



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**"Διερεύνηση κλινικών και εργαστηριακών παραγόντων στην
αντιμετώπιση και πορεία μικροβιακών λοιμώξεων δέρματος:
Επικέντρωση στην κυτταρίτιδα/ερυσίπελας"**

ΙΩΑΝΝΗΣ Σ. ΧΑΝΙΩΤΑΚΗΣ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**"Διερεύνηση κλινικών και εργαστηριακών παραγόντων στην
αντιμετώπιση και πορεία μικροβιακών λοιμώξεων δέρματος:
Επικέντρωση στην κυτταρίτιδα/ερυσίπελας"**

ΙΩΑΝΝΗΣ Σ. ΧΑΝΙΩΤΑΚΗΣ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Χανιωτάκη Ιωάννη: 10-6-2005

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 561^α/5-7-2005

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Μπασούκας Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Νάκο Γεώργιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λεβειδιώτου-Στεφάνου Σταματίνα, Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 26-1-2006

«Διερεύνηση κλινικών και εργαστηριακών παραγόντων στην αντιμετώπιση και πορεία μικροβιακών λοιμώξεων δέρματος: Επικέντρωση στην κυτταρίτιδα/ευρσιπέλας»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 846^α/27-3-2018

Κουλούρας Βασίλειος	Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπασούκας Ιωάννης	Καθηγητής Δερματολογίας με έμφαση στην Ογκολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χρήστου Λεωνίδα	Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Εξαρχάκος Γεώργιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσιάρα Σταυρούλα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Γαϊτάνης Γεώργιος	Επίκουρος Καθηγητής Δερματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Γκαρτζονίκα Κωνσταντίνα	Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 25-6-2018

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

*Αφιερώνεται στη σύζυγό μου Χριστίνα και στα
παιδιά μου Ειρήνη και Σταύρο...!*

Πρόλογος

Το ερυσίπελας ανέκαθεν αποτελούσε αντικείμενο ζωηρού ενδιαφέροντος στην κλινική πράξη της δερματολογίας, δεδομένου ότι πρόκειται για μια από τις συχνότερες λοιμώξεις του δέρματος. Παρά την τεράστια εμπειρία που υπάρχει και παρά το πλήθος των ερευνών που έχουν λάβει χώρα στην συγκεκριμένη νόσο, κάποιες από τις πτυχές του εξακολουθούν να μην είναι πλήρως κατανοητές. Το γεγονός αυτό καθώς και η εμφάνιση νέων τεχνικών στην προσέγγιση του οξειδωτικού στρες του οργανισμού, αποτέλεσαν τη βάση αφετηρίας της παρούσας μελέτης.

Η προσπάθεια αυτή πέρασε από πολλές δυσκολίες πριν ολοκληρωθεί. Το αντικείμενο της μελέτης ακροβατούσε σε μια λεπτή διαχωριστική γραμμή ανάμεσα στο «παλαιό-γνωστό» και στο «νέο-άγνωστο» και ο κίνδυνος μιας ερευνητικής αστοχίας караδοκούσε κάθε στιγμή.

Καθοριστικό ρόλο στην ομαλή και ευτυχή κατάληξη αυτής της προσπάθειας διαδραμάτισε ο προσωπικός μου μέντορας, καθηγητής κ. Μπασούκας Ιωάννης ο οποίος με περιέβαλε με την εμπιστοσύνη του αλλά ταυτόχρονα και με περίσσεια ηθική κι επιστημονική υποστήριξη και καθοδήγηση σε κάθε βήμα κι αισθάνομαι την ανάγκη να τον ευχαριστήσω θερμά γι' αυτό. Είναι σίγουρο ότι χωρίς την προτροπή του τίποτα απ' όλα αυτά δεν θα είχε πραγματοποιηθεί.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τον αγαπητό φίλο, λέκτορα Γαϊτάνη Γιώργο για όλη την επιστημονική του συμπαράσταση στην ολοκλήρωση των επιμέρους εργασιών αλλά και την αμέριστη ηθική του υποστήριξη σε όλη τη διάρκεια αυτού του πονήματος.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον καλό φίλο και συνάδελφο Χαραλαμπίδη Παύλο για την καταλυτική του βοήθεια στην ολοκλήρωση της ερευνητικής προσπάθειας σχετικά με την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα των ασθενών με ερυσίπελας, καθώς αφιέρωσε πολύτιμο προσωπικό χρόνο και κόπο στην επεξεργασία των δειγμάτων με την μέθοδο του κυανού του CrO₅, η οποία είναι προσωπικό του επιστημονικό επίτευγμα.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους αλλά και το προσωπικό της δερματολογικής κλινικής για την αμέριστη βοήθεια και συμπαράστασή τους, αλλά και την οικογένειά μου για την ηθική υποστήριξή της όλα αυτά τα χρόνια ώσπου να λάβει σάρκα και οστά αυτή η προσπάθειά.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	5
ΕΡΥΣΙΠΕΛΑΣ (ΚΥΤΤΑΡΙΤΙΔΑ)	5
ΕΤΥΜΟΛΟΓΙΑ – ΙΣΤΟΡΙΑ	5
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	6
ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	6
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	7
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	7
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	10
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....	14
ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ.....	14
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	15
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	18
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	19
ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΕΡΥΣΙΠΕΛΑΤΟΣ ΚΑΤΩ ΑΚΡΟΥ	19
Υλικά και μέθοδοι	19
Αποτελέσματα	21
Συζήτηση.....	22
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΕΡΥΣΙΠΕΛΑΤΟΣ ΜΕ ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ	32
Υλικά και μέθοδοι	32
Αποτελέσματα	34
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΕΡΥΣΙΠΕΛΑΤΟΣ ΜΕ ΔΑΙΠΤΟΜΥΚΙΝΗ.....	45
Υλικά και μέθοδοι	45
Αποτελέσματα	46
Συζήτηση.....	48
ΟΛΙΚΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΡΥΣΙΠΕΛΑΤΟΣ	49
Οξειδωτικό στρες και αντιοξειδωτική ικανότητα.....	49
Μέτρηση αντιοξειδωτικής ικανότητας με την μέθοδο του κυανού του CrO ₅	53
Ασθενείς και μέθοδοι	57
Αποτελέσματα	58
Συζήτηση.....	59
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	63
ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΕΡΥΣΙΠΕΛΑΣ.....	65

A. ΕΠΑΝΑΜΟΛΥΝΣΗ.....	66
ΑΝΑΤΟΜΙΑ	66
B. ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΝΟΣΟΥ	71
<i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	72
<i>STREPTOCOCCUS PYOGENES</i>	73
ΧΡΟΝΙΑ ΑΜΥΓΔΑΛΙΤΙΔΑ: ΜΟΝΤΕΛΟ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗΣ ‘ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ’ ΛΟΙΜΩΞΗΣ.....	73
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	77
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ.....	79
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ - SUMMARY	82
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	85

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΡΥΣΙΠΕΛΑΣ (ΚΥΤΤΑΡΙΤΙΔΑ)

Το ερυσίπελας ή κυτταρίτιδα περιγράφει μια διάχυτη, οξεία και επεκτεινόμενη φλεγμονή του χορίου και των υποδόριων ιστών, λοιμώδους αιτιολογίας. Μερικοί συγγραφείς, κυρίως από τον αγγλοσαξωνικό χώρο προτείνουν την διάκριση των παραπάνω φλεγμονών σε δύο κλινικές οντότητες, ανάλογα με το εάν τα κλινικά όρια της φλεγμονής είναι σαφή (ερυσίπελας) ή ασαφή (κυτταρίτιδα). Παθοφυσιολογικά η προτεινόμενη διάκριση αντιστοιχεί σε μια φλεγμονή που περιορίζεται στα πιο επιφανειακά στρώματα του χορίου (ερυσίπελας) σε αντίθεση με φλεγμονή που προσβάλλει το χόριο σε όλο του το πάχος με τάση επέκτασης στους υποδόριους ιστούς (κυτταρίτιδα). Όμως πολύ συχνά «συνυπάρχουν» οι δύο καταστάσεις και καθώς η διάκρισή τους καθίσταται προβληματική και η θεραπευτική τους αντιμετώπιση είναι παρόμοια, οι όροι θεωρούνται στην πράξη ταυτόσημοι, ιδιαίτερα από ερευνητές από χώρες της ηπειρωτικής Ευρώπης μια πρόταση την οποία χρησιμοποιούμε στο εξής.

ΕΤΥΜΟΛΟΓΙΑ – ΙΣΤΟΡΙΑ

Η ετυμολογία της λέξης ερυσίπελας προέρχεται από το «ἐρεύθω» (= κοκκινίζω) + «πέλας» (= κοντά)¹. Στην Ελληνική λαϊκή παράδοση περιγράφεται με διάφορους όρους όπως «ανεμοπύρωμα», «ροσοπίλια», «αλαφρασιά»², γεγονός που καταδεικνύει ότι επρόκειτο για μια αρκετά συχνή νόσο.

Στο μεσαίωνα η νόσος συγγέονταν με τον εργοτισμό, που οφείλεται στην βρώση μολυσμένων με τον μύκητα *Claviceps Purpurea* σιτηρών, και ο οποίος παράγει τοξικά ερυσιβώδη αλκαλοειδή. Η ‘νόσος’ ήταν γνωστή ως «φλόγωση του Αγ. Αντωνίου», στην παράκληση του οποίου απευθύνονταν οι ασθενείς για θεραπεία. Η ‘νόσος’ ήταν αρκετά διαδεδομένη σε ολόκληρη την ευρωπαϊκή ήπειρο και για την νοσηλεία των πολλών ασθενών είχε δημιουργηθεί από ένα ομώνυμο μοναχικό τάγμα μια αλυσίδα από ‘ειδικά’ θεραπευτήρια’ («Houses of St. Anthony») σε πολλές πόλεις της Ευρώπης. Αξίζει να σημειωθεί ότι μερικά είχαν εσωτερικούς τοίχους βαμμένους

χαρακτηριστικά με έντονο κόκκινο χρώμα, αντίστοιχο της εμφάνισης του πάσχοντος δέρματος σε ασθενείς με ερυσίπελας³.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το ερυσίπελας είναι μια σχετικά συχνή νόσος. Σε πρόσφατη μελέτη αναδείχθηκε ότι η επίπτωση της νόσου είναι 24,6 περιστατικά ανά 1000 άτομα γενικού πληθυσμού κάθε χρόνο⁴. Σε άλλη μελέτη που έγινε στις ΗΠΑ υπολογίστηκε ότι ευθύνεται για το 10% των νοσηλειών για λοιμώδη νοσήματα σε διάστημα 9 ετών⁵.

Το ερυσίπελας είναι μια νόσος που προσβάλλει συχνότερα τους ηλικιωμένους, τα πολύ μικρά παιδιά, τους καταβεβλημένους ασθενείς, και άτομα με λεμφοίδημα ή χρόνια δερματικά έλκη. Οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από τους άνδρες, σε αντίθεση με τα παιδιά, όπου τα αγόρια νοσούν συχνότερα από τα κορίτσια. Επίσης η επίπτωση της νόσου είναι μεγαλύτερη τους καλοκαιρινούς μήνες⁴.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Παραδοσιακά το ερυσίπελας θεωρείτο λοίμωξη στρεπτοκοκκικής αιτιολογίας. Στην πράξη όμως είναι δύσκολο να εξακριβωθεί ο αιτιολογικός λοιμογόνος παράγοντας, καθώς οι συνήθεις μικροβιολογικές εξετάσεις (καλλιέργειες ιστοτεμαχίου, αιμοκαλλιέργειες, needle aspiration) είναι θετικές μόνο στο περίπου 25% των ασθενών^{6,7}. Αυτό δείχνει ότι ένας σχετικά μικρός αριθμός μικροβίων προκαλεί έντονη ανοσολογική αντίδραση. Επιπλέον φαίνεται ότι μια σχετικά μικρή ποσότητα μικροβιακών αντιγόνων ενισχυμένη από κυτοκίνες και λεμφοκίνες είναι ικανή να προάγει ισχυρή χημειοταξία ουδετροφίλων και φλεγμονώδη διήθηση στο δέρμα. Τα υπεύθυνα παθογόνα παράγουν συνήθως αυξημένους τίτλους διαφόρων ενζύμων, όπως στρεπτολυσίνη, δεοξυριβονουκλεάση Β, υαλουρονιδάση, νευραμινιδάση, φωσφολιπάση, που προκαλούν ιστική καταστροφή προάγοντας έτσι την ανοσολογική αντίδραση⁸.

Τα πιο συχνά («συμβατικά») παθογόνα είναι ο *Staphylococcus aureus* και ο *Streptococcus pyogenes* (Ομάδα Α βήτα αιμολυτικός *S. pyogenes*-GAS)⁹⁻¹¹. Εκτός όμως από τα «συμβατικά» παθογόνα, έχουν συνδεθεί με περιστατικά της νόσου πολλά διαφορετικά μικρόβια («μη συμβατικά» παθογόνα), συμπεριλαμβανομένων και άλλων Gram+ ειδών, όπως στρεπτόκοκκοι ομάδας G,B,C, και D⁸. Στην παιδική ηλικία ο *S. pneumoniae*¹² και ο *Haemophilus influenzae* είναι υπεύθυνοι για βαριές

περιπτώσεις ερυσιπέλατος¹³⁻¹⁶. Τα τελευταία χρόνια αυξάνονται συνεχώς οι αναφορές και για περιπτώσεις ερυσιπέλατος, που οφείλονται σε Gram αρνητικά παθογόνα^{17,18}, όπως *Neisseria meningitidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella multocida*, καθώς και πολυβακτηριακές λοιμώξεις με συνδυασμούς Gram θετικών και αρνητικών μικροβίων, αερόβιων και αναερόβιων, ειδικά μετά από χειρουργικές επεμβάσεις ή οδοντιατρικούς χειρισμούς¹⁹. Σπανιότερα περιπτώσεις ερυσιπέλατος οφείλονται σε *Nocardia sp.* ή *Cryptococcus neoformans*⁸.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η νόσος εμφανίζεται οξέως με συστηματική συμπτωματολογία όπως πυρετό, ρίγος και κακουχία, που συνήθως προηγούνται της τοπικής εκδήλωσης της εστίας της φλεγμονής στο δέρμα. Ακολουθεί η εμφάνιση όλων των σημείων της φλεγμονής, δηλαδή ερύθημα, οίδημα, θερμότητα και άλγος στο προσβεβλημένο σημείο. Τα όρια της φλεγμονής, ανάλογα και με το επίπεδο εξάπλωσής της στους μαλακούς ιστούς του δέρματος, είναι πιο σαφή όσο πιο επιφανειακά εντοπίζεται η εστία της νόσου. Σε βαρύτερες μορφές της νόσου, μπορεί να εμφανιστούν στην επιφάνεια του δέρματος φουσαλίδες και φλύκταινες, που μπορεί να εξελιχτούν σε πομφόλυγες με αιμορραγικό περιεχόμενο ή ακόμα και σε νέκρωση της επιδερμίδας. Ανιούσα λεμφαγγειίτιδα και περιοχική λεμφαδενοπάθεια συνοδεύουν συχνά την εξέλιξη της νόσου. Οι ασθενείς συνήθως υποφέρουν από ισχυρό άλγος με αυξημένη ευαισθησία και συχνά παραισθησίες στην περιοχή της λοίμωξης. Στον αντίποδα, εμφάνιση υπαισθησίας σημαίνει εν τω βάθει νευρική προσβολή, χαρακτηριστικό της νεκρωτικής απονευρίτιδας^{20,21}.

Η πιο κοινή εντόπιση του ερυσιπέλατος στους ενήλικες είναι στα κάτω άκρα^{11,19,22}, ενώ ο λαιμός και η κεφαλή προσβάλλονται συχνότερα στα παιδιά^{13,23,24}. Στα νεογνά συχνή εντόπιση είναι η περιομφαλική χώρα²⁵.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι παράγοντες, που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: (α) σε παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της νόσου και (β) σε αυτούς που επηρεάζουν την βαρύτητα της νόσου (Πίνακας 1).

Στην πρώτη κατηγορία, εντάσσονται γενικά καταστάσεις που δημιουργούν λύση της συνέχειας της επιδερμίδας προσφέροντας έτσι «πύλες εισόδου» για τα παθογόνα: Τραύματα στο δέρμα, ακούσια ή εκούσια (τατουάζ, piercing), χειρουργικά τραύματα, παρατρίμματα, μυκητιάσεις, έκζεμα, εντοπισμένες φλεγμονές. Ειδικά για την περίπτωση των κάτω άκρων, οι πιο συχνές προδιαθεσικές καταστάσεις σχετίζονται με άτονα έλκη λόγω φλεβικής στάσης, φλεβική ανεπάρκεια, κατακλίσεις, χειρουργικά τραύματα, λεμφοίδημα, μικροτραυματισμοί, μυκητίαση μεσοδακτυλίων πτυχών, έκζεμα ή ξηροδερμία^{8,26}. Αντίστοιχα οδοντιατρικές²⁷ ή χειρουργικές επεμβάσεις, τραυματισμοί, νεοπλασίες ή αγγειοχειρουργικές πράξεις είναι τα πιο συχνά αίτια ερυσιπέλατος στο πρόσωπο⁸. Επίσης στην κατηγορία αυτή ανήκει και η παχυσαρκία που είναι ο μόνος γενικός παράγοντας κινδύνου σε αντίθεση με όλους τους υπόλοιπους που είναι εντοπισμένοι²⁶.

Αντίστοιχα, παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την πορεία και την πρόγνωση της νόσου είναι καταστάσεις που σχετίζονται με πλημμελή αγγείωση του δέρματος καθώς και με ανεπαρκή ανοσολογική απάντηση. Εδώ περιλαμβάνονται χρόνιες παθήσεις (π.χ. νεοπλασίες, ΧΝΑ, σακχαρώδης διαβήτης, ηπατική ανεπάρκεια κλπ) καθώς και διατροφικές ανεπάρκειες που αυξάνουν την πιθανότητα επιπλοκών αλλά και την θνητότητα της νόσου^{28,29}. Ανοσοανεπάρκεια, είτε στα πλαίσια νόσου (π.χ. AIDS) είτε ιατρογενής (μεταμόσχευση οργάνου, χημειοθεραπείες, ακτινοθεραπείες, αυτοάνοσα νοσήματα κλπ) επιβαρύνουν την εξέλιξη της νόσου. Αγγειακή ανεπάρκεια (ισχαιμία, φλεβική ανεπάρκεια, λεμφική στάση, διαβητική αγγειοπάθεια) καθώς και συνοδές σηπτικές καταστάσεις (βαθεία τραύματα, σηψαιμία) επηρεάζουν αρνητικά την πρόγνωση της νόσου⁸.

Τοπικοί παράγοντες
<p>Τραύματα</p> <p> Ακούσια</p> <p> Εκούσια (τατουάζ, piercing)</p> <p>Χειρουργικά τραύματα</p> <p>Εντοπισμένες φλεγμονές</p> <p> Έκζεμα, παράτριμμα, μυκητιάσεις, κλπ</p> <p>Άτονα έλκη</p> <p>Λεμφοίδημα</p> <p>Ξηροδερμία</p> <p>Παχυσαρκία</p>
Γενικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη βαρύτητα και την πρόγνωση
<p>Ανοσοανεπάρκεια</p> <ul style="list-style-type: none"> • Στα πλαίσια νόσου (π.χ. AIDS) • Ιατρογενής (μεταμόσχευση οργάνου, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, αυτοάνοσα νοσήματα) <p>Χρόνιες παθήσεις (νεοπλασίες, ΧΝΑ, ηπατική ανεπάρκεια)</p> <p>Αγγειακή ανεπάρκεια (ισχαιμία, φλεβική ανεπάρκεια, λεμφική στάση, διαβητική αγγειοπάθεια)</p> <p>Συνοδές σηπτικές καταστάσεις (βαθεία τραύματα, σηψαιμία)</p> <p>Σακχαρώδης διαβήτης</p> <p>Παχυσαρκία</p> <p>Κακή θρέψη</p> <p>Αλκοολισμός</p> <p>Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών</p> <p>Κατάκλιση</p>

Πίνακας 1: Προδιαθεσικοί παράγοντες ερυσιπέλατος

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Δεδομένου ότι η διάγνωση του ερυσιπέλατος βασίζεται κυρίως σε κλινικά κριτήρια, η εμπειρία του γιατρού είναι σημαντική για την διάκριση της νόσου από παθήσεις με παρόμοια κλινική εικόνα. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι πάνω από 10% των περιπτώσεων με αρχική διάγνωση ‘ερυσίπελας’, είχαν τελικά διαφορετική διάγνωση³⁰. Για το λόγο αυτό η διάγνωση πρέπει να γίνεται από έμπειρο κλινικό ιατρό, ιδιαίτερα δερματολόγο, ο οποίος έχει την κλινική εμπειρία να διακρίνει διάφορες παθήσεις, να εκτιμήσει τη βαρύτητα της νόσου και να προσδιορίσει τον απαραίτητο διαγνωστικό αλγόριθμο για την αντιμετώπιση του επεισοδίου (πχ. αναγκαιότητα λήψης βιοψίας).

Οι παθήσεις που υπεισέρχονται στην διαφορική διάγνωση της νόσου, διακρίνονται σε δύο μεγάλες ομάδες: (α) Άλλες λοιμώξεις του δέρματος και (β) μη-λοιμώδους αιτιολογίας φλεγμονώδεις μμητές του ερυσιπέλατος.

A. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών

Απόστημα. Πρόκειται για συλλογές νεκρωτικού ιστού, βακτηρίων και φλεγμονωδών κυττάρων (πύου). Κλινικά συνυπάρχουν όλα τα συμπτώματα της φλεγμονής (άλγος, οίδημα, θερμότητα, ερυθρότητα), αλλά επιπρόσθετα και το σημείο του κλυδασμού και αργότερα η έξοδος πύου που το διαφοροποιεί από το ερυσίπελας. Βέβαια, σε βαρύτερες περιπτώσεις, ειδικά μετά από ανεπαρκή θεραπευτική αγωγή, το ερυσίπελας μπορεί να εμφανίσει αποστήματα (‘παραγωγική’ φάση)⁸.

Νεκρωτική απονευρίτιδα (Necrotising Fasciitis). Πρόκειται για μια βαριά, ταχέως εξελισσόμενη φλεγμονή των μαλακών μορίων, που οδηγεί στη νέκρωση του υποδόριου λίπους και της υποκείμενης μυϊκής περιτονίας, και οφείλεται είτε σε συνδυασμό αναερόβιων μικροβίων, ενίοτε με στρεπτοκόκκους ή εντεροβακτηριακά (τύπος I) είτε αμιγώς σε στρεπτοκόκκους της ομάδας A (τύπος II). Ο ασθενής έχει βαριά κλινική εικόνα, με υψηλό πυρετό, ρίγη, ταχυκαρδία, ζάλη, και διαταραχές επιπέδου συνείδησης. Στο δέρμα εμφανίζεται μια στιλπνή ερυθροϊώδης ή γκριζοκυανη-φλεγμονώδης περιοχή, με φυσαλίδες ή πομφόλυγες, συνοδά έλκη και περιοχές με εκροή δύσοσμου υδαρούς υγρού εξαιτίας της λιπώδους νέκρωσης. Στην ψηλάφηση υπάρχει έντονη σκληρία που θυμίζει σύσταση ξύλου^{20,21,31}. Σε βαθύτερη

προσβολή μπορεί να συνυπάρχει υπαισθησία ή και πλήρης αναισθησία, που οφείλεται σε προσβολή νεύρων.

Γάγγραινα. Πρόκειται για την εν τω βάθει νέκρωση μαλακών ιστών αρχικά εξαιτίας της απώλειας αιματικής παροχής. Η φλεγμονώδους αρχής γάγγραινα προκαλείται από βαθιά τραύματα που επιτρέπουν την διείσδυση και ανάπτυξη μικροβίων ικανών να επιβιώσουν σε μικρή ή μηδενική τάση οξυγόνου, όπως τα κλωστρίδια. Εμφανίζεται με εικόνα μαλακής περιοχής με βαθυκίτρινη ή καφεοειδή απόχρωση του δέρματος, οροαιματηρές φυσαλίδες και νησίδα νέκρωσης (νεκρωτικές εσχάρεις). Συχνά αναδύεται οσμή ποντικών. Κριγμός κατά την ψηλάφιση σημαίνει την επιμόλυνση από βακτήρια που παράγουν αέρια (gas gangrene)³²⁻³⁴.

