| Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα | 1 (25,0) | 3 (75,0) | |
| Φυματίωση στο παρελθόν | | | |
| Όχι | 193 (81,1) | 45 (18,9) | < 0,001 |
| Ναι | 13 (39,4) | 20 (60,6) | |
| Λήψη κορτικοστεροειδών | | | |
| Όχι | 158 (79,0) | 42 (21,0) | 0,053 |
| Ναι | 48 (67,6) | 23 (32,4) | |
| Λήψη DMARDs | | | |
| Όχι | 146 (76,8) | 44 (23,2) | 0,625 |
| Ναι | 60 (74,1) | 21 (25,9) | |
| Λήψη αντι-TNFα παραγόντων | | | |
| Όχι | 178 (77,1) | 53 (22,9) | 0,335 |
| Ναι | 28 (70) | 12 (30) | |
| Διάρκεια αγωγής για αυτοάνοσοστο παρελθόν | | | |
| Δεν έλαβε | 92 (83,6) | 18 (16,4) | 0,058 |
| < 12 μήνες | 42 (68,9) | 19 (31,1) | |
| > 12 μήνες | 20 (69,0) | 9 (31,0) | |
| Σύσταση για λήψη προληπτ. αγωγής για ΛΦ | | | |
| Όχι | 67 (66,3) | 34 (33,7) | 0,010 |
| Ναι | 118 (80,8) | 28 (19,2) | |
| Θετική TST | | | |
| Όχι | 37 (75,5) | 12 (24,5) | 0,447 |
| Ναι | 168 (80,4) | 41 (19,6) | |
| Θετικό QFT- GIT | | | |
| Όχι | 65 (86,7) | 10 (13,3) | 0,064 |
| Ναι | 26 (72,2) | 10 (27,8) | |
| BCG | | | |
| Όχι | 52 (72,2) | 20 (27,8) | 0,004 |
| Ναι | 91 (89,2) | 11 (10,8) | |

*P-value από X^2 . **Fisher's exact test.

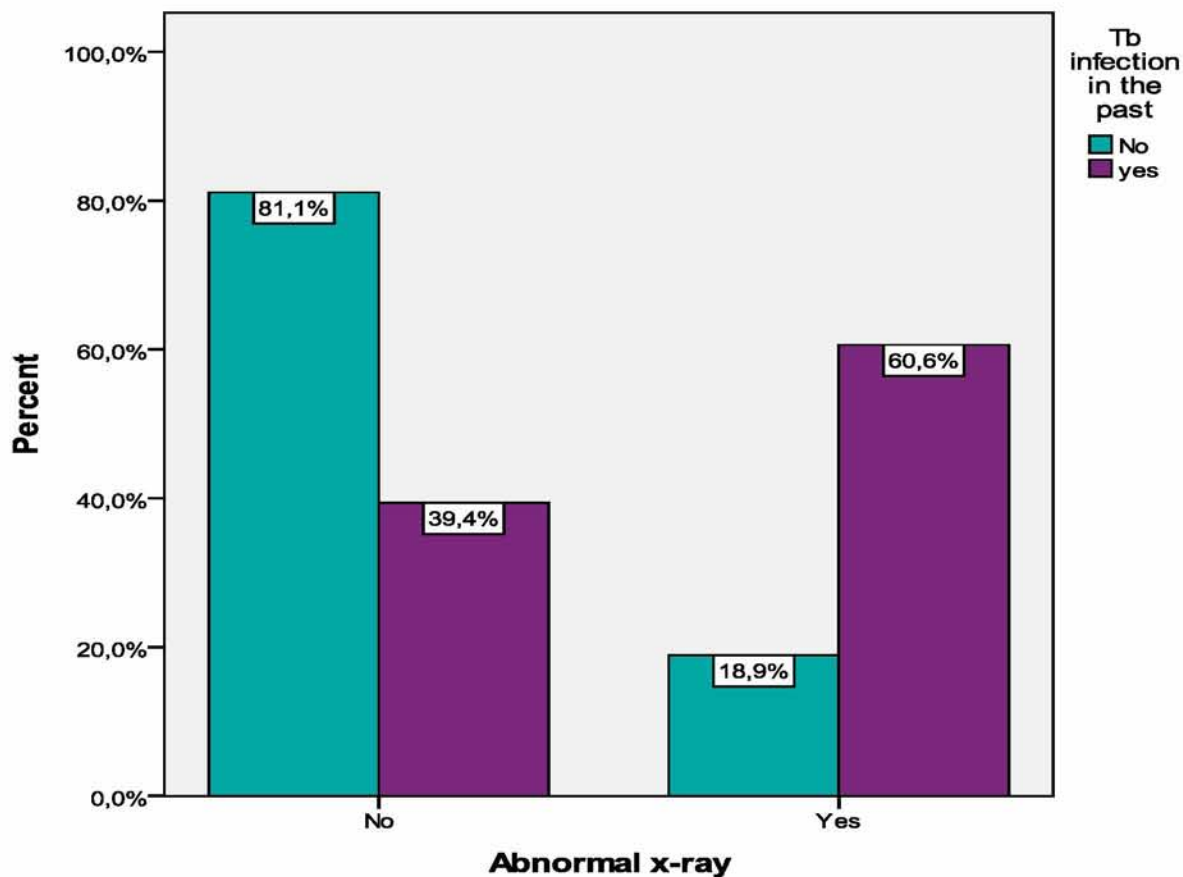
Στο ακόλουθο γράφημα (Γράφημα 6) δίνεται το αποτέλεσμα της ακτινογραφίας θώρακος ανάλογα με την ηλικία των ασθενών.

Γράφημα 6. Αποτέλεσμα της ακτινογραφίας θώρακος σε σχέση με την ηλικία των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα



Στο επόμενο γράφημα (Γράφημα 7) δίνεται το αποτέλεσμα της ακτινογραφίας θώρακος ανάλογα με την ύπαρξη φυματίωσης στο παρελθόν.

Γράφημα 7. Αποτέλεσμα της ακτινογραφίας θώρακος σε σχέση με τη νόσηση από φυματίωση στο παρελθόν



Στον Πίνακα 19 δίνονται τα ποσοστά ευρημάτων στην α/α θώρακος ανάλογα με τις αιτίες συν-νοσηρότητας. Τα ποσοστά ευρημάτων στην α/α θώρακος ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς φυματίωση και δυσλιπιδαιμία, ενώ οι ασθενείς με ψυχικές διαταραχές και υπέρταση είχαν φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος.

Πίνακας 19. Συσχέτιση του αποτελέσματος στην α/α θώρακος ανάλογα με τις αιτίες συννοσηρότητας

| | | Ευρήματα στην α/α θώρακος | | P Pearson's χ^2 test |
|-----------------------------|-----|---------------------------|-------------|---------------------------|
| | | Όχι / N (%) | Ναι / N (%) | |
| Ασθμα | Όχι | 202 (75,9) | 64 (24,1) | 1,000* |
| | Ναι | 4 (80,0) | 1 (20,0) | |
| Ψυχικές διαταραχές | Όχι | 196 (77,8) | 56 (22,2) | 0,023* |
| | Ναι | 10 (52,6) | 9 (47,4) | |
| Φυματίωση | Όχι | 193 (81,1) | 45 (18,9) | < 0,001 |
| | Ναι | 13 (39,4) | 20 (60,6) | |
| Καρκίνος (μαστού, προστάτη) | Όχι | 202 (76,8) | 61 (23,2) | 0,097* |
| | Ναι | 4 (50,0) | 4 (50,0) | |
| Υπέρταση | Όχι | 181 (78,4) | 50 (21,6) | 0,030 |
| | Ναι | 25 (62,5) | 15 (37,5) | |
| Καρδιολογικά νοσήματα | Όχι | 185 (76,4) | 57 (23,6) | 0,631 |
| | Ναι | 21 (72,4) | 8 (27,6) | |
| Δυσλιπιδαιμία | Όχι | 198 (78,0) | 56 (22,0) | 0,007* |
| | Ναι | 8 (47,1) | 9 (52,9) | |
| Διαβήτης | Όχι | 194 (76,4) | 60 (23,6) | 0,565* |
| | Ναι | 12 (70,6) | 5 (29,4) | |
| Νοσήματα θυρεοειδούς | Όχι | 195 (76,8) | 59 (23,2) | 0,253* |
| | Ναι | 11 (64,7) | 6 (35,3) | |
| Ηπατίτιδα (B και C) | Όχι | 201 (75,8) | 64 (24,2) | 1,000* |
| | Ναι | 5 (83,3) | 1 (16,7) | |
| Αλλεργίες | Όχι | 206 (76,6) | 63 (23,4) | 0,057* |
| | Ναι | 0 (0,0) | 2 (100,0) | |
| Οστεοπόρωση, οστεοπενία | Όχι | 199 (76,8) | 60 (23,2) | 0,167* |
| | Ναι | 7 (58,3) | 5 (41,7) | |
| Νοσήματα γαστρεντερικού | Όχι | 200 (76,3) | 62 (23,7) | 0,452* |
| | Ναι | 6 (66,7) | 3 (33,3) | |
| Πνευμονία, βρογχίτιδα | Όχι | 201 (76,4) | 62 (23,6) | 0,403* |
| | Ναι | 5 (62,5) | 3 (37,5) | |
| Κληρονομικά νοσήματα | Όχι | 201 (76,4) | 62 (23,6) | 0,403* |
| | Ναι | 5 (62,5) | 3 (37,5) | |
| ΧΑΠ | Όχι | 204 (76,7) | 62 (23,3) | 0,091* |
| | Ναι | 2 (40,0) | 3 (60,0) | |
| Άλλα | Όχι | 202 (76,2) | 63 (23,8) | 0,632* |
| | Ναι | 4 (66,7) | 2 (33,3) | |

* Fisher's exact test.

Ο επόμενος πίνακας (Πίνακας 20) απεικονίζει τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής ανάλυσης των παραγόντων που σχετίζονται με τα ευρήματα στην α/α θώρακος. Αποδεικνύεται ότι τα άτομα ηλικίας > 52 ετών έχουν 2,77 φορές πιθανότητα να έχουν μη φυσιολογική α/α θώρακος ($p = 0,002$), ενώ τα άτομα που νόσησαν από φυματίωση στο παρελθόν έχουν 5,43 φορές πιθανότητα να έχουν ευρήματα στην ακτινογραφία τους ($p < 0,001$).

Πίνακας 20. Πολλαπλή λογαριθμιστική ανάλυση για τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με τα ευρήματα στην α/α θώρακος

| | OR (95% CI)‡ | P |
|--|-------------------|---------|
| <i>Ευρήματα στην α/α θώρακος</i> | | |
| Ηλικία | | |
| ≤ 52 | 1,00* | |
| > 52 | 2,77 (1,47-5,2) | 0,002 |
| Νόσηση από φυματίωση στο παρελθόν | | |
| Όχι | 1,00 | |
| Ναι | 5,43 (2,46-11,97) | < 0,001 |

‡ Σχετικός Λόγος (odds ratio) (95% Δ.Ε.).*Κατηγορία αναφοράς.

Στον Πίνακα 21 καταγράφονται οι συσχετίσεις των ατόμων που υποβλήθηκαν σε αξονική θώρακος, ανάλογα με τα δημογραφικά και ιατρικά στοιχεία τους.

Τα άτομα ηλικίας άνω των 52 ετών είχαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p = 0,005$) ευρήματα στην αξονική τομογραφία θώρακος, ενώ σε ποσοστό 60% το μη φυσιολογικό αποτέλεσμα της εξέτασης οδήγησε τον ειδικό γιατρό στην απόφαση να συστήσει προληπτική αγωγή για ΛΦ ($p = 0,037$).

Η ύπαρξη ευρημάτων δεν σχετίστηκε σημαντικά με το είδος του αυτοάνοσου, το είδος και τη διάρκεια αγωγής για το αυτοάνοσο, καθώς και τη νόσηση από φυματίωση στο παρελθόν, παρόλο που σε όλες τις προαναφερθείσες κατηγορίες το ποσοστό των ατόμων με μη φυσιολογική αξονική ήταν υψηλότερο σε σχέση με εκείνους με φυσιολογική αξονική.

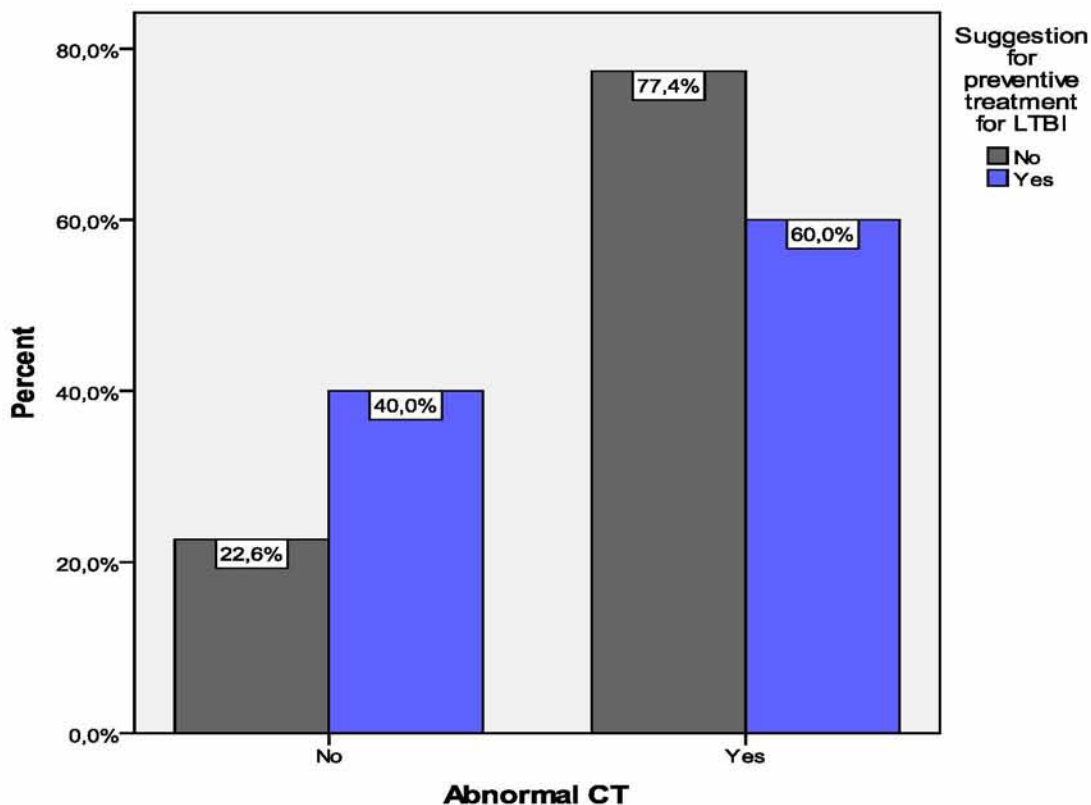
Πίνακας 21. Συσχέτιση του αποτελέσματος της αξονικής τομογραφίας θώρακος με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το ιατρικό ιστορικό των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα.

| | Ευρήματα στην αξονική θώρακος | | P* |
|---|-------------------------------|-------------|--------------|
| | Όχι / N (%) | Ναι / N (%) | |
| Ηλικία | | | |
| ≤ 52 | 25 (45,5) | 30 (54,5) | 0,005 |
| > 52 | 20 (23,0) | 67 (77,0) | |
| Φύλο | | | |
| Γυναίκες | 18 (30,0) | 42 (70,0) | 0,711 |
| Άντρες | 27 (32,9) | 55 (67,1) | |
| Αυτοάνοσο | | | |
| Ρευματοειδής αρθρίτιδα | 15 (26,3) | 42 (73,7) | 0,406** |
| Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα | 3 (21,4) | 11 (78,6) | |
| Ψωρίαση / Ψωριασική αρθρίτιδα | 24 (40,7) | 35 (59,3) | |
| Ιδιοπ. Φλεγμονώδη Νοσήματα Εντέρου | 1 (16,7) | 5 (83,3) | |
| Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα | 2 (33,3) | 4 (66,7) | |
| | | | |
| Φυματίωση στο παρελθόν | | | |
| Όχι | 41 (34,2) | 79 (65,8) | 0,139 |
| Ναι | 4 (18,2) | 18 (81,8) | |
| Λήψη κορτικοστεροειδών | | | |
| Όχι | 33 (35,9) | 59 (64,1) | 0,147 |
| Ναι | 12 (24,0) | 38 (76,0) | |
| Λήψη DMARDs | | | |
| Όχι | 30 (32,3) | 63 (67,7) | 0,841 |
| Ναι | 15 (30,6) | 34 (69,4) | |
| Λήψη αντι-TNFα παραγόντων | | | |
| Όχι | 38 (33,6) | 75 (66,4) | 0,327 |
| Ναι | 7 (24,1) | 22 (75,9) | |
| Διάρκεια αγωγής για αυτοάνοσο στο παρελθόν | | | |
| Δεν πήρε | 15 (41,7) | 21 (58,3) | 0,238 |
| < 12 μήνες | 10 (24,4) | 31 (75,6) | |
| > 12 μήνες | 6 (27,3) | 16 (72,7) | |
| Σύσταση για λήψη προληπτικής αγωγής για ΛΦ | | | |
| Όχι | 12 (22,6) | 41 (77,4) | 0,037 |
| Ναι | 32 (40) | 48 (60) | |
| Θετική TST | | | |
| Όχι | 8 (28,6) | 20 (71,4) | 0,485 |
| Ναι | 36 (35,6) | 65 (64,4) | |
| Θετικό QFT- GIT | | | |
| Όχι | 12 (37,5) | 20 (62,5) | 0,587 |
| Ναι | 7 (30,4) | 16 (69,6) | |
| BCG | | | |
| Όχι | 12 (30,0) | 28 (70,0) | 0,210 |
| Ναι | 17 (43,6) | 22 (56,4) | |

*P-value από X^2 . **Fisher's exact test.

Στο ακόλουθο γράφημα (Γράφημα 8) δίνεται το αποτέλεσμα της αξονικής θώρακος, ανάλογα με τη σύσταση για λήψη προληπτικής αγωγής για ΛΦ.

Γράφημα 8. Αποτέλεσμα των ευρημάτων στην αξονική τομογραφία θώρακος σε σχέση με τη σύσταση για λήψη προληπτικής αγωγής για ΛΦ



Στον πίνακα της επόμενης σελίδας (Πίνακας 22) δίνονται τα ποσοστά ευρημάτων στην αξονική θώρακος, ανάλογα με τις αιτίες συν-νοσηρότητας. Δεν βρέθηκαν να διαφέρουν τα ποσοστά ευρημάτων στην αξονική θώρακος σε σχέση με τη συν-νοσηρότητα των ασθενών.

Πίνακας 22. Συσχέτιση των ευρημάτων στην αξονική τομογραφία θώρακος, ανάλογα με τις αιτίες συν-νοσηρότητας.

| | | Ευρήματα στην αξονική θώρακος | | P Pearson's X ² test |
|------------------------------------|-----|----------------------------------|-----------|------------------------------------|
| | | Όχι | Ναι | |
| | | N (%) | N (%) | |
| Άσθμα | Όχι | 44 (31,4) | 96 (68,6) | 0,535* |
| | Ναι | 1 (50,0) | 1 (50,0) | |
| Ψυχικές διαταραχές | Όχι | 41 (31,5) | 89 (68,5) | 1,000* |
| | Ναι | 4 (33,3) | 8 (66,7) | |
| Φυματίωση | Όχι | 41 (34,2) | 79 (65,8) | 0,139 |
| | Ναι | 4 (18,2) | 18 (81,8) | |
| Καρκίνος (μαστού, προστάτη) | Όχι | 45 (32,6) | 93 (67,4) | 0,307* |
| | Ναι | 0 (0,0) | 4 (100,0) | |
| Υπέρταση | Όχι | 40 (33,9) | 78 (66,1) | 0,210 |
| | Ναι | 5 (20,8) | 19 (79,2) | |
| Καρδιολογικά νοσήματα | Όχι | 38 (31,9) | 81 (68,1) | 0,888 |
| | Ναι | 7 (30,4) | 16 (69,6) | |
| Δυσλιπιδαιμία | Όχι | 41 (32,3) | 86 (67,7) | 0,775* |
| | Ναι | 4 (26,7) | 11 (73,3) | |
| Διαβήτης | Όχι | 42 (32,3) | 88 (67,7) | 0,753* |
| | Ναι | 3 (25,0) | 9 (75,0) | |
| Νοσήματα θυρεοειδούς | Όχι | 41 (32,0) | 87 (68,0) | 1,000* |
| | Ναι | 4 (28,6) | 10 (71,4) | |
| Ηπατίτιδα (B και C) | Όχι | 41 (30,6) | 93 (69,4) | 0,263* |
| | Ναι | 4 (50,0) | 4 (50,0) | |
| Αλλεργίες | Όχι | 45 (32,1) | 95 (67,9) | 1,000* |
| | Ναι | 0 (0,0) | 2 (100,0) | |
| Οστεοπόρωση, οστεοπενία | Όχι | 44 (32,8) | 90 (67,2) | 0,436* |
| | Ναι | 1 (12,5) | 7 (87,5) | |
| Νοσήματα γαστρεντερικού | Όχι | 42 (30,9) | 94 (69,1) | 0,381* |
| | Ναι | 3 (50,0) | 3 (50,0) | |
| Πνευμονία, βρογχίτιδα | Όχι | 43 (31,6) | 93 (68,4) | 1,000* |
| | Ναι | 2 (33,3) | 4 (66,7) | |
| Κληρονομικά νοσήματα | Όχι | 43 (31,4) | 94 (68,6) | 0,652* |
| | Ναι | 2 (40,0) | 3 (60,0) | |
| ΧΑΠ | Όχι | 45 (32,6) | 93 (67,4) | 0,307* |
| | Ναι | 0 (0,0) | 4 (100,0) | |
| Άλλα | Όχι | 44 (31,7) | 95 (68,3) | 1,000* |
| | Ναι | 1 (33,3) | 2 (66,7) | |

*Fisher's exact test.