Ερυσιπελατοειδές. Ασυνήθης νόσος που οφείλεται στην μόλυνση του δέρματος, συνήθως άκρας χείρας, από το Gram-θετικό βακτήριο *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Η έκθεση στο μικρόβιο γίνεται μέσω μολυσμένου κρέατος ή ψαριών, συνιστώντας το μια επαγγελματική νόσο που προσβάλλει συνήθως κτηνιάτρους, παρασκευαστές κρέατος ή ψαριών. Κλινικά ομοιάζει με το ερυσίπελας, εξ ου και η ονομασία, και η διάγνωση γίνεται με βιοψία του δέρματος από το όριο της βλάβης³⁵.

B. Παθήσεις με κλινική ομοιότητα με ερυσίπελας

Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση- επιπολής θρομβοφλεβίτιδα. Πρόκειται για καταστάσεις που δύσκολα μπορούν να διακριθούν από το ερυσίπελας μόνο με κλινικά δεδομένα, τουλάχιστον στο αρχικό στάδιο. Εμφανίζεται συνήθως στα κάτω άκρα, με αιφνίδια έναρξη, μονόπλευρα, προκαλώντας ερύθημα, οίδημα, θερμότητα και ευαισθησία-άλγος, συνήθως κατά μήκος της προσβεβλημένης φλέβας. Ο θρόμβος σπανίως ψηλαφάται στην εν τω βάθει θρόμβωση, ενώ πιο συχνά στην επιπολής θρομβοφλεβίτιδα. Επίσης η εν τω βάθει θρόμβωση μπορεί να προκαλέσει συστηματική ανοσολογική αντίδραση οδηγώντας σε πυρετό και λευκοκυττάρωση. Παράγοντες κινδύνου για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, όπως κακοήθεια, παρατεταμένης ακινησίας ή ιστορικό συγγενών πρώτου βαθμού με ιστορικό της νόσου, πρέπει να διερευνώνται. Η διάγνωση στηρίζεται σε υπερηχογραφική επιβεβαίωση³⁶.

Δερματίτις εκ στάσεως-Λιποδερματοσκλήρυνση. Πρόκειται για κατάσταση που πολλές φορές προκαλεί σύγχυση στη διαφορική διάγνωση από το ερυσίπελας στα κάτω άκρα με ερύθημα και διήθηση του δέρματος, με ξαφνική επιδείνωση κι ενίοτε ορορροή. Εδώ ο αιτιολογικός παράγοντας είναι η χρόνια φλεβική ανεπάρκεια η οποία οδηγεί σε διάμεσο οίδημα, εξαγγείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων και μειωμένη ιστική παροχή οξυγόνου. Συνέπεια είναι μια σταδιακή ίνωση του δέρματος και αν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα εξελίσσεται σε λιποδερματοσκλήρυνση. Συνήθως το ιστορικό αποκαλύπτει τη χρονιότητα του προβλήματος και αν και συνήθως κατά τη διάρκεια των εξάρσεων το ένα άκρο προσβάλλεται περισσότερο από το άλλο με επιφανειακή απολέπιση, υπερμελαγχρώσεις, κισσούς, αλλά και ουλές από προηγούμενες εξελκώσεις. Σε βαρύτερες και περιπτώσεις, η λιποδερματοσκλήρυνση προκαλεί την εικόνα «ανεστραμένου μπουκαλιού σαμπάνιας» δηλαδή την απότομη μείωση της διαμέτρου του άκρου κάτω από την γαστροκνημία ³⁷.

Δερματίτιδα εξ επαφής. Τόσο η αλλεργική όσο και η τοξική δερματίτιδα εξ επαφής, προκαλούν συχνά προβλήματα διαφορικής διάγνωσης με ερυσίπελας. Και οι δύο μορφές προκαλούνται από την επαφή με το δέρμα είτε του αλλεργιογόνου είτε του ερεθιστικού παράγοντα αντίστοιχα. Κλινικά εμφανίζονται με ερυθματώδεις ή ερυθματολεπιδώδεις πλάκες, με σαφώς καθορισμένα όρια, συχνά με γεωμετρική εικόνα, ενίοτε με σχηματισμό φυσαλίδων και συνοδό κνησμό (αλλεργική) ή άλγος (ερεθιστική). Το κλειδί για τη διάκριση από το ερυσίπελας είναι το ιστορικό. Πρόσφατη έκθεση σε χημικά, φυτά, καλλυντικά, τοπικά φάρμακα, κλπ ειδικά σε περίπτωση που προεξάρχει κνησμός, αποκαλύπτουν την πραγματική αιτία του προβλήματος ³⁷.

Λεμφοίδημα. Χαρακτηρίζεται από εντοπισμένο οίδημα στο προσβεβλημένο άκρο, με συνοδό διήθηση, ερύθημα και δευτεροπαθείς αλλοιώσεις του δέρματος όπως υπερκερατώσεις, υπερμελάγχρωση, και μυρμηκιώδεις βλάβες σε βαρύτερες περιπτώσεις. Διακρίνεται σε πρωτοπαθές, συνέπεια συγγενών ανωμαλιών στο λεμφικό δίκτυο, και σε δευτεροπαθές, ως αποτέλεσμα διαταραχών του λεμφικού πλέγματος (πχ. μαστεκτομή, ακτινοθεραπεία, υποτροπιάζον ερυσίπελας κλπ). Το λεμφοίδημα διακρίνεται από το ερυσίπελας από την χρονιότητα και την απουσία συστηματικών (πυρετός) και τοπικών εκδηλώσεων οξείας φλεγμονής (θερμότητα, άλγος, έντονο ερύθημα) ³⁸.

Έρπητας ζωστήρας. Κυρίως ο οφθαλμικός τύπος μπορεί σε αρχικά στάδια να εκληφθεί λανθασμένα ως ερυσίπελας. Όμως η κατανομή δερματομίου και η φυσαλιδώδης εικόνα του έρπητα τελικά διακρίνει από το ερυσίπελας ⁸.

Ερυσιπελοειδές καρκίνωμα. Πρόκειται για μεταστατικό καρκίνωμα στο δέρμα με οριζόντια ενδοδερμική εξάπλωση και κλινική εικόνα που ομοιάζει με το ερυσίπελας (ερύθημα). Συνήθως η πρωτοπαθής εστία είναι στο μαστό, αλλά μπορεί να οφείλεται και σε καρκίνο του προστάτη, πνευμόνων ή γαστρεντερικού συστήματος. Το ιστορικό, η απουσία πυρετού και μια αργή και ήπια εξέλιξη αλλά κυρίως η βιοψία το διακρίνουν τελικά από το ερυσίπελας ⁸.

Ουρική – σηπτική αρθρίτιδα. ⁸ Συνήθως εμφανίζεται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, με συνοδό έντονο άλγος στην περιοχή της πάσχουσας άρθρωσης που δεν συνάδει με το άλγος του ερυσιπέλατος το οποίο είναι συνήθως πιο διάχυτο αλλά και πιο ήπιο. Η διάκριση γίνεται με μικροσκόπηση αρθρικού υγρού (κρύσταλλοι ουρικού οξέος) ή καλλιέργεια αρθρικού υγρού στην περίπτωση της σηπτικής αρθρίτιδας.

Ηωσινοφιλική κυτταρίτιδα (Wells' syndrome). Πρόκειται για κοκκιωματώδη δερματίτιδα που πρωτο-περιγράφηκε το 1971 ³⁹ και είναι μια αντίδραση υπερευαισθησίας σε φάρμακα, εμβόλια, τσιμπήματα εντόμων ή σε ιογενείς – μυκητιασικές λοιμώξεις. Εμφανίζεται συνήθως στα άκρα ως εντοπισμένο ερύθημα, με συνοδό οίδημα, διήθηση του δέρματος, σαφή όρια, και μια γκριζωπή χροιά ⁴⁰⁻⁴². Προοδευτικά οι βλάβες εξελίσσονται σε σκληρές κι έντονα διηθημένες πλάκες που θυμίζουν μορφέα. Οι βλάβες αυτές επιμένουν για μήνες ή και χρόνια μέχρι να υποστρέψουν, αλλά όταν αυτό συμβεί δεν εγκαταλείπουν ουλές ^{38,40,43,44}. Καθώς η νόσος είναι υποτροπιάζουσα, μπορεί να υπάρχουν βλάβες σε διάφορα στάδια. Οι ασθενείς αναφέρουν κνησμό ή αίσθημα καύσου που προηγείται της εμφάνισης της βλάβης ⁴⁵. Τυπικά στην γενική αίματος υπάρχει ηωσινοφιλία ^{38-40,46-48}. Συνήθως η υποψία της ηωσινοφιλικής κυτταρίτιδας προκύπτει από τα υποτροπιάζοντα επεισόδια, το χρώμα των βλαβών και την περιφερική ηωσινοφιλία, ενώ η επιβεβαίωση γίνεται με βιοψία.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο αιματολογικός έλεγχος δείχνει συνήθως λευκοκυττάρωση με ουδετεροφιλία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (π.χ. ΤΚΕ, CRP). Τα ευρήματα αξιοποιούνται για την διάκριση του ερυσιπέλατος από άλλες παθήσεις, αλλά και για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης της νόσου στη θεραπευτική αγωγή. Αξίζει να σημειωθεί ότι μια απότομη μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων υποδεικνύει ενδεχόμενο επιπλοκής με shock σε έδαφος λοίμωξης από Gram αρνητικά παθογόνα, λόγω απελευθέρωσης λιποπολυσακχαριτών.

Η καλλιέργεια εξιδρωμάτων με αναρρόφηση βελόνης ή με μάκτρο δεν συνίστανται συνήθως στην καθημερινή πράξη, δεδομένου ότι η απομόνωση του παθογόνου επιτυγχάνεται μόνο στο 10% των περιπτώσεων⁴⁹. Σε περίπτωση ανοιχτής πληγής, διαπύησης, ή άλλης προφανούς πύλης εισόδου μικροβίων, συνιστάται να λαμβάνεται υλικό για καλλιέργεια και αντιβιογράμμα⁴⁹. Οι καλλιέργειες αίματος σπανίως αποβαίνουν θετικές (2-4%) και δεν βοηθούν ουσιαστικά στην καθημερινή πράξη. Όμως σε βαριές σηπτικές περιπτώσεις της νόσου θα πρέπει να γίνονται, καθώς η πιθανότητα ανεύρεσης του παθογόνου μικροβίου αυξάνει, ενώ αντίστοιχα η επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού είναι σημαντική για την αντιμετώπιση της νόσου⁴⁹.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

Συνήθως υπάρχει εικόνα ήπιας ή μέτριας, διάχυτης, διάμεσου φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης του χορίου χωρίς αποστηματοποίηση, που αποτελείται κυρίως από ουδετερόφιλα αλλά και λεμφοκύτταρα, και επεκτείνεται συχνά μέχρι το υποδόριο λίπος. Εικόνα οιδήματος που περιστασιακά οδηγεί σε υποεπιδερμική φυσαλίδα καθώς και διάταση λεμφαγγείων και τριχοειδών συμπληρώνουν την ιστοπαθολογική εικόνα. Με ειδικές χρώσεις, μπορεί να διακριθεί και το υπεύθυνο παθογόνο. Σε βαρύτερες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί νέκρωση ιστών με ενδοϊστική εξαγγείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια επικρατεί εικόνα χρόνιας φλεγμονής με διήθηση από λεμφοκύτταρα και ιστοκύτταρα, που ενίοτε καταλήγουν σε δημιουργία κοκκιωματώδους ιστού^{3,8}.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεδομένης της αδυναμίας απομόνωσης του υπεύθυνου μικροβιακού παράγοντα της νόσου στο μεμονωμένο περιστατικό η θεραπευτική επιλογή γίνεται εμπειρικά.

Δεδομένου ότι τελευταία όλο και συχνότερα το υπεύθυνο παθογόνο στις περισσότερες περιπτώσεις αντί για στρεπτόκοκκος είναι ο μεθικιλίνη ανθεκτικός *S. aureus* (Methicillin resistant *S. aureus*-MRSA), έχει επικρατήσει στην πράξη η αρχική θεραπεία για το ερυσίπελας να περιλαμβάνει αντιβιοτικά με αντισταφυλοκοκκική δραστηριότητα ⁴⁹.

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Εταιρείας λοιμωδών παθήσεων της Αμερικής (Infectious Diseases Society of America, IDSA 2014) (Εικόνα 1) η αντιμετώπιση της νόσου προσαρμόζεται ανάλογα με την βαρύτητα της⁵⁰. Για τις ήπιες μορφές της νόσου χωρίς εστίες διαπύησης, η αγωγή προτείνεται να γίνεται εξωνοσοκομειακά με αντιβίωση από του στόματος. Προτείνεται θεραπεία με αντιβιοτικά εναντίον του στρεπτόκοκκου (π.χ. πενικιλίνη VK) αλλά επίσης αντίστοιχη κάλυψη εναντίον του MSSA (Methicillin sensitive *S. aureus*) (π.χ. δικλοξακιλίνη, κεφαλεξίνη ή κλινδαμυκίνη). Η προτεινόμενη διάρκεια της αγωγής είναι 5 ημέρες, εκτός αν η νόσος δεν έχει ανταποκριθεί πλήρως στο διάστημα αυτό, οπότε συνιστάται η παράταση της.

Σε μέτριες περιπτώσεις με συστηματική συμπτωματολογία (π.χ. πυρετός, λευκοκυττάρωση, εκτεταμένες βλάβες) συνιστάται έναρξη ενδοφλέβιας αγωγής ενδονοσοκομειακά για μικρό χρονικό διάστημα με πενικιλίνη G, κεφαζολίνη, κεφτριαξόνη ή κλινδαμυκίνη και στη συνέχεια μετάβαση σε *per os* αντιβίωση μέχρις ότου επιτευχθεί κλινική ανταπόκριση. Σε ασθενείς που η νόσος συνυπάρχει με διατηρηαίνον τραύμα, ένδειξη μόλυνσης με MRSA κάπου αλλού, αποικισμό στους ρώθωνες με MRSA, χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ή εμφάνιση συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS), συνιστάται η χρήση βανκομυκίνης ή κάποιου άλλου αντιβιοτικού που να καλύπτει και τον MRSA και τον στρεπτόκοκκο.

Σε σοβαρές μορφές της νόσου, όπως σε ασθενείς που η από του στόματος αγωγή έχει αποτύχει, σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, σε περιπτώσεις με κλινικές ενδείξεις προσβολής βαθύτερων ιστών ή σε ασθενείς με βαρύτερες μορφές συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης, συνιστάται άμεση έναρξη εμπειρικής αγωγής με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, όπως βανκομυκίνη σε

συνδυασμό με πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη ή καρβαπενέμη. Άλλα αντιβιοτικά που συνήθως χορηγούνται σ' αυτό το στάδιο είναι κεφαλοσπορίνες τρίτης και τέταρτης γενιάς, φθοριοκινολόνες και μετρονιδαζόλη. Εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης αντοχής στα Εντεροβακτηριακά, σπανίως χρησιμοποιείται η αμικιλίνη-σουλμπακτάμη, ενώ οι αμινογλυκοσίδες συνήθως αποφεύγονται λόγω πιθανών παρενεργειών. Η χρήση συστηματικών κορτικοειδών όπως 40mg πρεδνιζολόνης ημερησίως για 7 ημέρες έχει προταθεί για να επιταχύνει την κλινική βελτίωση και ανακούφιση ασθενών που δεν πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη. Σε όλους τους ασθενείς συνιστάται η ακινητοποίηση και η ανάρροπη θέση του πάσχοντος μέλους, καθώς διευκολύνει την λεμφική παροχέτευση. Για την αποτροπή υποτροπών συνιστάται η αντιμετώπιση προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου.

Σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη, προτείνεται θεραπεία με μακρολίδες όπως ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη ή κλινδαμυκίνη ^{6,49,51}.

Νεώτερα αντιβιοτικά στη θεραπεία του ερυσιπέλατος περιλαμβάνουν την λινεζολίδη ^{52,53}, κινουπριστίνη-δαλφοπριστίνη ^{54,55}, δαπτομυκίνη ⁵⁶⁻⁵⁸ και ερταπενέμη ⁵⁹.

Τέλος σε ασθενείς που η νόσος υποτροπιάζει τρεις με τέσσερεις φορές το χρόνο, παρά την αντιμετώπιση των προδιαθεσικών παραγόντων της νόσου, προτείνεται προληπτική χημειοπροφύλαξη με πενικιλίνη VK ή ερυθρομυκίνη *per os* δύο φορές ημερησίως ή ενδομυϊκή έγχυση βενζαθενικής πενικιλίνης κάθε 2 με 4 εβδομάδες. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι χημειοπροφύλαξη με πενικιλίνη ελαττώνει την πιθανότητα υποτροπής, αλλά μόνο για όσο ακολουθείται το σχετικό σχήμα ⁶⁰⁻⁶².



Εικόνα 1: Αντιμετώπιση ερυσιπέλατος σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Εταιρείας λοιμωδών παθήσεων της Αμερικής (Infectious Diseases Society of America – IDSA 2014)⁵⁰.

Ήπια μορφή: Τυπική εικόνα ερυσιπέλατος χωρίς διαπύηση. **Μέτρια μορφή:** Τυπική εικόνα με συστηματική συμπτωματολογία. **Σοβαρή μορφή:** Ασθενείς στους οποίους απέτυχε η από του στόματος αντιβιοτική αγωγή, ή με συστηματική συμπτωματολογία όπως πυρετός $>38^{\circ}\text{C}$, ταχυκαρδία (>90 παλμοί ανά λεπτό), ταχύπνοια (>24 αναπνοές ανά λεπτό) ή παθολογικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ($>12\,000$ ή <400 cells/ μL), ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς ή ασθενείς με συμπτωματολογία εν τω βάθει μόλυνσης όπως φουσαλιδώδεις βλάβες, αποκόλληση του δέρματος, υπόταση, ή ένδειξη δυσλειτουργίας-ανεπάρκειας κάποιου οργάνου⁵⁰.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η διερεύνηση και κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του ερυσιπέλατος και της τάσης του για υποτροπή. Για το σκοπό αυτό έλαβαν χώρα διάφορα ερευνητικά πρωτόκολλα, στοχεύοντας κάθε φορά σε επιμέρους παραμέτρους της νόσου, όπως η μικροβιολογική συσχέτιση της νόσου με τα παθογόνα μικρόβια, η επίπτωση συγκεκριμένων αντιβιοτικών (κλινδαμυκίνη και δαπτομυκίνη) κατά τα πρώτα επεισόδια της νόσου στην πιθανότητα υποτροπής, και η καταγραφή της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού κατά τη διάρκεια της νόσου. Επίσης έγινε ανασκόπηση στη βιβλιογραφία προκειμένου να ερμηνευτούν τα παραπάνω αποτελέσματα μέσα από καταγεγραμμένους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, να προταθούν νέες υποθέσεις ερμηνείας των μηχανισμών υποτροπής της νόσου και να δημιουργηθούν νέα «εργαλεία» προκειμένου να αξιολογείται καλύτερα στο μέλλον η παρακολούθηση και αξιολόγηση της νόσου.

Όλα τα κλινικά πρωτόκολλα που περιγράφονται παρακάτω, έλαβαν έγκριση από την επιστημονική επιτροπή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων σύμφωνα με την διακήρυξη των αρχών του Ελσίνκι.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΕΡΥΣΙΠΕΛΑΤΟΣ ΚΑΤΩ ΑΚΡΟΥ

Όπως αναφέρθηκε στο εισαγωγικό μέρος τα πιο συχνά («συμβατικά», υποχρεωτικά για τη νόσο) παθογόνα του ερυσιπέλατος είναι ο *Staphylococcus aureus* και ο *Streptococcus pyogenes* (GAS)⁹⁻¹¹ ενώ για αρκετά περιστατικά της νόσου ευθύνονται «μη συμβατικά» παθογόνα (δυνητικά), δηλαδή είδη τα οποία σποραδικά και υπό συγκεκριμένες συνθήκες μπορεί να προκαλέσουν τη νόσο (παιδιατρικοί ασθενείς, ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, περιοφθαλμική εντόπιση, ενοφθαλμισμός από υδατικό περιβάλλον)^{63,64}. Στην κλινική πρακτική, η αναγνώριση του υπεύθυνου παθογόνου είναι δύσκολη καθώς οι συνήθεις μικροβιολογικές εξετάσεις (καλλιέργειες ιστοτεμαχίου, αιμοκαλλιέργειες, needle aspiration) είναι θετικές μόνο στο περίπου 25% των ασθενών^{6,7}, δημιουργώντας ένα αιτιολογικό «κενό» στην παθογένεια της νόσου σε επίπεδο ασθενούς.

Στην παρούσα μελέτη, εφαρμόσαμε δύο διαφορετικές μεθόδους δειγματοληψίας από το πάσχον δέρμα, δείγμα επιφανείας με βαμβακοφόρο στυλέο και βιοψία δέρματος, με συνεπακόλουθη μικροβιακή καλλιέργεια, από ασθενείς που νοσηλεύθηκαν για πρώτο ή υποτροπιάζον επεισόδιο ερυσιπέλατος κοινότητας κάτω άκρου. Στη μελέτη αυτή συγκρίνουμε την αποτελεσματικότητα των δύο μεθόδων δειγματοληψίας, γίνεται αναφορά στο φάσμα των μικροβίων που απομονώθηκαν και προτείνουμε έναν κλινικο-εργαστηριακό ευρετικό αλγόριθμο για την αιτιολογική συσχέτιση των απομονωθέντων μικροβίων με το επεισόδιο της νόσου σε επίπεδο ασθενούς.

Υλικά και μέθοδοι

Η μελέτη συμπεριέλαβε ενήλικους ασθενείς (>18ετών) που νοσηλεύθηκαν στο διάστημα από Ιανουάριο του 2006 ως τον Δεκέμβριο του 2007 για ερυσιπέλας κοινότητας κάτω άκρου. Τα κριτήρια εισαγωγής στο νοσοκομείο ήταν η κλινική

εικόνα του ερυσιπέλατος (μονόπλευρο, σχετικά καθορισμένη περιοχή φλεγμονής, με συνοδό κακουχία, πυρετό ή ρίγος) και αυξημένες παθολογικές τιμές σε τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC; φυσιολογικές τιμές: 4,500 -10,500 cells/ μ L), C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP; φυσιολογικές τιμές: <6 mg/L) ή ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ, φυσιολογικές τιμές: < 20mm/h). Οι ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη υπό την προϋπόθεση ότι δεν είχαν λάβει αντιβιοτικά πριν την εισαγωγή τους.

Η δειγματοληψία πραγματοποιήθηκε πριν την έναρξη της αγωγής. Για το δείγμα επιφανείας, προηγήθηκε καθαρισμός με φυσιολογικό ορό και χρησιμοποιήθηκε βαμβακοφόρος στυλεός ο οποίος μεταφέρθηκε στο εργαστήριο σε υλικό μεταφοράς Stuart. Το ιστοτεμάχιο δέρματος πάρθηκε από την πάσχουσα περιοχή, αφού αρχικά έγινε ήπιος καθαρισμός με αποστειρωμένο φυσιολογικό ορό, με στυλεό βιοψίας (punch biopsy), και στάλθηκε άμεσα για καλλιέργεια μέσα σε αποστειρωμένο δοχείο. Η επακόλουθη ανάλυση των δειγμάτων, περιελάμβανε τον ανοφθαλμισμό σε εκλεκτικό και μη εκλεκτικό θρεπτικό υλικό για αερόβια και αναερόβια καλλιέργεια. Ακολούθησε επώαση υπό αερόβιες και αναερόβιες συνθήκες για 24 με 48 ώρες και 72 ώρες αντίστοιχα (που σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος παρατάθηκε στις 4 ημέρες) και στη συνέχεια έγινε ταυτοποίηση των απομονωθέντων μικροβίων με συμβατικές μικροβιολογικές μεθόδους. Σε περιπτώσεις απομόνωσης πολλών μικροβιακών ειδών ανά δείγμα, έγινε ταυτοποίηση του καθενός ξεχωριστά. Σε 5 ασθενείς πάρθηκαν παράλληλα και καλλιέργειες αίματος οι οποίες ήταν όλες αρνητικές.

Οι παράμετροι που εκτιμήθηκαν ήταν: Φύλο, ηλικία, δείκτης μάζας σώματος ($BMI = \text{βάρους σε kg} / [\text{ύψους σε m}]^2$), καθώς και CRP, ΤΚΕ, WBC και % της επιφάνειας σώματος που προσεβλήθη (υπολογισμένο με τον κανόνα του 9%) την πρώτη ημέρα της νοσηλείας. Ο αλγόριθμος που περιγράφεται στην **Εικόνα 2** εφαρμόστηκε για να ερμηνεύσει τις αιτιολογικές συσχετίσεις των απομονωμένων ειδών με το ερυσιπέλας κάτω άκρου σε επίπεδο ασθενή. Οι *S. aureus* και *S. pyogenes* θεωρήθηκαν «συμβατικά» (διαπιστωμένα, αναγνωρισμένα) παθογόνα. Οι υπόλοιποι πληθυσμοί διαχωρίστηκαν σε 3 κατηγορίες όσον αφορά το επίπεδο αιτιολογικής συσχέτισης: «πιθανά» παθογόνα, «πιθανά συμπαθογόνα» και μη-παθογόνοι μικροοργανισμοί («συμβιωτικά»). Μια 'αταξινόμητη' (αβέβαιη) ομάδα μικροοργανισμών

περιελάμβανε είδη που δεν μπορούσαν να αξιολογηθούν με βάση τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα (επιπρόσθετες πληροφορίες: **Εικόνα 2** και **Πίνακας 2**).

Για την στατιστική διερεύνηση υπολογίστηκαν t-δοκιμασία κατά ζεύγη, ακριβής δοκιμασία κατά Fisher, ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) and K- (kappa) δείκτης με την χρήση του λογισμικού SPSS 22.0 edition (Chicago, IL, USA). Δίπλευρες P-τιμές <0,05 υποδεικνύουν στατιστική σημαντικότητα.

Αποτελέσματα

Σε σύνολο 40 ασθενών, ελήφθησαν συνολικά 80 δείγματα, (40 επιφάνειας δέρματος και 40 βιοψίες δέρματος). Κατ' ελάχιστον ένα είδος μικροβίου απομονώθηκε με τουλάχιστον μία από τις δυο μεθόδους δειγματοληψίας σε 37/40 ασθενείς (92,5%). (**Πίνακας 2**). Στατιστικά σημαντικά περισσότερα είδη/δείγμα απομονώθηκαν από δείγματα επιφανείας (μέσος όρος 1,25) σε σύγκριση με τις βιοψίες (0,475; $p < 0,001$, t-test κατά ζεύγη).

Συνολικά απομονώθηκαν μικροβιακά στελέχη από 18 διαφορετικά είδη ή ομάδες ειδών. Εφαρμόζοντας τον ευρετικό αλγόριθμο (**Εικόνα 2**) στα συγκεντρωτικά μικροβιολογικά δεδομένα των δύο μεθόδων, αναγνωρίστηκαν παθογόνα («συμβατικά» ή «πιθανά») σε 16/40 ασθενείς (40%, **Πίνακας 2**). Σε 7 από τους 40 ασθενείς (17,5%) το παθογόνο ανήκε στα «συμβατικά» είδη (6/7: *S. aureus*). Συγκρινόμενοι με τις υπόλοιπες περιπτώσεις, οι ασθενείς με «συμβατικό» παθογόνο διέφεραν σημαντικά μόνο στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων ($p = 0,017$; **Πίνακας 3**)

Εκτός των δύο «συμβατικών» παθογόνων, άλλα δεκαπέντε μικρόβια αναγνωρίστηκαν σε επίπεδο γένους/ομάδας ή είδους. Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 2** υπάρχουν ενδείξεις για αιτιοπαθολογικό ρόλο για έξι είδη/ομάδες («πιθανά» παθογόνα σε 9 ασθενείς): *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia liquefaciens* και *Streptococcus* ομάδας *F*. Άλλα τέσσερα είδη (*Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*) θα μπορούσαν να συμμετέχουν ως συμπαθογόνα μικτών βακτηριακών λοιμώξεων (5 ασθενείς). Μικρόβια που ανήκουν σε 5 επιπλέον είδη και απομονώθηκαν από 15 ασθενείς κατά πάσα πιθανότητα ήταν

συμβιωτικά. Ο κοαγκουλάση αρνητικός Σταφυλόκοκκος (CoNS) ήταν η συχνότερη ομάδα μικροβίων που απομονώθηκε στην παρούσα μελέτη (27/40 ασθενείς, 67,5%). Η συμμετοχή τους στην παθογένεια του ερυσίπελατος στους παρόντες ασθενείς παραμένει αβέβαιη, καθώς δεν υπήρχε η δυνατότητα ταυτοποίησης του επιμέρους είδους αυτών των μικροβίων ('αταξινόμητα' μικρόβια). Τέλος, αναφορικά με τη συμφωνία των δύο δειγματοληπτικών μεθόδων, από τους 16 ασθενείς στους οποίους ταυτοποιήθηκε παθογόνο, μόνο σε δύο υπήρξε ταυτόχρονη απομόνωση του ίδιου είδους και με τις δύο μεθόδους. (Kappa-index=.028: poor agreement).

Σε 24/40 ασθενείς (60%) επρόκειτο για το πρώτο επεισόδιο της νόσου, ενώ για τους υπόλοιπους 16 (40%) για υποτροπή (2^ο ως 7^ο επεισόδιο, **Εικόνα 3**). Όλοι οι τελευταίοι ασθενείς είχαν τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου (**Πίνακας 4**). Αξιολογώντας την υποτροπή της νόσου ως συμπαράγοντα, δεν υπήρξαν διαφορές στα δημογραφικά ή νοσολογικά χαρακτηριστικά ανάμεσα στις δύο ομάδες, με εξαίρεση την σημαντικά υψηλότερη τιμή των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) στους ασθενείς με το πρώτο επεισόδιο ($p=.032$, **Πίνακας 5**). Επίσης δεν βρέθηκαν διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με πρώτο και υποτροπιάζον επεισόδιο της νόσου όσον αφορά το ποσοστό προσδιορισμού «συμβατικού» παθογόνου ($p=.210$), την ταυτοποίηση του υπεύθυνου παθογόνου ($p=1.000$), το ποσοστό απομόνωσης CNS ($p=.503$), καθώς και τον συνολικό αριθμό διαφορετικών ειδών απομονωθέντων μικροβίων / ασθενή (1.54 vs. 1.63 για 1^ο επεισόδιο έναντι υποτροπής: $p=.439$).

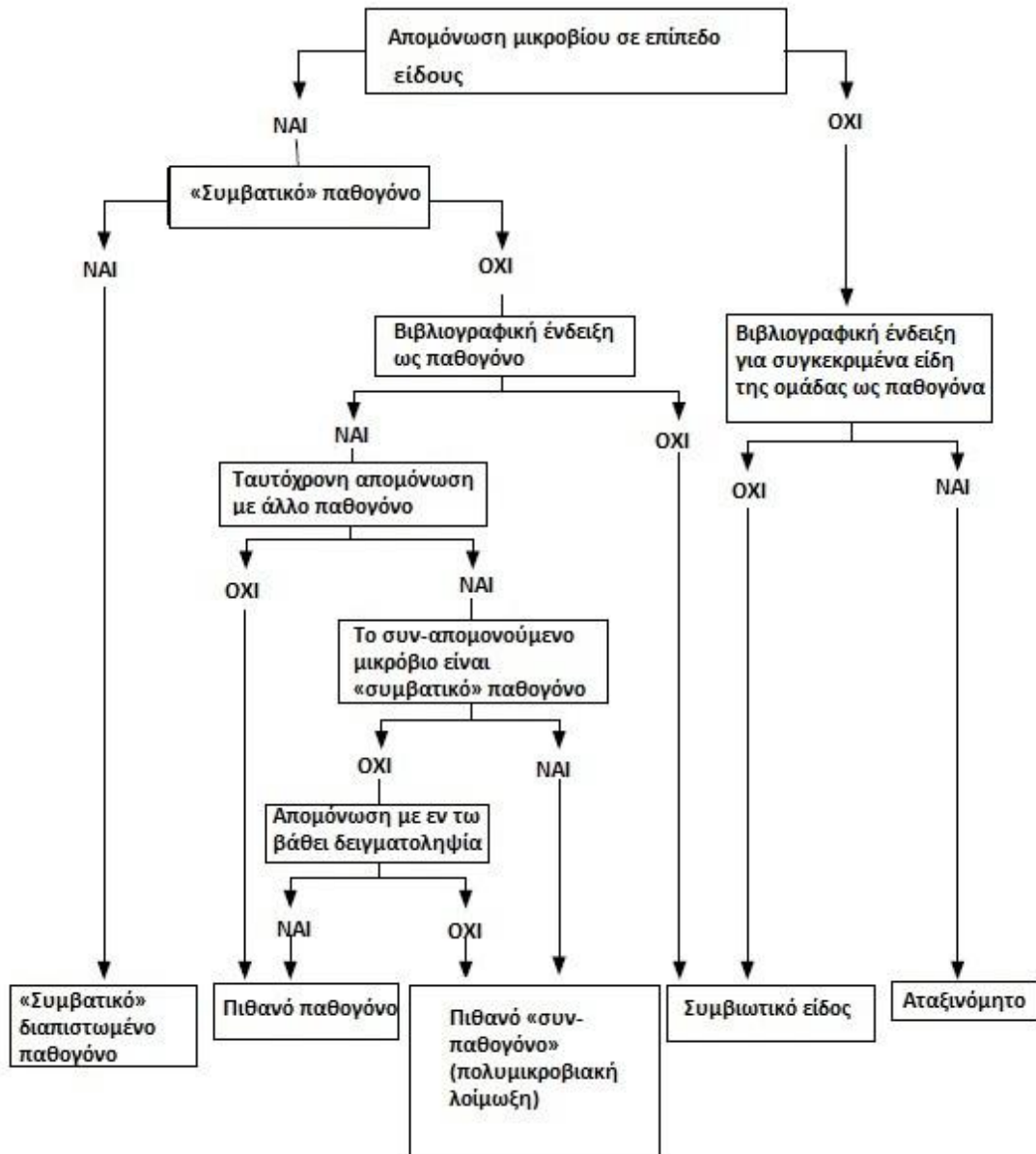
Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, εφαρμόζοντας δύο διαφορετικές δειγματοληπτικές μεθόδους σε ασθενείς με ερυσίπελας κοινότητας κάτω άκρου, καταγράφηκε ένα παρόμοιο μικροβιολογικό φάσμα σε σχέση με τη βιβλιογραφία^{9,65,66}. Επίσης σε απόλυτη συμφωνία με την βιβλιογραφία επιβεβαιώθηκε το συγκριτικά χαμηλό ποσοστό (17,5%) απομόνωσης «συμβατικού» παθογόνου^{9,65-67}. Αναλύοντας τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα και των δύο μεθόδων δειγματοληψίας με τον προτεινόμενο αιτιολογικό αλγόριθμο (**Εικόνα 2**), αναγνωρίστηκε αιτιολογικός παράγοντας της νόσου («συμβατικός» και «μη») στο 40% των ασθενών. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι ένα «μη συμβατικό» παθογόνο ενεπλάκει σε 9/40 (22,5%) των

περιπτώσεων, ένα καθ' όλα μη αμελητέο ποσοστό ασθενών. Το ποσοστό αυτό συμβαδίζει με αντίστοιχες παρατηρήσεις στη βιβλιογραφία (18,7 – 53,6%)^{9,65}. Κατ' επέκταση, αξιολογώντας τον ρόλο των «μη συμβατικών» παθογόνων στην αιτιοπαθογένεση της νόσου, αναμένεται όχι μόνο να βελτιωθεί η διαχείριση των επεισοδίων της νόσου αλλά και να προκύψουν νέες θεραπευτικές επιλογές όπως η σύσταση ή μη χημειοπροφύλαξης για την πρόληψη υποτροπών της νόσου. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε ότι με τις δύο δειγματοληπτικές μεθόδους δεν προκύπτουν ισοδύναμα μικροβιολογικά αποτελέσματα, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία και με τη μελέτη του Eriksson et al.⁶⁷. Το γεγονός αυτό μας επιτρέπει να προτείνουμε για μελλοντικές μικροβιολογικές μελέτες του ερυσιπέλατος να χρησιμοποιηθούν τουλάχιστον δυο ταυτόχρονες δειγματοληπτικές μέθοδοι.

Ο κύριος περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι ο σχετικά μικρός αριθμός των ασθενών δεδομένης της υψηλής επίπτωσης της νόσου. Παρόλα αυτά, εφαρμόσαμε τις δύο δειγματοληπτικές μεθόδους σε ένα ικανό αριθμό περιπτώσεων που μας επιτρέπει τη σύγκριση τους όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους στην απομόνωση μικροοργανισμών. Ένας άλλος περιορισμός σχετίζεται με την αδυναμία ταυτοποίησης των CoNS σε επίπεδο είδους και κατ' επέκταση την ακριβή διερεύνηση του ρόλου τους στην αιτιοπαθογένεια της νόσου στους παρόντες ασθενείς. Ο χαρακτηρισμός CoNS χρησιμοποιείται στην παρούσα μελέτη ως ένας γενικός όρος, για μια ετερογενή ομάδα Gram θετικών κόκκων⁶⁸, με αρκετά διαφορετικό παθογενετικό δυναμικό. Κάποια από αυτά τα είδη φαίνεται να σχετίζονται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις στους ανθρώπους, συμπεριλαμβανομένου και του ερυσιπέλατος. Συνολικά ο ρόλος τους στη συγκεκριμένη νόσο φαίνεται να είναι περιορισμένος, καθώς οι μολύνσεις από CoNS στην κοινότητα είναι μάλλον σπάνιες⁶⁸.

Συμπερασματικά, η εφαρμογή 'αιτολογικών αλγορίθμων', όπως αυτού που προτείνεται στην παρούσα μελέτη, σε συνδυασμό με περισσότερες του ενός δειγματοληπτικές μεθόδους για (συμβατικές και μοριακές) μικροβιολογικές εξετάσεις, αναμένεται να διευρύνει το φάσμα των μικροβιακών ειδών που συμμετέχουν στην παθογένεια του ερυσιπέλατος και να συμβάλουν έτσι στην καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου.



Εικόνα 2. Ευρετικός αλγόριθμος για την αξιολόγηση του αιτιακού ρόλου απομονωθέντων μικροοργανισμούς στην πρόκληση της νόσου σε επίπεδο ασθενούς. Προτεινόμενα επίπεδα αιτιολογικής συσχέτισης των απομονωμένων μικροβίων:

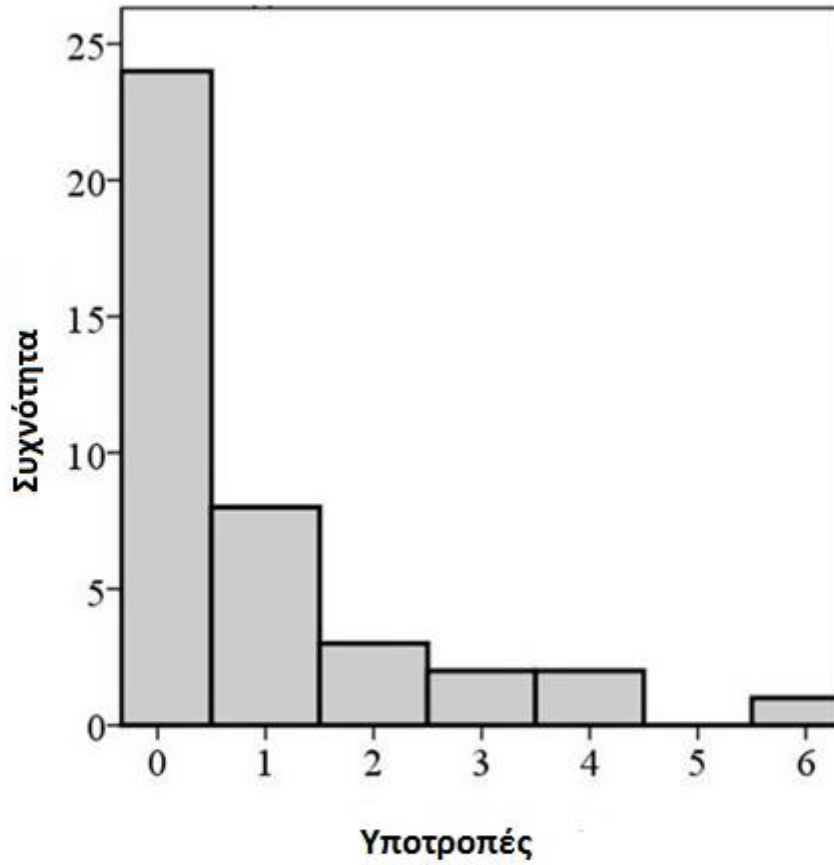
- (i) «Συμβατικά» (διαπιστωμένα): Ευρέως αποδεκτά είδη για την παθογένεση της νόσου: περιλαμβάνουν τον *S. aureus* και *S. pyogenes*. Σε όλες τις περιπτώσεις των ασθενών, θεωρήθηκαν τα υπεύθυνα παθογόνα.
- (ii) «Πιθανό» παθογόνο: ένα είδος που δεν απομονώθηκε ταυτόχρονα με ένα συμβατικό παθογόνο στον ίδιο ασθενή, και υπάρχουν ενδείξεις από τη βιβλιογραφία που το συσχετίζουν με την παθογένεια της νόσου
- (iii) «Πιθανό συμπαθογόνο»: Ένα είδος που απομονώθηκε ταυτόχρονα με ένα συμβατικό παθογόνο στον ίδιο ασθενή και υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που συνδέουν με την αιτιοπαθογένεια της νόσου.
- (iv) «Μη πιθανό» (συμβιωτικό) παθογόνο: Ένα είδος που ανεξάρτητα από την μέθοδο απομόνωσής του, δεν σχετίζεται στη βιβλιογραφία με την πρόκληση της νόσου.
- (v) «Αταξινόμητο» (αβέβαιο): Είδος μικροβίου που βιβλιογραφικά δεν έχει επιβεβαιωθεί η συσχέτισή του με την αιτιοπαθογένεια της νόσου. Επί του παρόντος, οι περισσότεροι κοαγκουλάση αρνητικοί Σταφυλόκοκκοι περιλαμβάνονται σ' αυτή την ομάδα.

Πίνακας 2. Μικροβιακά είδη που απομονώθηκαν από ενήλικες ασθενείς με ερυσίπελας κοινότητας με εντόπιση στα κάτω άκρα: Εφαρμόστηκαν δύο διαφορετικές μέθοδοι δειγματοληψίας (ιστοτεμάχιο δέρματος και βαμβακοφόρος στυλεός από επιφάνεια βλάβης) για μικροβιακή καλλιέργεια από 40 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν την περίοδο Ιανουάριος 2006 - Δεκέμβριος 2007. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε λάβει αντιμικροβιακή αγωγή πριν τη δειγματοληψία.

*Σύμφωνα με ενδείξεις που συνάχθησαν από τη βιβλιογραφία που συσχετίζουν την παθογένεση του ερυσιπέλατος με συγκεκριμένα μικροβιακά είδη και έρευνα στο PubMed που πραγματοποιήθηκε το Φεβρουάριο 2015 με τα ακόλουθα κριτήρια: [(cellulitis OR erysipelas OR skin) or (soft tissue infections)] AND [Species name].

† Προτεινόμενα επίπεδα αιτιολογικής συσχέτισης των απομονωμένων μικροβίων ανά περίπτωση (σε επίπεδο ασθενούς: βλ. αλγόριθμο **Εικόνα 2**): "Συμβατικό" (διαπιστωμένο): ευρέως αποδεκτό ως αιτιοπαθογόνο του ερυσιπέλατος. Περιλαμβάνει τα είδη: *S. aureus* και *S. pyogenes*. Αυτά θεωρήθηκαν σε όλα τα περιστατικά ως το κυρίαρχο παθογόνο. (II) "Πιθανό" παθογόνο: Ένα είδος που δεν απομονώθηκε ταυτόχρονα με ένα συμβατικό παθογόνο στον ίδιο ασθενή και υπάρχουν ενδείξεις στη βιβλιογραφία που το συσχετίζουν με περιπτώσεις ερυσιπέλατος. (III) "Πιθανό συμπαθογόνο", ένα είδος που αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως παθογόνο της νόσου και αναπτύχθηκε ταυτόχρονα στον ίδιο ασθενή με ένα συμβατικό παθογόνο. (IV) "Μη πιθανό" παθογόνο (συμβιωτικό), είδος που ανεξάρτητα της μεθόδου απομόνωσης, δεν υπάρχει καμία ένδειξη στη βιβλιογραφία που να το συσχετίζει με την παθογένεια της νόσου (V) "Αταξινόμητο" (αβέβαιο) περιλαμβάνει είδη που απομονώθηκαν και δεν επιδέχονται σύγκριση με βιβλιογραφικές πληροφορίες σε επίπεδο είδους.

‡ Χαρακτηρισμός των απομονωμένων μικροβίων σε επίπεδο είδους δεν ήταν εφικτός



Εικόνα 3. Κατανομή της συχνότητας των περιστατικών με 1^ο επεισόδιο ερυσιπέλατος κάτω άκρου (0 υποτροπές, N=24) ή υποτροπές (1 – 6 υποτροπές, που αντιστοιχούν στο 2^ο - 7^ο επεισόδιο της νόσου, N=16).

Πίνακας 3. Σύγκριση των δημογραφικών και νοσολογικών χαρακτηριστικών (παραγόντων) των ασθενών με θετική ή αρνητική καλλιέργεια όσο αφορά τα «συμβατικά» παθογόνα του ερυσιπέλατος (*Staphylococcus aureus* και *Streptococcus pyogenes*).

Παράγοντες ^a	«Συμβατικά» παθογόνα		P ^b
	Ναι (N=7)	Όχι (N=33)	
Ηλικία [σε χρόνια]	57,86 (4,64) ^c	61,39 (2,74)	0,581
Δείκτης μάζας σώματος (BMI)	26,85 (1,15)	31,86 (1,28)	0,072
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)	117,7 (40,57)	93,0 (10,41)	0,397
Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ)	33,29 (9,41)	47,70 (5,86)	0,275
Αριθμός Λευκών αιμοσφαιρίων (WBC)	14,24 (2,39)	10,55 (0,55)	0,027
Ποσοστό προσβληθείσας επιφάνειας σώματος (%)	4,36 (1,06)	5,13 (0,46)	0,489

^a Διευκρίνιση των παραγόντων και φυσιολογικών τιμών υπάρχει στο κείμενο «Υλικά και μέθοδοι»

^b P-values (ANOVA F-test)

^c Μέσος όρος (Standard Error of the Mean, SEM)

Πίνακας 4. Σύγκριση των παραγόντων κινδύνου του ερυσιπέλατος κάτω άκρου, σε ασθενείς με «πρώτο» επεισόδιο της νόσου έναντι ασθενών με «υποτροπιάζουσα» μορφή της νόσου.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	1^ο Επεισόδιο N=24	Υποτροπιάζον N=16	ΣΥΝΟΛΟ N=40	P- VALUE¹
ΜΕΣΟΔΑΚΤΥΛΙΕΣ ΔΙΑΒΡΩΣΕΙΣ	14	13	27	0,1770
ΟΙΔΗΜΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΟΥ	11	10	21	0,3487
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ²	10	10	20	0,3332
ΠΡΟΣΦΑΤΗ ΕΚΔΟΡΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	6	3	9	0,7171
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	4	4	8	0,6905
ΤΡΑΥΜΑ Ή ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ ³	5	3	8	1,0000
ΦΛΕΒΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ⁴	3	4	7	0,4072
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	2	3	5	0,3725
ΕΝΤΟΝΗ ΞΗΡΟΔΕΡΜΙΑ	2	3	5	0,3725
ΚΑΤΑΚΕΚΛΙΜΕΝΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ	2	0	2	0,5077
ΚΑΚΗ ΥΓΕΙΙΝΗ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	1	1	2	1,0000
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ	1	0	1	1,0000
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ	1	0	1	1,0000
ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΣ	1	0	1	1,0000

¹ Διαφορά μεταξύ «πρώτου επεισοδίου» και «υποτροπιάζοντος»: Fisher's exact test;

² BMI > 30;

³ Ιστορικό τραύματος ή χειρουργικής πράξης στο προσβεβλημένο άκρο,

⁴ Ιστορικό εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, κιρσών, υποδερματίτιδας-δερματοσκλήρυνσης.