Ο Πίνακας 23 παρουσιάζει το αποτέλεσμα της πολλαπλής λογαριθμιστικής ανάλυσης των παραγόντων που σχετίζονται με τα παθολογικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία θώρακος. Φαίνεται ότι τα ευρήματα στην αξονική θώρακος δεν αποτέλεσαν αποκλειστική αιτία για σύσταση λήψης προληπτικής αγωγής για ΛΦ ($p=0,039$) αφού όσοι είχαν μη φυσιολογική αξονική είχαν 56% λιγότερες πιθανότητες να λάβουν αγωγή σε σχέση με όσους είχαν φυσιολογικά αποτελέσματα στην απεικονιστική εξέταση.

Πίνακας 23. Αποτέλεσμα της πολλαπλής λογαριθμιστικής ανάλυσης του αποτελέσματος της αξονικής τομογραφίας θώρακος

| | OR (95% CI)‡ | P |
|---|-----------------|-------|
| <i>Ευρήματα στην αξονική τομογραφία θώρακος</i> | | |
| Σύσταση για λήψη προληπτικής αγωγής για ΛΦ | | |
| Όχι | 1,00* | |
| Ναι | 0,44 (0,2-0,96) | 0,039 |

‡ Σχετικός Λόγος (odds ratio) (95% Δ.Ε.).*Κατηγορία αναφοράς.

Ο επόμενος πίνακας (Πίνακας 24) δείχνει τον βαθμό συμφωνίας (kappa) ανάμεσα στην εξέταση QFT-GIT και το είδος του αυτοάνοσου νοσήματος, το είδος της αγωγής για το αυτοάνοσο (λήψη κορτικοστεροειδών, αντί-TNF- α), τον εμβολιασμό BCG και το αποτέλεσμα της TST.

Σε όλες τις περιπτώσεις που εξετάστηκαν, φαίνεται ότι υπάρχει πολύ μικρού βαθμού συμφωνία ανάμεσα στις δύο μεθόδους εξέτασης, κυρίως στην περίπτωση ασθενών με ψωρίαση και με PA (k (95% CI : 0,18 [0,07, 0,29[και 0,20 [0,01, 0,39] αντίστοιχα). Αποδεκτή οριακά είναι η συμφωνία ανάμεσα στη λήψη κορτικοστεροειδών και το αποτέλεσμα της QFT-GIT (k (95% CI : 0,43, [0,18, 0,68]).

Πίνακας 24. Βαθμός συμφωνίας ανάμεσα στο αποτέλεσμα της QFT-GIT και της TST, το αυτοάνοσο νόσημα και τη λήψη κορτικοστεροειδών και TNF-α παραγόντων και τον εμβολιασμό με BCG

| | QFT-GIT(-) | QFT-GIT(+) | Σύνολο | k (95% CI) |
|------------------------|------------|------------|--------|---------------------|
| Ασθενείς με PA | | | | |
| TST (-) | 17 | 3 | 20 | 0,20 (0,01, 0,39) |
| TST (+) | 23 | 15 | 38 | |
| Ασθενείς με Ψωρίαση | | | | |
| TST (-) | 12 | 0 | 12 | 0,18 (0,07, 0,29) |
| TST (+) | 34 | 21 | 55 | |
| Λήψη κορτικοστεροειδών | | | | |
| TST (-) | 17 | 2 | 19 | 0,43 (0,18, 0,68) |
| TST (+) | 10 | 12 | 22 | |
| Λήψη αντί TNF-α | | | | |
| TST (-) | 2 | 2 | 4 | -0,07 (-0,39, 0,24) |
| TST (+) | 10 | 6 | 16 | |
| BCG | | | | |
| TST (-) | 12 | 1 | 13 | 0,04 (-0,04, 0,12) |
| TST (+) | 44 | 9 | 53 | |

4.3 Συσχετίσεις για την ανίχνευση της λανθάνουσας φυματίωσης σε επιμέρους δείγμα 107 ασθενών που υποβλήθηκαν και στις τρεις διαγνωστικές εξετάσεις: TST, QFT-GIT και α/α

Από το σύνολο των 457 ασθενών που συμμετείχε στη μελέτη, απομονώθηκε ένα δείγμα 107 ατόμων που είχε υποβληθεί και στις τρεις εξετάσεις για τη διάγνωση της ΛΦ.

Στον Πίνακα 25 φαίνονται οι συσχετισμοί των εξετάσεων TST, QFT-GIT και α/α των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους και το ιατρικό ιστορικό τους.

Πίνακας 25. Συσχέτιση των εξετάσεων για τη διάγνωση λανθάνουσας φυματίωσης με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το ιατρικό ιστορικό των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα.

| | Θετική TST | | P* | Θετικό QFT-GIT | | P* | Ευρήματα στην α/α | | P* |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|--------------|
| | Όχι (N = 27) | Ναι (N = 80) | | Όχι (N = 73) | Ναι (N = 34) | | Όχι (N = 90) | Ναι (N = 17) | |
| | N (%) | N (%) | | N (%) | N (%) | | N (%) | N (%) | |
| Ηλικία | | | | | | | | | |
| ≤ 49,4 | 8 (15,4) | 44 (84,6) | 0,021 | 43 (82,7) | 9 (17,3) | 0,001 | 48 (92,3) | 4 (7,7) | 0,024 |
| > 49,4 | 19 (34,5) | 36 (65,5) | | 30 (54,5) | 25 (45,5) | | 42 (76,4) | 13 (23,6) | |
| Φύλο | | | | | | | | | |
| Γυναίκες | 17 (35,4) | 31 (64,6) | 0,029 | 35 (72,9) | 13 (27,1) | 0,347 | 41 (85,4) | 7 (14,6) | 0,739 |
| Άντρες | 10 (16,9) | 49 (83,1) | | 38 (64,4) | 21 (35,6) | | 49 (83,1) | 10 (16,9) | |
| Διάγνωση | | | | | | | | | |
| Ρευματοειδής αρθρίτιδα | 14 (34,1) | 27 (65,9) | 0,214** | 28 (68,3) | 13 (31,7) | 0,950** | 35 (85,4) | 6 (14,6) | 0,089** |
| Σπονδυλοαρθρίτιδες | 3 (23,1) | 10 (76,9) | | 9 (69,2) | 4 (30,8) | | 12 (92,3) | 1 (7,7) | |
| Ψωρίαση / Ψωριασική αρθρίτιδα | 7 (15,6) | 38 (84,4) | | 30 (66,7) | 15 (33,3) | | 38 (84,4) | 7 (15,6) | |
| Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα Εντέρου | 2 (33,3) | 4 (66,7) | | 5 (83,3) | 1 (16,7) | | 5 (83,3) | 1 (16,7) | |
| Άλλο | 1 (50,0) | 1 (50,0) | | 1 (50,0) | 1 (50,0) | | 0 (0,0) | 2 (100,0) | |
| Φυματίωση στο παρελθόν | | | | | | | | | |
| Όχι | 26 (26) | 74 (74,0) | 0,676** | 70 (70,0) | 30 (30,0) | 0,205** | 85 (85,0) | 15 (15,0) | 0,308** |
| Ναι | 1 (14,3) | 6 (85,7) | | 3 (42,9) | 4 (57,1) | | 5 (71,4) | 2 (28,6) | |

| | | | | | | | | | |
|---|------------|------------|----------------|------------|------------|--------------|------------|-----------|--------------|
| Λήψη κορτικοστεροειδών | | | | | | | | | |
| Όχι | 12 (15,6) | 65 (84,4) | < 0,001 | 52 (67,5) | 25 (32,5) | 0,805 | 66 (85,7) | 11 (14,3) | 0,557** |
| Ναι | 15 (50,0) | 15 (50,0) | | 21 (70,0) | 9 (30,0) | | 24 (80,0) | 6 (20,0) | |
| Λήψη DMARDs | | | | | | | | | |
| Όχι | 19 (25,3) | 56 (74,7) | 0,971 | 50 (66,7) | 25 (33,3) | 0,596 | 62 (82,7) | 13 (17,3) | 0,531 |
| Ναι | 8 (25,0) | 24 (75,0) | | 23 (71,9) | 9 (28,1) | | 28 (87,5) | 4 (12,5) | |
| Λήψη αντι-TNFα παραγόντων | | | | | | | | | |
| Όχι | 24 (26,1) | 68 (73,9) | 0,756** | 65 (70,7) | 27 (29,3) | 0,233** | 75 (81,5) | 17 (18,5) | 0,122** |
| Ναι | 3 (20) | 12 (80,0) | | 8 (53,3) | 7 (46,7) | | 15 (100,0) | 0 (0,0) | |
| Σύσταση για λήψη προληπτικής αγωγής για ΛΦ | | | | | | | | | |
| Όχι | 17 (38,6) | 27 (61,4) | 0,003 | 32 (72,7) | 12 (27,3) | 0,253 | 35 (79,5) | 9 (20,5) | 0,299 |
| Ναι | 7 (12,7) | 48 (87,3) | | 34 (61,8) | 21 (38,2) | | 48 (87,3) | 7 (12,7) | |
| Θετική TST | | | | | | | | | |
| Όχι | 27 (100,0) | 0 (0,0) | + | 24 (88,9) | 3 (11,1) | 0,008 | 20 (74,1) | 7 (25,9) | 0,128** |
| Ναι | 0 (0,0) | 80 (100,0) | | 49 (61,3) | 31 (38,8) | | 70 (87,5) | 10 (12,5) | |
| Θετικό QFT-GIT | | | | | | | | | |
| Όχι | 24 (32,9) | 49 (67,1) | 0,008 | 73 (100,0) | 0 (0,0) | -+ | 65 (89,0) | 8 (11,0) | 0,041 |
| Ναι | 3 (8,8) | 31 (91,2) | | 0 (0,0) | 34 (100,0) | | 25 (73,5) | 9 (26,5) | |
| BCG | | | | | | | | | |
| Όχι | 9 (33,3) | 18 (66,7) | 0,071 | 15 (55,6) | 12 (44,4) | 0,006 | 24 (88,9) | 3 (11,1) | 0,705** |
| Ναι | 7 (15,2) | 39 (84,8) | | 39 (84,8) | 7 (15,2) | | 42 (91,3) | 4 (8,7) | |

Διάρκεια αγωγής για αυτοάνοσο**στο παρελθόν**

| | | | | | | | | | |
|------------|----------|-----------|---------|-----------|-----------|---------|-----------|----------|---------|
| Δεν πήρε | 7 (15,6) | 38 (84,4) | 0,122** | 29 (64,4) | 16 (35,6) | 0,955** | 38 (84,4) | 7 (15,6) | 0,915** |
| < 12 μήνες | 8 (38,1) | 13 (61,9) | | 14 (66,7) | 7 (33,3) | | 17 (81,0) | 4 (19,0) | |
| > 12 μήνες | 3 (23,1) | 10 (76,9) | | 8 (61,5) | 5 (38,5) | | 11 (84,6) | 2 (15,4) | |

*P-value από χ^2 , **Fisher's exact test, -+ Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής.

Από τη στατιστική ανάλυση βρέθηκε ότι το θετικό αποτέλεσμα της TST συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά με την ηλικία < 49,4 ετών ($p=0,021$) και το αντρικό φύλο ($p=0,029$), ενώ αποτέλεσε και παράγοντα για τη σύσταση λήψης προληπτικής αγωγής για ΛΦ (87,3%, $p=0,03$). Επιπλέον, φάνηκε ότι από τους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με κορτικοστεροειδή στο παρελθόν, το 50% είχε αρνητικό αποτέλεσμα στην TST και το υπόλοιπο 50% θετικό. Αναφορικά με το αντιφυματικό εμβόλιο, παρόλο που το 85% όσων το είχαν κάνει είχαν θετική TST, δεν αποδείχτηκε στατιστικά σημαντικό. Η λήψη βιολογικών παραγόντων και DMARDs καθώς και διάρκεια λήψης αυτών δεν βρέθηκε να έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Το θετικό αποτέλεσμα της εξέτασης QFT-GIT συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά με την ηλικία άνω ηλικία > 49,4 ετών ($p=0,001$) και με το θετικό αποτέλεσμα της TST ($p=0,008$). Σχεδόν το 85% των εμβολιασμένων κατά της φυματίωσης είχαν αρνητικό αποτέλεσμα QFT-GIT ($p=0,006$). Τα φυσιολογικά αποτελέσματα της α/α θώρακος συνδέθηκαν στατιστικά σημαντικά με την ηλικία $\leq 49,4$ ($p=0,024$) ετών και το αρνητικό αποτέλεσμα της QFT-GIT ($p=0,041$).

Πίνακας 26. Αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμιστική ανάλυση για τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με το θετικό αποτέλεσμα της TST, της QFT-GIT και τα ευρήματα στην α/α θώρακος

| | | OR (95% CI) ‡ | P |
|-------------------------------|-------------|----------------------|--------|
| Θετική TST | | | |
| Ηλικία | $\leq 49,4$ | 1,00+ | |
| | $>49,4$ | 0,14 (0,04-0,45) | 0,001 |
| Λήψη κορτικοστεροειδών | Όχι | 1,00 | |
| | Ναι | 0,12 (0,04-0,39) | <0,001 |
| Θετικό QFT-GIT | | | |
| | Όχι | 1,00 | |
| | Ναι | 14,02 (3,0-66,27) | 0,001 |
| Θετικό QFT-GIT | | | |
| Ηλικία | $\leq 49,4$ | 1,00+ | |
| | $>49,4$ | 4,83 (1,31-17,83) | 0,018 |
| Θετική TST | Όχι | 1,00 | |
| | Ναι | 23,39 (2,32- 235,55) | 0,007 |
| BCG | Όχι | 1,00 | |
| | Ναι | 0,19 (0,05-0,70) | 0,013 |
| Ευρήματα στην α/α | | | |
| Ηλικία | $\leq 49,4$ | 1,00 | |
| | $>49,4$ | 3,71 (1,13-12,27) | 0,031 |

‡ Σχετικός Λόγος (odds ratio) (95% Δ.Ε.).*Κατηγορία αναφοράς.

Τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής ανάλυσης κατέδειξαν ότι οι ασθενείς ηλικίας άνω των 49 ετών είχαν 86% μικρότερη πιθανότητα να έχουν θετική TST σε σχέση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 49 ετών. Επιπλέον, οι ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με κορτικοστεροειδή είχαν κατά 89% μικρότερη πιθανότητα να έχουν θετικό αποτέλεσμα στην TST, ενώ οι ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα στην TST είχαν σχεδόν 14 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν θετικό QFT-GIT.

Ακόμα, οι ασθενείς ηλικίας άνω των 49 ετών είχαν 4,83 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν θετικό αποτέλεσμα στην εξέταση QFT-GIT. Οι ασθενείς με θετική εξέταση QFT-GIT είχαν 23,39 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν θετική TST, ενώ οι ασθενείς που είχαν εμβολιαστεί κατά της φυματίωσης είχαν κατά 81% λιγότερες πιθανότητες να έχουν θετικό QFT-GIT, σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν εμβολιαστεί.

Αναφορικά με τους παράγοντες που φαίνεται να δρουν επιβαρυντικά στο μη φυσιολογικό αποτέλεσμα της α/α θώρακος, βρέθηκε να είναι η ηλικία άνω των 49 ετών.

4.4 Συσχετίσεις των ιατρικών εξετάσεων (TST, QFT-GIT, α/α και αξονικής θώρακος) για την ανίχνευση της φυματίωσης

Σύμφωνα με τον επόμενο πίνακα (Πίνακας 27), 28 άτομα ανέπτυξαν φυματίωση, έλαβαν αντιφυματική αγωγή και παρακολούθηθηκαν στο Α.Ι. Η μέση τιμή ηλικίας του δείγματος που νόσησε ήταν 55 ετών περίπου, άντρες, ελληνικής καταγωγής. Από το σύνολο των ασθενών που προσήλθε για έλεγχο ΛΦ (N = 429), 28 εμφάνισαν φυματίωση από τους οποίους 9 είχαν θετική TST στο παρελθόν (p = 0,033), ενώ 19 είχαν θετική TST κατά τη διάγνωση.

Αναφορικά με το είδος του αυτοάνοσου νοσήματος δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη νόσηση από φυματίωση, ενώ, αντίθετα, η θεραπεία για το αυτοάνοσο παρουσιάζει υψηλή σημαντικότητα (p = 0,044), αφού 20 από τους 28 ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία για το αυτοάνοσο και κυρίως TNF-α παράγοντες σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή ή και DMARDs (p < 0,001). Επιπλέον, η συννοσηρότητα έπαιξε στατιστικά σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη φυματίωσης (p = 0,023), αφού οι 19 από τους 28 ασθενείς έπασχαν και από άλλο νόσημα, ενώ, από τους πέντε που είχαν νοσήσει από φυματίωση στο παρελθόν, δύο δήλωσαν ότι είχαν λάβει ανάλογη αντιφυματική αγωγή και τότε.

Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε ανάμεσα στους ασθενείς που έδωσαν κλινικό υλικό (κυρίως πτύελα) (N = 46) για β-Koch, και σε αυτούς που είχαν φυματίωση (N=19, p < 0,001). Επίσης, η καλλιέργεια του κλινικού υλικού ήταν θετική για φυματίωση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με εκείνους που δεν νόσησαν (p = 0,050). Τα ποσοστά φυματίωσης διέφεραν σημαντικά ανάλογα με τη διάρκεια της αγωγής για αυτοάνοσο στο παρελθόν. Συγκεκριμένα, το ποσοστό φυματίωσης ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία για περισσότερους από 12 μήνες, σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν λάβει καθόλου θεραπεία καθώς και με εκείνους που είχαν λάβει αγωγή για λιγότερο από 12 μήνες (p < 0,001).

Πίνακας 27. Συσχετίσεις των δημογραφικών χαρακτηριστικών, του ιατρικού ιστορικού των ατόμων με αυτοάνοσο νόσημα που νόσησαν από φυματίωση

| | Φυματίωση | | P* |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|
| | Όχι (N=429) N (%) | Ναι (N=28) N (%) | |
| Ηλικία , μέση τιμή (SD) | 51,3 (15,4) | 55,4 (14) | 0,169 |
| Φύλο | | | |
| Γυναίκες | 196 (95,1) | 10 (4,9) | |
| Άντρες | 233 (92,8) | 18 (7,2) | 0,307 |
| Εθνικότητα | | | |
| Ελληνική | 397 (93,9) | 26 (6,1) | |
| Άλλη | 32 (94,1) | 2 (5,9) | 0,951 |
| TST στο παρελθόν | | | |
| Όχι | 360 (95,0) | 19 (5,0) | |
| Ναι | 69 (88,5) | 9 (11,5) | 0,033 |
| Θεραπεία για αυτοάνοσο | | | |
| Όχι | 209 (96,3) | 8 (3,7) | |
| Ναι | 220 (91,7) | 20 (8,3) | 0,044 |
| Κλινικό υλικό για β-Koch | | | |
| Όχι | 402 (97,8) | 9 (2,2) | |
| Ναι | 27 (58,7) | 19 (41,3) | <0,001 |
| Άμεσο πτυέλων | | | |
| Αρνητικό | 27 (61,4) | 17 (38,6) | |
| Θετικό | 0 (0,0) | 2 (100,0) | -** |
| Καλλιέργεια πτυέλων | | | |
| Αρνητικό | 23 (65,7) | 12 (34,3) | |
| Θετικό | 0 (0,0) | 4 (100,0) | 0,022 |
| Λήψη κορτικοστεροειδών | | | |
| Όχι | 328 (95,1) | 17 (4,9) | |
| Ναι | 101 (90,2) | 11 (9,8) | 0,066 |

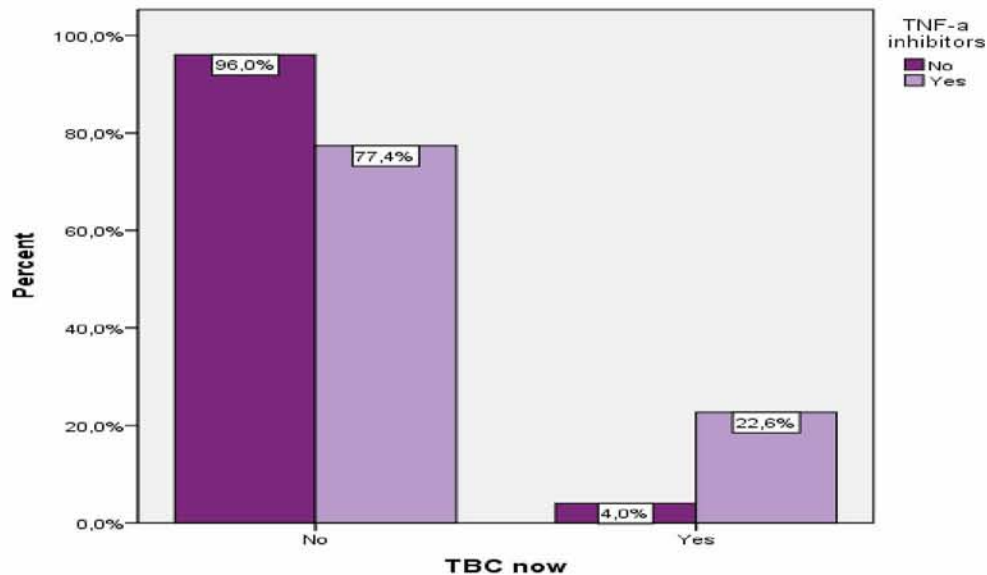
Πίνακας 27 (συνέχεια)

| | Φυματίωση | | P* |
|---|----------------|---------------|--------|
| | Όχι (N=429) | Ναι (N=28) | |
| | N (%) | N (%) | |
| Λήψη DMARDs | | | |
| Όχι | 317 (94,6) | 18 (5,4) | |
| Ναι | 112 (91,8) | 10 (8,2) | 0,269 |
| Λήψη αντι-TNFα παραγόντων | | | |
| Όχι | 388 (96,0) | 16 (4,0) | |
| Ναι | 41 (77,4) | 12 (22,6) | <0,001 |
| Άλλο | | | |
| Όχι | 376 (94,5) | 22 (5,5) | |
| Ναι | 53 (89,8) | 6 (10,2) | 0,172 |
| Συνοσηρότητα | | | |
| Όχι | 236 (96,3) | 9 (3,7) | |
| Ναι | 193 (91,0) | 19 (9,0) | 0,023 |
| Αυτοάνοσο | | | |
| Ρευματοειδής Αρθρίτιδα | 133 (92,4) | 11 (7,6) | |
| Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα | 50 (94,3) | 3 (5,7) | 0,633 |
| Ψωρίαση /Ψωριασική Αρθρίτιδα | 217 (95,2) | 11 (4,8) | 0,266 |
| Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα Εντέρου | 16 (94,1) | 1 (5,9) | 0,795 |
| Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα | 13 (86,7) | 2 (13,3) | 0,450 |
| Αγωγή για ΛΦ στο παρελθόν | | | |
| Όχι | 403 (94,2) | 25 (5,8) | |
| Ναι | 26 (89,7) | 3 (10,3) | 0,335 |
| Αγωγή για φυματίωση στο παρελθόν | | | |
| Όχι | 393 (93,8) | 26 (6,2) | |
| Ναι | 35 (94,6) | 2 (5,4) | 0,846 |
| Διάρκεια αγωγής για αυτοάνοσο στο παρελθόν | | | |
| Δεν έλαβε | 205 (97,2) | 6 (2,8) | <0,001 |
| <12 μήνες | 87 (95,6) | 4 (4,4) | |
| >12 μήνες | 33 (78,6) | 9 (21,4) | |

*P-value από χ^2 . -+ Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής.

Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται το ποσοστό φυματίωσης, ανάλογα με τη λήψη ή όχι αντι-TNF α παραγόντων στο παρελθόν.

Γράφημα 9. Αποτύπωση του ποσοστού νόσησης από φυματίωση στα άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα, ανάλογα με τη λήψη ή όχι TNF-α παραγόντων στο παρελθόν



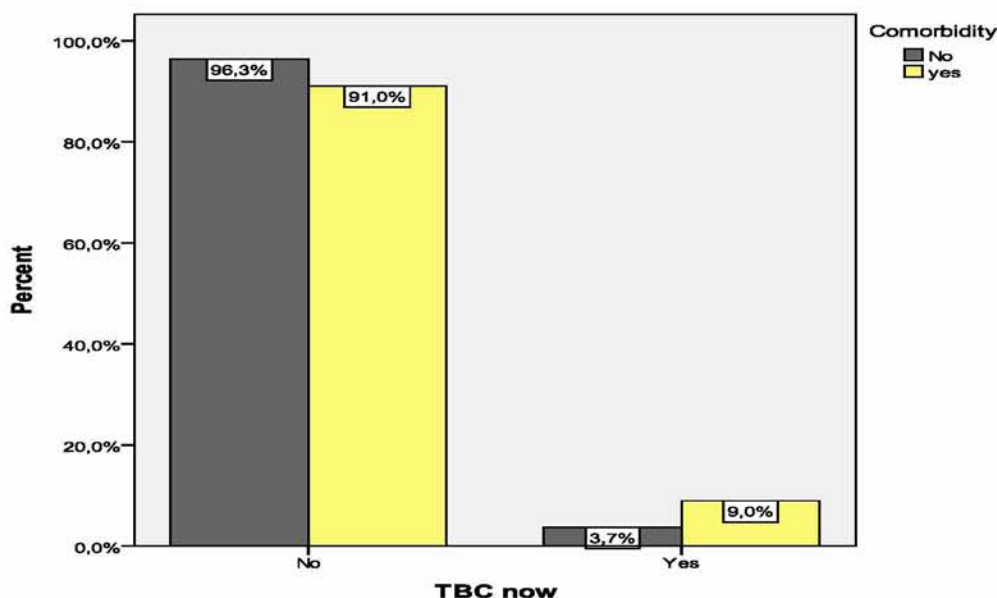
Στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 28) δίνονται τα ποσοστά φυματίωσης ανάλογα με τις αιτίες συν-νοσηρότητας. Τα ποσοστά φυματίωσης ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με καρκίνο (μαστού, προστάτη), υπέρταση και ΧΑΠ.

Πίνακας 28. Συσχέτιση των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα που εκδήλωσαν φυματίωση, ανάλογα με τις αιτίες συν-νοσηρότητας

| | | Φυματίωση | | P Fisher's exact test |
|------------------------------------|-----|-------------|-------------|-----------------------|
| | | Όχι / N (%) | Ναι / N (%) | |
| Άσθμα | Όχι | 421 (93,8) | 28 (6,2) | 1,000 |
| | Ναι | 8 (100,0) | 0 (0,0) | |
| Ψυχικές διαταραχές | Όχι | 407 (94,2) | 25 (5,8) | 0,191 |
| | Ναι | 22 (88,0) | 3 (12,0) | |
| Φυματίωση | Όχι | 382 (94,3) | 23 (5,7) | 0,350 |
| | Ναι | 47 (90,4) | 5 (9,6) | |
| Καρκίνος (μαστού, προστάτη) | Όχι | 421 (94,6) | 24 (5,4) | 0,004 |
| | Ναι | 8 (66,7) | 4 (33,3) | |
| Υπέρταση | Όχι | 381 (95,5) | 18 (4,5) | 0,001 |
| | Ναι | 48 (82,8) | 10 (17,2) | |
| Καρδιολογικά νοσήματα | Όχι | 393 (94,2) | 24 (5,8) | 0,293 |
| | Ναι | 36 (90,0) | 4 (10,0) | |
| Δυσλιπιδαιμία | Όχι | 405 (94,2) | 25 (5,8) | 0,224 |
| | Ναι | 24 (88,9) | 3 (11,1) | |
| Διαβήτης | Όχι | 407 (94,4) | 24 (5,6) | 0,066 |
| | Ναι | 22 (84,6) | 4 (15,4) | |
| Νοσήματα θυρεοειδούς | Όχι | 399 (93,9) | 26 (6,1) | 1,000 |
| | Ναι | 30 (93,8) | 2 (6,3) | |
| Ηπατίτιδα (B&C) | Όχι | 418 (93,7) | 28 (6,3) | 1,000 |
| | Ναι | 11 (100,0) | 0 (0,0) | |
| Αλλεργίες | Όχι | 426 (93,8) | 28 (6,2) | 1,000 |
| | Ναι | 3 (100,0) | 0 (0,0) | |
| Οστεοπόρωση, οστεοπενία | Όχι | 412 (94,1) | 26 (5,9) | 0,327 |
| | Ναι | 17 (89,5) | 2 (10,5) | |
| Νοσήματα γαστρεντερικού | Όχι | 418 (94,1) | 26 (5,9) | 0,186 |
| | Ναι | 11 (84,6) | 2 (15,4) | |
| Πνευμονία, βρογχίτιδα | Όχι | 413 (93,7) | 28 (6,3) | 0,613 |
| | Ναι | 16 (100,0) | 0 (0,0) | |
| Κληρονομικά νοσήματα | Όχι | 421 (94,2) | 26 (5,8) | 0,120 |
| | Ναι | 8 (80,0) | 2 (20,0) | |
| ΧΑΠ | Όχι | 425 (94,2) | 26 (5,8) | 0,047 |
| | Ναι | 4 (66,7) | 2 (33,3) | |
| Άλλα | Όχι | 415 (93,9) | 27 (6,1) | 1,000 |
| | Ναι | 14 (93,3) | 1 (6,7) | |

Στο Γράφημα 10 δίνεται το ποσοστό φυματίωσης, ανάλογα με την ύπαρξη συνοδών νοσημάτων (συν-νοσηρότητα).

Γράφημα 10. Αποτύπωση του ποσοστού νόσησης από φυματίωση των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα, ανάλογα με την συν-νοσηρότητα.



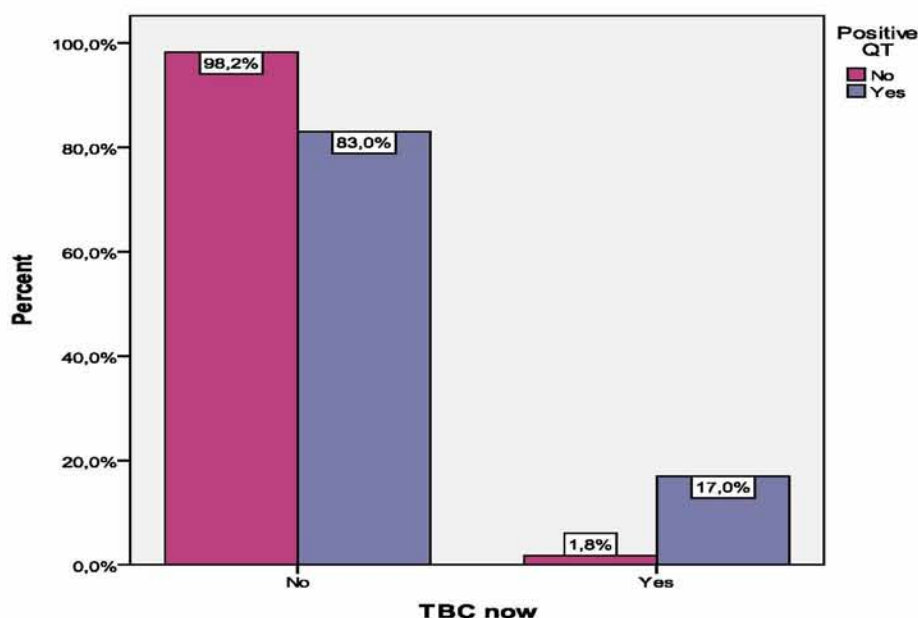
Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 29) καταγράφονται τα ποσοστά των ατόμων με αυτοάνοσο νόσημα που εκδήλωσαν φυματίωση ανάλογα με τα αποτελέσματα της TST, της QFT-GIT, της ακτινογραφίας και της αξονικής θώρακος. Φαίνεται ότι τα ποσοστά φυματίωσης ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με θετική QFT-GIT ($p < 0,001$) και σε αυτούς με ευρήματα στην ακτινογραφία ($p < 0,001$) και στην αξονική θώρακος ($p = 0,001$).

Πίνακας 29. Συσχέτιση των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα που εκδήλωσαν φυματίωση ανάλογα με τα αποτελέσματα των TST, QFT-GIT, ακτινογραφίας και αξονικής θώρακος

| | | Φυματίωση | | P Pearson's χ^2 test |
|-------------------------------|-----|--------------|--------------|---------------------------|
| | | Όχι N (%) | Ναι N (%) | |
| Θετική TST | Όχι | 111 (95,7) | 5 (4,3) | 0,448 |
| | Ναι | 286 (93,8) | 19 (6,2) | |
| Θετικό QFT-GIT | Όχι | 110 (98,2) | 2 (1,8) | < 0,001 |
| | Ναι | 44 (83,0) | 9 (17,0) | |
| Ευρήματα στην α/α θώρακος | Όχι | 200 (97,1) | 6 (2,9) | < 0,001 |
| | Ναι | 46 (70,8) | 19 (29,2) | |
| Ευρήματα στην αξονική θώρακος | Όχι | 44 (97,8) | 1 (2,2) | 0,001 |
| | Ναι | 74 (76,3) | 23 (23,7) | |

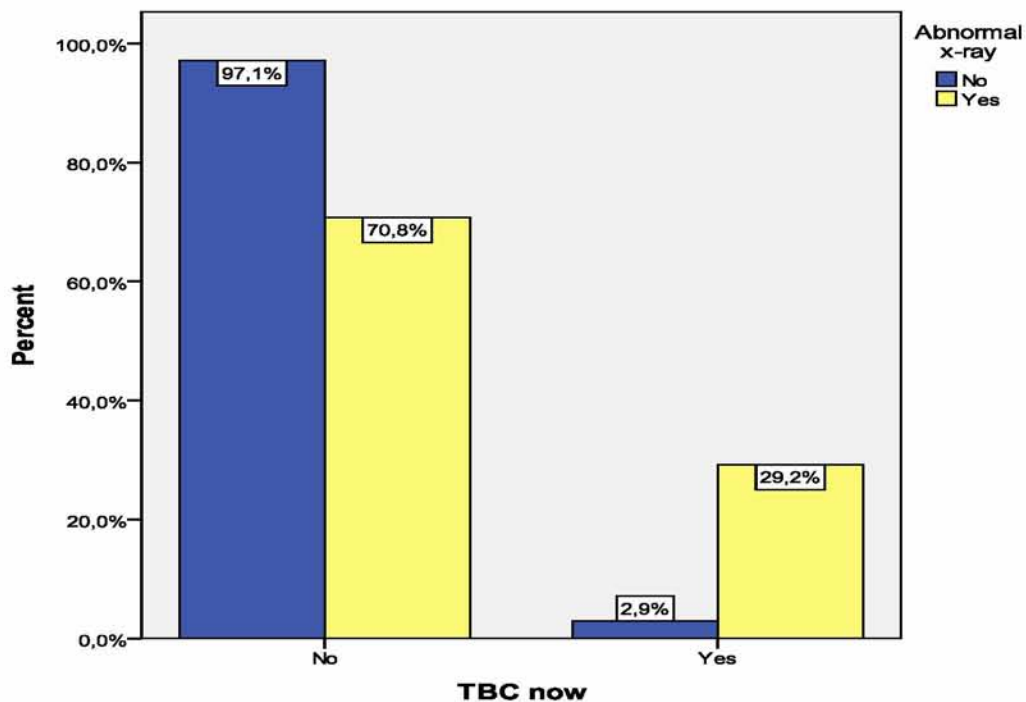
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται το ποσοστό των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα που εκδήλωσαν φυματίωση, ανάλογα με το αποτέλεσμα της εξέτασης QFT-GIT.

Γράφημα 11. Αποτύπωση του ποσοστού των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα που εκδήλωσαν φυματίωση, ανάλογα με το αποτέλεσμα της εξέτασης QFT-GIT



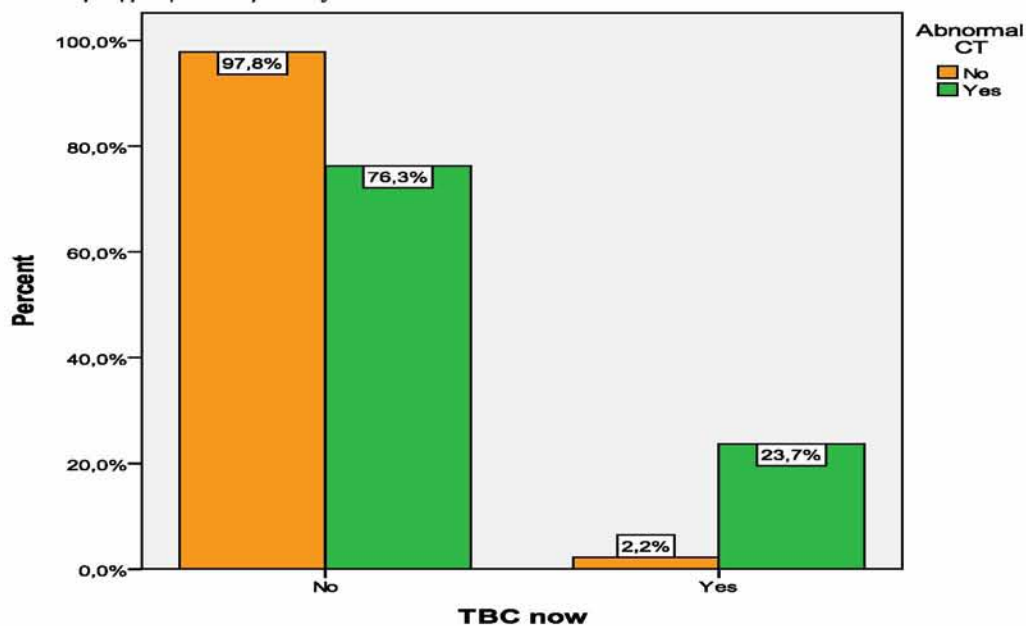
Στο επόμενο γράφημα δίνεται το ποσοστό νόσησης από φυματίωση, ανάλογα με το αποτέλεσμα της ακτινογραφίας θώρακος.

Γράφημα 12. Αποτύπωση του ποσοστού των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα που εκδήλωσαν φυματίωση, ανάλογα με τα ευρήματα στην α/ θώρακος



Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται το ποσοστό φυματίωσης, ανάλογα με το αποτέλεσμα της αξονικής θώρακος.

Γράφημα 12. Αποτύπωση του ποσοστού των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα που εκδήλωσαν φυματίωση, ανάλογα με τα αποτελέσματα στην αξονική τομογραφία θώρακος



Ο επόμενος πίνακας (Πίνακας 30) περιγράφει τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με τη φυματίωση. Όπως προκύπτει, οι ασθενείς που έλαβαν αντι-TNF α παράγοντες σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή ή και DMARDs είχαν 8,84 φορές περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν από φυματίωση, έναντι εκείνων που δεν έλαβαν ($p < 0,001$), ενώ όσοι νοσούσαν και από άλλο νόσημα είχαν 3,41 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν φυματίωση, έναντι εκείνων που ήταν υγιείς ($p = 0,006$).

Πίνακας 30. Πολλαπλή λογαριθμιστική ανάλυση για τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με την ενεργό φυματίωση

| | OR (95% CI) ‡ | P |
|------------------------------|-------------------|---------|
| Αντι-TNF α παράγοντες | | |
| Όχι | 1,00* | |
| Ναι | 8,84 (3,75-20,86) | < 0,001 |
| Συν-νοσηρότητα | | |
| Όχι | 1,00* | |
| Ναι | 3,41 (1,43-8,13) | 0,006 |

‡ Σχετικός Λόγος (odds ratio) (95% Δ.Ε.). *Κατηγορία αναφοράς.

5. Συζήτηση

Η φυματίωση συνεχίζει να αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, όχι μόνο στις αναπτυσσόμενες χώρες με υψηλή ενδημικότητα αλλά και στις αναπτυγμένες, με μικρή ή ενδιάμεση ενδημικότητα της νόσου. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, το 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού έχει προσβληθεί από το *MΦ*.³⁸³ Οι περισσότεροι άνθρωποι που μολύνονται από το *MΦ* παραμένουν ασυμπτωματικοί, σε μια κατάσταση που ονομάζεται ΛΦ, χωρίς να εκδηλώνουν νόσο ή να μεταδίδουν το *MΦ*, αλλά αποτελούν τη μεγαλύτερη δεξαμενή για την ανάπτυξη φυματίωσης. Στα άτομα με διαγνωσμένη ΛΦ ο διαχρονικός κίνδυνος αναζωπύρωσης της νόσου είναι 5-10% και κατά πλειοψηφία εμφανίζεται τα πρώτα δύο έως πέντε χρόνια από την αρχική μόλυνση. Οι παράγοντες που επιδρούν στην ανάπτυξη της νόσου είναι πολλοί. Ωστόσο ο σημαντικότερος αφορά στην ανοσολογική κατάσταση του ατόμου (HIV λοίμωξη, υποψήφιοι για μεταμόσχευση οργάνων, η λήψη TNF-α παραγόντων).³⁰²

Λόγω έλλειψης ενός ιδανικού προτύπου για τη διάγνωση της ΛΦ στους ασθενείς με φλεγμονώδη αυτοάνοσα νοσήματα (ΡΑ, ΑΣ, Ψ, ΨΑ, ΝΚ και ΕΚ) που πρόκειται να λάβουν TNF-α παράγοντες, η τρέχουσα κλινική διαχείριση απαιτεί τη λήψη ιατρικού ιστορικού αναφορικά με: α) προηγούμενη νόσηση από ΤΒ, β) στενή επαφή με μεταδοτική ΤΒ πνευμόνων, γ) αποκλεισμό νόσου με τη διενέργεια ΤST ή και QFT-GIT (IGRAs), ακτινογραφία θώρακος και μικροβιολογικό έλεγχο για το *MΦ*, όπου απαιτείται.³⁸⁴

Για περισσότερα από εκατό χρόνια, η ΤST αποτελούσε τη μοναδική μέθοδο ανίχνευσης της ΛΦ. Η ΤST βασίζεται στην αντίδραση καθυστερημένης υπερευαισθησίας στην καθαρή φυματίνη (PPD), όταν αυτή χορηγείται ενδοδερμικά. Αποτελείται από ένα μείγμα 200 περίπου πρωτεϊνών του *MΦ*, που είναι κοινές με αυτές του *mycobacterium TB* complex, του εμβολίου BCG και των ειδών *MOTT*.³⁸⁵

Στην παρούσα μελέτη, η πλειονότητα των προσερχόμενων ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα υποβλήθηκε στην ΤST (94,5%), η οποία αξιολογήθηκε θετική στο 72% αυτών. Η διαφορά στα ποσοστά εμφάνισης ΛΦ μεταξύ των δύο φύλων (με περισσότερους άντρες ασθενείς) είναι ένα εύρημα που επιβεβαιώθηκε και στην ανάλυση του επιμέρους δείγματος (των N=107) και βρίσκεται σε συμφωνία με τα συμπεράσματα και άλλων μελετών.^{386,387}

Έχει αποδειχθεί ότι η TST εμφανίζει μειονεκτήματα τεχνικής φύσεως, που αφορούν την κακή τεχνική, την υποκειμενικότητα της αξιολόγησης του αποτελέσματος όταν αυτή γίνεται από μη κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό και την ανάγκη δύο επισκέψεων για την ολοκλήρωση της εξέτασης. Σημαντικότερα μειονεκτήματα αποτελούν αφενός τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, που προέρχονται από τη διασταυρούμενη αντίδραση με τα κοινά στελέχη του εμβολίου BCG και από τη λοίμωξη με τα ΜΦ του περιβάλλοντος, αφετέρου τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, που προέρχονται λόγω της δερματικής ανεργίας των ανοσοκατεσταλμένων ατόμων.²⁷⁸

Το εμβόλιο των Calmette-Guérin (BCG) χορηγείται παγκοσμίως για περισσότερο από 80 χρόνια. Εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στη Γαλλία το 1921 και είναι ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα εμβόλια, αποτελώντας μέρος του εθνικού προγράμματος ανοσοποίησης στην παιδική ηλικία σε πολλές χώρες, ανάμεσά τους και η Ελλάδα. Έχει τεκμηριωμένη προστατευτική δράση κατά της φυματιώδους μηνιγγίτιδας και της διασποράς της φυματίωσης στα παιδιά, αλλά δεν προστατεύει από την πρωτογενή μόλυνση και την ενεργοποίηση της ΛΦ σε φυματίωση.³⁸⁸

Ο ΠΟΥ συστήνει τον εμβολιασμό όλων των βρεφών στις περιοχές όπου η επίπτωση της φυματίωσης είναι υψηλή, καθώς και στις περιοχές με υψηλή ενδημικότητα της HIV λοίμωξης. Στις περιοχές με χαμηλή επίπτωση της φυματίωσης συστήνεται ο επιλεκτικός εμβολιασμός των νεογνών και βρεφών που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, καθώς και σε μεγαλύτερα παιδιά με αρνητική δερμοαντίδραση (TST).³⁸⁹

Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε μεγάλο ποσοστό θετικών αποτελεσμάτων της TST ανάμεσα στους εμβολιασμένους με BCG, γεγονός αναμενόμενο, αφού είναι γνωστή η διασταυρούμενη αντίδραση ανάμεσα στα αντιγόνα της δοκιμασίας της TST και του εμβολίου BCG. Όταν το αποτέλεσμα της TST διαιρέθηκε στις κατηγορίες αρνητικό ≤ 5 mm, θετικό 6-10 mm, 11-15 mm, > 15 mm, διαπιστώθηκε ότι το 58% των ασθενών που δεν είχαν εμβολιαστεί είχαν αρνητική TST, ενώ πάνω από τους μισούς των εμβολιασμένων είχαν αποτέλεσμα 6-10 mm (67,3%). Τα θετικά αυτά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται:

- (α) στο πρόγραμμα εμβολιασμού της χώρας, μας σύμφωνα με το οποίο το εμβόλιο BCG εφαρμόστηκε από το 1925 με τη συμμετοχή του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού και θεωρούνταν υποχρεωτικό σύμφωνα με νόμο του 1960³²⁸ και
- (β) στην καθυστερημένη ηλικία εμβολιασμού.

Ειδικότερα, το πρόγραμμα αντιφυματικού εμβολιασμού εφαρμοζόταν στη σχολική ηλικία (6-12 ετών) έως τον Μάιο του 2016, οπότε και τροποποιήθηκε σύμφωνα με τις συστάσεις του ΠΟΥ, με απόφαση του Υπουργείου Υγείας (Δ/ση Δημόσιας Υγείας).²⁹⁰ Ο Farhat και συν.,³⁹⁰ σε μελέτη ανασκόπησης, συμπέραναν ότι τα παιδιά που εμβολιάστηκαν με BCG στη μεταγενέστερη παιδική ηλικία εμφανίζουν μεγαλύτερα θετικά αποτελέσματα στην TST, σε σχέση με αυτά που εμβολιάστηκαν κατά τη βρεφική ηλικία. Επιπλέον, σε αναδρομική μελέτη και μετα-ανάλυση που έγινε για να εκτιμηθεί η προστασία και η διάρκεια που παρέχεται από τον εμβολιασμό, καθώς και για να διερευνηθεί η διακύμανση της προστασίας από τη στιγμή του εμβολιασμού έως την εξασθένηση του, διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η προστασία του εμβολίου μειώνεται με τον χρόνο και μπορεί να διαρκέσει έως και 10 χρόνια. Τα δεδομένα σχετικά με την προστασία πέραν των 15 χρόνων είναι περιορισμένα,³⁹¹ ωστόσο ένας μικρός αριθμός μελετών υποστηρίζουν ότι το εμβόλιο BCG μπορεί να προστατεύει και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.^{392,393} Επίσης, σε διαχρονική μελέτη παρακολούθησης για 60 χρόνια που πραγματοποιήθηκε στη Βόρεια Αμερική, βρέθηκε ότι η προστατευτική επίδραση του εμβολίου BCG κράτησε για πάνω από 50 χρόνια. Η παρατήρηση αυτή, κατά τους συγγραφείς, οφείλεται στην πιθανή επίδραση περιβαλλοντικών ρυθμιστών, όπως συν-μολύνσεις, συν-νοσηρότητα, διατροφή, γενετική, έκθεση στη φυματίωση.³⁹⁴

Σε μελέτη των Schluger και συν.³⁹⁵ υποστηρίχθηκε ότι τα άτομα που εμβολιάστηκαν κατά τη βρεφική ηλικία και δεν εκτέθηκαν ποτέ στο *MΦ* θα έπρεπε στην ενήλικη ζωή τους να έχουν αρνητικό αποτέλεσμα στην TST. Αυτή η παραδοχή δεν μπορεί να ισχύσει για τον πληθυσμό της δικής μας μελέτης, λαμβάνοντας υπόψη ότι πρόκειται για πληθυσμό με μεγάλη έκθεση στο *MΦ*, αφού κατά την περίοδο 1980-1990 οι νέες περιπτώσεις φυματίωσης / έτος (με ένδειξη τη θετική mantoux) κυμαίνονταν από 1.900-900 άτομα περίπου, δηλαδή κατά προσέγγιση 10 περιπτώσεις / 100,000.³⁹⁶ Επίσης, σύμφωνα με την μελέτη των Bouros et al.³⁹⁷ το 1965 η επίπτωση (ανά 100.000) της φυματίωσης (πνευμονική και υπεζωκοτική) ήταν στον στρατό 60, στο ναυτικό 50 και στην αεροπορία 30 σημειώνοντας βαθμιαία αύξηση από το 1965 έως το 1980, η οποία μειώθηκε, δεδομένου ότι ο εμβολιασμός με BCG έγινε υποχρεωτικός το 1980. Οι αντίστοιχες τιμές το 1993 ήταν 18 στον στρατό, 25 στο ναυτικό, και 15 στην αεροπορία. Τα στοιχεία αυτά ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με αυτά που αναφέρθηκαν για τον γενικό πληθυσμό, ωστόσο πιθανών να

αιτιολογούν τον αυξημένο αριθμό θετικής TST ανάμεσα σε όσους δεν είχαν κάνει το εμβόλιο.

Παρά την πληθώρα των άρθρων^{395,398,399} αναφορικά με τη σχέση των θετικών αποτελεσμάτων της TST με το BCG, θα αναμενόταν ότι, με την πάροδο των ετών, η αντίδραση της TST έπρεπε να εξασθενεί. Στη μελέτη των Tissot και συν.,⁴⁰⁰ οι οποίοι επιδίωξαν να καθορίσουν ένα όριο στη σκληρία της TST, πέραν του οποίου η επιρροή του εμβολιασμού δεν θα επηρέαζε τη διάγνωση της πιθανής ΛΦ σε έναν πληθυσμό εργαζομένων στον τομέα της υγείας με υψηλό ποσοστό εμβολιασμού και χαμηλή συχνότητα εμφάνισης της φυματώσης, παρατηρήθηκε ότι στους εργαζόμενους ηλικίας > 40 ετών ο εμβολιασμός επηρεάζει θετικά το αποτέλεσμα της TST, με σκληρία 10 mm.

Στην παρούσα μελέτη, το θετικό αποτέλεσμα της TST σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με το θετικό αποτέλεσμα της εξέτασης QFT-GIT και τη σύσταση για έναρξη χημειοπροφύλαξης για ΛΦ, εύρημα που παρέμεινε σταθερό και στην στατιστική ανάλυση του επιμέρους δείγματος (N = 107) που υποβλήθηκε και στις τρεις διαγνωστικές εξετάσεις. Επιπλέον, το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώθηκε στην πολλαπλή λογαριθμιστική ανάλυση, παρά το γεγονός ότι λίγο πάνω από τους μισούς ασθενείς με θετική TST είχε αρνητικό QFT-GIT. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να οφείλονται στη μειωμένη ευαισθησία της TST σε εμβολιασμένους με το αντιφυματικό εμβόλιο, σε άτομα που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, καθώς και σε εκείνους που πάσχουν από φλεγμονώδη αυτοάνοσα νοσήματα, όπως συμβαίνει με τον πληθυσμό της δικής μας μελέτης.^{280,401} Ειδικότερα, όταν τα αποτελέσματα της TST ομαδοποιήθηκαν στις κατηγορίες αρνητικό ≤ 5 mm, 6-10 mm, 11-15 mm και > 15 mm, παρατηρήθηκε ότι υπήρξαν αρνητικά αποτελέσματα της QFT-GIT ανάμεσα σε όλες τις κατηγορίες της θετικής TST. Στις ίδιες ομάδες με θετική TST, ο αριθμός των εμβολιασμένων με BCG ήταν επίσης υψηλός. Στο άρθρο ανασκόπησης και μεταανάλυσης των Diel και συν.,⁴⁰² οι οποίοι μελέτησαν την ακρίβεια των IGRAs (QFT-GIT και T-SPOT.TB) έναντι της TST για τη διάγνωση της ΛΦ, συμπέραναν ότι το θετικό αποτέλεσμα της TST σχετίστηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τον BCG εμβολιασμό, ανεξαρτήτως της επιδημιολογικής κατάστασης της χώρας. Ο μικρός αριθμός TST(-) αποτελεσμάτων που παρατηρήθηκαν ανάμεσα στα QFT-GIT(+), επιβεβαιώνεται με τη μέχρι τώρα βιβλιογραφική εμπειρία αναφορικά με την υπεροχή των IGRAs στα άτομα με

φλεγμονώδη αυτοάνοσα νοσήματα.³⁸⁵ Επιπλέον, οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς είναι συχνά ανεργικοί, και τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών υποστηρίζουν ότι ο ρυθμός των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της TST μπορεί κατά προσέγγιση να φτάσει το 40% στους ασθενείς με PA.^{83,403} Για τον λόγο αυτό χρειάζεται να αναπτυχθούν πιο αξιόπιστες μέθοδοι διαλογής, που θα απευθύνονται ειδικά σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι αδυναμίες που προκύπτουν από την TST, τα τελευταία χρόνια έχουν εφαρμοστεί νέες *in vitro* μέθοδοι για την ανίχνευση της ΛΦ και της φυματίωσης, που ονομάζονται *δοκιμασίες απελευθέρωσης γ-ιντερφερόνης* (IGRAs). Στο εμπόριο διατίθενται μέχρι σήμερα δύο μέθοδοι: η QuantiFERON-TB Gold assay (Μέτρηση IFN-γ στο αίμα, QFT-GIT) και η T-SPOT TB (Μέτρηση T-λεμφοκυττάρων που παράγουν IFN-γ). Η εξέταση QFT-GIT, που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας, περιέχει την πρωτεΐνη CFP-10, εκτός από τα δύο αντιγόνα ESAT-6 και TB7.7. Τα στοιχεία αυτά παίζουν ισχυρό ρόλο στα Th1 κύτταρα των T-λεμφοκυττάρων κατά τη μόλυνση με το *MΦ*, αλλά δεν υπάρχουν στα στελέχη του BCG και των περισσότερων περιβαλλοντικών *MΦ* (εκτός από τα *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*, *M. flavescens* και *M. gastrii*).⁴⁰⁴

Η μεγαλύτερη ηλικία (> 52 ετών) σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με το θετικό αποτέλεσμα της QFT-GIT και είναι σε συμφωνία με τη μελέτη των García-Gasalla και συν.,⁴⁰⁵ ενισχύοντας την ευαισθησία της μεθόδου στις μεγαλύτερες ηλικίες. Επιπλέον, η ηλικία άνω των 52 ετών, μαζί με το θετικό αποτέλεσμα της TST και τη σύσταση για λήψη χημειοπροφύλαξης για ΛΦ, επικράτησαν στην πολλαπλή λογαριθμιστική ανάλυση, γεγονός που μπορεί να δείχνει την υπεροχή της μεθόδου QFT-GIT έναντι της TST ειδικότερα στις μεγαλύτερες ηλικίες, ανεξάρτητα με το επιδημιολογικό status της χώρας αναφορικά με τη φυματίωση.⁴⁰²

Μεταξύ των ασθενών που είχαν θετικό αποτέλεσμα στην QFT-GIT, το 39,5% ήταν θετικοί και στην TST, ενώ μόνο το 9,1% είχαν αρνητική TST. Συνολικά σε 73 περιπτώσεις, τέσσερις με TST (-) / QFT-GIT (+) και 69 με TST (+) / QFT-GIT (-), τα αποτελέσματα ήταν σε ασυμφωνία υποδηλώνοντας πιθανά ψευδώς αρνητικά ή ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Αναφορικά με τα τέσσερα TST (-) / QFT-GIT (+) αποτελέσματα, τρεις ασθενείς με PA και ένας με ΣπΑ και μέση ηλικία 75 ετών, έπασχαν και από άλλα προβλήματα υγείας. Επιπλέον δύο ασθενείς είχαν μη φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα και τρεις είχαν λάβει θεραπεία για το αυτοάνοσο

(κορτικοστεροειδή και / ή DMARDs και TNF-α) στο παρελθόν για τουλάχιστον 6 μήνες. Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να οφείλονται στην αναστολή των ανοσολογικών κυττάρων που σχετίζονται με το επίπεδο ανοσοκαταστολής των ασθενών αυτών ενισχύοντας το προβάδισμα των IGRAs έναντι της TST στα άτομα με συν-νοσηρότητα ή ανοσοκαταστολή.^{406,407,408,409,410} Για την ασυμφωνία που παρατηρήθηκε σε 69 TST (+) / QFT-GIT (-) αποτελέσματα, τα πιθανά θετικά αποτελέσματα της TST εξηγούνται από την νεότερη ηλικία των 69 ασθενών (μέση ηλικία 42 ετών) και τη διασταυρούμενη αντίδραση με τα στελέχη του εμβολίου BCG (n= 44),³⁹⁰ σε μια χώρα με υψηλό ποσοστό μόλυνσης στο παρελθόν.

Να σημειωθεί ότι τα ποσοστά των θετικών QFT-GIT αποτελεσμάτων ανάμεσα στα θετικά και αρνητικά αποτελέσματα της TST, παρέμειναν στατιστικά σημαντικά και δεν διέφεραν πολύ στην ανάλυση του επιμέρους δείγματος των 107 ασθενών που έκαναν και τις τρεις διαγνωστικές εξετάσεις (38,8% και 11,1% αντίστοιχα).

Ο βαθμός συμφωνίας των δύο μεθόδων (QFT-GIT και TST) στους εμβολιασμένους με BCG ήταν μικρός, μιας και ανάμεσα σε όσους είχαν εμβολιαστεί και είχαν θετική TST, η εξέταση QFT-GIT ήταν αρνητική (44 ασθενείς). Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με τα συμπεράσματα άλλων μελετών που υποστηρίζουν ότι η ασυμφωνία ανάμεσα στις δύο μεθόδους οφείλεται στην επιρροή του εμβολίου BCG, καθώς και στην επίπτωση της φυματίωσης μιας χώρας, δίνοντας ένα προβάδισμα στο QFT-GIT έναντι της TST στα άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα σε περιοχές με ενδιάμεση ή χαμηλή επίπτωση στη φυματίωση.^{411,412,413} Σε μελέτη από την Ιταλία βρέθηκε να υπάρχει υψηλότερη συμφωνία ανάμεσα στις δύο μεθόδους, η οποία, κατά τους συγγραφείς, οφείλεται στον μικρό αριθμό εμβολιασμένων, καθώς και στη χαμηλή ενδημικότητα της φυματίωσης στη χώρα.⁴¹⁴ Επιπλέον ο βαθμός συμφωνίας για τη λήψη κορτικοστεροειδών ήταν μέτριος ανάμεσα στις δύο μεθόδους και συμφωνεί με τη μελέτη των B elard ⁴¹⁵ και συν. που υποστήριξαν ότι η από του στόματος λήψη κορτικοστεροειδών επηρεάζει το αποτέλεσμα και των δύο screening.

Τα αυτοάνοσα νοσήματα προκαλούν σημαντική νοσηρότητα, έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ατόμων, αυξάνουν τη ζήτηση και χρήση των υγειονομικών υπηρεσιών, προκαλούν αυξημένο οικονομικό κόστος και συνδέονται με μεγαλύτερη θνησιμότητα έναντι των ατόμων που δεν πάσχουν από τέτοια νοσήματα. Τα συνοδά νοσήματα μπορεί να προϋπάρχουν ή να έπονται του αυτοάνοσου νοσήματος. Μπορεί να σχετίζονται με το ίδιο το νόσημα ή να είναι

συνέπεια της εφαρμοζόμενης θεραπείας. Συνοσηρότητα όπως η υπέρταση και ο διαβήτης, συνδέθηκαν στατιστικά σημαντικά με το θετικό αποτέλεσμα της QFT-GIT, ενώ τα παραπάνω νοσήματα, η δυσλιπιδαιμία, τα καρδιαγγειακά, η ΧΑΠ, οι ψυχικές διαταραχές και κυρίως η κατάθλιψη δεν σχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με το αποτέλεσμα της TST και της *a/a*.^{416,417}

Η *a/a* θώρακος αποτελεί σημαντικό συμπληρωματικό στοιχείο στη διάγνωση της ΛΦ και της φυματίωσης, μαζί με την TST ή την QFT-GIT και τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, προκειμένου να εκτιμηθεί σωστά η κατάσταση του ασθενούς. Στην παρούσα μελέτη η *a/a* θώρακος ζητήθηκε σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς, από τους οποίους κάποιοι (N = 65) παρουσίασαν στοιχεία συμβατά με παλαιά φυματίωση, όπως ινώδεις αλλοιώσεις, ασβεστώσεις και αποτιτανώσεις.

Σε άτομα με ΛΦ, η ακτινογραφία θώρακος είναι συνήθως φυσιολογική, με θετική TST ή θετικό IGRA. Προηγούμενη, επουλωθείσα φυματίωση μπορεί να εμφανίσει ακτινογραφικά ευρήματα που συνήθως διαφέρουν από εκείνα που συνδέονται με την ενεργό φυματίωση. Πυκνά πνευμονικά οζίδια, με ή χωρίς ορατή αποτιάνωση, μπορεί να εμφανίζονται στην πυλαία περιοχή ή στους άνω λοβούς. Μικρότερα οζίδια, με ή χωρίς ινωτικές ουλές, συχνά εμφανίζονται στους άνω λοβούς, είναι οριοθετημένα και συχνά συνοδεύονται από απώλεια του όγκου του άνω λοβού. Οι βρογχεκτασίες των άνω λοβών είναι ένα μη ειδικό εύρημα που εμφανίζεται μερικές φορές από προηγούμενη πνευμονική φυματίωση. Οι ουλές στον υπεζωκότα μπορεί να οφείλονται σε προηγηθείσα λοίμωξη TB, αλλά μπορεί να έχουν προκληθεί και από τραύμα ή άλλες λοιμώξεις. Οι οζώδεις και ινώδεις αλλοιώσεις ενδέχεται να περιέχουν βακίλους *MΦ* που πολλαπλασιάζονται αργά και υπάρχει η πιθανότητα να εξελιχθούν σε νόσο. Αντίθετα, οι ασβεστοποιημένες οζώδεις βλάβες (ασβεστοποιημένα κοκκιώματα) και η πάχυνση του υπεζωκότα θέτουν χαμηλότερο κίνδυνο για μελλοντική εξέλιξη σε ενεργό φυματίωση.

Τα άτομα που έχουν βλάβες συμβατές με παλαιά φυματίωση σε μια ακτινογραφία θώρακος, παράλληλα με θετική αντίδραση TST ή θετικό αποτέλεσμα IGRAs, πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι υψηλής προτεραιότητας για τη θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης, καθώς υπάρχει μεγάλη πιθανότητα η κατάσταση αυτή να εξελιχθεί σε νόσο.⁴¹⁸ Αν και δεν υπάρχουν πληροφορίες για την υπεροχή των IGRAs στις ινώδεις αλλοιώσεις έναντι της TST, θα μπορούσαμε να δεχθούμε ότι οι IGRAs είναι

περισσότερο ευαίσθητες, αφού δεν επηρεάζονται από την μεγάλη ηλικία, τον εμβολιασμό BCG και την ανοσοκαταστολή του οργανισμού. Οι Solsona Peiró και συν.,⁴¹⁹ σε άρθρο ανασκόπησης, διερεύνησαν εάν τα στοιχεία που είναι συμβατά με παλαιά επουλωθείσα φυματίωση στην α/α θώρακος, σε συνδυασμό με το θετικό αποτέλεσμα της TST (> 5 mm) μπορούσαν να αποτελέσουν τεκμηριωμένη βάση για σύσταση θεραπείας της ΛΦ, με σκοπό τον περιορισμό της αναζωπύρωσης της νόσου. Συμπέραναν ότι η θετική TST ή οι IGRAs δεν είναι 100% ευαίσθητες μέθοδοι και σε κάθε περίπτωση πρέπει να αποκλείεται η ενεργός νόσος με συμπληρωματικό έλεγχο με εργαστηριακές εξετάσεις για β-Koch και αποκλεισμό νοσημάτων με παρόμοια ακτινολογική εικόνα. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμφωνούν με το παραπάνω άρθρο ανασκόπησης, διότι τόσο το θετικό αποτέλεσμα της TST όσο και της QFT-GIT συνηγορούν στην ύπαρξη ΛΦ, αλλά δεν σχετίζονται με τις αλλοιώσεις στην α/α θώρακος, αφού μεγάλος αριθμός ατόμων με θετικές και τις δύο εξετάσεις είχαν α/α θώρακος φυσιολογική. Ωστόσο, οι ασθενείς που δήλωσαν ότι νόσησαν από φυματίωση στο παρελθόν παρουσίασαν παθολογικά ευρήματα στην α/α θώρακος σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p < 0,001$), ενώ η ύπαρξη ευρημάτων στην α/α θώρακος δεν αποτέλεσε το μοναδικό κριτήριο για σύσταση λήψης προληπτικής αγωγής για ΛΦ.