Πίνακας 5. Σύγκριση δημογραφικών και νοσολογικών χαρακτηριστικών (παραγόντων) μεταξύ ασθενών με «πρώτο» επεισόδιο έναντι υποτροπής ερυσιπέλατος κάτω άκρου.

Παράγοντας ^a	1 ^ο επεισόδιο (N=24)	Υποτροπιάζον (N=16)	P ^b
Ηλικία [σε χρόνια]	59,29 (3,18) ^c	63,00 (3,64)	0,454
Αριθμός απομονωμένων βακτηριακών ειδών	1,46 (0,21)	1,69 (0,24)	0,479
Δείκτης μάζας σώματος (BMI)	30,46 (1,44)	31,49 (1,76)	0,650
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)	106,8 (14,6)	84,0 (16,7)	0,315
Ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών (ΤΚΕ)	44,0 (7,30)	46,4 (6,90)	0,821
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC)	12,35 (0,92)	9,50 (0,69)	0,032
Ποσοστό προσβληθείσας επιφάνειας σώματος (%)	4,89 (0,53)	5,13 (0,70)	0,788

^a Διευκρίνιση των παραγόντων και φυσιολογικών τιμών υπάρχει στο κείμενο «Υλικά και μέθοδοι»

^b P-values (ANOVA F-test)

^c Μέσος όρος (Standard Error of the Mean, SEM)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΕΡΥΣΙΠΕΛΑΤΟΣ ΜΕ ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Υλικά και μέθοδοι

Ασθενείς και καθορισμός νόσου

Η παρούσα μελέτη έχει σκοπό να καταγράψει τις υποτροπές σε δείγμα ενήλικων (>18 ετών) ασθενών που νοσηλεύθηκαν από την 1^η Ιανουαρίου του 2006 ως την 31^η Δεκεμβρίου 2012 για θεραπεία πρώτου επεισοδίου ερυσιπέλατος κοινότητας κάτω άκρου.

Η διάγνωση του ερυσιπέλατος καθορίστηκε από την εμφάνιση εξαπλούμενης, σαφώς αφοριζόμενης, μονόπλευρης, ερυθρηματώδους και/ή επώδυνη περιοχή του δέρματος με συνοδό κακουχία και/ή πυρετό και/ή ρίγος καθώς και αύξηση των επιπέδων τουλάχιστον μιας εκ των τριών εργαστηριακών ευρημάτων κατά την εισαγωγή: Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ή ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ). Ασθενείς που εμφάνισαν την νόσο μετά από χειρουργική επέμβαση ή με συνοδό απόστημα στην πάσχουσα περιοχή αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Όλοι οι ασθενείς νοσηλεύθηκαν στη δερματολογική κλινική. Οι ασθενείς ξεκίνησαν θεραπευτική αγωγή 21 ημερών με κλινδαμυκίνη, αρχικά ενδοφλέβια (3x600mg/ημέρα) κατά το διάστημα της νοσηλείας τους κι εν συνεχεία per os (3x300mg/ημέρα) για το υπόλοιπο διάστημα (ομάδα «κλινδαμυκίνης»). Κάποιοι από τους ασθενείς μεταφέρθηκαν στη δερματολογική κλινική αφού πρώτα είχαν ξεκινήσει ενδοφλέβια θεραπεία με βενζυλπενικιλίνη (24x10⁶ IU σε 4 δόσεις) σε άλλες κλινικές του νοσοκομείου. Οι ασθενείς αυτοί, εφόσον είχαν ανταποκριθεί στην αγωγή, συνέχισαν το ίδιο θεραπευτικό σχήμα και κατά τη νοσηλεία τους στη δερματολογική κλινική. Μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, οι τελευταίοι ασθενείς συνέχισαν per os αγωγή με φαινοξυμεθυλπενικιλίνη (4,5 x 10⁶ IU/ημέρα) για το υπόλοιπο διάστημα. (ομάδα «πενικιλίνης»)

Υποτροπές θεωρήθηκαν τα επεισόδια ερυσιπέλατος που εμφανίστηκαν στο ίδιο κάτω άκρο και μετά πάροδο χρονικού διαστήματος μεγαλύτερου του ενός μήνα μετά το τέλος της θεραπείας του αρχικού επεισοδίου. Υποτροπές που έλαβαν χώρα

πριν το τέλος του μήνα αποκλείστηκαν από τη μελέτη καθώς θεωρήθηκαν θεραπευτικές αστοχίες. Κανένας ασθενής δεν έλαβε προληπτικά χημειοπροφύλαξη μετά το αρχικό επεισόδιο. Οι υποτροπές διαπιστώθηκαν βασιζόμενοι (α) στα νοσοκομειακά αρχεία των ασθενών και (β) κατόπιν προγραμματισμένης τηλεφωνικής επικοινωνίας (διεξήχθη τον Φεβρουάριο 2012 και τον Φεβρουάριο 2014) που οδήγησε σε στοχευμένη αναζήτηση αρχείων σε περιπτώσεις αναφερόμενων πιθανών υποτροπών.

Βιβλιογραφική έρευνα

Για την αναζήτηση ποσοστών υποτροπής ερυσιπέλατος και κυτταρίτιδας στη βιβλιογραφία, έγινε έρευνα στο PubMed (28 Οκτωβρίου 2014) ακολουθώντας την ακόλουθη στρατηγική: Αρχικά αναζητήθηκαν άρθρα με τα εξής κριτήρια: “(cellulitis OR erysipelas) AND (recurrence OR recurrent OR relapse OR relapsed)”. Τα άρθρα με case reports αποκλείστηκαν, ενώ το περιεχόμενο των υπολοίπων διερευνήθηκε κατά πόσο περιείχε αριθμητικά δεδομένα για υποτροπές (ποσοστό υποτροπών). Από τα άρθρα διασταυρώθηκαν πληροφορίες για επιπλέον βιβλιογραφικές αναφορές. Από όσα άρθρα εντοπίστηκαν αξιολογήθηκαν μόνο εκείνα, που περιείχαν ποσοστά υποτροπών σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα παρακολούθησης (ένα, δύο ή τρία χρόνια). Μελέτες που εστίαζαν σε συγκεκριμένο κλινικό χαρακτηριστικό του ερυσιπέλατος (π.χ. λεμφοίδημα) ή σε περιπτώσεις ερυσιπέλατος με εντόπιση αποκλειστικά διαφορετική από τα κάτω άκρα αποκλείστηκαν.

Δεδομένα και στατιστική ανάλυση

Συνεχείς μεταβλητές συνοψίσθηκαν ως μέσος όρος/διάμεσος και τυπικό σφάλμα, μεταβλητές σε κατηγορίες σαν συχνότητες και ποσοστά. Η σύγκριση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων στον ίδιο ασθενή έγινε με τις δοκιμασίες McNemar και Wilcoxon. Η ακριβής δοκιμασία κατά Fisher, χ-τετράγωνο, μονόδρομη ανάλυση διασποράς (ANOVA) και Mann-Whitney U-δοκιμασία χρησιμοποιήθηκαν ανάλογα με τη δομή των δεδομένων για την αξιολόγηση διαφορών στην κατανομή των παραμέτρων σε ασθενείς που έλαβαν διάφορα αντιμικροβιακά συστήματα με ή χωρίς υποτροπή. Αλληλεπιδράσεις πρόβλεψης της υποτροπής αξιολογήθηκαν περαιτέρω με

λογιστική παλινδρόμηση. Εφαρμόστηκαν Kaplan-Meier υπολογισμοί με log-rank (Mantel-Cox) δοκιμές για την σύγκριση των «χρονικών διαστημάτων μέχρι την υποτροπή» καθώς και ετήσια και αθροιστικά «ποσοστά υποτροπής» σαν συνάρτηση του χρόνου μετά την θεραπεία. Ποσοστά υποτροπής από τη βιβλιογραφία υιοθετήθηκαν όπως αναφέρεται από τους συγγραφείς. Διπλής όψης P-τιμές <0,05 θεωρήθηκαν για να υποδείξει στατιστική σημαντικότητα. Το λογισμικό SPSS 22.0 edition (Σικάγο, IL, USA) χρησιμοποιήθηκε για στατιστικούς υπολογισμούς.

Αποτελέσματα

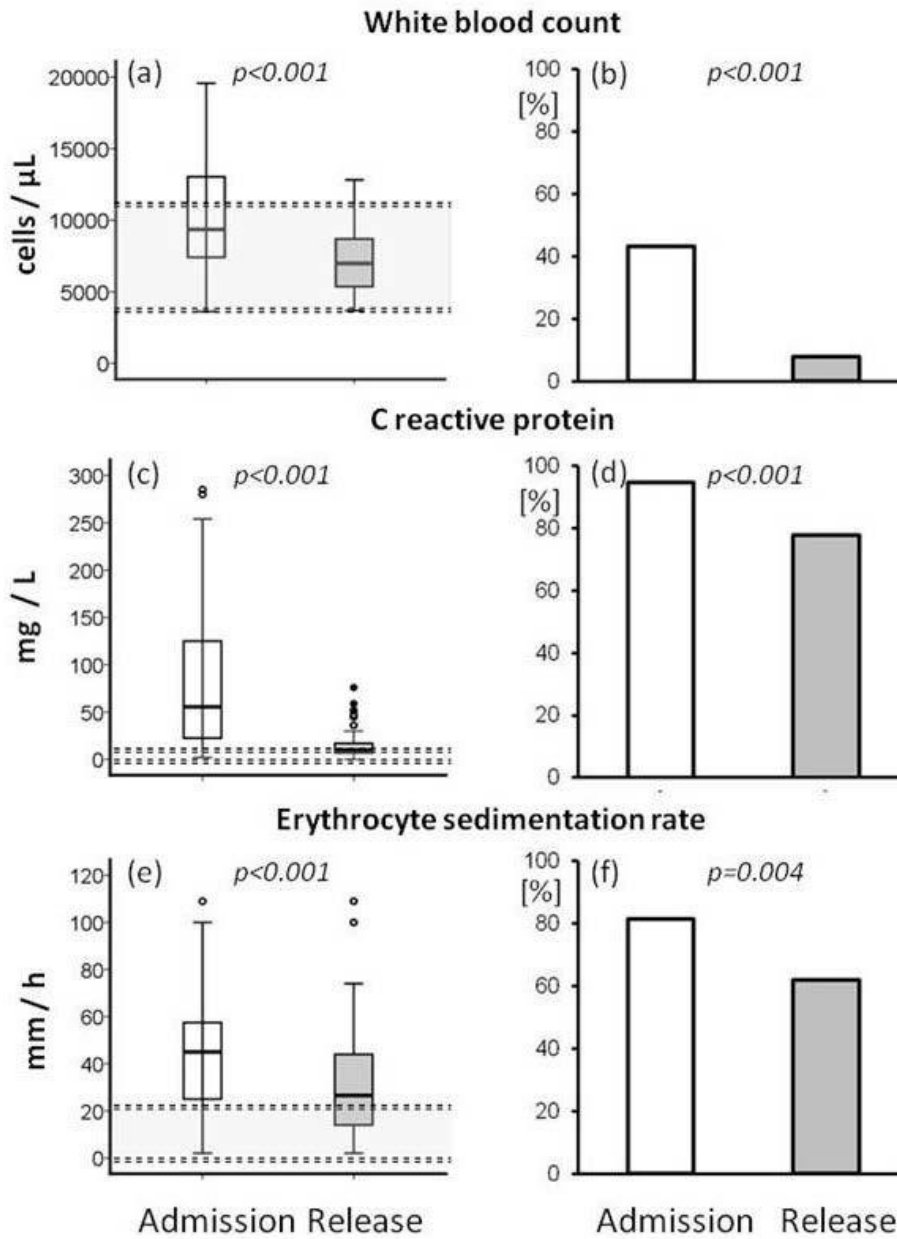
Στο χρονικό διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου 2006 και Δεκεμβρίου 2012, νοσηλεύθηκαν συνολικά 93 ενήλικες ασθενείς για πρώτο επεισόδιο ερυσιπέλατος κοινότητας εντοπισμένο στο κάτω άκρο. Στους 83 απ' αυτούς χορηγήθηκε κλινδαμυκίνη ενώ στους υπόλοιπους 10 πενικιλίνη. Τέσσερις ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη: τρεις (δύο από την ομάδα της κλινδαμυκίνης και ένας από την ομάδα της πενικιλίνης) λόγω μη ανταπόκρισης στη θεραπεία (στους ασθενείς αυτούς προστέθηκε κεφτριαξόνη), και ένας (στην ομάδα της κλινδαμυκίνης) λόγω εμφάνισης φαρμακευτικού εξανθήματος, παρά το ότι υπήρξε θεραπευτική ανταπόκριση στο εν λόγω αντιβιοτικό. Το συνολικό ποσοστό θεραπευτικής αστοχίας ήταν 3,6% (3/83 ασθενείς) στην ομάδα της κλινδαμυκίνης και 10% (1/10 ασθενείς) στην ομάδα της πενικιλίνης. Δεδομένα και για τους τρεις εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής ήταν διαθέσιμα σε 76/89 (85,4%) των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπείας για κανένα από τους δείκτες, ούτε κατά την εισαγωγή ούτε κατά την έξοδο του ασθενή (Mann-Whitney U test). Όμως παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση (ελάττωση) και των τριών αυτών δεικτών (WBC, CRP και ΤΚΕ) μεταξύ πρώτης και τελευταίας ημέρας νοσηλείας, επιβεβαιώνοντας την ικανοποιητική θεραπευτική ανταπόκριση (**Εικόνα 4**).

Ογδόντα ασθενείς από την ομάδα της κλινδαμυκίνης και εννιά από την ομάδα της πενικιλίνης ολοκλήρωσαν το σχήμα των 21 ημερών. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσο αφορά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους λοιπούς παραμέτρους της νόσου (**Πίνακας 6**). Μετά από χρονικό διάστημα παρακολούθησης τουλάχιστον ενός έτους (εύρος: 1-8 χρόνια)

καταγράφηκαν συνολικά εννέα υποτροπές στο σύστοιχο κάτω άκρο (όλες στην ίδια περιοχή με το πρώτο επεισόδιο) μεταξύ των 89 αυτών ασθενών, έξι στην ομάδα της κλινδαμυκίνης και τρεις στην ομάδα της πενικιλλίνης. Αναλογικά λιγότερες υποτροπές παρατηρήθηκαν στην ομάδα της κλινδαμυκίνης (ποσοστό ασθενών ελεύθερων υποτροπών $91,1 \pm 3,6\%$) σε σχέση με την ομάδα της πενικιλλίνης ($66,7 \pm 15,7\%$, $p = 0,012$: **Εικόνα 5**). Εκτός από το αντιμικροβιακό θεραπευτικό σχήμα (ANOVA, **Πίνακας 7**) ο κίνδυνος υποτροπής αυξάνει με τον κίνδυνο υποτροπής ανάλογα με το προγνωστικό μοντέλο του McNamara et al⁶⁹ ($p = 0,036$, **Εικόνα 6**). Ωστόσο, σε ένα μοντέλο παλινδρόμησης μόνο για την αντιμικροβιακή θεραπεία επιτυγχάνεται ανεξάρτητη στατιστική σημαντικότητα ($p = 0,048$).

Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Από τα 71 άρθρα που τελικά επιλέχθηκαν για αξιολόγηση κειμένου, μόνο 8 δημοσιεύσεις αναφέρουν ποσοστά υποτροπών^{4,67,69-74} (**Πίνακας 8**). Συγκριτικά το ποσοστό υποτροπών στην παρούσα μελέτη ήταν μικρότερο συγκριτικά με δεδομένα στην βιβλιογραφία. Τα ποσοστά αυτά ήταν 3,70%, 5,10%, 6,60% και 8,90% για διάστημα παρακολούθησης 1,2,3 και 5 έτη αντίστοιχα. Σημειωτέον, για μελέτες με περιστατικά που είχαν ήδη ιστορικό υποτροπών, τα ποσοστά ήταν αρκετά υψηλότερα.



Εικόνα 4. Σύγκριση των βασικών εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής σε ασθενείς με ερυσίπελας κάτω άκρου μεταξύ πρώτης και τελευταίας ημέρας ενδονοσοκομειακής θεραπείας (εισαγωγή κι έξοδος από το νοσοκομείο). Αριστερά (a, c και e): Διαγράμματα εργαστηριακών μετρήσεων· σκιαγραφημένη περιοχή: εύρος φυσιολογικών τιμών. Δεξιά (b, d και f): Ποσοστό ασθενών με παθολογικές τιμές. (Wilcoxon signed rank test για συνεχείς μεταβλητές, McNemar test για δεδομένα σε κατηγορίες). Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC, φυσιολογικές τιμές: 4,500 -10,500 κύτταρα/μL), C αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού (CRP, φυσιολογικές τιμές <6 mg/L), ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ, φυσιολογικές τιμές <20 mm/h).

Δείγμα	Αγωγή ^α			p-value ^β
	Σύνολο	Κλινδαμυκίνη	Βενζυλ-πενικιλίνη	
Ασθενείς: N(%)	89(100)	80(92,5)	9(7,5)	--
Φύλο: N(%)				0,739
Άρρενες	45(50,6)	41(51,3)	4(44,4)	
Θήλειες	44(49,4)	39(48,7)	5(55,6)	
Ηλικία (χρόνια):	66[19-87]	66[19-87]	63[30-81]	0,489
Μέσος όρος [εύρος]				
Εντόπιση: N(%)				1,000
Κνήμη	82(92,1)	73(91,3)	9(100,0)	
Εκτός κνήμης	7(7,9)	7(8,7)	0(00,0)	
Βαθμονόμηση κινδύνου υποτροπών^γ: N(%)				0,282
0	4(4,5)	4(5,0)	0(0,0)	
1	71(79,8)	65(81,3)	6(66,7)	
2	12(13,5)	9(11,3)	3(33,3)	
3	2(2,2)	2(2,5)	0(0,0)	
Παρακολούθηση (μήνες):				0,466
Μέσος όρος [S.E.M.]	50,9[2,75]	51,6[2,9]	44,9[9,9]	

Πίνακας 6. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με πρώτο επεισόδιο ερυσιπέλατος κοινότητας εντοπισμένο στο κάτω άκρο κατηγοριοποιημένα ανάλογα με το αντιμικροβιακό θεραπευτικό σχήμα.

^α Θεραπευτικά σχήματα: **Ομάδα Βενζυλπενικιλίνης:** Βενζυλ-πενικιλίνη 24×10^6 IU/ημέρα σε 4 δόσεις i.v. κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και φαινοξυμεθυλπενικιλίνη $4,5 \times 10^6$ IU/ημέρα για το υπόλοιπο της 21 ημερών θεραπευτικής περιόδου. **Ομάδα Κλινδαμυκίνης:** Κλινδαμυκίνη $3 \times 600\text{mg}$ /ημέρα i.v. αρχικά κατά τη διάρκεια της

νοσηλείας και στη συνέχεια κλινδαμυκίνη 3 x 300mg/ημέρα p.o. για το υπόλοιπο της 21 ημερών θεραπευτικής περιόδου.

^β Για τη σύγκριση μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων: χ^2 ή Fisher's exact test για δεδομένα σε κατηγορίες, Mann-Whitney U-test για συνεχείς μεταβλητές (ηλικία και διάρκεια παρακολούθησης).

^γ Βαθμονόμηση υποτροπών σύμφωνα με το προγνωστικό μοντέλο του McNamara et al.⁶⁹

Δείγμα	Σύνολο	Ελεύθεροι υποτροπών	Υποτροπές	Univariable ανάλυση ^α	Logistic regression ^α
Ασθενείς: N(%)	89	80(89,9)	9(10,1)	- ^β	-
Φύλο: N(%)				0,752	0,704
Άνδρες	45	40(88,9)	5(11,1)		
Γυναίκες	44	40(90,9)	4(9,1)		
Βαθμονόμηση υποτροπών^γ: N(%)				0,036	0,099
0	4	4(100,0)	0(0,0)		
1	71	66(93,0)	5(7,0)		
2	12	8(66,7)	4(33,3)		
3	2	2(-)	0(-)		
Αγωγή^δ: N(%)				0,012	0,048
Βενζυλ-πενικιλίνη	9	6(66,7)	3(33,3)		
Κλινδαμυκίνη	80	74(92,5)	6(7,5)		
Ηλικία(χρόνια):					
Μέσος όρος [S.E.M.]	63,0[1,67]	63,2[1,8]	61,4[5,4]	0,748	0,704

Πίνακας 7. Υποτροπές που ακολούθησαν το πρώτο επεισόδιο ερυσιπέλατος κοινότητας κάτω άκρου: Προγνωστική σπουδαιότητα των κύριων δημογραφικών και νοσολογικών χαρακτηριστικών. Σημειώστε ότι το θεραπευτικό σχήμα είναι το μόνο ανάμεσα στους αναφερόμενους παράγοντες που σημείωσε ικανή προγνωστική σπουδαιότητα για υποτροπές της νόσου στο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης.

^α Univariable analysis of variance (ANOVA)

^β -: Μη σχετικό

^γ Υπολογιζόμενη για την συγκεκριμένη μελέτη σύμφωνα με το προγνωστικό μοντέλο του McNamara et al.⁶⁹

^δ Θεραπευτικά σχήματα: Για λεπτομέρειες βλέπε **Πίνακας 6** και κείμενο

		1 χρόνος	2 χρόνια	3 χρόνια	5 χρόνια
Αρχικό επεισόδιο ερυσιπέλατος κάτω άκρου					
Παρούσα (κλινδαμυκίνη)^γ	80	0,0370 [0,002- 0,078]	0,0510 [0,0016- 0,1004]	0,0660 [0,0087- 0,1416]	0,0890 [0,0179- 0,1601]
McNamara 2007 ⁶⁹	209		0,1675 [0,1226- 0,2243] [*]		
Όλα τα επεισόδια ερυσιπέλατος κάτω άκρου					
Eriksson 1996 ⁶⁷	177			0,2200 [0,1653- 0,2873] [*]	
Cox 1998 ⁷¹	70			0,1429 [0,0775- 0,2454]	
Wang 1997 ⁷³	84	0,1905 [0,1197- 0,2883] ^{**}			
Όλα τα αρχικά επεισόδια ερυσιπέλατος					
Bergkvist 1998 ⁷²	103	0,1845 [0,1206- 0,2711] ^{**}			
Όλα τα επεισόδια ερυσιπέλατος					
Jorup-Rönström 1987 ⁷⁰	143			0,2900 [0,2187- 0,3659] ^{**}	
Ellis Simonsen 2006 ⁴	5780	0,1107 [0,1029- 0,1191] [*]	0,1467 [0,1378- 0,1561] [*]	0,1799 [0,1702- 0,1900] ^{**}	
Inghammar 2014 ⁷⁴	502		0,0916 [0,0692- 0,1203]		
Υποτροπιάζον ερυσίπελας ^{δ,ε}					
Patch I+II 2012 ^{60,61 στ}	201			0,3582 [0,2951- 0,4266]	
Sjoblom 1993 ⁷⁵	20			0,4000 [0,2183- 0,6140]	

Πίνακας 8. Ποσοστά υποτροπών ερυσιπέλατος (binomial estimation [95% confidence intervals]) μετά από 1,2,3 και 5 έτη παρακολούθησης (με έντονη γραμματοσειρά η

παρούσα μελέτη). Οι σχετικές μελέτες έχουν ταξινομηθεί ανάλογα με τα επιμέρους χαρακτηριστικά για καλύτερη σύγκριση.

^a Ονομασία πρώτου συγγραφέα ή ερευνητικού πρωτοκόλλου, και χρονιά δημοσίευσης.

^b Αριθμός περιστατικών προς παρακολούθηση για εμφάνιση υποτροπών ερυσιπέλατος στις αντίστοιχες μελέτες.

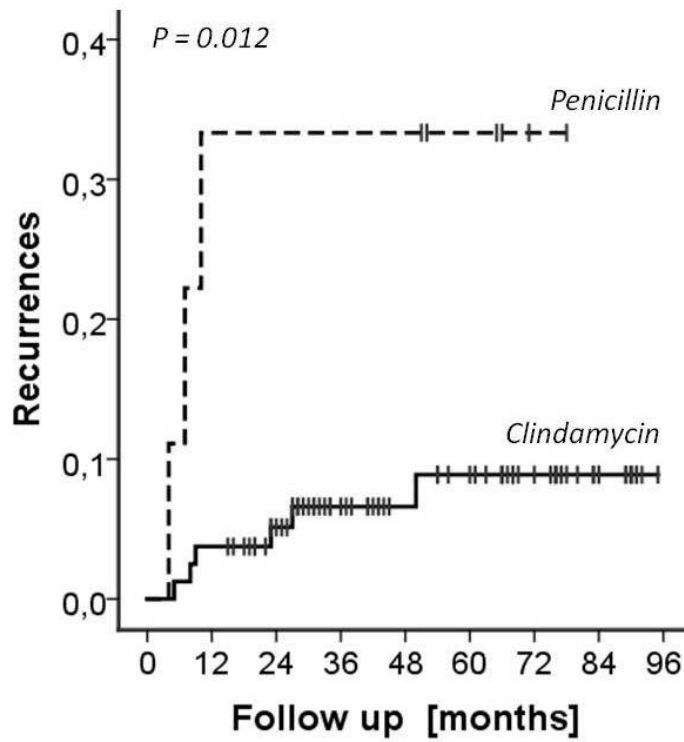
^γ Έντονη γραμματοσειρά: Η παρούσα μελέτη

^δ Για σύγκριση, μελέτες με δεδομένα περιστατικών υποτροπιάζοντος ερυσιπέλατος. Τα άρθρα επιλέχθηκαν από μετα-αναλύσεις σειρών για προφύλαξη υποτροπιάζοντος ερυσιπέλατος από τον Oh *et al.*⁷⁶

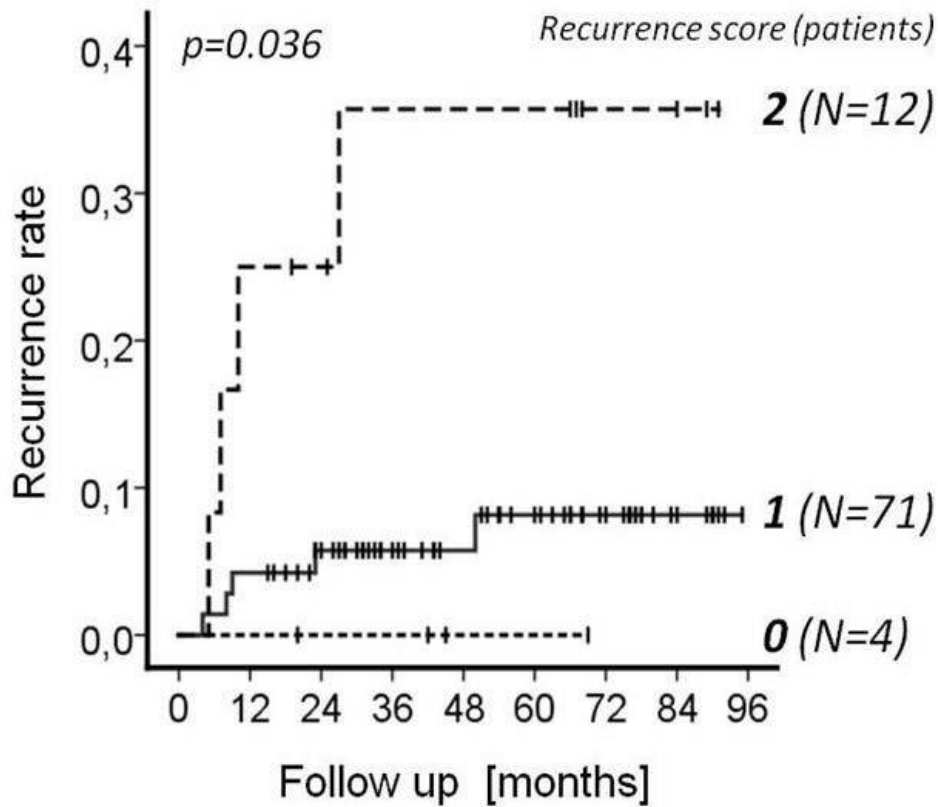
^ε Η σύγκριση με την παρούσα μελέτη δεν προσφέρεται.

^{στ} Τα δεδομένα των μεθοδολογικά παρόμοιων μελετών PATCH I και II έχουν ενοποιηθεί.

^ζ *: $p < 0,05$ and **: $p < 0,01$, για την σύγκριση του ποσοστού υποτροπών ανάμεσα στην παρούσα μελέτη και στις βιβλιογραφικές αναφορές.



Εικόνα 5. Συγκεντρωτικά ποσοστά υποτροπών ερυσιπέλατος για ασθενείς που θεραπεύθηκαν με 21 ημερών αντιβιοτική αγωγή για πρώτο επεισόδιο ερυσιπέλατος κοινότητας κάτω άκρου σε συνάρτηση με το χρόνο μετά το τέλος της αγωγής σε μήνες (για λεπτομέρειες θεραπευτικών σχημάτων βλ. Πίνακα 1 και κείμενο). $p=0.012$, Kaplan-Meier / log-rank test.



Εικόνα 6. Συγκεντρωτικά ποσοστά υποτροπών ερυσιπέλατος ανάλογα με τη βαθμονόμηση του προγνωστικού μοντέλου των υποτροπών του McNamara et al. για πρώτο επεισόδιο ερυσιπέλατος κάτω άκρου⁶⁹. Ο κίνδυνος υποτροπών σε ένα ασθενή αυξάνει όσο αθροίζονται παράγοντες κινδύνου ($p=0.036$, Kaplan-Meier). Οι αριθμοί με έντονη και πλάγια γραμματοσειρά (0, 1 και 2) δηλώνουν επίπεδα υποτροπών σύμφωνα με το μοντέλο. Οι αριθμοί στις παρενθέσεις προσδιορίζουν τον αριθμό ασθενών στο αντίστοιχο δείγμα. Σημειώστε ότι μόνο ένας ασθενής ($N=1$) είχε σκορ «3» (δεν φαίνεται) Σε μια περίπτωση ο προσδιορισμός του αντίστοιχου σκορ δεν ήταν εφικτός

Ο κύριος περιορισμός αυτής της αναδρομικής μελέτης είναι ο μικρός αριθμός ασθενών που περιλαμβάνει η ομάδα της πενικιλίνης. Όμως, η αδυναμία αυτή αντισταθμίζεται κατά κάποιο τρόπο, τουλάχιστον στην ομάδα της κλινδαμυκίνης, από την εκτεταμένη περίοδο παρακολούθησης (ένα έως οκτώ χρόνια). Επιπρόσθετα, η στρατηγική που ακολουθήθηκε στην συγκρότηση του προς μελέτη δείγματος ασθενών, ομογενοποίησε τον πληθυσμό ως προς τους κυρίαρχους συμπαράγοντες κινδύνου για υποτροπή της νόσου (πρώτο επεισόδιο, εντοπισμός στην κνήμη).

Ενδιαφέρουσα λεπτομέρεια κατά την βιβλιογραφική έρευνα είναι η έλλειψη παρεμβατικών μελετών με ποσοτικοποιημένα ποσοστά υποτροπών της νόσου, δεδομένης της αξιολογής επίπτωσης που έχει το ερυσίπελας στα συστήματα υγείας και στη κοινότητα γενικότερα^{62,77,78}. Ο Oh και οι συνεργάτες του⁷⁶ έκαναν πρόσφατα μια παρόμοια παρατήρηση στις μετα-αναλύσεις τους για μελέτες σχετικά με χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας προφύλαξης των υποτροπών της νόσου. Ενδεχομένως το γεγονός ότι στην κλινική διαχείριση της νόσου εμπλέκονται πολλές ιατρικές ειδικότητες, ίσως να αποτελεί τροχοπέδη στο ερευνητικό ενδιαφέρον για το ερυσίπελας.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΕΡΥΣΙΠΕΛΑΤΟΣ ΜΕ ΔΑΠΤΟΜΥΚΙΝΗ

Υλικά και μέθοδοι

Στην παρούσα μελέτη συμπεριελήφθησαν ενήλικες ασθενείς που νόσησαν για πρώτη φορά από ερυσιπέλας κοινότητας κάτω άκρου. Οι ασθενείς νοσηλεύθηκαν στην δερματολογική κλινική του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ιωαννίνων το χρονικό διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου 2008 και Δεκεμβρίου 2011, και έλαβαν αρχικά ενδοφλέβια δαπτομυκίνη (4 mg /kg/d; Cubicin[®], Novartis) για όσο διάστημα διήρκησε η νοσηλεία τους, και στη συνέχεια ροξιθρομυκίνη *per os* (2x150mg daily; Rulid[®], Sanofi-Aventis) μέχρι να ολοκληρωθεί κύκλος θεραπείας συνολικά τριών εβδομάδων.

Τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών για νοσηλεία καθορίστηκαν από την κλινική εικόνα (μονόπλευρη εντόπιση, σχετικά καθορισμένη περιοχή φλεγμονή δέρματος συνοδευόμενη από κακουχία, πυρετό ή ρίγος) και παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα σε τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC; φυσιολογικές τιμές: 4,500 -10,500 cells/ μ L), C αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού (CRP; φυσιολογική τιμή: <6 mg/L) ή ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ; φυσιολογική τιμή <20mm/h). Στη μελέτη αξιολογήθηκαν μόνο οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την προαναφερθείσα θεραπεία.

Ο σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση του ποσοστού υποτροπών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά το τέλος της αγωγής (επανεμφάνιση ερυσιπέλατος στην ίδια ανατομική περιοχή με το πρώτο επεισόδιο και αφού είχε παρέλθει τουλάχιστον ένας μήνας από το τέλος της αγωγής).

Οι υποτροπές επιβεβαιώθηκαν από (α) νοσοκομειακά αρχεία ασθενών και (β) μετά από τηλεφωνική επικοινωνία που έλαβε μέρος από τον Φεβρουάριο του 2012 έως και τον Φεβρουάριο του 2015. Τα ποσοστά υποτροπών (\pm 95% διαστήματα εμπιστοσύνης, 95% CI) υπολογίστηκαν με το λογισμικό πρόγραμμα SPSS 22.0 (Chicago, IL, USA). Επιπλέον, υπολογίστηκαν οι πιθανότητες υποτροπών σε διάστημα 2ετούς παρακολούθησης σύμφωνα με το προγνωστικό μοντέλο του McNamara⁶⁹ κι έγινε αντιπαράθεση με τα πραγματικά ποσοστά της παρούσας μελέτης.

Αποτελέσματα

Είκοσι επτά ασθενείς ξεκίνησαν ενδοφλέβια αγωγή με δαπτομυκίνη και οι 26 απ' αυτούς ολοκλήρωσαν το 21 ημερών σχήμα δαπτομυκίνης-ροξιθρομυκίνης και τέθηκαν σε παρακολούθηση για τυχόν υποτροπές. Οι 15 απ' αυτούς ήταν άρρενες και οι 11 θήλυς με μέση ηλικία των ασθενών τα 68 έτη (εύρος 38-89 έτη). Η διάρκεια της ενδοφλέβιας αγωγής με δαπτομυκίνη καθορίστηκε από την κλινική πορεία της νόσου, και κυμάνθηκε από 7 έως 14 ημέρες. Ένας ασθενής δεν ανταποκρίθηκε κλινικά στην αγωγή 48 ώρες μετά την έναρξη της, και αποκλείστηκε από την μελέτη (ποσοστό αποτυχίας δαπτομυκίνης: 3,7%). Στην περίπτωση του τελευταίου ασθενούς επετεύχθη θεραπευτική ανταπόκριση προσθέτοντας ενδοφλέβια κεφτριαζόνη (2g/d; Rocephin[®], Roche) στο θεραπευτικό σχήμα.

Μετά από διάστημα 37 ως 85 μηνών παρακολούθησης, υπήρξε μόλις μία υποτροπή, γεγονός που αντιστοιχεί σε ποσοστό 96,2% των ασθενών ελεύθερων υποτροπών στο τέλος του διαστήματος παρακολούθησης (95% CI: 79,5 – 99,9%). Η υποτροπή συνέβη σε 70χρονη ασθενή, με ερυσίπελας αριστερής κνήμης και ιστορικό καρκίνου του μαστού (Πίνακας 9).

Αξίζει να σημειωθεί ότι στην ομάδα των ασθενών, το αντίστοιχο ποσοστό ασθενών ελεύθερων υποτροπών με βάση το μοντέλο πρόβλεψης του McNamara υπολογίστηκε στο 73,5% και βρίσκεται εκτός των 95% CI του ποσοστού υποτροπών της παρούσης σειράς ασθενών. Σημειωτέον, το ποσοστό που προέκυψε απ' το μοντέλο αναφέρεται σε χρονικό διάστημα δύο ετών παρακολούθησης, δηλαδή σημαντικά βραχύτερο από τα 3 έτη παρακολούθησης της παρούσης μελέτης.

Τέλος, αξιολογώντας την συνολική αποτελεσματικότητα της θεραπείας, το 92,6% των ασθενών που νοσηλεύθηκαν για πρώτο επεισόδιο ερυσιπέλατος κνήμης (25/27 ασθενείς που τέθηκαν σε αρχική αγωγή με δαπτομυκίνη, 95% CI: 75,5 – 99,0%) παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπών για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 ετών.

Πίνακας 9. Κλινικές παράμετροι ασθενών με πρώτο επεισόδιο ερυσιπέλατος κάτω άκρου (δεδομένα ομάδας μελέτης και χαρακτηριστικά ασθενούς με υποτροπή)

Χαρακτηριστικά	Ομάδα μελέτης ^a	Υποτροπή
Ασθενείς, N	26	1
Φύλο, n (%)		
Άρρενες	15 (58)	0
Θήλειες	11 (42)	1
Ηλικία (χρόνια), Μ.Ο. [εύρος]	68 [38–89]	70
Εντόπιση, n (%)		
Κνήμη	23 (88)	1
Εκτός κνήμης	3 (12)	0
McNamara's score^b, n (%)		
0	2 (8)	0
1	16 (61)	0
2	8 (31)	1
3	0 (0)	0
Αναμενόμενοι ελεύθεροι υποτροπών ^γ	0,735	0,49
Διάρκεια νοσηλείας, Μ.Ο. [εύρος]	9,0 [8–15]	11
Εργαστηριακοί δείκτες φλεγμονής, Μ.Ο. (SEM^δ)		
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων [Φυσιολογικές τιμές: 4500–10.500 cells/μL]		
Εισόδου	10.965 (1473)	10.080
Εξόδου	6934 (513)	8950
C αντιδρώσα πρωτεΐνη [Φυσιολογική τιμή: <6 mg/L]		
Εισόδου	92,9 (27.9)	19
Εξόδου	23,1 (5.0)	13
Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών [Φυσιολογική τιμή: <20 mm/h]		
Εισόδου	48,3 (6,7)	33
Εξόδου	34,5 (6,9)	18

^a Αγωγή: Δαπτομυκίνη 4 mg/kg/ημέρα ενδοφλέβια κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και ροξυθρομυκίνη 300 mg/ημέρα per os μέχρι την 21^η ημέρα αγωγής.

^b McNamara DR, Tleyjeh IM, Berbari EF, et al. A predictive model of recurrent lower extremity cellulitis in a population-based cohort. Arch Intern Med 2007; 167: 709–15.⁶⁹

^γ Αξίζει να σημειωθεί ότι το προβλεπόμενο ποσοστό ασθενών ελεύθερων υποτροπών για χρονικό διάστημα δύο ετών παρακολούθησης με βάση το μοντέλο πρόβλεψης του McNamara είναι (0,735) είναι έξω από το 95% CI του ποσοστού της παρούσας μελέτης (ποσοστό ασθενών ελεύθερων υποτροπών: 96,2% με 95% CI: 79,5–99,9%). Η παρούσα μελέτη είχε περίοδο παρακολούθησης >3 ετών.

^δ SEM Standard error of the mean.

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, με τη συγκεκριμένη συνδυαστική θεραπεία 21 ημερών, εκτός από το ικανοποιητικό ποσοστό ανταπόκρισης (>95%), διαφαίνεται κι ένα ιδιαίτερα χαμηλό ποσοστό υποτροπών για 3 χρόνια παρακολούθησης. Η παρατήρηση αυτή έρχεται σε συμφωνία την παραπάνω μελέτη της κλινδαμυκίνης. Το συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα έχει ισοδύναμα ποσοστά επιτυχίας με τις συμβατικές θεραπείες, αλλά λόγω της μονήρους ημερήσιας εφαρμογής, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και ως θεραπεία εξωτερικού ιατρείου, μειώνοντας έτσι την ανάγκη νοσηλείας αυτών των περιστατικών^{79,80}.

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία η παρούσα μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης υποτροπών είναι η πρώτη που γίνεται σε ομάδα ασθενών με πρώτο επεισόδιο ερυσιπέλατος, που έλαβαν ως 1^η αγωγή δαπτομυκίνη. Οι σημαντικότεροι περιορισμοί της παρούσας μελέτης σχετίζονται με τον αναδρομικό σχεδιασμό της και τον περιορισμένο αριθμό ασθενών υπό παρακολούθηση. Περισσότερες μελέτες θα χρειαστούν για να διερευνηθεί η επίδραση της πρώτης θεραπευτικής αγωγής στον κίνδυνο υποτροπών της νόσου.

ΟΛΙΚΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΡΥΣΙΠΕΛΑΤΟΣ

Οξειδωτικό στρες και αντιοξειδωτική ικανότητα

Το οξυγόνο και οι δραστικές ενώσεις του είναι βασικά μόρια για την βιωσιμότητα των αερόβιων βιολογικών συστημάτων μέσα από την συμμετοχή τους σε πληθώρα μεταβολικών διεργασιών και την παραγωγή ενέργειας για την διατήρηση των λειτουργιών σε επίπεδο κυττάρου, ιστού και οργανισμού. Ωστόσο, αυτή αποτελεί την μία όψη του νομίσματος. Το οξυγόνο και οι ενώσεις του είναι παράλληλα υπεύθυνες για την πρόκληση οξειδωτικών βλαβών σε βασικά βιομόρια και την αλλοίωση ή απενεργοποίησή τους ⁸¹. Το σύνολο των ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων συνθηκών που οδηγούν στην χημική και μεταβολική παραγωγή δραστικών ενώσεων οξυγόνου (ROS) και αζώτου (RNS) ονομάζεται **οξειδωτικό στρες** ⁸².

Οι πηγές δραστικών ενώσεων οξυγόνου και αζώτου στο κύτταρο διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες: τις ενδοκυττάριας – ενδογενείς και τις εξωκυττάριας – εξωγενείς. Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται ελεύθερες ρίζες που παράγονται από:

- την μικροσωματική αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων
- την μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων
- την οξειδωτική δράση ενζύμων (πχ οικογένεια ενζύμων NOX, ξανθινο-οξειδάση, οξειδάση της γαλακτόζης, κυκλοξυγενάση, λιποξυγενάση, μονοαμινο-οξειδάση κ.α.)
- την φαγοκυτταρική δραστηριότητα λευκοκυττάρων και μακροφάγων
- αυθόρμητες αντιδράσεις αυτο-οξείδωσης, κ.α.

Στην δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνονται ελεύθερες ρίζες που παράγονται από:

- ουσίες που παράγουν οξειδο-αναγωγικές ανακυκλώσεις (πχ. παρακουάτ, αλλοθάνη, δοξορουβικίνη κ.α.)
- οξειδώσεις φαρμακευτικών ουσιών (πχ παρακεταμόλη)

- ο καπνός του τσιγάρου (με σταθερές ελεύθερες ρίζες στην πίσσα και ασταθείς στην αέρια φάση)
- ιοντίζουσα ακτινοβολία (ακτίνες-Χ, ακτίνες-γ, κοσμική ακτινοβολία, πυρηνική μόλυνση κ.α.)
- ηλιακή ακτινοβολία (κυρίως UV-A και UV-B)
- θερμικό shock
- καρκινογόνες χημικές ενώσεις (π.χ. τετραχλωράνθρακας, βενζόλιο, αμιάντος, πυριτικές ίνες, βαρέα μέταλλα, διοξίνες, διφαινόλες, νιτρο- και αζω – ενώσεις κ.α.)
- οξειδωτικά αέρια της ατμοσφαιρικής ρύπανσης (όζον, οξείδια αζώτου, αιωρούμενα εισπνεόμενα μικροσωματίδια καυσαερίων κ.α.)⁸³
- παρασιτικές ασθένειες, λοιμώξεις και χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις κ.α.

Η βιολογική σημασία του όλου φαινομένου είναι τεράστια. Κατά την φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού σημειώνεται συνεχής βομβαρδισμός του από ενδογενώς και εξωγενώς παραγόμενες ελεύθερες ρίζες. Σε νεαρές και μέσες ηλικίες αναπτύσσονται επιτυχώς ποικίλοι αμυντικοί αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί. Η συνισταμένη του οξειδωτικού αυτού βομβαρδισμού και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών αποτελεί και το μέτρο του τελικού επιπέδου οξειδωτικού στρες που υφίσταται ο οργανισμός. Σε μεγαλύτερες ηλικίες οι αμυντικοί αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί παύουν να λειτουργούν ικανοποιητικά με τελικό αποτέλεσμα την επιτάχυνση του ρυθμού επισυσσώρευση οξειδωτικών βλαβών και αντίστοιχα την σταδιακή έκπτωση της φυσιολογικής λειτουργίας του οργανισμού και την αυξημένη μεταλλαξιογένεση⁸⁴⁻⁸⁷. Το όλο φαινόμενο κατέχει κομβική θέση στην διαδικασία της κυτταρικής γήρανσης καθώς και σε ένα πλήθος παθολογικών καταστάσεων και ασθενειών όπως νεοπλασίες, αθηροσκλήρυνση, σακχαρώδης διαβήτης, νόσος Alzheimer's, οφθαλμικός καταρράκτης, και ο κατάλογος συνεχώς μεγαλώνει⁸⁸⁻⁹⁰.

Οι κυριότερες προκαλούμενες βλάβες σε βιομόρια αφορούν την λιπιδιακή υπεροξείδωση σε κυτταρικές μεμβράνες και λιποπρωτεΐνες, την αλλοίωση των πρωτεϊνικών δομών (γλύκωση, νίτρωση, διάσπαση πεπτιδικών δεσμών, ενδιάμεσες συνδέσεις πρωτεϊνικών αλύσων κ.α.), την αλλοίωση της δομής των νουκλεϊκών οξέων (θραύσεις αλυσίδων, χημικές αλλοιώσεις βάσεων κ.α.) και υδατανθράκων. Η

αλλοίωση που προκαλείται στην δομή των βιομορίων έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια λειτουργικότητας, την πρόιμη καταστροφή, την κυτταρική απόπτωση και στην περίπτωση των νουκλεϊκών οξέων την αλλοίωση της κωδικοποιημένης πληροφορίας που περιέχουν και συνεπώς μεταλλάξεις.