Επειδή δεν είναι εφικτό από την α/α θώρακος να διαπιστωθεί η δραστηριότητα των αλλοιώσεων στο πνευμονικό πεδίο, όταν υπάρχουν ενδείξεις ΛΦ (ιατρικό ιστορικό, θετική TST ή QFT-GIT και ευρήματα στην α/α θώρακος), τα άτομα υποβάλλονται σε θεραπεία για ΛΦ, αφού κατατάσσονται σε ομάδα υψηλού κινδύνου για νόσηση από φυματίωση. Τόσο η ηλικία > 52 ετών όσο και η νόσηση από φυματίωση στο παρελθόν παρέμειναν σταθεροί παράγοντες κινδύνου για ΛΦ σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα και μη φυσιολογική α/α θώρακος.

Η μεγαλύτερη ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας (Computed Tomography-CT) έναντι της α/α θώρακος έχει τεκμηριωθεί στη διεθνή βιβλιογραφία και έχει αποκτήσει μεγαλύτερη αποδοχή ως ένα εξαιρετικό διαγνωστικό εργαλείο, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ασθενών με αναπνευστικά συμπτώματα και αρνητικό επίχρισμα πτυέλων ή πιθανές περιπτώσεις φυματίωσης, στις οποίες η εικόνα της ακτινογραφίας μοιάζει με φυσιολογική ή είναι ασαφής.⁴²⁰

Επιπλέον, επειδή μέχρι σήμερα δεν υπάρχει στη διάθεσή μας μια δοκιμασία ή εξέταση με 100% ευαισθησία για τη διάγνωση της ΛΦ, είναι αυτονόητο ότι ο

συνδυασμός των διαφόρων διαθέσιμων δοκιμών αποτελεί την καλύτερη επιλογή. Στην παρούσα μελέτη τόσο η μη φυσιολογική CT και η *a/a* όσο και η θετική TST και QFT-GIT αποτέλεσαν στατιστικά σημαντική ένδειξη για λήψη χημειοπροφύλαξης για ΛΦ.

Θεραπεία για τη ΛΦ συστήνεται οπωσδήποτε σε όλα τα άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα που έχουν TST > 5 mm ή θετικό IGRA και είναι υποψήφια για λήψη TNF- α παραγόντων, λαμβάνουν κορτικοστεροειδή (> 15 mg/ημερησίως για > 30 ημέρες) και έχουν ινώδη στοιχεία στην *a/a* θώρακος, συμβατά με εικόνα παλαιάς μη θεραπευθείσας TB. Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες,^{307,421,422} στους ενήλικες χορηγείται ισονιαζίδη 5 mg/kg ημερησίως για 9 μήνες (270 δόσεις).⁴²² Εναλλακτικά (σε περίπτωση αντοχής στην ισονιαζίδη), χορηγείται ριφαμπικίνη για 4 μήνες, 10 mg/kg ημερησίως (120 δόσεις) και συνδυασμός ριφαμπικίνης και ισονιαζίδης για 3 μήνες.^{423,424} Σε άρθρο ανασκόπησης των Shim και συν.⁴²⁵ τονίζεται η σημασία της ανίχνευσης και θεραπείας της ΛΦ σε άτομα με φλεγμονώδη αυτοάνοσα νοσήματα, με στόχο τη μείωση των κρουσμάτων φυματίωσης. Η θεραπεία για ΛΦ πρέπει να αρχίζει δύο μήνες πριν από την έναρξη των αντι-TNF- α παραγόντων, ενώ, μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, η εμφάνιση της TB μπορεί να προληφθεί στο 90% περίπου των περιπτώσεων. Ωστόσο, η θεραπεία για ΛΦ δεν μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη φυματίωσης που προέρχεται από νέα μόλυνση μετά το τέλος της θεραπείας. Απαραίτητη προϋπόθεση πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι ο αιματολογικός, ηπατικός και ιολογικός έλεγχος αναφοράς, ενώ η μηνιαία παρακολούθηση του ατόμου που λαμβάνει θεραπεία για ΛΦ είναι υψίστης σημασίας κυρίως για τα άτομα με μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας.

Στην παρούσα μελέτη συστήθηκε θεραπεία για ΛΦ σχεδόν στο 50% των ασθενών που εξετάστηκαν στο AI και το μεγαλύτερο ποσοστό (85% περίπου) ολοκλήρωσε το 9μηνο σχήμα. Στην πλειονότητα τους τα άτομα αυτά έλαβαν ισονιαζίδη, ενώ ένα πολύ μικρό ποσοστό έλαβε αγωγή για 4 μήνες με ριφαμπικίνη και 3 μήνες με ριφαμπετίνη και ισονιαζίδη. Σε δύο περιπτώσεις ασθενών χορηγήθηκε εθαμβουτόλη και κινολόνη. Η μία περίπτωση αφορούσε άντρα ασθενή 30 ετών, με ψωρίαση, αρνητική TST στο παρελθόν που θετικοποιήθηκε (20 mm) αφού έλαβε βιολογικούς παράγοντες, εμβολιασμένο με BCG, με αρνητικό αποτέλεσμα της QFT-GIT και της *a/a* θώρακος, αλλά με ευρήματα στην αξονική, ενώ η δεύτερη περίπτωση αφορούσε

γυναίκα 77 ετών, που δεν είχε υποβληθεί σε κανένα τεστ (TST ή QFT-GIT), δεν είχε εμβολιαστεί με BCG, αλλά με ευρήματα στην α/α θώρακος και την αζονική τομογραφία. Και στις δύο περιπτώσεις δεν λήφθηκε υλικό για μικροσκοπική εξέταση. Μόνο το 2% περίπου όσων έλαβαν ισονιαζίδη διέκοψε την αγωγή μεταξύ του 4ου και του 6ου μήνα, ενώ το 35% από όσους έλαβαν ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη συνέχισαν τη θεραπεία τους για περισσότερους από 3 μήνες (6^ο και 9^ο μήνα). Ένα άτομο με φυσιολογική α/α θώρακος και αζονική έλαβε αγωγή με HRE για 9 μήνες.

Τα αποτελέσματά μας βρίσκονται σε αντίθεση με τη μελέτη ανασκόπησης του Hirsch-Moverman Y. και συν.,³¹⁰ οι οποίοι συμπέραναν ότι πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με το ίδιο το άτομο (χρήση ενδοφλέβιων ουσιών, αλκοόλ, έλλειψη ασφαλιστικής κάλυψης, ανεργία κ.ά.), τις υπηρεσίες που παρέχονται από το κέντρο θεραπείας και τις παρενέργειες του θεραπευτικού σχήματος (ηπατοτοξικότητα, ναυτία, αλλεργικές αντιδράσεις) επηρεάζουν αρνητικά τη συμμόρφωση του ατόμου στη θεραπεία. Τα ενθαρρυντικά ποσοστά συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή πιθανόν να οφείλονται στο γεγονός ότι στον πληθυσμό μελέτης δεν υπήρχαν χρήστες τοξικών ουσιών, αλκοόλ ή θετικοί στον ιό HIV σε συνδυασμό με το γεγονός ότι ήδη λάμβαναν αγωγή για το αυτοάνοσο νόσημα που έπασχαν ενώ οι περισσότεροι ήταν ασφαλισμένοι. Επιπρόσθετα, η δυνατότητα συνταγογράφησης της θεραπείας από τους γιατρούς του ΑΙ και η δωρεάν παροχή των σκευασμάτων από το φαρμακείο του νοσοκομείου, σε συνδυασμό με την προσωπική επικοινωνία της ομάδας υγείας με τα θεραπευόμενα άτομα στην περίπτωση παθολογικών αιματολογικών εξετάσεων και άλλων δυσκολιών που προέκυπταν κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και εξ αιτίας αυτής, θεωρούμε ότι συντέλεσαν στη συμμόρφωση των ασθενών για την ολοκλήρωση της θεραπείας.^{426,427} Επιπλέον, ο συγκεκριμένος πληθυσμός ήδη λάμβανε αγωγή για το αυτοάνοσο νόσημα και είχε ενημερωθεί λεπτομερώς από τους επαγγελματίες υγείας του ΑΙ για τη χρησιμότητα της προληπτικής αγωγής για ΛΦ και τον κίνδυνο ανάπτυξης φυματίωσης.

Μετά την εισαγωγή των αντι-TNF-α παραγόντων στη θεραπεία αρκετών αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ΡΑ, ΑΣ, Ψ και ΨΑ, σημαντική ανησυχία έχει διατυπωθεί από πολλούς ερευνητές για τον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, μυκητιάσεων και άλλων βακτηριακών λοιμώξεων και ιδιαίτερα για την επανενεργοποίηση της ΛΦ. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι ο TNF-α είναι μια πλειοτροπική κυτοκίνη που παίζει κρίσιμο αλλά όχι απόλυτα κατανοητό ρόλο στην ανοσία του ΜΦ και άλλων

ενδοκυτταρικών παθογόνων βακτηρίων και μυκήτων. Ο TNF δεν είναι απαραίτητος μόνο για την προστασία από τη λοίμωξη με το *MΦ* της φυματίωσης, αλλά εμπλέκεται και στην ανοσοπαθολογία της νόσου.^{428,429}

Σε πληθυσμούς με υψηλή επίπτωση φυματίωσης, έχει παρατηρηθεί αύξηση του αριθμού των ατόμων που εκδήλωσαν τη νόσο, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανταγωνιστές του TNF-α παράγοντα. Ο σχετικός κίνδυνος (RR) για την ανάπτυξη φυματίωσης είναι από 1,6 έως 25,2 φορές υψηλότερος στους ασθενείς με ΡΑ που υποβάλλονται σε θεραπεία με TNF-α παράγοντες, ανάλογα με τον βιολογικό παράγοντα που χορηγήθηκε, απ' ό,τι σε ασθενείς με ΡΑ που έλαβαν θεραπεία με άλλα φάρμακα.⁴³⁰

Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΚΕΕΛΠΝΟ, στη χώρα μας καταγράφηκαν 669 περιπτώσεις φυματίωσης το 2008, έναντι 476 το 2011. Οι αντίστοιχοι αριθμοί για τους Έλληνες που εμφάνισαν φυματίωση ήταν 414 το 2008 και 267 το 2011, παρουσιάζοντας φθίνουσα πορεία. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη ότι στην Ελλάδα προσέρχονται και παραμένουν μετανάστες και πρόσφυγες από χώρες με υψηλή ενδημικότητα της νόσου, σε συνδυασμό με τον υπολογισμό της κατανάλωσης των αντιφυματικών σκευασμάτων, συμπεραίνουμε ότι υπάρχει υποδήλωση των κρουσμάτων φυματίωσης.^{335,431,432}

Από το σύνολο των προσερχόμενων ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα για έλεγχο ΛΦ, 28 διαγνώστηκαν με φυματίωση και παρακολούθηθηκαν στο ΑΙ του ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία» ως εξωτερικοί ασθενείς. Ο πληθυσμός της μελέτης αναφορικά με όσους ανέπτυξαν φυματίωση, αποτελούνταν από Έλληνες, είχε μέση ηλικία τα 55 έτη και είναι σε συμφωνία με τα στοιχεία του ECDC για τους γηγενείς.⁴³¹ Πάνω από τους μισούς ήταν άντρες, το 1/3 είχε θετική TST στο παρελθόν και μόνο τρεις ασθενείς είχαν λάβει αγωγή για ΛΦ στο παρελθόν, επιβεβαιώνοντας την υπόθεση ότι οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, που ανιχνεύονται με ΛΦ και παραμένουν χωρίς θεραπεία, κινδυνεύουν να αναπτύξουν φυματίωση.⁴³² Οι Tubach και συν.,⁴³³ σε μελέτη επίπτωσης της φυματίωσης στη Γαλλία, κατέγραψαν για τρία χρόνια τα κρούσματα φυματίωσης μεταξύ των Γάλλων ασθενών που λάμβαναν αντι-TNF θεραπεία, αλλά δεν είχαν λάβει χημειοπροφύλαξη για ΛΦ, και συμπέραναν ότι οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη φυματίωσης ήταν η ηλικία, η έκθεση σε συγκεκριμένους βιολογικούς παράγοντες για 12 μήνες και η γέννηση σε χώρα όπου ενδημεί η φυματίωση.

Η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες στο παρελθόν σχετίστηκε σημαντικά με την ανάπτυξη φυματίωσης, εύρημα που συμφωνεί με πληθώρα μελετών.^{52,54,429,434,435,436} Στη μελέτη μας, έξι από τους δώδεκα ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες στο παρελθόν και ανέπτυξαν φυματίωση, λάμβαναν αυτή την αγωγή για χρονικό διάστημα άνω των 12 μηνών. Στην ανάλυση πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, η παρατήρηση αυτή ενισχύθηκε από το γεγονός ότι οι ασθενείς που λάμβαναν βιολογικούς παράγοντες είχαν σχεδόν εννέα φορές περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν από φυματίωση έναντι εκείνων που δεν έλαβαν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες. Οι παρατηρήσεις μας συμφωνούν με τα αποτελέσματα των Liao και συν.,⁴³⁷ οι οποίοι βρήκαν ότι το μέσο διάστημα έκθεσης στη θεραπεία για το αυτοάνοσο και την ανάπτυξη φυματίωσης για τους δύο πιο συχνά χορηγούμενους TNF-α παράγοντες adalimumab και etanercept, ήταν 1,8 και 3,6 έτη αντίστοιχα.

Ένας άλλος παράγοντας που σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την ανάπτυξη της φυματίωσης στην παρούσα μελέτη και επιβεβαιώθηκε στην πολλαπλή λογαριθμιστική ανάλυση ήταν η συνύπαρξη και άλλων νοσογόνων καταστάσεων που ενισχύουν την ανοσοκαταστολή, όπως ο καρκίνος, η υπέρταση και η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).⁴³⁸

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΠΟΥ, όλοι οι ασθενείς με υποψία πνευμονικής φυματίωσης πρέπει να εξετάζονται εργαστηριακά για πιθανή φυματίωση. Ο ειδικός γιατρός κατά περίπτωση μπορεί να ζητά από τον ασθενή να προσκομίσει τρία δείγματα πτυέλων, κατά προτίμηση πρωινά, για μικροσκοπική εξέταση. Ο ίδιος αριθμός πτυέλων πρέπει να λαμβάνεται και σε υποψία εξωπνευμονικής φυματίωσης για καλλιέργεια και ιστοπαθολογική εξέταση.⁴³⁹ Στην παρούσα μελέτη υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς από τους οποίους ζητήθηκε κλινικό υλικό για μικροσκοπική εξέταση και επιβεβαιώθηκε εργαστηριακά με καλλιέργεια (75%), σε σχέση με αυτούς από τους οποίους δεν ζητήθηκε. Σύμφωνα με το ECDC, για το 2010, επιβεβαιώθηκε εργαστηριακά το 57% των δειγμάτων, ενώ 24,8 ήταν αρνητικό.⁴³¹ Αναφορικά με το είδος της φυματίωσης, διαγνώστηκαν (σε απόλυτους αριθμούς) τέσσερις περιπτώσεις πνευμονικής, πέντε εξωπνευμονικής, τρεις περιπτώσεις αγνώστου δραστηριότητας και μία με συνδυασμό πνευμονικής και εξωπνευμονικής φυματίωσης. Άλλες 15 περιπτώσεις διαγνώστηκαν με κλινικό ή ακτινολογικό κριτήριο.

Η φυματίωση εμφανίστηκε σε ασθενείς που είχαν αρνητικό αποτέλεσμα σε μία από τις δύο δοκιμασίες. Ανάμεσα σε αυτούς που νόσησαν, πέντε (5) είχαν αρνητική TST κατά τη διάγνωση, δεκαεννέα (19) είχαν αρνητική TST στο παρελθόν, ενώ δύο (2) είχαν αρνητικό QFT-GIT. Το αποτέλεσμα αυτό αποτελεί ένδειξη ότι καμιά από τις δύο μεθόδους (TST και QFT-GIT) δεν μπορεί να ανιχνεύσει την εξέλιξη της ΛΦ σε φυματίωση.⁴⁴⁰ Σε μελέτη περίπτωσης των Fuchs και συν.⁴⁴¹ παρουσιάστηκε περιστατικό γυναίκας ασθενούς με PA, ηλικίας 57 ετών, που εκδήλωσε εξωπνευμονική φυματίωση μετά τη χορήγηση βιολογικού παράγοντα, ενώ είχε δύο αρνητικές TST και φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος στον αρχικό έλεγχο. Σε άλλη μελέτη, από την Ελλάδα, παρατηρήθηκε η περίπτωση άνδρα 67 ετών με σοβαρή ψωρίαση, ο οποίος ανέπτυξε φυματίωση έναν χρόνο μετά τη χορήγηση βιολογικού παράγοντα, ενώ κατά τα πέντε προηγούμενα έτη λάμβανε θεραπεία με άλλα φάρμακα για το αυτοάνοσο νόσημα. Ο συγκεκριμένος ασθενής δεν υποβλήθηκε σε TST λόγω των εκτενών δερματικών βλαβών εξαιτίας του αυτοάνοσου, δεν είχε εκτεθεί σε κανέναν παράγοντα κινδύνου για ΛΦ, ενώ τόσο το αποτέλεσμα της εξέτασης QFT-GIT όσο και η α/α θώρακος ήταν αρνητικά.⁴⁴²

Εξετάζοντας τις τέσσερις μεθόδους προληπτικού ελέγχου που διαθέτουμε για τη διάγνωση της φυματίωσης, παρατηρήθηκε ότι ανάμεσα σε όσους νόσησαν όλες οι μέθοδοι διέγνωσαν ένα υψηλό ποσοστό ασθενών. Ωστόσο επιβεβαιώνουν ότι καμιά μέθοδος δεν μπορεί να διαγνώσει 100% τη φυματίωση ή τη λανθάνουσα μορφή της, αν χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα.^{443,444}

6. Συμπεράσματα

Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την παρούσα μελέτη είναι:

1. Ο πληθυσμός μελέτης είχε υψηλό ποσοστό ΛΦ με δεδομένο το θετικό αποτέλεσμα των δύο διαγνωστικών εξετάσεων (TST και QFT-GIT).
2. Το θετικό αποτέλεσμα της TST σχετίστηκε με το αντρικό φύλο, το εμβόλιο BCG, το θετικό QFT-GIT και με τη λήψη αντι-TNF α παραγόντων στο παρελθόν.
3. Το θετικό αποτέλεσμα της QFT-GIT σχετίστηκε με την μεγαλύτερη ηλικία, ενώ το αρνητικό της αποτέλεσμα με τον BCG εμβολιασμό, και με την θετική TST.
4. Η QFT-GIT δεν επηρεάστηκε από τη λήψη αγωγής για το αυτοάνοσο, εύρημα που ισχυροποιεί το προβάδισμα της έναντι της TST σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή.
5. Τα θετικά αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων, TST και QFT-GIT, αποτέλεσαν αιτία σύστασης για λήψη προληπτικής αγωγής για ΛΦ από τον ειδικό γιατρό.
6. Η συμφωνία των δύο διαγνωστικών μεθόδων (TST και QFT-GIT) στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωρίαση και στους εμβολιασθέντες με BCG, ήταν φτωχή. Αρνητική ήταν η συμφωνία ανάμεσα σε όσους έλαβαν αντι-TNF α παράγοντες, ενώ μετρίου βαθμού συμφωνία βρέθηκε ανάμεσα σε όσους έλαβαν κορτικοστεροειδή.
7. Η α/α θώρακος με ευρήματα συμβατά με παλαιά φυματίωση σχετίστηκαν με την μεγαλύτερη ηλικία και την νόσηση από φυματίωση στο παρελθόν.
8. Η αξονική τομογραφία με εικόνα συμβατή με παλαιά φυματίωση σχετίστηκε σημαντικά με την μεγαλύτερη ηλικία, ενώ δεν αποτέλεσε παράγοντα σύστασης προληπτικής αγωγής για ΛΦ.
9. Η λήψη αντι-TNF α παραγόντων για περισσότερο από 12 μήνες και η συνοσηρότητα αποτέλεσαν επιβαρυντικούς παράγοντες για την εμφάνιση φυματίωσης.

7. Βιβλιογραφία

1. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Cancer Institute: Understanding the Immune System How It Works? 2003: NIH; Publication No. 03-5423.
2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, and Walter P. Molecular Biology of the Cell. [internet] 4th edition. New York: Garland Science; 2002. [Τελευταία επίσκεψη: 5 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26846/>
3. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Antigen Presentation to T Lymphocytes [internet] Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. [Τελευταία επίσκεψη: 15 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27156/>
4. Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of Antigen Processing. Annual Review of Immunology. 2013; 31: 443-7.
5. Todd I, Spickett C. Lecture Notes: Immunology. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2005. Επιμ. ελληνικής έκδοσης Κοντού Μ. Ανοσολογία. Αθήνα: Παρισιάνου;2008.
6. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roit I. Immunology. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. Επιμ. ελληνικής έκδοσης Τζούφας Α, Βλαχογιαννόπουλος Π. Ανοσολογία. Αθήνα: Παρισιάνου;2010.
7. Μεσολαβητές της φλεγμονής. Κυτταροκίνες. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Οκτωβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://intermed.med.uoc.gr/notes/pdf_f/chap_20.pdf
8. Δρόσος ΑΑ. Παθοφυσιολογία Ι. Ανοσολογία - Ρευματολογία. [internet] Έκδοση: 1.0: Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Ιωάννινα: 2014. [Τελευταία επίσκεψη: 5 Δεκεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://ecourse.uoi.gr/pluginfile.php/84533/mod_resource/content/1/Voulgari_Anosologia_Chap_11_2014.pdf

9. Κατσίκας Γ, Τζίμα Σ. Ο Ρόλος της Ιντερλευκίνης-6 στις Συστηματικές και στις Έξω-αρθρικές εκδηλώσεις της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας. Ανασκόπηση. Ελληνική Ρευματολογία. 2009; 20 (1): 36-47.
10. Brocker C, Thompson D, Matsumoto A, Nebert DW, Vasiliou V. Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. Hum Genomics. 2010; 5 (1): 30-55.
11. Hehlhans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumor necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. Immunology. 2005; 115 (1): 1-20.
12. Γκινόπουλος ΠΒ, Λέτσας ΚΑ. Ιντερφερόνες. Διαθέσιμο στο: <http://www.onco.gr/documents/GinopoulosLetsas.pdf> [Τελευταία επίσκεψη 10 Μαΐου 2016].
13. Turner MD, Ndejai B, Hurst T, et al. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research. 2014;1843 (11): 2563-2582.
14. Playfair JHL, Chain BM (eds). Immunology at a Glance. 6 th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2001. Επιμ. ελληνικής έκδοσης Αντωνιάδης ΑΦ, Μαλισιόβας ΝΑ. Ανοσολογία με μια ματιά. Αθήνα: Παρισιάνου; 2004.
15. Βασιλόπουλος Δ. Εννοιολογία και κλινικό φάσμα αυτοανοσίας. Ορισμοί, Ταξινόμηση, Φάρμακα. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Απριλίου 2017] Διαθέσιμο στο: <http://www.megamed.gr/wp-content/uploads/634424471413513333.pdf>
16. Γουλές ΑΒ, Τζιούφας ΑΓ. Παθογενετικά Αυτοαντισώματα στα Συστηματικά Αυτοάνοσα Νοσήματα. Στο: Σεμινάριο Ανοσολογίας. Ανοσολογικοί Μηχανισμοί και Αυτοάνοσα Νοσήματα: Κλινική Σημασία και Προοπτικές (Επιμ.: Μποκή ΚΑ, Μανουσάκης ΜΝ). Αθήνα: ΕΡΕ; 2002.
17. Nagy G, Huszthy PC, Fossum E, Konttinen Y, Nakken B, Szodoray P. Selected Aspects in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. Mediators Inflamm. 2015; 2015: 351732.
18. Wasserman MA. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. Am Fam Physician. 2011; 84 (11): 1245-1252.
19. Κουτρούμπας Α, Σακκάς ΛΙ. Σύγχρονες απόψεις στη θεραπεία της ΡΑ. Ελληνική Ρευματολογία. 2007; 8 (3): 218-234.

20. Centers for Control Disease and Prevention. Rheumatoid Arthritis. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Ιουλίου 2017] Διαθέσιμο στο: <http://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid.html>
21. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatolog*. 2012; 51 (5): v3-v11.
22. Gabriel SE, and Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy*. 2009; 11: 229.
23. MacGregor AJ, Riste LK, Hazes JM, Silman AJ. Low prevalence of rheumatoid arthritis in black-Caribbeans compared with whites in inner city Manchester. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53: 293-7.
24. Simonsson M, Bergman S, Jacobsson LT. The prevalence of rheumatoid arthritis in Sweden. *Scand J Rheumatol*. 1999; (28): 340-3.
25. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology*. 2002; (41): 88-95.
26. Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, Mela GS, Accardo S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari study. *Ann Rheum Dis*. 1998; (57): 315-8.
27. Rossini M, Rossi E, Bernardi D, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatol Int*. 2014; 34 (5): 659-64.
28. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2004; (22): 416-20.
29. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou A, Davas E, Koutroumpas A, et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2010; 11: 98.
30. Ανδριανάκος Α, Τρόντζας Π, Χριστογιάννης Φ, Ντάντης Π, Βουδούρης Κ, Γεωργούντζος Α, και συν. Επιπολασμός των ρευματικών νοσημάτων στην Ελλάδα: Περιγραφική επιδημιολογική μελέτη. Η μελέτη ESORDIG. *Ιατρική*. 2003; (84): 18-206.

31. Myasoedova E, Crowson C, Kremers H, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (6): 1576-82.
32. Eumusc.net. Driving musculoskeletal health for Europe. *Musculoskeletal Health in Europe Report v5.pdf*. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Σεπτεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.eumusc.net>
33. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010; (24): 733-45.
34. Hanova P, Pavelka K, Dostal C. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002-2003. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2006; (24): 499-507.
35. Sacks JJ, Helmick CG, Langmaid G. Deaths from arthritis and other rheumatic conditions. United States 1979-1998. *J Rheumatol.* 2004; 31 (9): 1823-8.
36. Dougados M, Soubrier M, Antunez A. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (1): 62-8.
37. Centers Control Disease and Prevention. *Arthritis at A Glance 2015. Addressing the Nation's Most Common Cause of Disability.* [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 5 Νοεμβρίου 2016]. Διαθέσιμο στο: <http://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/aag/pdf/2015/arthritis-aag-508.pdf>
38. Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2007; 21 (5): 871.
39. Puttevils D, De Vusser P, Geusens P, Dens J. Increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: an overview. *Acta cardiol.* 2014; 69 (2): 111-8.
40. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, Eijsbouts AM, van Riel PL, Laan RF. Excess Mortality Emerges After 10 Years in an Inception Cohort of Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research.* 2010; 62 (3): 362-70.
41. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(2):412-20.

42. Gabriel SE. Heart Disease and Rheumatoid Arthritis: Understanding the Risks. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (01): i61-i64.
43. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Explaining the Cardiovascular Risk Associated with Rheumatoid Arthritis: Traditional Risk Factors Versus Markers of Rheumatoid Arthritis Severity. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (11): 1920-5.
44. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10 (2): R45.
45. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking Intensity, Duration, and Cessation, and the Risk of Rheumatoid Arthritis in Women. *Am J Med*. 2006; 119 (6): 503.e1-9.
46. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax*. 2001; 56: 622-7.
47. Wang JX, Du CG. A Retrospective Study of Clinical Characteristics of Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis in Chinese Patients. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 708-15.
48. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, Caporali R. The Multifaceted Aspects of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 759-60.
49. Doran M, Crowson C, Pond G, O'Fallon WM, and Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002; 46 (9):2287-93.
50. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum*. 2009; 61: 300-4.
51. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol*. 2007; 34 (4): 706-11.
52. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Review Rheumatology*. 2005; 44: 714-20.

53. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor alpha-Neutralizing Agent. *N Engl J Med* 2001; 345 (15): 1098-104.
54. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 39 (5): 327-46.
55. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10 (10): 1127-32.
56. Kaz HK, Johnson D, Kerry S, Chinappen U, Tweed K, and Patel S. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004; 43 (10): 1267-71.
57. University of Sheffield (GB) Centre for Metabolic Bone Diseases. FRAX® Fracture Risk Assessment Tool [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 6 Οκτωβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?>
58. Hoes JN, Bultink IE, Lems WF. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015; 16 (4): 559-71.
59. Matcham F, Rayner L, Steer S, and Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52 (12): 2136-48.
60. Lin MC, Guo HR, Lu MC, Livneh H, La NS, Tsai TY. Increased risk of depression in patients with rheumatoid arthritis: a seven-year population-based cohort study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015; 70 (2): 91-6.
61. Ελληνική Ρευματολογική Εταιρία. Θεραπευτικό πρωτόκολλο εγκατεστημένης ρευματοειδούς αρθρίτιδας. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 19 Οκτωβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.ere.gr/assets/files/protokola/08_006_A.pdf
62. American College of Rheumatology. Methotrexate (Rheumatrex, Trexall, Otrexup, Rasuvo) [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 15 Νοεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/Methotrexate-Rheumatrex-Trexall#sthash.ZrNT7COF.dpuf>
63. European Medicines Agency. Arava EMA/748218/2014 [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 15 Νοεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000235/WC500026284.pdf

64. American College of Rheumatology. Hydroxychloroquine (Plaquenil). [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 15 Νοεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/Hydroxychloroquine-Plaquenil>. Updated March 2015 by, Michael Cannon
65. U.S. National Library of Medicine. Medline Plus. Cyclosporine. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Μαρτίου 2016] Διαθέσιμο στο: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a601207.html>
66. Johns Hopkins Arthritis Center. Rheumatoid Arthritis Treatment. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 15 Ιουλίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/rheumatoid-arthritis/ra-treatment/>
67. Σιδηρόπουλος ΠΙ, Φλούρη Ε. Επικαιροποίηση των συστάσεων για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και τις Σπονδυλαρθρίτιδες. *Ελληνική Ρευματολογία*. 2008; 19 (4): 291-310.
68. Toussirot É, Streit G, Wendling D. Infectious Complications with Anti-TNFα Therapy in Rheumatic Diseases: A Review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2007; 1:1.
69. Burmester GR., Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Sáez I, Malaise M, Tzioufas A, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66 (6): 732-9.
70. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2006; 10 (42): iii-iv, xi-xiii, 1-229.
71. Βασιλόπουλος Δ. Προϋποθέσεις για ασφαλή χορήγηση βιολογικών παραγόντων. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.iatrikionline.gr/Gastro_39/5.pdf
72. Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων. Παράρτημα Ι. Περίληψη του προϊόντος. Remicade. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο:

- http://www.ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
73. Sato M, Takemura M, Shinohe R, Shimizu K. Serum Cytokine Concentrations in a Patient with Rheumatoid Arthritis on Etanercept Therapy Who Subsequently Developed Pneumocystis Pneumonia: A Case Report. *Case Rep Rheumatol.* 2011; 2011:185657.
 74. Haraoui B, Bykerk V. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3 (1): 99-105.
 75. Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων. Παράρτημα I. Περίληψη του προϊόντος. Humira. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
 76. Food and Drug Administration. Abbott-Humira Prescribing Info. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_02_B-Abbott-Humira%20Prescribing%20Info.pdf
 77. American College of Rheumatology. Anakinra (Kineret). [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/Anakinra-Kineret>
 78. Food and Drug Administration. Physician Package Insert Kineret (anakinra). [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/anakamg062703LB.pdf
 79. Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων. Παράρτημα I. Περίληψη του προϊόντος. Kineret. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf
 80. Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων. Παράρτημα I. Περίληψη του προϊόντος. MabThera [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf
 81. Οργανισμός Φαρμάκων. Παράρτημα I. Περίληψη του προϊόντος. ORENCIA [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο <http://www>.

ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf

82. British Thoracic Society. Recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax*. 2005; 60: 800-5.
83. American Thoracic Society Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000; 161 (4): 1376-95.
84. Πατρίκος ΔΚ. Αγκυλοποιητική ή Αγκυλωτική, Σπονδυλίτιδα ή Σπονδυλαρθρίτιδα μήπως Σπονδυλαρθροπάθεια ή Σπονδυλοαρθροπάθεια; Ankylosing spondylitis, spondylarthritis or spondylartropathy? *Ελληνική Ρευματολογία*. 2010;21 (2): 85-8.
85. Πυρπασοπούλου Α. Κλινική εκτίμηση ασθενούς με οροαρνητική σπονδυλοαρθρίτιδα. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: Ιανουάριος 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.med.auth.gr/depts/bpp/lessons/2012-2013/Pirpasopoulou_7-11-2012.pdf
86. Κουτρούμπας Α, Σακκάς ΙΛ. Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα: Από τη διάγνωση στη θεραπεία. *Ελλ. Ρευματολογία*. 2008;19 (1): 41-53.
87. Dougados M. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatology*. 1991; 34 (10): 1218-27.
88. The Bath Ankylosing Spondylitis. Disease Activity Index [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 15 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://basdai.com/BASDAI.pdf>
89. Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS. A Review of the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Neurosurg Focus*. 2008; 24 (1): E2.
90. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *The American Journal of Medicine*. 2005; (118): 592-603.
91. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol*. 2000; 27 (3): 613-22.

92. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53 (4): 650-7.
93. Exarchou S, Lindström U, Askling J, Eriksson J, Forsblad-d'Elia H, Neovius M, et al. The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study. *Arthritis Research & Therapy*. 2015; 17: 118.
94. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol*. 2007; 36 (1): 14-21.
95. Zlatkovic-Svenda MI, Guillemin F, Stojanovic RM. Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthropathy in Belgrade, Serbia. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (3): 716.
96. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux C, Fardellone P, Le Bihan E et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005; (64): 1431-5.
97. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, Pantelidou K, Vafiadou E, Garantziotou V, et al. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol*. 2005; 24 (6): 583-9.
98. Kang KY, Kim IJ, Jung SM, Kwok SK, Ju JH, Park KS, et al. Incidence and predictors of morphometric vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Research & Therapy* 2014; 16 (3): R124.
99. Monjardino T, Lucas R, Barros H. Frequency of rheumatic diseases in Portugal: a systematic review. *Acta reumatol port*. 2011; (36): 336-63.
100. Heslinga SC, Van den Oever IA, Van Sijl AM, Peters MJ, Van der Horst-Bruinsma IE, Smulders YM, et al. Cardiovascular risk management in patients with active Ankylosing Spondylitis: a detailed evaluation. *Musculoskeletal Disorders*. 2015; 16: 80.
101. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Risk of coronary artery disease in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2015; 3 (4): 51.

102. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63 (4): 557-63.
103. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (11): 1921-5.
104. Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J, Forsblad-d'Elia H, Turesson C, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2016; (75): 1466-72.
105. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CM, and Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53 (2): 213-22.
106. Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (9): 1029-1035.
107. Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 896-904.
108. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loët X, et al. Club Rhumatismes et Inflammation (CRI/SFR). Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine*. 2007; 74 (6): 638-46.
109. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde Dv, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (11): 3402-12.
110. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007; 11 (28): 1-158, iii-iv.
111. Haroon N, Inman RD, Learc TJ, Weisman MH, Lee MJ, Rahbar MH, et al. The Impact of Tumor Necrosis Factor α Inhibitors on Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2013; 65 (10): 2645-54.

112. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MM, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (18): 4: CD005468.
113. Braun J, Van der Horst-Bruinsma EI, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: A randomized, double-blind trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2011; 63 (6): 1543-51.
114. Alawneh KM, Ayesh MH, Khassawneh BY, Saadeh SS, Smadi M, Bashairah K. Anti-TNF therapy in Jordan: a focus on severe infections and tuberculosis. *Biologics.* 2014; (8): 193-8.
115. Yoo IK, Choung RS, Hyun JJ, Kim SY, Jung SW, Koo JS, et al. Incidences of serious infections and tuberculosis among patients receiving anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Yonsei Med J.* 2014; 55 (2): 442-8.
116. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J, Tarantino A, Di Rosa R, Salemi S, D'Amelio R, et al. Infection risk in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthropathy patients under treatment with DMARDs, Corticosteroids and TNF- α antagonists. *Journal of Translational Medicine.* 2014; 22 (12): 77.
117. Jain A, Singh JA. Harms of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatic diseases: A focused Systematic Review of the Literature. *Immunotherapy.* 2013; 5 (3): 265-99.
118. Briggs AM, March L, Lassere M, Reid C, Henderson L, Murphy B, et al. Comorbidities in a Population-Based Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Biological Therapy: Data from the Australian Rheumatology Association Database. *International Journal of Rheumatology.* 2009; ID 861481.
119. Νοσοκομείο αφροδισίων και δερματικών νόσων Α. Συγγρός. Ιατρείο Ψωρίασης. Τύποι ψωρίασης. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Φεβρουαρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.psoriasis.gr/typoi-psoriasis.html>
120. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl II): ii18-ii23.
121. Psoriasis Area and Severity Index. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 15 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.pasitraining.com/bsa_score/
122. Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (Suppl. 93): S14-S19.
123. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509.

124. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015; (64): 66-73.
125. Σουρά Ε, Βέργου Θ, Αντωνίου Χ. Ψωρίαση: Σημειώσεις στη γενετική και την παθογένεια της νόσου. *Ελληνική Επιθ. Δερμ. Αφροδ.* 2014; 25 (1): 13-26.
126. Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, Inoko H. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol.* 2012; 39 (3): 231-41.
127. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *Journal of Investigative Dermatology.* 2013; 133 (2): 377-85.
128. Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, Thomas J, Kist J, Rolstad T, et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *Am Acad Dermatol.* 2005; 52 (1): 23-6.
129. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and Treatment of Psoriasis in the United Kingdom. A Population-Based Study. *Arch Dermatol.* 2005; 141 (12): 1537-41.
130. Βέργου Θ, Αντωνίου Χ. Ψωρίαση και Ψωριασική Αρθρίτιδα: Ομοιότητες και Διαφορές σε Επιδημιολογικό, Γενετικό και Ανοσολογικό Επίπεδο. *Ελλ. Επιθ. Δερμ. Αφροδ.* 2011; 22: (1): 39-41.
131. Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4 (12): 833-42.
132. Fernandez-Torres RM, Paradela S, Fonseca E. Psoriasis in patients older than 65 years. *J Nutr Health Aging.* 2012; 16: 586-91.
133. Baeta IG, Bittencourt FV, Gontijo B, Goulart EM. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2014; 89 (5): 735-44.
134. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013; 79 (S1): 10-7.
135. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakhrazadeh S, et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol.* 2014; 171 (1): 137-47.

136. Menegon DB, Pereira AG, Camerin AC, Cestari T. Psoriasis and comorbidities in a southern Brazilian population: a case-control study. *Int J Dermatol.* 2014; 53 (11): e518-25.
137. Altobelli E, Petrocelli R, Maccarone M, Altomare G, Argenziano G, Giannetti A, et al. Risk factors of hypertension, diabetes and obesity in Italian psoriasis patients: a survey on socio-demographic characteristics, smoking habits and alcohol consumption. *Eur J Dermatol.* 2009; 19 (3): 252-6.
138. Yang YW, Keller J, Lin HC. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: A population-based study. *Br J Dermatol.* 2011; (165): 1037-43.
139. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Invest Dermatol.* 2009; 129 (11): 2604-12.
140. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol.* 2015; (42): 1767-80.
141. Feldman SR, Zhao Y, Shi L, Tran MH. Economic and Comorbidity Burden Among Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. *JMCP.* 2015; 21 (10): 874-88.
142. Mustonen A, Mattila K, Lein M, Koulu L, and Tuominen R. The Costs of Psoriasis Medications. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2013; 3 (2): 169-77.
143. Augustin M, Alvaro-Gracia JM, Bagot M, Hillmann O, van de Kerkhof PCM, Kobelt G, et al. Psoriasis White Paper. A framework for improving the quality of care for people with psoriasis. *JEADV.* 2012; 26 (4): 1-16.
144. Βέργου Θ, Παπουτσάκη Μ, Αντωνίου Χ. Ψωρίαση: Μία Νόσος με Πολλαπλές Συνέπειες στην Ποιότητα Ζωής των Ασθενών και το Σύστημα Υγείας. *Ελλ. Επιθ. Δερμ. Αφροδ.* 2014; 25 (1): 27-31.
145. Ιωαννίδης Δ. Ψωρίαση. Στο: *Κοινωνία & Υγεία» VI.* [internet] (2006) [Τελευταία επίσκεψη: 15 Μαρτίου 2016] Διαθέσιμο στο: helios-eie.ekt.gr/EIE/bitstream/10442/367/1/M01.050.0.pdf
146. Tadros A, Vergou T, Stratigos AJ, Tzavara C, Hletsos M, Katsambas A, et al. Psoriasis: is it the tip of the iceberg for the quality of life of patients and their

- families? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011; 25 (11): 1282-7.
147. Κοσμαδάκη Μ. Ψωρίαση. Θεραπευτικό πρωτόκολλο για τη μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας. *Ελλ. Επιθ. Δερμ. Αφροδ.* 2010; 21 (4): 261-71.
148. Federman DG, Froelich CW, Kirsner RS. Topical Psoriasis Therapy. *Am Fam Physician*. 1999; 15: 59 (4): 957-62.
149. Κοντοχριστόπουλος Γ, Μπεφόν Α. Νέες θεραπευτικές εφαρμογές της καλσιποτριόλης. *Ελλ. Επιθ. Δερμ. Αφροδ.* 2006; 17: 2: 191-201.
150. National Psoriasis Foundation. Topical treatments for psoriasis. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 20 Ιανουαρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <https://www.psoriasis.org/sites/default/files/about-psoriasis/TopicalTreatments.pdf>
151. Κοσμαδάκη Μ, Αντωνίου Χ, Αυγερινού Γ, Στρατηγός ΑΙ. Ψωρίαση 2008: Θεραπευτικός οδηγός. *Ελλ. Επιθ. Δερμ. Αφροδ.* 2007; 18 (2): 161-73.
152. Laws PM, Young HS. Topical treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11 (12): 1999-2009.
153. National Psoriasis Foundation. Light therapy [2015] [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 12 Ιανουαρίου 2016]. Διαθέσιμο στο: https://www.psoriasis.org/sites/default/files/light_therapy-12-7-2015.pdf
154. Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician*. 2013; 87 (9): 626-33.
155. Κωστάκης ΠΓ. Η τοπική θεραπεία στη μετρίου βαθμού ψωρίαση. Φωτοθεραπεία και ψωρίαση. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 15 Φεβρουαρίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://iatrikionline.gr/ellia_16/i%20topiki.pdf
156. Saurat JH, Guérin A, Yu AP, Latremouille-Viau D, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, et al. High prevalence of potential drug-drug interactions for psoriasis patients prescribed methotrexate or cyclosporine for psoriasis: associated clinical and economic outcomes in real-world practice. *Dermatology*. 2010; 220 (2): 128-37.
157. Colombo MD, Cassano N, Bellia G, Vena GA. Cyclosporine Regimens in Plaque Psoriasis: An Overview with Special Emphasis on Dose, Duration, and Old and New Treatment Approaches. *The Scientific World Journal*. 2013; 2013: ID 805705.
158. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, Lamarque V, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003; 120 (2): 211-6.