Οι οξειδωτικές βλάβες στα πρωτεϊνικά μόρια επιφέρουν απώλεια της λειτουργικής τους αξίας σε κρίσιμα για την κυτταρική επιβίωση ενζυμικά συστήματα, ενώ παράλληλα τα καθιστά επιβλαβή για την φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου, οδηγώντας στην προοδευτική γήρανση και την εμφάνιση νόσων^{91,92}. Οι οξειδωτικές δράσεις ξεκινούν συνήθως με την ρίζα υδροξυλίου να αφαιρεί ένα υδρογόνο από τον πολυπετιδικό σκελετό δημιουργώντας σε ένα αμινοξύ ανθρακική ρίζα. Ένα μόριο οξυγόνου αντιδρά ταχύτατα με την ανθρακική ρίζα σχηματίζοντας αλκυλοϋπεροξυλο – ρίζα, η οποία αποσπά με την σειρά της ένα μόριο υδρογόνου σχηματίζοντας αλκυλοϋπεροξειδίο, και το όλο φαινόμενο συνεχίζεται αλυσιδωτά. Τελικά μπορεί να δημιουργηθούν ενδιάμεσες γέφυρες μεταξύ πρωτεϊνών⁹³, σχάση των πεπτιδικών δεσμών, οξείδωση των αμινοξέων των πεπτιδικών αλύσεων, οξείδωση των αμινοξέων των πεπτιδικών αλύσεων, με κομβικό τον ρόλο των μετάλλων μετάπτωσης παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου και άλλων οξειδωτικών⁹⁴. Εκτός από τις ROS, και οι δραστικές ενώσεις του αζώτου (NOS) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο, ιδιαίτερα το υπεροξυνιτρώδες ανιόν. Δρα κυρίως ως παράγοντας πρωτεϊνικής οξείδωσης και νίτρωσης. Η μεθειονίνη και η κυστεΐνη είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στην οξείδωση, ενώ η τυροσίνη και η τρυπτοφάνη στην νίτρωση. Ειδικότερα η τελευταία επιδρά αρνητικά σε μηχανισμούς κυτταρικού μεταβολισμού με βαρύτατες συνέπειες για την εύρυθμη κυτταρική λειτουργία⁹⁵. Ακόμη, οι πρωτεΐνες που περιέχουν λυσίνη, αργινίνη, προλίνη και θρεονίνη μπορούν να σχηματίσουν καρβονυλικά παράγωγα, τα οποία έχουν συσχετισθεί με την γήρανση και αρκετές νευροεκφυλιστικές παθήσεις⁹⁶. Η συσσώρευση των πρωτεϊνικών βλαβών, ιδιαίτερα σε πρωτεολυτικά ενζυμικά συστήματα επιφέρουν μείωση της πρωτεολυτικής ικανότητας του κυττάρου, η οποία σχετίζεται άμεσα με την ζωτικότητα του, και οδηγεί νομοτελειακά σε κυτταρικό θάνατο⁹⁷.

Οι οξειδωτικές βλάβες στα νουκλεϊκά οξέα αποτελούν αντικείμενο επισταμένης έρευνας από το 1967, καθώς έχουν συσχετισθεί άμεσα με την γήρανση, τις νεοπλασίες και πλήθος άλλων παθολογικών καταστάσεων^{98,99}. Κατά την καθημερινή λειτουργία τους, οι οργανισμοί δέχονται, ανάλογα με την μεταβολική

τους δραστηριότητα, έναν ανηλεή οξειδωτικό βομβαρδισμό στο κυτταρικό DNA τους. Οι προκαλούμενες βλάβες αφορούν μονοκλωνικές θραύσεις, αποκοπή ολόκληρων μονοκλωνικών τμημάτων DNA, οξείδωση νουκλεϊκών βάσεων (σχηματισμός 8-υδροξυ-2'- δεοξυγουανωσίνης κ.α.) μεθυλίωση νουκλεϊκών βάσεων, σχηματισμός ενδιάμεσων δεσμών σε βάσεις, σχηματισμός 7-μεθυλο- γουανίνης κ.α.^{100,101}. Οι βλάβες αυτές αθροίζονται με την γήρανση, αλλά και λόγω αναποτελεσματικότητας των επιδιορθωτικών ενζυμικών μηχανισμών εκκαθάρισης του αλλοιωμένου DNA, οδηγώντας σε απώλεια πιστότητας της βιολογικής πληροφορίας που περιέχεται σε αυτό για την κωδικοποίηση πρωτεϊνών κρίσιμων για την κυτταρική επιβίωση^{102,103}.

Η αντιοξειδωτική προστασία των βιολογικών συστημάτων στο ενδοκυττάριο περιβάλλον είναι ύψιστης σημασίας για την φυσιολογική λειτουργία και την επιβίωση του οργανισμού. Αναπτύχθηκε τα τελευταία δύο δεκατομμύρια χρόνια ως μια βασική μορφή άμυνας των βιολογικών συστημάτων έναντι των τοξικών δράσεων του ατμοσφαιρικού οξυγόνου. Επιτυγχάνεται με την κινητοποίηση ποικίλων ενζυμικών και μη συστημάτων και τις μεταξύ τους συνεργικές δράσεις. Ο τρόπος λειτουργίας αυτών των αντιοξειδωτικών παραγόντων ποικίλει αρκετά και είναι σε πολλές περιπτώσεις εξειδικευμένος, γεγονός που επιτείνει την δυσκολία εύρεσης ενός γενικού ορισμού που θα αγκαλιάζει την πληθώρα αυτή βιομορίων. Οι Halliwell και Gutteridge, στην 4η έκδοση του βιβλίου τους “Free Radicals in Biology and Medicine” προτείνουν τον ορισμό ως *αντιοξειδωτικού* οιασδήποτε ουσίας η οποία όταν είναι παρούσα σε χαμηλές συγκεντρώσεις συγκρινόμενη με το οξειδούμενο υπόστρωμα, καθυστερεί σημαντικά ή αναστέλλει την οξείδωσή του¹⁰⁴.

Κατατάσσονται σε δύο βασικές κατηγορίες: τα υδρόφιλα και τα λιποδιαλυτά. Κατά βάση, τα υδατοδιαλυτά αντιοξειδωτικά αλληλεπιδρούν με οξειδωτικούς παράγοντες στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων και στην υδατική φάση των διαφόρων βιολογικών υγρών (πχ πλάσμα αίματος, σίελος, δάκρυα, αρθρικό υγρό, εκκρίσεις επιθηλίων κ.α.), ενώ τα λιποδιαλυτά αντιοξειδωτικά έχουν ως πρωταρχικό τους καθήκον την προστασία των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών από την υπεροξείδωση^{105,106}. Οι ενώσεις αυτές, είτε αποτελούν προϊόν de novo σύνθεσης από τον οργανισμό (*ενδογενή αντιοξειδωτικά*), είτε ο οργανισμός αδυνατεί να τα συνθέσει και προσλαμβάνονται διαιτητικά από την διατροφή (*εξωγενή αντιοξειδωτικά*)^{107,108}. Είναι παρούσες σε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων και κατανομών, με κάποια ενζυμικής

φύσεως αντιοξειδωτικά να κατανέμονται κυρίως ενδοκυτταρίως ενώ άλλα (πχ ουρικό οξύ) να εμφανίζουν ομοιόμορφη κατανομή εντός και εκτός των κυττάρων.

Το πλάσμα του αίματος αλλά και τα άλλα βιολογικά υγρά βρίθουν από αντιοξειδωτικά μόρια. Στην όλη στρατηγική διατήρησης της οξειδο-αναγωγικής ισορροπίας έναντι είτε οξειδωτικών καταστάσεων, είτε πτωχής διαιτητικής πρόσληψης αντιοξειδωτικών ουσιών, το αίμα διαδραματίζει κεντρικό ρόλο εξαιτίας της μεταφοράς και διασποράς σε όλο το σώμα, με την αιματική κυκλοφορία, των αντιοξειδωτικών ουσιών. Επομένως, η οξειδωτική κατάσταση του πλάσματος του αίματος αποτελεί καθρέφτη της συνολικής οξειδωτικής κατάστασης του οργανισμού, και αντικείμενο εκτενούς μελέτης από διάφορους ερευνητές ¹⁰⁹.

Η αντιοξειδωτική προστασία του πλάσματος διακρίνεται σε δύο κατηγορίες:

α) τα αντιοξειδωτικά πρώτης γραμμής, τα οποία περιλαμβάνουν πρωτεΐνες (π.χ. αλβουμίνη, τρανσφερίνη, σερουλοπλασμίνη κ.α.) που δεσμεύουν ιόντα μεταπτωσητικών μετάλλων όπως Cu ή Fe, και

β) τα αντιοξειδωτικά δεύτερης γραμμής, όπως α-τοκοφερόλη, που δρα ως εκκαθαριστής – αδρανοποιητής σχηματιζόμενων ελευθέρων ριζών. Βέβαια, η πλειοψηφία των αντιοξειδωτικών ουσιών εμφανίζει πολυεπίπεδη δράση, είτε σε επίπεδο δέσμευσης των ιόντων μετάλλων προτού αυτά καταλύσουν αντιδράσεις τύπου Fenton και δημιουργηθούν ελεύθερες ρίζες, είτε σε επίπεδο απευθείας αδρανοποίησης των ελευθέρων ριζών ¹¹⁰.

Μέτρηση αντιοξειδωτικής ικανότητας με την μέθοδο του κυανού του CrO₅

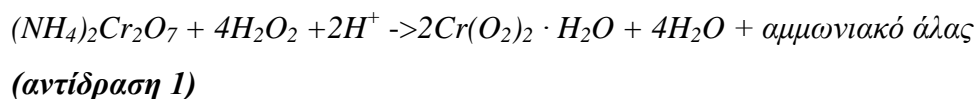
i) Χημικά αντιδραστήρια – εξοπλισμός

Κατά τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν ισοαμυλική αλκοόλη (W205702- Sigma – Aldrich Co), ανθρακικός προπυλεστέρας (3890021- Sigma – Aldrich Co), διχρωμικό αμμώνιο (402826- Sigma – Aldrich Co), α-τοκοφερόλη (258024- Sigma – Aldrich Co), και υπεροξείδιο του υδρογόνου υψηλής καθαρότητας (95299- Sigma – Aldrich Co), θειικό οξύ (339741-Sigma – Aldrich Co) και υπερχλωρικό οξύ αναλυτικής καθαρότητας (311421 - Sigma – Aldrich Co). Για την παρασκευή των υδατικών διαλυμάτων χρησιμοποιήθηκε δις απεσταγμένο ύδωρ, ενώ για την

παρασκευή οργανικών διαλυμάτων χρησιμοποιήθηκαν ισοαμυλική αλκοόλη και ανθρακικός προπυλεστέρας. Οι μετρήσεις απορρόφησης πραγματοποιήθηκαν με φασματοφωτόμετρο Shimadzu 1601 UV-VIS συνδεδεμένο με υδατόλουτρο Julabo, και την χρησιμοποίηση μιας χρήσεως τετράγωνων κυψελίδων πολυστυρενίου με 10mm οπτική δίοδο της εταιρείας Sarsterdt Co των 4ml (κωδικός 67.741) και των 1,6ml (κωδικός 67.742). Τα φάσματα EPR μετρήθηκαν με συσκευή Bruker ER200D-SRC.

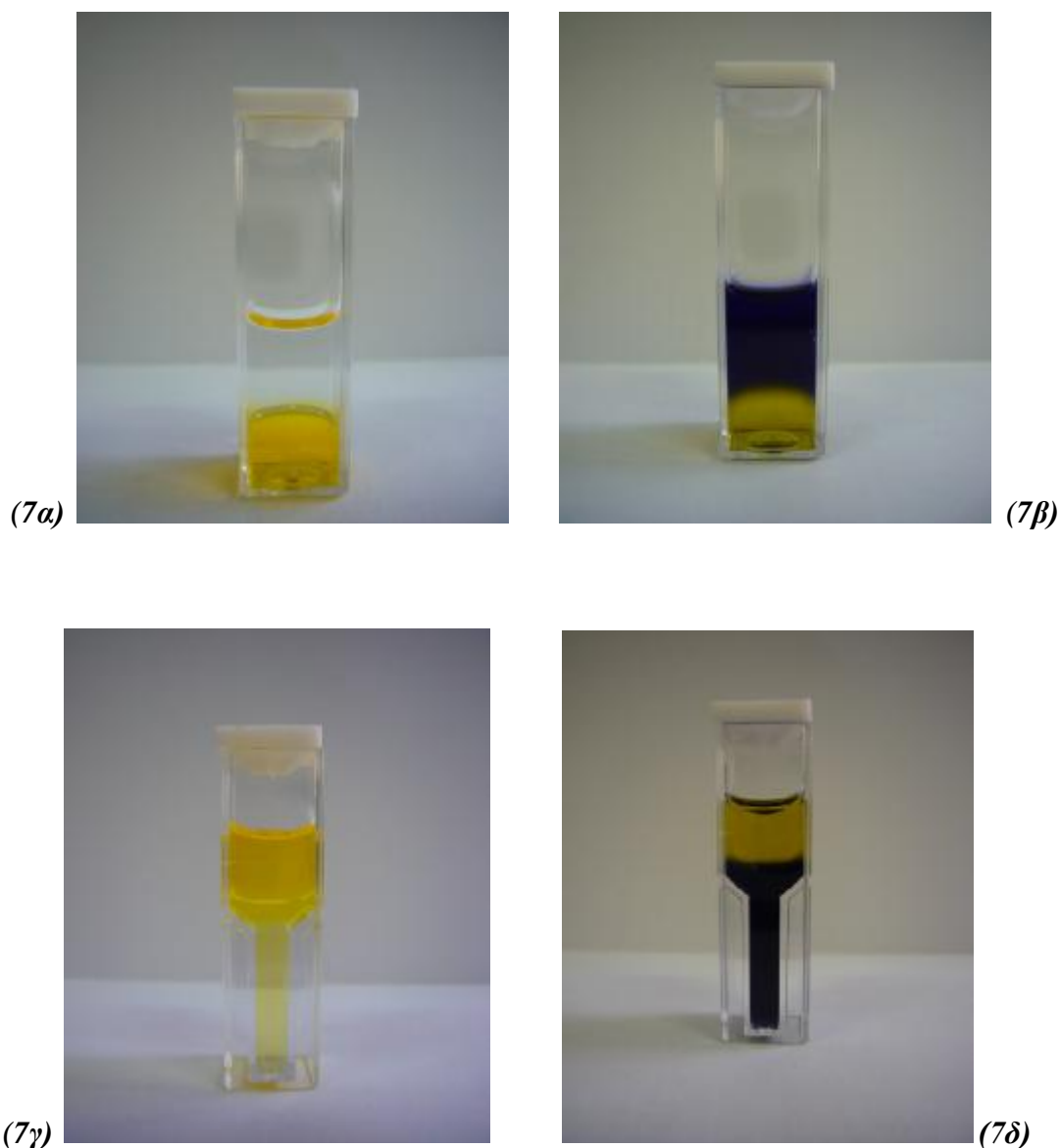
ii) Αρχή της μεθόδου ¹¹¹

Το υπεροξειδίο του χρωμίου ($\text{Cr}(\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ή εν συντομία CrO_5) είναι ένα ισχυρότατο οξειδωτικό σώμα. Το σύμπλοκο αυτό αποτελεί προϊόν της κάτωθι αντίδρασης:



Το υπεροξειδίο του χρωμίου είναι βαθύ κυανού χρώματος προϊόν, σχετικά σταθερό σε πολικούς οργανικούς διαλύτες και μπορεί εύκολα να μετρηθεί μέσω φασματοφωτομετρίας ¹¹². Το όξινο περιβάλλον για την πραγματοποίηση της αντίδρασης παρέχεται από οξέα όπως H_2SO_4 και HClO_4 (σχηματίζοντας θειικό και υπερχλωρικό αμμώνιο αντίστοιχα). Όταν τα προϊόντα της αντίδρασης 1 αναμειγνύονται με έναν οργανικό διαλύτη (πχ. ισοαμυλική αλκοόλη, ανθρακικός προπυλεστέρας), τότε το σχηματιζόμενο CrO_5 μετακινείται από την υδατική φάση και διαλύεται στην οργανική φάση (**διάλυμα 1**) του διφασικού διαλύματος, με την υδατική φάση του διαλύματος να περιέχει τα αντιδρώντα σώματα [**Εικόνες 7α-δ**]. Τα αντιοξειδωτικά μιας συγκεκριμένης ουσίας ή ενός βιολογικού δείγματος, προστιθέμενα στον παραπάνω διάλυμα 1, αναστέλλουν τον σχηματισμό του βαθυκύανου CrO_5 . Το μέγεθος της αναστολής του σχηματισμού κυανού χρώματος στο διάλυμα 1, μετρούμενο με φασματοφωτομετρία, αντιστοιχεί στην **αντιοξειδωτική ικανότητα** (ή την οξειδωτική κατάσταση) του εξεταζόμενου δείγματος. Αρχικά, εάν το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) δεν προστεθεί στο διάλυμα 1, δεν σχηματίζεται το υπεροξειδίο του χρωμίου (δες αντίδραση 1) και η οργανική φάση δεν χρωματίζεται με βαθύ κυανό χρώμα (**διάλυμα 2**). Αν στο άχρωμο αυτό διάλυμα 2 προστεθεί μία ουσία ή ένα βιολογικό δείγμα που περιέχει υπεροξειδίο του υδρογόνου ή άλλα υπεροξειδία, τότε αποκτά βαθύ κυανό χρώμα, εξαιτίας του

σηματισμού υπεροξειδίου του χρωμίου μέσα από την αντίδραση του διχρωμικού αμμωνίου με τα υπεροξείδια του δείγματος, παρουσία του H_2SO_4 (δες αντίδραση 1). Η ένταση του σχηματιζόμενου κυανού χρώματος, μετρούμενη μέσω φασματοφωτομετρίας, αντανακλά την περιεκτικότητα του συγκεκριμένου δείγματος σε υπεροξειδικά σώματα και την **οξειδωτική ικανότητα** του.



Εικόνα 7. (α) Η άχρωμη οργανική φάση πάνω (ισοαμυλική αλκοόλη) και η κίτρινη υδατική φάση κάτω (εξαιτίας του διχρωμικού αμμωνίου) πριν την προσθήκη H_2O_2 . (β) Η κυανή οργανική φάση πάνω (σχηματισμός υπεροξειδίου του χρωμίου) και η κίτρινη υδατική φάση κάτω (εξαιτίας του διχρωμικού αμμωνίου) μετά την προσθήκη H_2O_2 . (γ) Η κίτρινη υδατική φάση πάνω (εξαιτίας του διχρωμικού αμμωνίου) και η άχρωμη οργανική φάση κάτω (ανθρακικός προπυλεστέρας) πριν την προσθήκη H_2O_2 . (δ) Η κίτρινη υδατική φάση πάνω (εξαιτίας του διχρωμικού αμμωνίου) και η κυανή οργανική φάση πάνω (σχηματισμός υπεροξειδίου του χρωμίου) μετά την προσθήκη H_2O_2 .

iii) Συνθήκες & προετοιμασία δειγμάτων

Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία κυψελίδας 37° C μέσω σύνδεσης της καταπακτής μέτρησης του φωτόμετρου με υδατόλουτρο με κατάλληλα ρυθμισμένο θερμοστάτη [Εικόνα 8] ενώ το μήκος κύματος μέτρησης των απορροφήσεων ορίστηκε στα $\lambda=569\text{nm}$ (για μετρήσεις με ισοαμυλική αλκοόλη) και στα $\lambda=566\text{nm}$ (για μετρήσεις με ανθρακικό προπυλεστέρα). Ο μηδενισμός του φωτόμετρου έγινε στον αέρα.



Εικόνα 8. Η μετρητική διάταξη των πειραμάτων (φωτόμετρο Shimadzu συνδεδεμένο με υδατόλουτρο Julabo με ρυθμιζόμενο θερμοστάτη).

Σε πωματιζόμενη κυψελίδα πολυστυρενίου, όγκου 4 mL, οπτικής διόδου 1cm, προστέθηκαν 1200 μL οργανικού διαλύτη, 400 μL διχρωμικού αμμωνίου 0,02M, 400 μL διαλύματος θεικού οξέος 0,025M (είτε 400 μL διαλύματος υπερχλωρικού οξέος 0,05M) και 20 μL του εξεταζόμενου δείγματος. Η κυψελίδα εισήχθη στο φασματοφωτόμετρο και ακολούθησε χρόνος επώασης 3 min. Ακολούθως έγινε η πρώτη μέτρηση της απορρόφησης. Στην συνέχεια η κυψελίδα απομακρύνθηκε από το φωτόμετρο και προστέθηκαν σε αυτήν 20 μL διαλύματος υπεροξειδίου του υδρογόνου 1,6M. Μετά από ήπια ανάδευση, η κυψελίδα εισήχθη εκ νέου στο φωτόμετρο και μετρήθηκε η απορρόφηση μετά από χρόνο 3 min. Υπολογίστηκε η

αύξηση της απορρόφησης (ΔA). Για κάθε εξεταζόμενο δείγμα πραγματοποιήθηκε τριπλή μέτρηση και υπολογίστηκε ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε για τις μετρήσεις του τυφλού, αλλά αντί χρησιμοποίησης 20 μL δείγματος, προστέθηκαν 20 μL του οργανικού διαλύτη. Στις μετρήσεις του πρότυπου αντιοξειδωτικού χρησιμοποιήθηκαν 20 μL διαλύματος α - τοκοφερόλης 0,1M διαλελυμένης στον οργανικό διαλύτη των μετρήσεών μας, αντί για 20 μL δείγματος. Ο υπολογισμός της μεταβολής απορρόφησης ΔA για τα διαλύματα του τυφλού και του πρότυπου αντιοξειδωτικού γινόταν πριν από κάθε ομάδα μετρήσεων προκειμένου να αποφευχθούν ημερήσιες διακυμάνσεις του αποθέματος των χρησιμοποιούμενων αντιδραστηρίων.

Το υπολογιζόμενο κλάσμα:

$$[\alpha\text{-τοκοφερόλη}] \times (\Delta A_{\text{τυφλο}} - \Delta A_{\text{δειγμα}} / \Delta A_{\text{τυφλο}} - \Delta A_{\text{προτυπο}})$$

αποτελεί μέτρο της αντιοξειδωτικής ικανότητας του εξεταζόμενου δείγματος συγκρινόμενη με αυτή διαλύματος α -τοκοφερόλης 0,1M, και μετράται σε mol/lit α -τοκοφερόλης.

Ασθενείς και μέθοδοι

Στο διάστημα από Ιανουάριο του 2006 ως και το Δεκέμβριο του 2007, μετρήθηκε η ολική αντιοξειδωτική χωρητικότητα (Total Antioxidant Capacity – TAC) στον ορό ασθενών, που νοσηλεύθηκαν για ερυσίπελας κάτω άκρου και πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου¹¹³. Δεδομένου του ολοένα αυξανόμενου ρόλου του MRSA στην παθογένεια της νόσου¹¹⁴⁻¹¹⁸, όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ενδοφλέβια κλινδαμυκίνη. Η ανταπόκριση της θεραπευτικής αγωγής εκτιμήθηκε με βάση τα κλινικά (πυρετός, ερυθρότητα, οίδημα) και εργαστηριακά (WBC, CRP, TKE) δεδομένα⁵⁰. Για τον προσδιορισμό της TAC πάρθηκε φλεβικό αίμα από τους ασθενείς την ημέρα εισόδου (ημέρα 0, TAC1), καθώς και την 4^η (TAC2) και 8^η (TAC3) ημέρα νοσηλείας. Μια ομάδα πέντε υγιών εθελοντών παρόμοιας ηλικίας λειτούργησε ως ομάδα μάρτυρας. Κριτήρια αποκλεισμού απ' την ομάδα μάρτυρα ήταν ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης (τους τελευταίους 3 μήνες) ή παρόμοια συμπτώματα την ημέρα της δειγματοληψίας (βήχας,

ρίγος, πυρετική κίνηση, λεμφαδενοπάθεια) καθώς και εργαστηριακές ενδείξεις (CRP>6 mg/L) ενεργού λοίμωξης.

Για τον υπολογισμό της TAC, 5ml φλεβικού αίματος τοποθετήθηκε σε σωλήνα Wasserman και φυγοκεντρήθηκε στις 5000 σ.α.λ. για 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια ο υπερκείμενος ορός μεταφέρθηκε και αποθηκεύτηκε στους -20° C για διάστημα έως 15 ημερών. Ακολούθησε η επεξεργασία του εν λόγω δείγματος με τη μέθοδο του κυανού του χρωμίου όπως ήδη περιγράφηκε.

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων από τους ασθενείς και των μαρτύρων ομαδοποιήθηκαν ως μέσες τιμές (\pm τυπικές αποκλίσεις, SD). Εφαρμόστηκε η δοκιμασία Mann-Whitney για συγκρίσεις των τιμών της TAC μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης (ασθενείς – μάρτυρες Δοκιμασίες Friedman και Wilcoxon signed ranks εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των τιμών της TAC μεταξύ διαφορετικών ημερών νοσηλείας. P-τιμές <0,05 υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Οι υπολογισμοί διενεργήθηκαν με το πρόγραμμα SPSS v. 22.

Αποτελέσματα

Είκοσι επτά ασθενείς συμπεριλήφθησαν στη μελέτη (15 άνδρες και 12 γυναίκες). Η μέση ηλικία τους ήταν 60 ετών (εύρος 33-86 χρόνια), ενώ η αντίστοιχη μέση ηλικία για την ομάδα των 5 μαρτύρων ήταν 55 έτη (εύρος: 52-68 χρόνια). Η μέση τιμή της προσβεβλημένης από τη νόσο επιφάνειας σώματος ήταν 5,92%. Σε 24 ασθενής η εντόπιση του ερυσιπέλατος ήταν στην κνήμη. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε ενδοφλέβια κλινδαμυκίνη με ικανοποιητική ανταπόκριση, χωρίς επακόλουθες επιπλοκές.