159. National Psoriasis Foundation. Cyclosporine. Fact Sheet. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Μαρτίου 2016] Διαθέσιμο στο: https://www.psoriasis.org/sites/default/files/cyclosporine_fact_sheet.pdf
160. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJD. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *British Journal of Dermatology*. 2010; 162 (5): 952-63.
161. Ζαφειρίου Ε. Ψωρίαση: Πέρα από τα Όρια. Ρετινοειδή πού, γιατί, πώς; [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Οκτωβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.edae.gr/studies/portaria/02Zafiriou.pdf>
162. National Psoriasis Foundation. Humira (adalimumab). Fact sheet. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 16 Δεκεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: https://www.psoriasis.org/sites/default/files/humira_fact_sheet.pdf
163. Μούστου ΑΕ, Ματέκοβιτς Α, Δεσινιώτη Κ, Αντωνίου Κ, Σφηκάκης Π, Στρατηγός Α. Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες των anti-TNF παραγόντων: κλινική ανασκόπηση. *Ελλ. Επιθ. Δερμ. Αφροδ.* 2010; 21 (4): 273-94.
164. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011; 303 (1): 1-10.
165. Micali G, Wilsmann-Theis D. Etanercept Reduces Symptoms and Severity of Psoriasis After Cessation of Cyclosporine Therapy: Results of the SCORE Study. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95 (1): 57-61.
166. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων. Ορισμός βαρύτητας νόσου. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 17 Μαρτίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.eof.gr/c/document_library/get_file?p_1_id=14016&folderId=480449&name=DLFE-2436.pdf
167. National Psoriasis Foundation. Remicade (infliximab). [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 16 Δεκεμβρίου 2016] Fact sheet. Διαθέσιμο στο: https://www.psoriasis.org/sites/default/files/remicade_fact_sheet.pdf
168. Leonardi C, Menter A, Hamilton T, Caro I, Xing B, and Gottlieb AB. Efalizumab: results of a 3-year continuous dosing study for the long-term control of psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2008; 158: 1107-16.
169. Pirowska MM, Goździalska A, Lipko-Godlewska S, et al. Autoimmunogenicity during anti-TNF therapy in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015; 32 (4): 250-4.

170. Boehncke WH. Efalizumab in the treatment of psoriasis. *Biologics. Targets & Therapy*. 2007; 1 (3): 1-9.
171. Food and Drug Administration. Statement on the Voluntary Withdrawal of Raptiva From the U.S. Market. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 20 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm143347.htm>. Τελευταία ενημέρωση σελίδας: 12/07/2015.
172. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Stelara (ustekinumab). [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 18 Δεκεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000958/WC500058509.pdf
173. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *British Journal of Dermatology*. 2015; 172 (5): 1371-83.
174. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *JAAD*. 2015; 73 (3): 400-9.
175. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guideline. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 19 Νοεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/121/section4.html>
176. Liu JT, Yeh HM, Liu SY, Chenet KT. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop*. 2014; 8: 5 (4): 537-43.
177. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and Specificity of the CASPAR Criteria for Psoriatic Arthritis in a Family Medicine Clinic Setting. Correspondence. *The journal of Rheumatology*. 2008; 35 (10): 2069.
178. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 2665-73.
179. Veale DJ. Psoriatic arthritis: recent progress in pathophysiology and drug development. *Arthritis Research & Therapy*. 2013; 15: 224.

180. Ellinghaus E, Stuart PE, Ellinghaus D, Nair RP, Debrus S, Raelson JV, et al. Genome-wide meta-analysis of psoriatic arthritis identifies susceptibility locus at REL. *J Invest Dermatol.* 2012; (132): 1133-40.
181. Day MS, Nam D, Goodman S, Su EP, Figgie M. Psoriatic Arthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2012; 20 (1): 28-37.
182. Mallbris L, Wolk K, Sánchez F, Stahle M. HLA-Cw*06 associates with a twofold higher prevalence of positive streptococcal throat swab at the onset of PsO: a case control study. *BMC Dermatol.* 2009; 9: 5.
183. Rajendran CP, Ledge SG, Rani KP, Madhavan R. Psoriatic arthritis. *J Assoc Physicians India.* 2003; 51 (1): 065-8.
184. Kaipainen-Seppanen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *British Journal of Rheumatology.* 1996; (35): 1289-91.
185. Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2002; (61): 911-5.
186. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol.* 2009; 36 (2): 361-7.
187. Tam LS, Leung YY, Li EK. Psoriatic arthritis in Asia. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48 (12): 1473-7.
188. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Tympanidou M, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol.* 2003; 30: 2641-4.
189. Li R, Sun J, Ren LM, Wang HY, Liu WH, Zhang XW, et al. Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China: a large-scale cross-sectional survey in Beijing. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51 (4): 721-9.
190. Bailey CH, Andersen LK, Lowe GC, Pittelkow MR, Bostwick JM, Davis MD. A population-based study of the incidence of delusional infestation in Olmsted County, Minnesota, 1976-2010. *Br J Dermatol.* 2014; 170 (5): 1130-5.
191. Roubille C, Richer V, Starnino T, McFarlane A, Fleming P, et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol.* 2015; 42 (10): 1767-80.

192. Bazsó A., Szodoray P., Szappanos Á, Korda J, Pálfi P, Kiss E, et al.: Systemic Autoimmune, Rheumatic Diseases and Coinciding Psoriasis: Data from a Large Single-Centre Registry and Review of the Literature. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 657907.
193. Raychaudhuri SP. Comorbidities of psoriatic arthritis -- metabolic syndrome and prevention: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol.* 2012; 39 (2): 437-40.
194. Rohekar S, Tom BD, Hassa A, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2008; 58 (1): 82-7.
195. Gunnarsson C, Chen J, Rizzo JA, Ladapo JA, Naim A, Lofland JH. The direct healthcare insurer and out-of-pocket expenditures of psoriasis: evidence from a United States national survey. *J Dermatolog Treat.* 2012; 23: 240-54.
196. Feldman SR, Burudpakdee C, Gala S, Nanavaty M, Mallya UG. The economic burden of psoriasis: a systematic literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014; 14 (5): 685-705.
197. Rosen CF, Mussani F, Chandran V, Eder L, Thavaneswaran A, Gladman DD. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology.* 2012; 51 (3): 571-6.
198. D'Angelo S, Tramontano G, Gilio M, Leccese P, Olivieri I. Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders. *Open Access Rheumatol.* 2017; 9: 21-8.
199. Mease PJ, Menter MA. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2006; (54): 685-704.
200. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (1): 48-55.
201. Cuchacovich R, Perez-Alamino R, Garcia-Valladares I, Espinoza LR. Steps in the management of psoriatic arthritis: a guide for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012; 3 (6): 259-69.

202. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, Kivitz AJ, Ritchlin C, Tak PP, et al. Abatacept in the Treatment of Patients With Psoriatic Arthritis Results of a Six-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2011; 63 (4): 939-48.
203. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; (73) 6: 990-9.
204. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 121). [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 12 Οκτωβρίου 2016]. Διαθέσιμο στο: <http://www.sign.ac.uk>
205. Gisondi P, Dalle Vedove C, Girolomoni G. Efficacy and safety of secukinumab in chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014;4(1):1-9.
206. Sritheran D, Leung YY. Making the next steps in psoriatic arthritis management: current status and future directions. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015; 7 (5): 173-86.
207. McQueen F, Lloyd R, Doyle A, Robinson E, Lobo M, Exeter M, et al. Zoledronic acid does not reduce MRI erosive progression in PsA but may suppress bone oedema: the Zoledronic Acid in Psoriatic Arthritis (ZAPA) Study. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (6): 1091-4.
208. Centers for Disease Control and Prevention. What is Inflammatory bowel disease (IBD). [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 19 Οκτωβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.cdc.gov/ibd/what-is-ibd.htm>
209. Κατσάνος ΚΧ, Τσιάνος ΕΒ. Η συνταγή της επιτυχίας για την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 12 Μαρτίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.eespor.gr/el/node/878#sthash.4NQd9J3X.dpuf>

210. Crohn's & Colitis Foundation of America. What is Ulcerative Colitis? [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 22 Μαρτίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.cdfa.org/what-are-crohns-and-colitis/what-is-ulcerative-colitis/>
211. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014; (20) 1: 91-9.
212. Bengtson MB, Aamodt G, Vatn MH, Harris JR. Concordance for IBD among twins compared to ordinary siblings – a Norwegian population-based study. *J Crohns Colitis.* 2010; 4 (3): 312-8.
213. Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2014; 27 (4): 294-303.
214. Ellinghaus D, Bethune J, Petersen BS, Franke A. The genetics of Crohn's disease and ulcerative colitis – status quo and beyond. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2015; (50) 1: 13-23.
215. Razani-Boroujerdi S, Boyd RT, Dávila-García MI, Nandi JS, Mishra NC, Singh SP, et al. T Cells Express $\alpha 7$ -Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunits That Require a Functional TCR and Leukocyte-Specific Protein Tyrosine Kinase for Nicotine-Induced Ca^{2+} Response. *The Journal of Immunology.* 2007; 179 (5): 2889-98.
216. Karczewski J, Poniedziałek B, Rzymiski P, Rychlewska-Hańczewska A, Adamski Z, and Wiktorowicz K. The effect of cigarette smoking on the clinical course of inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol.* 2014; 9 (3): 153-9.
217. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004; 18 (3): 481-96.
218. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.* 2004; (10) 6: 848-59.
219. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, Ekbom A, Eklund A, Höglund CO, et al. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181 (11):1217-22.

220. Ott C, Takses A, Obermeier F, Schnoy E, Müller M. Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (34): 12269-76.
221. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe – An ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis*. 2014; 8 (7): 607-16.
222. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2010; 6 (5): 339-46.
223. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80 (5): 1342-52.
224. Aamodt G, Bukholm G, Jahnsen J, Moum B, Vatn MH; IBSEN Study Group. The association between water supply and inflammatory bowel disease based on a 1990-1993 cohort study in southeastern Norway. *Am J Epidemiol*. 2008; 168 (9): 1065-72.
225. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut*. 2015; 64 (7): 1063-71.
226. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013; (62): 630-49.
227. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008; (103): 2394-400.
228. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013; 62 (8): 1153-9.
229. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011; 60 (1): 49-54.

230. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the Use of Antibiotics and New Diagnoses of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106 (12): 2133-42.
231. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A, Reijasse D, and Gendre JP. Effects of appendicectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut.* 2002; (51): 803-7.
232. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, et al. Protective role of appendicectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2002; 51 (6): 808-13.
233. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kapsoritakis AN, Spanoudakis S, Roussomoustakaki M, Mouzas IA, et al. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: case-controlled study in Crete. *Dis Colon Rectum.* 1999; 42 (2): 225-30.
234. Yu AP, Cabanilla LA, Wu EQ, Mulani PM, Chao J. The costs of Crohn's disease in the United States and other Western countries: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24 (2): 319-28.
235. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2006; (101): 1559-68.
236. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol.* 2006; (12): 6102-08.
237. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology.* 2012; 142 (1): 46-54.
238. Ladas SD, Mallas E, Giorgiotis K, Karamanolis G, Trigonis D, Markadas A, et al. Incidence of ulcerative colitis in Central Greece: a prospective study. *World J Gastroenterol.* 2005; 11 (12): 1785-7.
239. Manousos ON, Giannadaki E, Mouzas IA, Tzardi M, Koutrobakis I, Skordilis P, et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a 5-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996; 8: 893-8.
240. Tsianos EV, Masalas CN, Merkouropoulos M, Dalekos GN, and Logan RF. Incidence of inflammatory bowel disease in north-west Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. *Gut.* 1994; 35 (3): 369-72.

241. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology*. 2002; 122 (7): 1808-14.
242. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Are Associated With Elevated Standardized Mortality Ratios: A Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19 (3): 599-613.
243. Μάντζαρης ΓΙ, Βιάζης Ν, Μπάμιας Γ, Πολύμερος Δ. Θέσεις της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρίας για τη διάγνωση, αντιμετώπιση και παρακολούθηση της ελκώδους κολίτιδας. Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρία. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 17 Μαρτίου 2016]. Διαθέσιμο στο: http://eomifne.gr/New/images/files/EGE/UC_EGE_Position%20paper%20on%20UC_1.pdf
244. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55 (6): 749-53.
245. Cojocariu C, Stanciu C, Stoica O, Singeap AM, Sfarti C, Girleanu I, et al. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol*. 2014; 25: 603-10.
246. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140 (6): 1785-94.
247. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trakos N, Theopistos V, Christodoulou D, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15 (1): 29-34.
248. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010; 3 (2): 77-86.
249. European Crohn's & Colitis Organization. Ευρωπαϊκή ομοφωνία βασισμένη σε αποδείξεις για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της νόσου Crohn. [2012] [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 20 Ιανουαρίου 2016]. Διαθέσιμο στο: <http://eomifne.gr/New/images/files/Ekdoseis/chron.pdf>

250. Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και Διατροφής, Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία των Συλλόγων Ασθενών με Νόσο Crohn και Ελκώδη Κολίτιδα (EFCCA). Κατανοώντας τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 9 Ιανουαρίου 2016] Διαθέσιμο στο: www.crohnhellas.gr/entypa/2009_IBD_patient_booklet.pdf
251. Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2004; 10 (3): 261-9.
252. De Alvarenga Antunes CV, Hallack Neto AE, De Alvarenga Nascimento CR, Chebli LA, Damásio Moutinho IL, do Valle Pinheiro B, et al. Anemia in Inflammatory Bowel Disease Outpatients: Prevalence, Risk Factors, and Etiology. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 728925.
253. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Parameters P. Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 465-83.
254. Crohn's & Colitis Foundation of America. Fact Sheet. News from IBD center. Corticosteroids. [2015] [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 9 Νοεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.cdfa.org/resources/treatment-options-in-ibd.html>
255. Triantafyllidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther.* 2011; 5: 185-210.
256. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106 (4): 661-73.
257. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106 (4): 630-42.
258. Chatu S, Subramanian V, Saxena S, Pollok RCG. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109 (1): 23-34.

259. Chhaya V, Saxena S, Cecil E, Chatu S, Subramanian V, Curcin V, et al. The impact of timing and duration of thiopurine treatment on colectomy in ulcerative colitis: a national population-based study of incident cases between 1989-2009. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41 (1): 87-98.
260. Swaminath A, Taunk R, Lawlor G. Use of methotrexate in inflammatory bowel disease in 2014: A User's Guide. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014; 5 (3): 113-21.
261. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, et al. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2008; 28 (5): 589-97.
262. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology.* 2006; 130 (2): 323-33.
263. Binion DG. Biologic Therapies for Crohn's Disease. Update from the 2009 ACG Meeting. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2010; 6 (1 Suppl 2): 4-16.
264. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 465-83.
265. Cassinotti A, Ardizzone S, Porro GB. Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. *Biologics.* 2008; 2 (4): 763-77.
266. Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και Διατροφής. Adalimumab (Humira): Νέα εγκεκριμένη θεραπεία για την Ελκώδη Κολίτιδα. [2012] [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Μαρτίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.eligast.gr/>
267. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2007; 357: 239-50.
268. Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease *Therap Adv Gastroenterol.* 2011; 4 (6): 375-89.
269. Crohn's & Colitis Foundation of America. Fact Sheet. News from IBD Biologic-therapy. [2015] [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 17 Σεπτεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.ccfa.org/assets/biologic-therapy.pdf>

270. Pranter C. Probiotics for Crohn's disease: what have we learned? *Gut*. 2006; 55 (6): 757-9.
271. Seksik P, Dray X, Sokol H, Marteau P. Is there any place for alimentary probiotics, prebiotics or synbiotics, for patients with inflammatory bowel disease? *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52 (8): 906-12.
272. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, et al. Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2004; 4: 5.
273. Crohn's & Colitis Foundation of America. Diet, Nutrition, and Inflammatory Bowel Disease. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 20 Ιανουαρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.ccfa.org/assets/pdfs/diet-nutrition-2013.pdf>
274. Druszczynska M, Kowalewicz-Kulbat M, Fol M, Wlodarczyk M, Rudnicka W. Latent M. tuberculosis Infection – Pathogenesis, Diagnosis, Treatment and Prevention Strategies. *Polish Journal of Microbiology*. 2012; 61 (1): 3-10.
275. Ζιάκκα Σ, Ράμμος Γ. Μοριακοί μηχανισμοί και απόπτωση στην παθογένεια της φυματίωσης. *Πνεύμων*. 2003; 16 (3): 289-305.
276. Χαριζάνη Φ. Λοιμώξεις και προληπτικά μέτρα. Εκδ. Παπαζήση: Αθήνα: 2004.
277. Centers for Disease Control and Prevention. Mantoux tuberculin skin test. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 21 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.cdc.gov/tb/publications/Posters/images/Mantoux_wallchart.PDF
278. Centers for Disease Control and Prevention. TB Elimination Tuberculin Skin Testing. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 21 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.pdf>
279. Μαρίνης Ε, Βογιατζάκης ΕΔ, Βρυώνη Γ. Εργαστηριακή Μυκοβακτηριδιολογία. Αθήνα: 2006. ISBN: 960-6656-06-3.
280. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007; 146 (5): 340-54.
281. Παπαβασιλείου Α, Σγούντζος Β, Καραγιάννης Σ, Τσαρουχά ΑΓ, Στουρνάρα Λ, Σιμοπούλου Σ, και συν. Διάγνωση Λανθάνουσας Φυματίωσης. Στο: Φυματίωση από τη διάγνωση στη θεραπεία. Πνευμονολογικά θέματα. Αθήνα: Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρία: 2012.
282. Ένθετο συσκευασίας QuantiFERON TB Gold (QFT) ELISA 07/2013 [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 8 Ιουνίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.quantiferon.com/irm/content/PI/QFT/2PK/EL.pdf>

283. Centers for Disease Control and Prevention. Testing for Tuberculosis Infection and Disease. Chapter 3. In: Introduction to the Core Curriculum on Tuberculosis: What the clinician should know. 2013 6th ed. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 12 Οκτωβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter3.pdf>
284. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess.* 2007; 11 (3): 1-196.
285. Locht C. The history of BCG. Development of new vaccines against TB. In: Art & Science of of Tuberculosis Vaccine Development. 2nd ed. Malaysia: Oxford University Press. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 15 Νοεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://tbvaccines.usm.my/finlay/?q=content/chapter-51-history-bcg>
286. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. *JAMA.* 2004; 291 (17): 2086-91.
287. Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, Beynon R, Mangtani P, Sterne JA, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess.* 2013; 17 (37): 1-372.
288. Pereira SM, Barreto ML, Pilger D, Cruz AA, Sant'Anna C, Hijjar MA, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of first BCG vaccination against tuberculosis in school-age children without previous tuberculin test (BCG-REVAC trial): a cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (4): 300-6.
289. Ottenhoff THM, and Kaufmann SHE. Vaccines against Tuberculosis: Where Are We and Where Do We Need to Go? *PLoS Pathog.* 2012; 8 (5): e1002607.
290. Υπουργείο Υγείας. Γενική Δ/νση Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας. Δ/νση Δημόσιας Υγείας. Γ1α/Γ.Π.οικ.34680. Τροποποίηση Εθνικού Προγράμματος Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων 2015 – Αντιφυματικός Εμβολιασμός. ΑΔΑ: 6Π6524ΦΥΟ-7ΘΥ [2015] [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Μαρτίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.infovac.gr/wp-content/uploads/2016/.pdf>

291. World Health Organization. Weekly Epidemiological record. Outbreak News: BCG Vaccine. 2004; 79 (4): 25-40.
292. Kaufmann SH. Future vaccination strategies against tuberculosis: thinking outside the box. *Immunity*. 2010; 33: 567-77.
293. Mancuso JD, Tribble D, Mazurek GH, Li Y, Olsen C, Aronson NE, et al. Impact of Targeted Testing for Latent Tuberculosis Infection Using Commercially Available Diagnostics. *Oxford Journals Medicine & Health Clinical Infectious Diseases*. 2011; 53 (3): 234-44.
294. Hartman-Adams H, Clark K, Juckett G. Update on Latent Tuberculosis Infection. *American Family Physician*. 2014; 89 (11): 889-96.
295. Παπαβασιλείου Α, Ζηκέρη Α, Γερογιάννη Ε, Κωνσταντίνου Κ. Θεραπεία Λανθάνουσας λοίμωξης από *M Tuberculosis*. Στο: Φυματίωση από τη διάγνωση στη θεραπεία. Πνευμονολογικά θέματα. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρία. Αθήνα; 2012.
296. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 161 (6): 419-28.
297. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of an isoniazid-rifampentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection [published correction appears in MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012; 61 (4): 80]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60 (48): 1650-3.
298. Hirsch-Moverman Y, Bethel J, Colson PW, Franks J, El-Sadr W. Predictors of latent tuberculosis infection treatment completion in the United States: an inner city experience. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14 (9): 1104-11.
299. LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168 (4): 443-7.
300. Yew WW, and Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology*. 2006; (11) 6: 699-707.
301. Menzies D, Sterling TR. Treatment of *Mycobacterium tuberculosis* Infection: Time to Get a Move On? *Ann Intern Med*. 2014; 161 (6): 449-50.
302. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO/HTM/TB/2015.01