Στην **εικόνα 9** συνοψίζονται τα αποτελέσματα των μετρήσεων. Ο μέσος όρος (\pm μέση απόκλιση) για τις τιμές TAC ήταν 53,54 (\pm 3,85) mol/L, 41,86(\pm 4,75) mol/L και 51,47(\pm 2,93) mol/L για τους ασθενείς την ημέρα εισαγωγής (TAC1), 4^η (TAC2) και 8^η (TAC3) ημέρα νοσηλείας αντίστοιχα, ενώ για την ομάδα των μαρτύρων ήταν 81,6(\pm 8,6) mol/L.

Σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων τα επίπεδα TAC ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένα ήδη κατά την ημέρα εισαγωγής (TAC1) (p=0,001; Mann-

Whitney U test). Επιπρόσθετα οι τιμές της TAC δεν παραμένουν σταθερές κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 ημερών από την έναρξη της θεραπείας ($p < 0,001$, Friedman test), αλλά η διακύμανση τους ακολουθεί μια σταθερή εικόνα κατά τη διάρκεια της αγωγής: Περαιτέρω μείωση μεταξύ 1^{ης} (TAC1) και 4^{ης} (TAC2) ημέρας νοσηλείας ($p < 0,001$), κι επακόλουθη μερική ανάκαμψη μεταξύ 4^{ης} (TAC2) και 8^{ης} (TAC3) ημέρας θεραπείας ($p < 0,001$), πλην όμως, παραμένοντας την 8^η ημέρα της θεραπείας σε χαμηλότερα επίπεδα από τις τιμές εισαγωγής ($p = 0,033$).

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ικανή μείωση της TAC σε ασθενείς με ερυσίπελας/κυτταρίτιδα ήδη κατά την στιγμή διάγνωσης της νόσου σε σχέση με τους μάρτυρες. Στους ασθενείς η TAC εξακολουθεί να μειώνεται, παρά την κλινική βελτίωση της νόσου, τις πρώτες 4 ημέρες της θεραπείας για να αρχίσει να επανέρχεται αργά στα επίπεδα εισαγωγής μετέπειτα.

Ο ακριβής μηχανισμός ρύθμισης της οξειδο-αναγωγικής ισορροπίας κατά τη διάρκεια μιας μικροβιακής λοίμωξης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να καταγραφεί η αντιοξειδωτική ανταπόκριση του οργανισμού στο ερυσίπελας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η μέθοδος μέτρησης των αντιοξειδωτικών αποθεμάτων του ορού, που εφαρμόστηκε στην παρούσα μελέτη, έχει το πλεονέκτημα να προσδιορίζει ταυτόχρονα τόσο υδρόφιλα όσο και λιπόφιλα αντιοξειδωτικά στο αίμα¹¹¹. Τα μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών κατά την εισαγωγή βρίσκονται σε συμφωνία με άλλες μελέτες που συσχετίζουν το ερυσίπελας ή άλλες στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις με περίοδο αυξημένου οξειδωτικού στρες για τον οργανισμό των ασθενών¹¹⁹⁻¹²¹. Ένα ενδιαφέρον εύρημα της παρούσης μελέτης είναι το εύρημα ότι η TAC εξακολουθεί να μειώνεται τις πρώτες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας (μέχρι τουλάχιστον την 4^η ημέρα της νοσηλείας) και παρά το γεγονός της κλινικής και εργαστηριακής βελτίωσης της νόσου, υποδηλώνοντας έτσι την παρουσία αυξημένου οξειδωτικού φορτίου στην συστηματική κυκλοφορία το διάστημα αυτό. Το ενδεχόμενο να οφείλεται η μείωση αυτή αποκλειστικά στην χρήση των αντιβιοτικών - δεδομένου ότι υπάρχουν μελέτες που τα συσχετίζουν με αύξηση του οξειδωτικού στρες¹²²⁻¹²⁵ - μάλλον δεν επαρκεί για να ερμηνεύσει πλήρως το γεγονός, καθώς υπάρχει ήδη μείωση της TAC κατά την είσοδο πριν την έναρξη

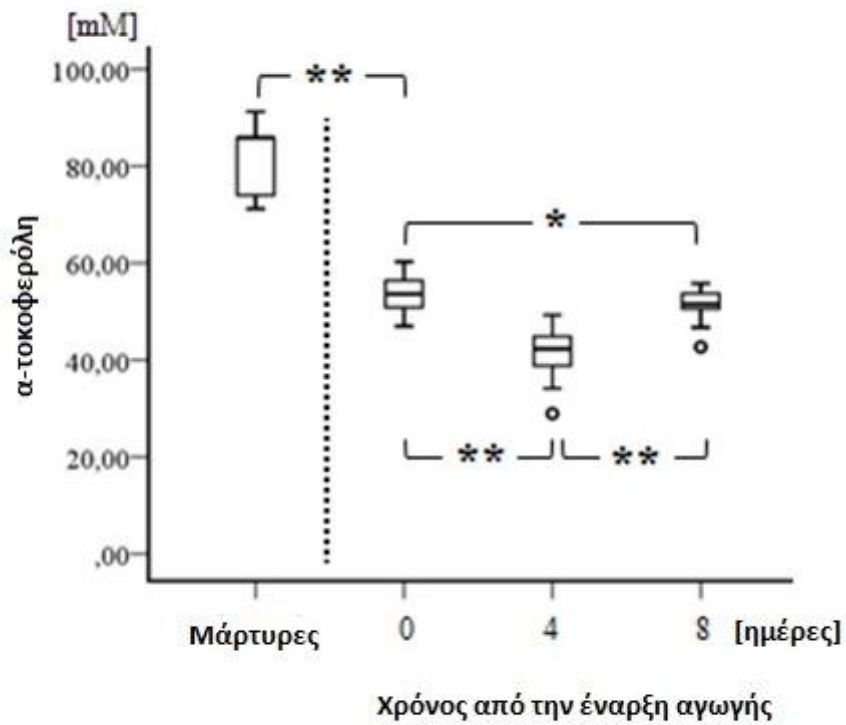
της αγωγής, και δεν θα δικαιολογούσε την μερική ανάκαμψη των τιμών της μέχρι την 8^η ημέρα αγωγής.

Μια εναλλακτική ερμηνεία για το αυξημένο οξειδωτικό φορτίο κατά τις πρώτες 4 ημέρες τις νοσηλείας, που οδηγεί αντίστοιχα σε μείωση της TAC, θα μπορούσε να οφείλεται στη νέκρωση των βακτηριακών παθογόνων. Το χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής, προκαλείται μαζική νέκρωση των μικροβίων, που οδηγεί σε απελευθέρωση μορίων, μέσα στον προσβεβλημένο ιστό που αυξάνουν το οξειδωτικό στρες τοπικά ¹²⁶. Επιπρόσθετα, τα προϊόντα αυτά, προκαλούν βλάβες τόσο στους περιβάλλοντες ιστούς όσο και στα κύτταρα του αμυντικού συστήματος, επιδεινώνοντας την οξειδωτική διαδικασία. Υπάρχει μελέτη που έχει καταδείξει ότι τα ουδετερόφιλα κατά την νέκρωση τους απελευθερώνουν κυτταροτοξικά μόρια όπως ελαστάση, υποχλωρικό οξύ και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου στο ιστικό περιβάλλον, επιδεινώνοντας την φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες ¹²⁷.

Μέχρι σήμερα, ο ρόλος του οξειδωτικού στρες σε συστηματικές λοιμώξεις είναι ελάχιστα κατανοητός και με πολλαπλά αντικρουόμενα αποτελέσματα στην διεθνή βιβλιογραφία. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, Aejmelaeus et al ¹²⁸ και Li et al. ¹²⁹ έχουν καταδείξει μειωμένα επίπεδα της TAC σε ασθενείς με πνευμονία. Επίσης ο Pascual ¹³⁰ έχει καταγράψει χαμηλότερα επίπεδα της TAC σε ασθενείς με σήψη σε σχέση με αντίστοιχους πληθυσμούς υγιειών, ενώ στον αντίποδα ο Chuang ¹³¹ κατέγραψε αύξηση της TAC σε ασθενείς με σήψη διάφορων αιτιών, συγκριτικά με τους υγιείς. Επιπρόσθετα η μελέτη του Doise ¹³² δεν έδειξε καμία διαφορά της TAC μεταξύ υγιών και ασθενών με σήψη ή σηπτικό σοκ στην έναρξη της νόσου, ενώ στην εξέλιξη της νόσου η TAC είχε πτωτική πορεία. Ειδικά για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας, οι μετρήσεις της TAC και η προσπάθεια ανάδειξης της ως προγνωστικός δείκτης για την εξέλιξη της νόσου, έχει δώσει ιδιαιτέρως αντιφατικά αποτελέσματα. Κάποιες μελέτες αναφέρουν χαμηλότερα επίπεδα της TAC ανάμεσα σε μη-επιβιώσαντες ασθενείς συγκριτικά με τους επιβιώσαντες ¹³³⁻¹³⁵, ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν το ακριβώς αντίθετο ^{131,136,137}. Η διαφορά σε αυτές τις διαπιστώσεις μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από εγγενείς διαφορές των διαφορετικών μεθοδολογιών που χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση των επιπέδων της TAC στις διάφορες μελέτες. Πολλές από τις μελέτες αυτές χρησιμοποίησαν την μέθοδο TRAP για τον προσδιορισμό της TAC ^{128,130,131,137}, άλλες την μέθοδο ABTS ^{133,136} ή ORAC ¹³², ενώ παλιότερες μελέτες προσδιορίζουν

την ποσότητα συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών ουσιών. Επιπρόσθετα στις μελέτες ασθενών με σήψη ή σηπτικό σοκ, είναι προφανές ότι προέκυψαν από διαφορετικές κάθε φορά αιτίες, γεγονός που ενδεχομένως επηρεάζει και τον προσδιορισμό του οξειδωτικού στρες. Όλα τα παραπάνω καταδεικνύουν την ανάγκη αφ' ενός για μια ενιαία μέθοδο προσδιορισμού της TAC, κι αφετέρου τον προσδιορισμό της ανά συγκεκριμένη πάθηση προκειμένου να προκύψουν συγκρίσιμα αποτελέσματα.

Ο κύριος περιορισμός της παρούσης μελέτης είναι ο σχετικά μικρός αριθμός τόσο από την πλευρά των ασθενών όσο και από την ομάδα των μαρτύρων. Επίσης οι μετρήσεις δεν εκτείνονται πέρα της 8^{ης} ημέρας ώστε να προσδιοριστεί ο χρόνος της πλήρους ανάκαμψης της TAC. Ωστόσο αυτό που με ασφάλεια προκύπτει, είναι ότι στο ερυσίπελας, κατά την έναρξη της νόσου, υπάρχει μια γρήγορη πτώση των αντιοξειδωτικών συστατικών του πλάσματος και επακόλουθη εξέλιξή τους ακολουθεί ένα συγκεκριμένο πρότυπο σε όλους τους ασθενείς. Επιπρόσθετες μελέτες θα χρειαστούν για να προσδιοριστεί με ακρίβεια η έκταση αυτής της μείωσης της TAC, η διάρκεια της, καθώς και η επίδραση αυτού του φαινομένου σε σχέση με την θνησιμότητα της νόσου. Συμπληρωματικά, θα είχε ενδιαφέρον να μελετηθεί ο ρόλος της χορήγησης αντιοξειδωτικών ουσιών στην έναρξη της νόσου ως ένα υποθετικό μέσο πρόληψης τυχών υποτροπών.



Εικόνα 9. Διάγραμμα της μεταβολής της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος (Total Antioxidant Capacity, TAC) σε συνάρτηση με το χρόνο μετά την έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με ερυσίπελας, καθώς και σε ομάδα μαρτύρων. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$. Σημειώστε ότι η TAC των ασθενών καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής, είναι εμφανώς ελαττωμένη σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως ειπώθηκε, το ερυσίπελας είναι από πλευράς λοιμώξεων μια από τις συχνότερες αιτίες νοσηλείας, με αξιολογικό κόστος για τα συστήματα υγείας^{138,139}. Παρά τη συχνότητα της νόσου, πολλές παράμετροι δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ρίξει φως σε κάποια από τα σκοτεινά σημεία της νόσου, υποδεικνύοντας ταυτόχρονα διαγνωστικά «εργαλεία» και θεραπευτικές προσεγγίσεις, που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη για την διερεύνηση της σε επίπεδο ασθενή.

Συγκεκριμένα, σχετικά με τη μικροβιολογική προσέγγιση της νόσου, φαίνεται, τόσο στην παρούσα μελέτη όσο και στην βιβλιογραφία, ότι σε ένα σημαντικό ποσοστό στην παθογένεια της νόσου μπορεί να συμμετέχουν και μη συμβατικά παθογόνα. Η μέθοδος απομόνωσης τους με το συνδυασμό δύο διαφορετικών μεθόδων (επιφανείας και ιστοτεμαχίου) φαίνεται να αυξάνει την ευαισθησία της μεθόδου, γεγονός που επιτρέπει στην καλύτερη αξιολόγηση της νόσου, αλλά και στην εξατομίκευση της αντίστοιχης θεραπείας και πρόγνωσης.

Όσο αφορά το οξειδωτικό στρες κατά τη διάρκεια της νόσου, τα πράγματα είναι πολύπλοκα όσο αφορά την κατανόηση των μηχανισμών που υπεισέρχονται στην παθοφυσιολογία της και απέχουμε πολύ από την εφαρμογή της παραπάνω μεθόδου (μέθοδο του κυανού του CrO₅) στην κλινική καθημερινότητα. Αυτό έχει να κάνει με την απουσία προς το παρόν φυσιολογικών τιμών της μεθόδου, που θα επέτρεπαν την αξιολόγηση των μετρήσεων. Αφ ενός η ποικιλία των παραγόντων που αυξάνουν το οξειδωτικό φορτίο (κάπνισμα, φάρμακα, ατμοσφαιρική ρύπανση, ιονίζουσα και υπεριώδης ακτινοβολία, τυχόν χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις) κι αφετέρου η ποικιλία των παραγόντων που επηρεάζουν την αντιοξειδωτική άμυνα (ηλικία, φυλή, φύλο, τροφές, φάρμακα, παθήσεις κλπ) διαφέρουν από άνθρωπο σε άνθρωπο, δημιουργώντας δυσκολία στην ανεύρεση μεγάλου δείγματος ομοιογενών πληθυσμών προκειμένου να γίνουν μελέτες καταγραφής της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας και κατ' επέκτασης προσδιορισμού φυσιολογικών τιμών σε κάθε μέθοδο. Για το λόγο αυτό στην παρούσα μελέτη έγινε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων μόνο με ηλικιακό κριτήριο, με τους περιορισμούς που αναφέραμε όσο αφορά το μέγεθος του δείγματος. Αν και τα αποτελέσματα αυτής της καταγραφής προς το παρόν δεν είναι πλήρως κατανοητά, εντούτοις σκιαγραφούν μια κατεύθυνση σχετικά με τους μηχανισμούς

που διαδραματίζονται κατά τη διάρκεια μιας λοιμώδους νόσου όπως το ερυσίπελας, προσφέρουν υλικό για μελλοντική σύγκριση και αξιολόγηση τόσο σε επίπεδο νόσου όσο και σε επίπεδο μεθόδου.

Η προδιάθεση της νόσου να υποτροπιάζει είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό της νόσου, κυρίως στην περίπτωση των κάτω άκρων, και στην κλινική πράξη αποτελεί ένα στοίχημα η ελαχιστοποίηση του ποσοστού των υποτροπών, τόσο για την ποιότητα ζωής των ασθενών όσο και για την αντίστοιχη επιβάρυνση στα συστήματα υγείας. Η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι μια θεραπεία με παρατεταμένη αγωγή με κλινδαμυκίνη ή δαπτομυκίνη για το πρώτο επεισόδιο της νόσου, ίσως μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης υποτροπών.

Προσπαθώντας να ερμηνεύσουμε την παραπάνω παρατήρηση, «σκοντάφτουμε» σ' ένα βασικό ερώτημα: Γιατί το ερυσίπελας έχει αυτή την τάση να υποτροπιάζει; Τι συμβαίνει στην πάσχουσα περιοχή μετά το πρώτο επεισόδιο της νόσου που ευνοεί την επανεμφάνισή της; Άραγε η υποτροπή οφείλεται αποκλειστικά στον εκ νέου (*de novo*) ενοφθαλμισμό παθογόνων μικροοργανισμών στην συγκεκριμένη περιοχή, ή (τουλάχιστον σε ένα ποσοστό ασθενών) το πρώτο επεισόδιο ερυσιπέλατος μεταπίπτει σε καθεστώς χρόνιας φορείας των παθογόνων μικροοργανισμών εξαιτίας ιστικών αλλαγών που ευνοούν την επιβίωσή τους; Στην τελευταία αυτή περίπτωση, η υποτροπή της νόσου θα μπορούσε να μην είναι μια νέα μόλυνση αλλά το αποτέλεσμα εξάπλωσης και πολλαπλασιασμού των ίδιων αρχικών παθογόνων που κατάφεραν να επιβιώσουν τοπικά από το προηγούμενο επεισόδιο, και που οδηγούν με τη σειρά τους σε ιστικές μεταβολές που ευνοούν την τοπική επιβίωση τους, οδηγώντας έτσι σε φαύλο κύκλο νοσηρότητας.

Στο επόμενο κεφάλαιο θα γίνει μια προσπάθεια προσέγγισης του παραπάνω ερωτήματος με βάση την βιβλιογραφική εμπειρία.

ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΕΡΥΣΙΠΕΛΛΑΣ

Ο ρόλος των προδιαθεσικών παραγόντων

Οι παράγοντες που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: (α) σε παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της νόσου και (β) σε αυτούς που επηρεάζουν την βαρύτητα της νόσου.

Στην πρώτη κατηγορία, εντάσσονται γενικά καταστάσεις που δημιουργούν λύση της συνέχειας της επιδερμίδας προσφέροντας έτσι ‘πύλες εισόδου’ για τα παθογόνα: Τραύματα στο δέρμα, ακούσια ή εκούσια (τατουάζ, piercing), χειρουργικά τραύματα, παρατρίμματα, μυκητιάσεις, έκζεμα, εντοπισμένες φλεγμονές. Ειδικά για την περίπτωση των κάτω άκρων, οι πιο συχνές προδιαθεσικές καταστάσεις σχετίζονται με άτονα έλκη λόγω φλεβικής στάσης, φλεβική ανεπάρκεια, κατακλίσεις, χειρουργικά τραύματα, λεμφοίδημα, μικροτραυματισμοί, μυκητίαση μεσοδακτυλίων πτυχών, έκζεμα ή ξηροδερμία^{8,26}. Αντίστοιχα οδοντιατρικές παρεμβάσεις²⁷ ή χειρουργικές επεμβάσεις στα πλαίσια τραυματισμών, νεοπλασίας ή αγγειοχειρουργικών πράξεων είναι τα πιο συχνά αίτια ερυσιπέλατος στο πρόσωπο⁸. Επίσης στην κατηγορία αυτή ανήκει και η παχυσαρκία που είναι ο μόνος γενικός παράγοντας κινδύνου σε αντίθεση με όλους τους υπόλοιπους που είναι εντοπισμένοι²⁶.

Αντίστοιχα, παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την πορεία και την πρόγνωση της νόσου είναι καταστάσεις που σχετίζονται με πλημμελή αγγείωση του δέρματος καθώς και με ανεπαρκή ανοσολογική απάντηση. Εδώ περιλαμβάνονται χρόνιες παθήσεις (π.χ. νεοπλασίες, ΧΝΑ, ηπατική ανεπάρκεια κλπ) καθώς και διατροφικές ανεπάρκειες που αυξάνουν την πιθανότητα επιπλοκών αλλά και την θνητότητα της νόσου^{28,29}. Ανοσοανεπάρκεια, είτε στα πλαίσια νόσου (π.χ. AIDS) είτε ιατρογενούς αιτιολογίας (μεταμόσχευση οργάνου, χημειοθεραπείες, ακτινοθεραπείες, αυτοάνοσα νοσήματα κλπ) επιβαρύνουν την εξέλιξη της νόσου. Αγγειακή ανεπάρκεια (ισχαιμία, φλεβική ανεπάρκεια, λεμφική στάση, διαβητική αγγειοπάθεια) καθώς και συνοδές σηπτικές καταστάσεις (βαθεία τραύματα, σηψαιμία) επηρεάζουν αρνητικά την πρόγνωση της νόσου⁸.

Σύμφωνα με το σενάριο της επαναμόλυνσης, οι ίδιοι προδιαθεσικοί παράγοντες που ευνόησαν το πρώτο επεισόδιο της νόσου, συνέβαλαν με τον ίδιο τρόπο και στην επανάληψη του. Όμως θεωρώντας την υποτροπή από την οπτική γωνία της επανενεργοποίησης των παθογόνων, η δεύτερη κατηγορία των παραγόντων κινδύνου που αναφέρθηκε, υπεύθυνη για την βαρύτητα της νόσου, συμβάλει και στην λανθάνουσα μορφή της νόσου. Μετά το πρώτο επεισόδιο, μερικά παθογόνα καταφέρνουν να διαφύγουν την ανοσολογική τους εξόντωση, διαφοροποιώντας την συμπεριφορά τους και διαφοροποιώντας τους περιβάλλοντες ιστούς. Θα λέγαμε λοιπόν ότι αυτοί οι προδιαθεσικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με τα παθογόνα επιτρέποντας την επιβίωση τους και είναι οι ίδιοι που δημιουργούν τις κατάλληλες συνθήκες για την ενεργοποίηση της νόσου που κλινικά εμφανίζεται ως ένα νέο επεισόδιο της νόσου (**Εικόνα 12**).

A. ΕΠΑΝΑΜΟΛΥΝΣΗ

Κομβικό ρόλο στις υποτροπές της νόσου κατέχουν παθολογικές αλλαγές στο τοπικό λεμφικό σύστημα, αλλαγές που επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια κάθε επεισοδίου της φλεγμονής με τελικό επακόλουθο το δευτερογενές λεμφοίδημα. Υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν υποκλινικό λεμφοίδημα πριν την εμφάνιση του ερυσιπέλατος καθώς και επιβάρυνση του λεμφικού συστήματος μετά την θεραπεία του ερυσιπέλατος^{140,141}. Για το λόγο αυτό θα γίνει μια προσέγγιση σε πιθανούς μηχανισμούς του λεμφοιδήματος και πως αυτό επηρεάζει τις τυχόν υποτροπές του ερυσιπέλατος.