303. Μανίκα Κ. Η Λανθάνουσα Φυματίωση υπό το φως των Νέων Διεθνών Οδηγιών. Πνεύμων. 2015; 3: 28.
304. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, Link Barnes G, Faulhaber JC, Coberly JS, et al. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173 (8): 922-6.
305. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment Regimens for Latent TB Infection (LTBI). [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 15 Νοεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/ltbi.htm>
306. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR* December 9, 2011 / 60 (48): 1650-3.
307. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment for Latent Tuberculosis Infection Chapter 5. In: Introduction to the Core Curriculum on Tuberculosis. [internet] 2013 6th ed. [Τελευταία επίσκεψη: 12 Οκτωβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter5.pdf>
308. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection. *N Engl J Med*. 2011; 365 (1): 11-20.
309. Centers for Disease Control and Prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 19 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/treatment.htm#adverseEffectsLTBI>
310. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int. J Tuberc. Lung Dis*. 2008; 12 (11): 1235-54.
311. Centers for Disease Control and Prevention. TB Elimination Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Maximizing Adherence. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 19 Μαρτίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/treatment/adherence_revised.pdf
312. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της Φυματίωσης στους ενήλικες. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 8 Δεκεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.epnel.gr/assets/GUIDELINES_Tuberculosis.pdf

313. Djelouadji Z, Raoult D, Drancourt M. Palaeogenomics of *Mycobacterium tuberculosis*: epidemic bursts with a degrading genome. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11 (8): 641-50.
314. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omais B, Marmiesse M, et al. Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*. 2005;1 (1): e5.
315. Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchrieser C, Eiglmeier K, et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99 (6): 3684-9.
316. Comas I, Hailu E, Kiros T, Bekele S, Mekonnen W, Gumi B, et al. Population Genomics of *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia Contradicts the Virgin Soil Hypothesis for Human Tuberculosis in Sub-Saharan Africa. *Current Biology*. 2015; 25 (24): 3260-6.
317. Ziskind B, Halioua B. Tuberculosis in ancient Egypt. *Rev Mal Respir*. 2007; 24 (10): 1277-83. [Άρθρο στα γαλλικά]
318. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respiratory Medicine*. 2006; 100 (11): 1862-70.
319. Nerlich AG, Haas CJ, Zink A, Szeimies U, Hagedorn HG. Molecular evidence for tuberculosis in an ancient Egyptian mummy. *The Lancet*. 1997; 350 (9088): 1404.
320. Κωνσταντινίδου Ε, Κωνσταντόπουλος Κ. Προέλευση της φυματίωσης του ανθρώπου στην Αμερική: τι δείχνουν τα μοριακά δεδομένα. *Δελτίο Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας*. 2015; 60: 2.
321. Museum of Health Care at Kingston. Tuberculosis Through the Ages. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 10 Δεκεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: [http:// museumofhealthcare.ca/explore/exhibits/breath/tuberculosis-through-the-ages.html](http://museumofhealthcare.ca/explore/exhibits/breath/tuberculosis-through-the-ages.html)
322. TBonline. Global Tuberculosis Community Advisory Board TB online. Battling the white plague. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 7 Δεκεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.tbonline.info/posts/2011/6/29/battling-white-plague/>
323. Frith J. History of Tuberculosis. Part 2 - the Sanatoria and the Discoveries of the Tubercle Bacillus. *JMVH*. 2014; 22: 2.
324. Iseman MD. Tuberculosis therapy: past, present and future. *Eur Respir J*. 2002; 20: (36): 87s-94s.

325. Hur R. Tuberculosis sanatorium regimen in the 1940s: a patient's personal diary. *J R Soc Med.* Jul 2004; 97 (7): 350-3.
326. Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Buchar).* 2013; 8 (1): 53-8.
327. McShane H. Tuberculosis vaccines: beyond bacille Calmette–Guérin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;366 (1579): 2782-9.
328. Ζαχαριάς Κ. Η εξέλιξη της φυματίωσης στην Ελλάδα κατά τον τελευταίο αιώνα. [Διδακτορική Διατριβή] [Αθήνα] Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθήνας; 2007. Διαθέσιμο στο: <https://www.didaktorika.gr/eadd/handle/10442/17139>
329. Κουτρούλια Ε, Παπαθανασίου Π, Διαμαντόπουλος Α. Η Ιστορία των Αντιφυματικών Ιδρυμάτων και Ιατρείων στην Πελοπόννησο. *Αρχαϊκή Ιατρική.* 2013; 32: 2.
330. Μπουζιά ΚΑ, Χριστοπούλου-Αλετρά Ε. Η φυματίωση σε ελληνικά περιοδικά της περιόδου 1854-1901. *Πνεύμων.* 2006;19 (4): 349-56.
331. Tomlinson C. Streptomycin (S) TB online. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 22 Ιανουαρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.tbonline.info/posts/2011/9/1/streptomycin/>
332. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 2 Μαρτίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf
333. World Health Organization. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. [internet] WHO 2015 [Τελευταία επίσκεψη: 2 Ιουνίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1
334. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO REPORT 2011. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 2 Ιουνίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44728/1/9789241564380_eng.pdf
335. Kazdaglis G, Gioula G, Manika K, Malisovas N. The epidemiology of tuberculosis in Greece. *Aristotle University Medical Journal.* 2012; 39 (2).
336. ΚΕΕΛΠΝΟ Ενημερωτικό δελτίο. Νεώτερα επιδημιολογικά δεδομένα για τη φυματίωση στην Ελλάδα. Ιανουάριος 2014 Αρ. 35/Ετος 4ο. ISSN 1792-9016 [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 5 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.keelpno.gr/Portals/0/Newsletter/2014.pdf>

337. Schluger NW. The Pathogenesis of Tuberculosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2005; 32 (4): 251-6.
338. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002; 168 (9): 4620-7.
339. Lin PL, Plessner HL, Voitenok NN, Flynn JL. Tumor necrosis factor and tuberculosis. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2007;12(1):22-5.
340. Πελετίδου Σ, Γερογιάννη Ε. Διάγνωση Φυματίωσης. Στο: Φυματίωση από τη διάγνωση στη θεραπεία. Πνευμονολογικά θέματα. Αθήνα: Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία; 2012.
341. Γαλατάς ΑΙ. Εργαστηριακή Διερεύνηση της Φυματίωσης. 4ο Πανελλήνιο Συμπόσιο Φυματίωσης. Εταιρεία Μελέτης Πνευμονοπαθειών και Επαγγελματικών Παθήσεων Θώρακος. 19 Μαρτίου 2011, Θεσσαλονίκη.
342. Παπαβασιλείου Α, Τσαρουχά Α, Μανιαδάκης Η. Διαγνωστικά λάθη στη φυματίωση. *Ιατρικά Χρονικά Βορειοδυτικής Ελλάδος*. 2010; 6: 1.
343. Παπαβασιλείου Α, Καραγιάννης Σ, Τσαγκάρη Β, και συν. Πολυανθεκτική Φυματίωση στο: Φυματίωση από τη θεωρία στη διάγνωση. Πνευμονολογικά θέματα. Αθήνα: Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία; 2012.
344. Κωνσταντίνου Κ. Πολυανθεκτική (MDR) και Εκτεταμένης Αντοχής (XDR) Φυματίωση (TB). ΚΕΕΛΠΝΟ, Νοέμβριος 2011 [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 5 Μαΐου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www2.keelpno.gr/blog/?p=678>
345. Centers for Disease Control and Prevention. Drug-Resistant TB. 2016. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 5 Ιουλίου 2016] Διαθέσιμο στο: <http://www.cdc.gov/tb/topic/drtb/>
346. Δαΐκος Γ. Φυματίωση στο: Γιαμαρέλου Ε. Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία - Β' τόμος, Εκδόσεις Λίτσας; Αθήνα; 2005: 1095-117.
347. Gupta PR. Difficulties in managing lymph node tuberculosis. *Lung India* 2004; 21: 50-3.
348. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2010; (15): 451-8.

349. Merchant S, Bharati A, Merchant N. Tuberculosis of the genitourinary system- Urinary tract tuberculosis: Renal tuberculosis - Part I. *Indian J Radiol Imaging*. 2013; (1): 46-63.
350. Kapoor R, Ansari MS, Mandhani A, Gulia A. Clinical presentation and diagnostic approach in cases of genitourinary tuberculosis. *Indian J Urol*. 2008; 24 (3): 401-5.
351. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis*. 2009; 49 (9): 1350-7.
352. Pigrau-Serrallach C, Rodríguez-Pardo D. Bone and joint tuberculosis. *Eur Spine J*. 2013; 22 (4): 556-66.
353. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor WT, Peterson PK. Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21 (2): 243-61.
354. Cherian A, Thomas SV. Central nervous system tuberculosis. *Afr Health Sci*. 2011; 11 (1): 116-27.
355. Christie LJ, Loeffler AM, Honarmand S, Flood MG, Baxter R, Jacobson S, et al. Diagnostic Challenges of Central Nervous System Tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases*. 2008; 14 (9): 1473-5.
356. Tan KK, Chen K, Sim R. The spectrum of abdominal tuberculosis in a developed country: a single institution's experience over 7 years. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13 (1): 142-7.
357. Rai S, Thomas WM. Diagnosis of abdominal tuberculosis: the importance of laparoscopy. *J R Soc Med*. 2003; 96 (12): 586-8.
358. Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis Disease. Chapter 6. In: *Introduction to the Core Curriculum on Tuberculosis*. 2013 6th ed. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 12 Οκτωβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter6.pdf>
359. Controlling tuberculosis in the United States: Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2005; 54 (No. RR-12).

360. Ben Abdallah FC, Zayani I, Chtourou A, Taktak S, Mahouachi R, Kheder AB. Allergic reactions to rifampicin in tuberculosis treatment. *ERS*. 2011; 38 (55): 4410.
361. Παπαβασιλείου Α, Παλαύρα Μ, Βασιτιάς Α, και συν. Θεραπεία της Φυματίωσης. Στο: Φυματίωση από τη θεωρία στη διάγνωση. Πνευμονολογικά θέματα. Αθήνα: Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία; 2012.
362. Arbex MA, De Castro Lima Varella M, De Siqueira HR, Fiuza de Mello FA. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010; 36 (5): 626-40.
363. Ton Q. Management Of Common Side Effects of INH (Isoniazid), RIF (Rifampin), PZA (Pyrazinamide), and EMB (Ethambutol). University of Southern Nevada, June 2008. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 12 Οκτωβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://health.utah.gov/epi/diseases/TB/resources/treatment/management_common_side.pdf
364. Moonan PK, Quitugua TN, Pogoda JM, Woo G, Drewyer G, Sahbazian B, et al. Does directly observed therapy (DOT) reduce drug resistant tuberculosis? *BMC Public Health*. 2011; 11: 19.
365. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol*. 2010; 161 (1): 1-9.
366. Miller EA, Ernst JD. Anti-TNF immunotherapy and tuberculosis reactivation: another mechanism revealed. *J Clin Invest*. 2009; 119 (5): 1079-82.
367. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 2011; 50: 124-31.
368. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (3): 522-8.
369. Zhou Q, Zhou Y, Chen H, Wang Z, Tang Z, and Liu J. The efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis from nine randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7 (11): 3870-80.

370. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (2): CD008794.
371. Smolen JS, Kay J, Doyle M, Landewe R, Matteson EL, Gaylis N, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor α inhibitors: findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 14.
372. Juhász P, Mester A, Biró AJ, Hejj B, Poor G. Clinical and radiological dissociation of anti-TNF plus methotrexate treatment in early rheumatoid arthritis in routine care: results from the ABRAB study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 15: 251.
373. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). *Mod Rheumatol*. 2008; 18 (2): 146-52.
374. Ormerod LP. Tuberculosis and anti-TNF-treatment. *Thorax*. 2004; 59: 921.
375. Linas BP, Wong AY, Freedberg KA, Horsburgh CR Jr. Priorities for Screening and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011; 184 (5): 590-601.
376. Centers for Control Diseases and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection – United States. United States. *MMWR*. 2010 / 59 (RR05); 1-25.
377. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.
378. Παπαβέντσης Δ, Καραμπελα Σ, Νικολάου Σ, Ιωαννίδης Π, Κωνσταντινίδου Ε, Μαρίνου Ι, και συν. Μέθοδοι ανίχνευσης παραγωγής ιντερφερόνης- γ στην ανίχνευση της φυματίωσης. *Δελτίο Ελλ. Μικροβιολογικής Εταιρίας*. 2010; 55 (2): 109-22.
379. Siddiqi K, Lambert ML, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *The Lancet Infectious Diseases*. 2003; 3: 288.
380. TBFacts.org.TB tests. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 19 Μαΐου 2015] Διαθέσιμο στο: <http://www.tbfacts.org/tb-tests/>

381. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, and Mengoli C. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2004; 42 (5): 2321-5.
382. Skoura E, Zumla A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2015; 32: 87-93.
383. World Health Organization. Report 2012: Global Tuberculosis Control. 2012 [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 24 Οκτωβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44425/1/9789241564069_eng.pdf
384. Duarte R, Campainha S, Cotter J, Rosa B, Varela P, Correia A, et al. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta Reumatol. Port.* 2012; (37): 253-9.
385. Lalvani A, and Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection. *British Medical Bulletin.* 2010; (93): 69-84.
386. Ting WY, Huang SF, Lee MC, Lin YY, Lee YC, Fenget JY, et al. Gender disparities in latent tuberculosis infection in high-risk individuals: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e110104.
387. Rhines AS. The role of sex differences in the prevalence and transmission of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2013; 93 (1): 104-7.
388. Luca S, and Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Buchar).* 2013; 8 (1): 53-8.
389. World Health Organization. *Weekly Epidemiological.* 23 January 2004: 79 (4): 25-40. WHO; 2004.
390. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10 (11): 1192-204.
391. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax.* 2002; 57 (9): 804-9.
392. Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, Beynon R, Mangtani P, Sterne JA, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess.* 2013; 17 (37): 1-372, v-vi.

393. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (2): 211-7.
394. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study. *JAMA*. 2004; 291 (17): 2086-91.
395. Schluger NW, Burzynski J. Recent Advances in Testing for Latent TB. *Chest*. 2010; 138 (6): 1456-63.
396. Πατάκας Δ. Επίτομη Πνευμονολογία. Κεφ. 10. Η Φυματίωση. 2η εκδ. Univercity Studio Press: Θεσσαλονίκη; 2006.
397. Bouros D, Demoiropoulos J, Panagou P, Yiatromanolakis N, Moschos M, Paraskevopoulos A, et al. Incidence of Tuberculosis in Greek Armed Forces from 1965-1993. *Respiration*. 1995; 62 (6): 336-40.
398. Al-Orainey IO. Diagnosis of latent tuberculosis: Can we do better? *Ann Thorac Med*. 2009; 4 (1): 5-9.
399. Joos TJ, Miller WC, Murdoch DM. Tuberculin reactivity in bacille Calmette-Guérin vaccinated populations: a compilation of international data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10 (8): 883-91.
400. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (2): 211-7.
401. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010; 36: 1185-206.
402. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011; 37 (1): 88-99.
403. Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (1): 84-90.
404. Lalvani A, and Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*. 2008; 8 (2): 147-52.

405. García-Gasalla M, Fernández-Bacab V, Juan-Masc A, Payeras-Cifre A, Cifuentes-Luna C, Taberner-Ferrer R, et al. Use of Quantiferon-TB-Gold in Tube® test for detecting latent tuberculosis in patients considered as candidates for anti-TNF therapy in routine clinical practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31 (2): 76-81.
406. Weinfurter P, Blumberg H, Goldbaum G, Royce R, Pang J, Tapia J, et al. Tuberculosis Epidemiological Studies Consortium. Author information. Predictors of discordant tuberculin skin test and QuantiFERON®-TB Gold In-Tube results in various high-risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15(8):105 6–1061.
407. Mazurek GH, Weis SE, Moonan PK, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 (7): 837-45.
408. Wong SH, Gao Q, Tsoi KKF, Wu WKK, Tam LS, Lee N, et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon- γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2016; 71: 64-72.
409. Ponce de Leon E, Acevedo-Vasquez D, Alvizuri C, et al. Comparison of an interferon- γ assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol*. 2008; 35: 776-81.
410. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, Luppi M, Ferrari A, Mussini C, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest*. 2009; 136 (1): 198-204.
411. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008; 149 (3): 177-184.
412. Vassilopoulos D, Tsikrika S, Hatzara C, Podia V, Kandili A, Stamoulis N, et al. Comparison of Two Gamma Interferon Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Tuberculosis Screening in a Cohort of Patients with Rheumatic Diseases Starting Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2011; 18 (12): 2102-8.
413. Tavast E, Tuuminen T, Pakkanen HS, Eriksson M, Kantele A, Järvinen A, et al. Immunosuppression Adversely Affects TST but Not IGRAs in Patients with

- Psoriasis or Inflammatory Musculoskeletal Diseases. *International Journal of Rheumatology* 2012; 2012: 81929.
414. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *European Respiratory Journal*. 2009; 33 (3): 586-93.
415. B elard E, Semb S, Ruhwald M, Werlinrud AM, Soborg B, Jensen FK, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(11):2340-9.
416. Lu K, Wang HK, Yeh CC, Huang CY, Sung PS, Wang LC, et al. Association between Autoimmune Rheumatic Diseases and the Risk of Dementia. *BioMed Research International*. 2014; 2014: 861812.
417. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med*. 2009; 122 (12): 1150.
418. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis of Tuberculosis Disease. Chapter 4. In: *Introduction to the Core Curriculum on Tuberculosis. What the Clinician Should Know*. 2013 6th ed. [internet] [Τελευταία  πίσκεψη: 15 Νοεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter4.pdf>
419. Solsona Peir  J, de Souza Galv o ML, Altet G mez MN. Inactive Fibrotic Lesions Versus Pulmonary Tuberculosis With Negative Bacteriology. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50 (11): 484-9.
420. Tannus Silva DG, Silva BD, Torres PP, Santana PJ Jr, Junqueira-Kipnis AP, Fouad Rabahi M. Latent Tuberculosis in Rheumatoid Arthritis: Evaluating Cellular Response and High-Resolution Computed Tomography. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48 (5): 144-9.
421. Tuberculosis Associated with Blocking Agents Against Tumor Necrosis Factor-Alpha - California, 2002-2003. *MMWR*. August 5, 2004 / 53 (30): 683-6.
422. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology*. 2010; 15 (4): 603-22.

423. Yun JW, Lim SY, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in arthritis patients treated with tumor necrosis factor antagonists in Korea. *J Korean Med Sci.* 2007; 22 (5): 779-83.
424. Lee SH. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2015; 78 (2): 56-63.
425. Shim T.S. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection due to Initiation of Anti-TNF Therapy. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014; 76 (6): 261-8.
426. Dobler CC, Marks GB. Completion of Treatment for Latent Tuberculosis Infection with Monthly Drug Dispensation Directly through the Tuberculosis Clinic. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e48900.
427. Menzies D, Dion MJ, Francis D, Parisien I, Rocher I, Mannix S, et al. In closely monitored patients, adherence in the first month predicts completion of therapy for latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9 (12): 1343-8.
428. Lin PL, Myers A, Smith L, Bigbee C, Bigbee M, Fuhrman C, et al. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (2): 340-50.
429. Miller EA, and Ernst JD. Anti-TNF immunotherapy and tuberculosis reactivation: another mechanism revealed. *J Clin Invest.* 2009; 119 (5): 1079-82.
430. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (8): 2122-7.
431. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe: Tuberculosis surveillance in Europe 2008. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2010.
432. ΚΕΕΛΠΝΟ. Επιδημιολογικά δεδομένα Φυματίωσης στην Ελλάδα, 2004-2010. [Τελευταία επίσκεψη: 2 Δεκεμβρίου 2016]. Διαθέσιμο στο: <http://www2.keelpno.gr/blog/?p=643>
433. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (7): 1884-94.

434. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (7): 1986-92.
435. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (2): 372-9.
436. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (11): 3013-22.
437. Liao TL, Lin CH, Chen YM, Chang CL, Chen HH, Chen DY, et al. Different Risk of Tuberculosis and Efficacy of Isoniazid Prophylaxis in Rheumatoid Arthritis Patients with Biologic Therapy: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Taiwan. *PLoS One.* 2016; 11 (4): e0153217.
438. Jeong H, Baek SY, Kim SW, Eun YH, Kim IY, Kim H, Lee J, Koh EM, Cha HS. Comorbidities of rheumatoid arthritis: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176260
439. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). WHO. The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006. [internet] [Τελευταία επίσκεψη: 14 Νοεμβρίου 2016] Διαθέσιμο στο: http://www.who.int/tb/publications/2006/istc_report.pdf
440. Sester M, Van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG, et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients. A TBNET Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2014; 190 (10): 1168-76.
441. Fuchs I, Abu-Shakra M, Gelfer E, Smoliakov A, Ben-Haroch D, Horowitz J, et al. Active Tuberculosis in a Patient with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitor. *Isr Med Assoc J.* 2010; 12 (9): 579-81.
442. Katsenos S, Nikolopoulou M, Tsiouri G, Bassukas ID, Constantopoulos SH. The Challenging Evaluation of Patients with Severe Psoriasis for Latent Tuberculosis: An Important Indication for IGRA. *The Open Respiratory Medicine Journal.* 2011; 5: 59-60.
443. Homolka J. Risk of tuberculosis in patients treated with biological medicines. *Bratisl Med J.* 2016; 117 (1): 11-4.

444. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011; 37 (1): 100-11.