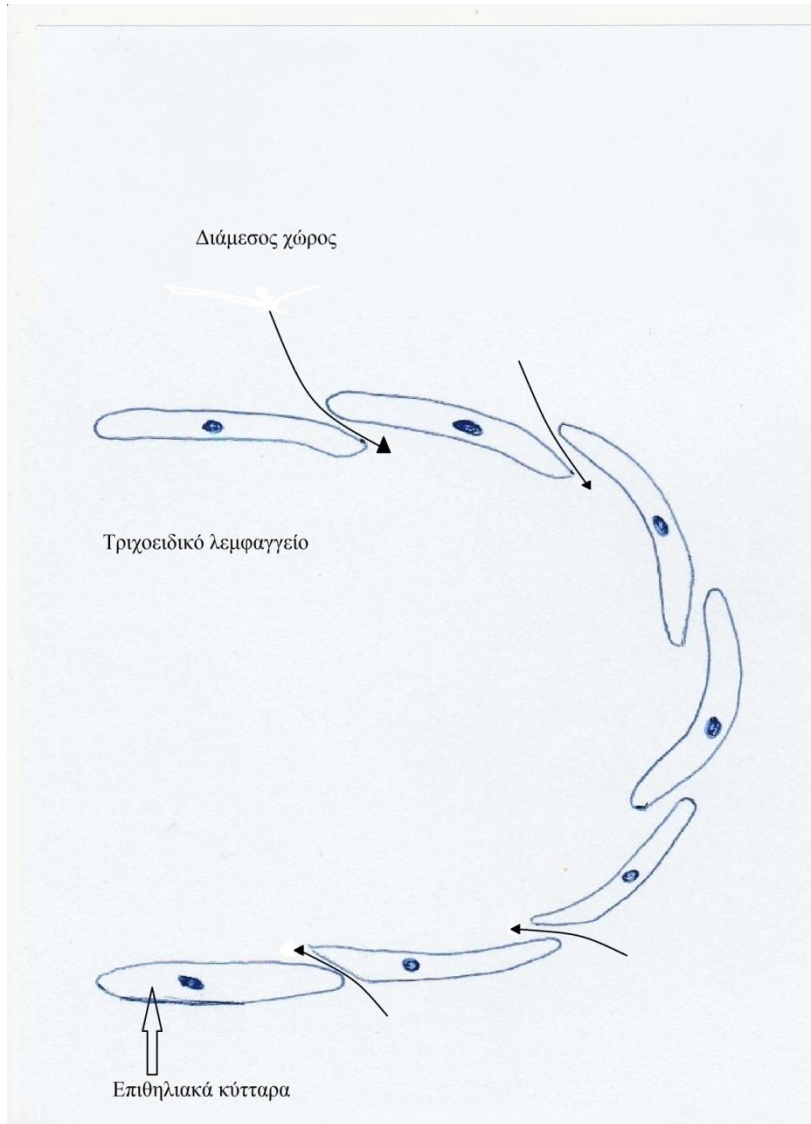
ANATOMIA

Βασική λειτουργία του λεμφικού συστήματος είναι να απάγει την περίσσεια του διάμεσου υγρού αλλά και των μακρομορίων που υπάρχουν εκεί καθώς και να προσφέρει πρόσβαση σε μεταναστευτικά κύτταρα για την επιστροφή τους από τους περιφερειακούς ιστούς στην κυκλοφορία και τα κεντρικά ανοσολογικά όργανα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το 90% του πλάσματος που διηθείται από τα αρτηριακά τριχοειδή προς το διάμεσο χώρο, επιστρέφει στην συστηματική κυκλοφορία διαμέσου επαναπρόσληψης από τα μετατριχοειδή φλεβίδια. Το εναπομένον 10% αποχετεύεται από το λεμφικό δίκτυο. Η είσοδος του υγρού και των μακρομορίων γίνεται στα

τριχοειδικά λεμφαγγεία, που για το σκοπό αυτό έχουν κάποιες ανατομικές ιδιαιτερότητες. Πρόκειται για τυφλά αγγεία, διαμέτρου 30-80 μm και αποτελούνται από λεπτό τοίχωμα μιας μονήρους στιβάδας επιθηλιακών κυττάρων σε σχήμα φύλλου βελανιδιάς. Μεταξύ τους όσο και κατά μήκος της βασικής μεμβράνης υπάρχουν μικρά κενά που επιτρέπουν την είσοδο υγρών, μακρομορίων και λευκοκυττάρων ¹⁴².

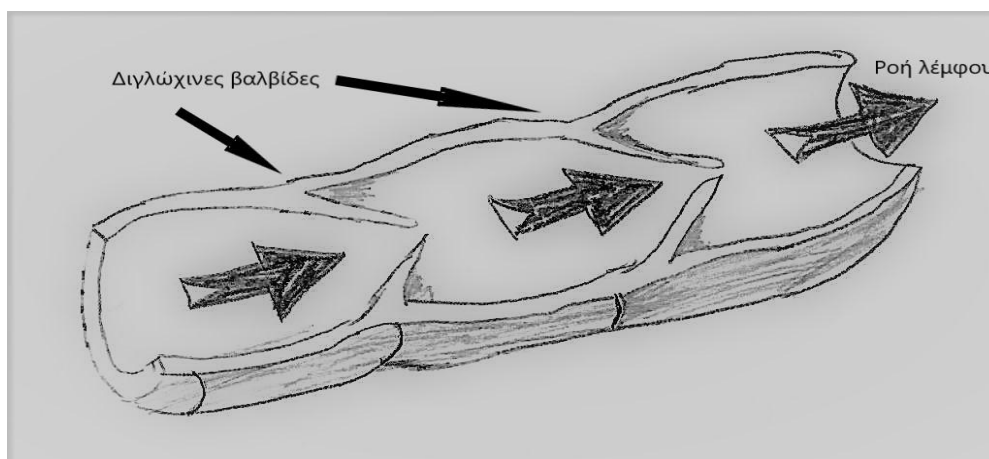
(Εικόνα 10)

Τα αρχικά τριχοειδικά λεμφαγγεία παροχετεύουν τη λέμφο στα συλλεκτικά λεμφαγγεία, τα οποία είναι μεγαλύτερα, περιβάλλονται από στιβάδα λείων μυϊκών ινών, δεν έχουν κενά στις ενδοθηλιακές τους συνδέσεις και κατά μήκος τους σχηματίζονται μικρές διγλώχινες βαλβίδες ¹⁴³. Η αποστολή τους είναι η μεταφορά της λέμφου κεντρικότερα. **(Εικόνα 11)**



Εικόνα 10: Σχηματική παράσταση που απεικονίζει την ανατομία του τυφλού τριχοειδικού λεμφαγγείου. Διακρίνονται τα μικρά κενά (βέλη) ανάμεσα στα επιθηλιακά κύτταρα, απ' όπου διέρχονται υγρά, μακρομόρια και λευκοκύτταρα από τον διάμεσο χώρο.

Όλα δείχνουν ότι σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της νόσου παίζουν οι τοξίνες που παράγουν τα παθογόνα. Τοξίνες όπως στρεπτολυσίνη, υαλουρονιδάση, νευραμινιδάση, φωσφολιπάση, στρεπτοκινάση και DNAάση Β, πρωτεΐνη Μ, fibronectin binding proteins που παράγονται από στρεπτόκοκκο ή Panton-Valentine leucocidin τοξίνη που παράγεται από MRSA χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, συμμετέχουν στη μολυσματικότητα-νοσηρότητά τους, και στην ικανότητα τους να προάγουν την ιστική καταστροφή στα σημεία προσβολής^{8,144-148}.



Εικόνα 11: Σχηματική παράσταση που απεικονίζει την ανατομία του συλλεκτικού λεμφαγγείου με τις διγλώχινες βαλβίδες κατά μήκος της διαδρομής του, που αποτρέπει την παλινδρόμηση της λέμφου.

Ανάλογα με τα σημεία του λεμφικού δικτύου που θα συμβεί η ιστική καταστροφή, υπάρχουν και αντίστοιχες συνέπειες. Έτσι, ιστική καταστροφή που λαμβάνει χώρα στα αρχικά τριχοειδικά λεμφαγγεία οδηγεί σε απόφραξη των ενδοθηλιακών κενών με αποτέλεσμα αδυναμία εισόδου υγρών, μακρομορίων και λευκοκυττάρων στο λεμφικό δίκτυο. Αντίστοιχα καταστροφή στο τοίχωμα των συλλεκτικών λεμφαγγείων, οδηγεί σε στένωση του αυλού ή και σε πλήρη απόφραξη του επιβραδύνοντας ή και διακόπτοντας την προώθηση της λέμφου. Παρόμοιο αποτέλεσμα προκαλεί και η καταστροφή των διγλώχινων βαλβίδων λόγω παλινδρόμησης της λέμφου.

Τελικό αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης, αδυναμία εισόδου διάμεσου υγρού στα τριχοειδικά λεμφαγγεία και τελικά συσσώρευση υγρού και μακρομορίων στο διάμεσο χώρο του ιστού.

Καθώς υγρό πλούσιο σε πρωτεΐνες συσσωρεύεται στον διάμεσο χώρο, επέρχονται δομικές αλλαγές με υπερπλασία και αυξημένο αριθμό φλεγμονωδών κυττάρων που οδηγούν σε ιστική διόγκωση, αναδιάταξη και χρόνια φλεγμονή^{149,150}. Συνέπεια όλων αυτών είναι η ίνωση¹⁵¹ η οποία και προκαλεί την μεγαλύτερη αναδιάταξη του λεμφικού ιστού. Στην περίπτωση λοίμωξης σε ιστικό πεδίο με τις παραπάνω αλλοιώσεις η αυξημένη αιματική παροχή στα πλαίσια της φλεγμονής έχει σαν συνέπεια την ανεπάρκεια του μηχανισμού παροχέτευσης της λέμφου με συνέπεια την επίταση του βαθμού συσσώρευσης μεσοκυττάριου υγρού και μακρομορίων στο

διάμεσο χώρο των ιστών με επακόλουθο την επιδείνωση της διάμεσης ίνωσης και του λεμφοιδήματος με κάθε επεισόδιο της νόσου ¹⁴⁹. Η αλληλεπίδραση ανάμεσα στην φλεγμονή, επηρεασμένη αιμοδυναμική και ίνωση γίνεται όλο και πιο έκδηλη με την πάροδο του χρόνου οδηγώντας έτσι σε ένα φαύλο κύκλο που επιτείνει το λεμφοίδημα.

Το λεμφοίδημα δεν έχει ως μόνη συνέπεια την χρόνια φλεγμονή, αλλά αποτελεί και περιοχή ανοσολογικής ανεπάρκειας. Η λεμφοστάση οδηγεί στην παρουσία αλλά και συσσώρευση αντιγόνων, ξένων υλικών και ανοσοσυμπλεγμάτων στο διάμεσο χώρο, με αποτέλεσμα την χρονιότητα τις φλεγμονής. Σε χρόνια κατάσταση επηρεάζεται η σύσπαση των λεμφαγγείων εμποδίζοντας την προώθηση της λέμφου κεντρικότερα προς τους λεμφαδένες ¹⁵². Για να επιτευχθεί επαρκής ανοσολογική απάντηση θα πρέπει τα αντιγόνα και τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα να φτάσουν στο λεμφαδένα. Έτσι μειωμένη λεμφική ροή προκαλεί διαταραχή τις κυτταρικής ανοσίας καθώς δυσκολεύει την ροή αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων προς τους λεμφαδένες, συμβάλλοντας στη δημιουργία περιοχών δέρματος με μερική ανοσοανεπάρκεια. Το τελικό στάδιο της συγκεκριμένης παθοφυσιολογικής διεργασίας χαρακτηρίζεται ως ‘λεμφοστατική δερματοπάθεια’ και χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια του δέρματος να εκπληρώσει με επάρκεια τον ρόλο του ως ανοσολογικό όργανο ¹⁵³. Στο στάδιο αυτό οι τυχόν υποτροπές της νόσου συνοδεύονται με ήπια κλινικά συμπτώματα φλεγμονής, ακριβώς λόγω μειωμένης ανοσολογικής ανταπόκρισης τοπικά.

Συνδυάζοντας τα παραπάνω (λεμφική στάση, μειωμένη ανοσοεπιτήρηση, προϋπάρχον υποκλινικό λεμφοίδημα), σε περίπτωση λοίμωξης οι συγκεκριμένες αλλαγές στο λεμφικό δίκτυο ελαττώνουν την ικανότητα του οργανισμού να εξουδετερώσει τοπικά τα παθογόνα μικρόβια, καθιστώντας την περιοχή πιο ευάλωτη σε επαναμολύνσεις, οι οποίες με τη σειρά τους επιτείνουν τις βλάβες αυτές, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο. Με τον παραπάνω μηχανισμό το δευτερογενές λεμφοίδημα αναδεικνύεται στον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για την ‘υποτροπή’ της κυτταρίτιδας. Κατ’ επέκταση, υποθέτουμε ότι η αντιμετώπιση του πρώτου επεισοδίου της νόσου με έμφαση στην προστασία των συνεπειών για το λεμφικό σύστημα είναι κομβικής σημασίας προκειμένου να περιοριστούν στο ελάχιστο οι μόνιμες βλάβες στο λεμφικό ιστό και να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα ‘υποτροπής’ της νόσου στο μέλλον.

B. ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΝΟΣΟΥ

Στην κλινική πράξη είναι αρκετά τα παραδείγματα μικροβιακών λοιμώξεων, που χαρακτηρίζονται από λανθάνουσες μολύνσεις, π.χ. λοιμώξεις από συγκεκριμένα μυκοβακτήρια, όπου η αντιβιοτική αγωγή συχνά δεν συνεπάγεται και εκρίζωση του μικροοργανισμού από τον οργανισμό, ο οποίος παραμένει με την μορφή λανθάνουσας λοίμωξης. Όμως και στην περίπτωση λοιμώξεων από παθογόνους κόκκους σαν και αυτούς, που προκαλούν την κυτταρίτιδα, θεραπευτικά σχήματα, που *in vitro* είναι αποτελεσματικά στην εξουδετέρωση του υπεύθυνου μικροβιολογικού παράγοντα, φαίνεται ότι *in vivo* συχνά αδυνατούν να εκριζώσουν τους μικροοργανισμούς από τους πάσχοντες ιστούς, με πιθανό αποτέλεσμα οι συγκεκριμένες λοιμώξεις συχνά να υποτροπιάζουν (π.χ. μικροβιακή αμυγδαλίτιδα).

Στην συνέχεια θα συζητήσουμε τα βιβλιογραφικά δεδομένα, που μπορούν να στοιχειοθετήσουν τον ρόλο της λανθάνουσας μόλυνσης στην παθογένεση της υποτροπής της κυτταρίτιδας.

Τόσο ο στρεπτόκοκκος όσο και ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, τα δύο πιο κοινά παθογόνα στο ερυσίπελας, μετά τον εποικισμό τους στο δέρμα, καλούνται να αντιμετωπίσουν το 'εχθρικό' περιβάλλον του ξενιστή, το οποίο προκαλεί αυξημένο οξειδωτικό, θερμικό, και pH στρες, καθώς και θρεπτικούς περιορισμούς. Τα παθογόνα έχουν αναπτύξει αρκετούς μηχανισμούς για να αντιπαρέλθουν και να επιβιώσουν κάτω από αυτές τις αντίξοες συνθήκες¹⁵⁴. Κατά τη διάρκεια της λοίμωξης του δέρματος, παράγονται τοπικά χημειοκίνες οι οποίες επιστρατεύουν μακροφάγα και ουδετερόφιλα κύτταρα που με τη σειρά τους προσκολλώνται και φαγοκυτταρώνουν τους παθογόνους μικροοργανισμούς. Μέσα στα φαγосώματα που δημιουργούνται, εκκρίνονται λυσοσώματα που παράγουν διάφορες δραστικές ενώσεις οξυγόνου (π.χ. ανιόντα υπεροξειδίου [O₂⁻], υπεροξειδίο υδρογόνου, ρίζες υδροξυλίου) και δραστικές ενώσεις αζώτου (π.χ. νιτρικό οξείδιο[NO], νιτρικό διοξείδιο). Αυτές οι ελεύθερες ρίζες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εξόντωση των βακτηρίων¹⁵⁵. Η ικανότητα των βακτηρίων να αυξάνουν παροδικά το ρυθμό μεταλλάξεων τους ως αποτέλεσμα του στρεσογόνου περιβάλλοντός τους, αυξάνει την πιθανότητα να εμφανιστούν επικερδείς μεταλλάξεις που ευνοούν την επιβίωση τους^{156,157}. Εκτός από την ικανότητα των βακτηρίων να επιβιώνουν ενδοκυττάρια

στα κατ' εξοχήν φαγοκύτταρα, μπορούν να εισβάλουν και σε ποικιλία άλλων κυττάρων όπως επιθηλιακά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των κερατινοκυττάρων, ινοβλάστες και οστεοβλάστες ¹⁵⁸. Εντός του νέου τους περιβάλλοντος, προσαρμόζουν την συμπεριφορά τους σε σχέση με τις μεταβολικές οδούς και τους παράγοντες μολυσματικότητας ρυθμίζοντας εκλεκτικά την έκφραση κάποιων γονιδίων τους. Σε αυτή τη λανθάνουσα κατάσταση μπορούν να παραμείνουν για κάποιο διάστημα πριν μεταπηδήσουν σε επιθετική μορφή ^{158,159}.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Ο χρυσίζον σταφυλόκοκκος (*S. aureus*) είναι παθογόνο μικρόβιο που συχνά σχετίζεται με χρόνιες και υποτροπιάζουσες μολύνσεις, όχι μόνο στο δέρμα, και παρά την αντιβιοτική αγωγή και την ισχυρή ανοσολογική ανταπόκριση του οργανισμού ^{160,161}. Στην πορεία μιας λοίμωξης ο *S. aureus* συχνά αποκτά μεταλλάξεις που του επιτρέπουν την επιβίωση εντός των ιστών του ξενιστή, και συμπεριλαμβάνουν την εμφάνιση μεταλλάξεων βραδείας ανάπτυξης, δημιουργώντας μικρούς υποπληθυσμούς γνωστούς ως παραλλαγές μικρών αποικιών (small-colony variants- SCVs) ¹⁶².

Η ικανότητα των βακτηρίων να αυξάνουν προσωρινά τον ρυθμό των μεταλλάξεων τους ως ανταπόκριση στο περιβάλλον στρες, αυξάνει την πιθανότητα να εμφανιστούν επικερδείς (προσαρμοστικές) μεταλλάξεις που να επιτρέπουν την επιβίωσή τους ^{156,157}. Έτσι δημιουργούνται τελικά κάποιες SCVs που καταφέρνουν να διαφύγουν την ανοσολογική τους εξόντωση, είτε μέσω ενδοκυττάριας επιβίωσης, είτε σχηματίζοντας βιοφιλμ, είτε αναπτύσσοντας αντοχή σε αντιβιοτικά ¹⁶³⁻¹⁶⁸. Συνήθως η αλλαγή του μικροβιακού φαινότυπου in vivo οδηγεί σε βραδεία ανάπτυξη των πληθυσμών αυτών καθώς και σε απώλεια παραγωγής εξωτοξινών ^{165,169-173}.

Στη φύση οι πληθυσμοί του *S. Aureus* περιλαμβάνουν εν ισορροπία επιθετικούς υπότυπους που έχουν γρήγορη ανάπτυξη και παράγουν τοξίνες και θεωρούνται υπεύθυνοι για την εγκατάσταση της λοίμωξης, και τους SCVs πληθυσμούς, με χαμηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού και απουσία τοξινών, που είναι ικανοί να ανταπεξέλθουν καλύτερα σε αυξημένο οξειδωτικό στρες ή παρουσία αντιβιοτικών.

Τα ανθεκτικά στην αντιβίωση βακτήρια εμφανίζονται τυχαία στην φάση πολλαπλασιασμού τους, ενώ η συχνότητα αυτή αυξάνει κάτω από ειδικές συνθήκες όπως για παράδειγμα υποθεραπευτική συγκέντρωση αντιβιοτικών^{174,175}. Αντίστοιχα και σε πλήρη παραλληλία βρίσκονται και οι SCVs πληθυσμοί, οι οποίοι δημιουργούνται τυχαία σε φάση πολλαπλασιασμού και υπό συγκεκριμένες στρεσογόνες συνθήκες αυξάνουν το μέγεθός τους μέσω της ενεργοποίησης συγκεκριμένων γονιδίων¹⁷⁵. Κομβικής σημασίας για την διατήρηση ή υποτροπή μιας λοίμωξης είναι η ικανότητα των SCV να δημιουργούν πληθυσμούς επιθετικού τύπου ξανά^{176,177}.

STREPTOCOCCUS PYOGENES

Αντίστοιχα και στον στρεπτόκοκκο, τα «συστήματα δύο διαμερισμάτων» (two compartment systems – TCSs) παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της τοξικότητας τους, ελέγχοντας τη γονιδιακή έκφραση, επιτρέποντας έτσι στα βακτήρια να προσαρμόζονται στο στρεσογόνο περιβάλλον του ξενιστή. Τα συστήματα δυο διαμερισμάτων αποτελούνται από υποδοχείς ιστοιδικών κινάσεων (histidine kinases - HKs) δεσμευμένων στην επιφάνεια της κυτταρικής τους μεμβράνης, και από ένα ανταποκριτή-ρυθμιστή στο κυτταρόπλασμα. (response regulator - RR). Το εξωτερικό τμήμα (HK) αυτό-φωσφοριλώνεται από ποικίλους στρεσογόνους παράγοντες και με τη σειρά του προκαλεί φωσφοριλύνωση του αντίστοιχου εσωτερικού τμήματος (RR). Το τελευταίο, αφού φωσφοριλωθεί ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων ως απάντηση στα στρεσογόνα ερεθίσματα. Ρυθμίζοντας ομάδες αυτών των γονιδίων επιτρέπουν στον στρεπτόκοκκο να ρυθμίζει τη μολυσματικότητα του, να αλλάζει τη συμπεριφορά του, ευνοώντας την ενδοκυττάρια επιβίωση του¹⁷⁸, το σχηματισμό βιοφιλμ¹⁷⁹, την παραγωγή ενζυμικών και μη ενζυμικών αντιοξειδωτικών παραγόντων, αυξάνοντας έτσι τις πιθανότητες για επιβίωση σε εχθρικό περιβάλλον^{154,180-182}.

ΧΡΟΝΙΑ ΑΜΥΓΔΑΛΙΤΙΔΑ: ΜΟΝΤΕΛΟ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗΣ

‘ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ’ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Ο *Streptococcus pyogenes* και ο *Staphylococcus aureus*, τα κύρια παθογόνα του ερυσιπέλατος, είναι επίσης υπεύθυνα για μια άλλη πολύ συχνή λοίμωξη με τάση

υποτροπής, την αμυγδαλίτιδα. Παρά τις εμφανείς διαφορές μεταξύ των δύο παθήσεων (διαφορετική ανατομική εντόπιση, ομάδες πληθυσμού, παράγοντες κινδύνου ή γλωρίδα), παρουσιάζουν και αρκετές ομοιότητες. Και στις δύο παθήσεις έχουμε προσβολή του λεμφικού συστήματος (δεδομένου ότι οι αμυγδαλές αποτελούν μέρος του φαρυγγικού δακτυλίου του Waldeyer) και επίσης εμφανίζουν παρόμοια ανταπόκριση στις αντιβιώσεις. Η πενικιλίνη για παράδειγμα στην περίπτωση του στρεπτοκόκκου, ενώ ανταποκρίνεται θεραπευτικά στην οξεία φάση, δείχνει μακροπρόθεσμα μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπών σε σχέση με την κλινδαμυκίνη και στις δύο παθήσεις¹⁸³. Οι ομοιότητες αυτές ίσως υποδηλώνουν το ενδεχόμενο οι παθήσεις αυτές να μοιράζονται παρόμοιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό, όσο αφορά την αιτία των υποτροπών. Το γεγονός ότι η υποτροπιάζουσα αμυγδαλίτιδα συχνά αντιμετωπίζεται με αμυγδαλεκτομή¹⁸⁴, προσφέρει άφθονο βιολογικό υλικό για έρευνα, βοηθώντας αφενός στην εξακρίβωση των υπεύθυνων παθογόνων κι αφετέρου στην πληρέστερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας των υποτροπών και τον τρόπο που αλληλεπιδρούν τα παθογόνα με τους προσβεβλημένους ιστούς. Αν και ο μηχανισμός των υποτροπών στην αμυγδαλίτιδα δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, φαίνεται ότι παρά την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή, τα παθογόνα δεν εκριζώνονται εντελώς. Σε πολλές μελέτες έγιναν καλλιέργειες ιστοτεμαχίων από τον πυρήνα των αμυγδαλών μετά την αφαίρεσή τους που ανέδειξαν διαφορετικά μικρόβια από ότι στην επιφάνειά τους^{185,186}, όπου η γλωρίδα έχει προστατευτικό ρόλο. Τα παθογόνα αυτά δείχνουν μεγάλη ευαισθησία σε πολλά αντιβιοτικά, υποδηλώνοντας ότι παρά τις προηγηθείσες θεραπείες, δεν εκριζώθηκαν. Στην προσπάθεια να ερμηνευτεί αυτό, δύο πιθανοί μηχανισμοί ξεχωρίζουν, που θα μπορούσαν να λαμβάνουν χώρα και στο υποτροπιάζον ερυσιπέλας: Η ενδοκυττάρια επιβίωση των παθογόνων^{187,188}, και ο σχηματισμός βιοφιλμ^{189,190}, που δίνουν την ευκαιρία στα βακτήρια να αποφύγουν την εξόντωση τους τόσο από το ανοσοποιητικό σύστημα όσο και από τ' αντιβιοτικά.

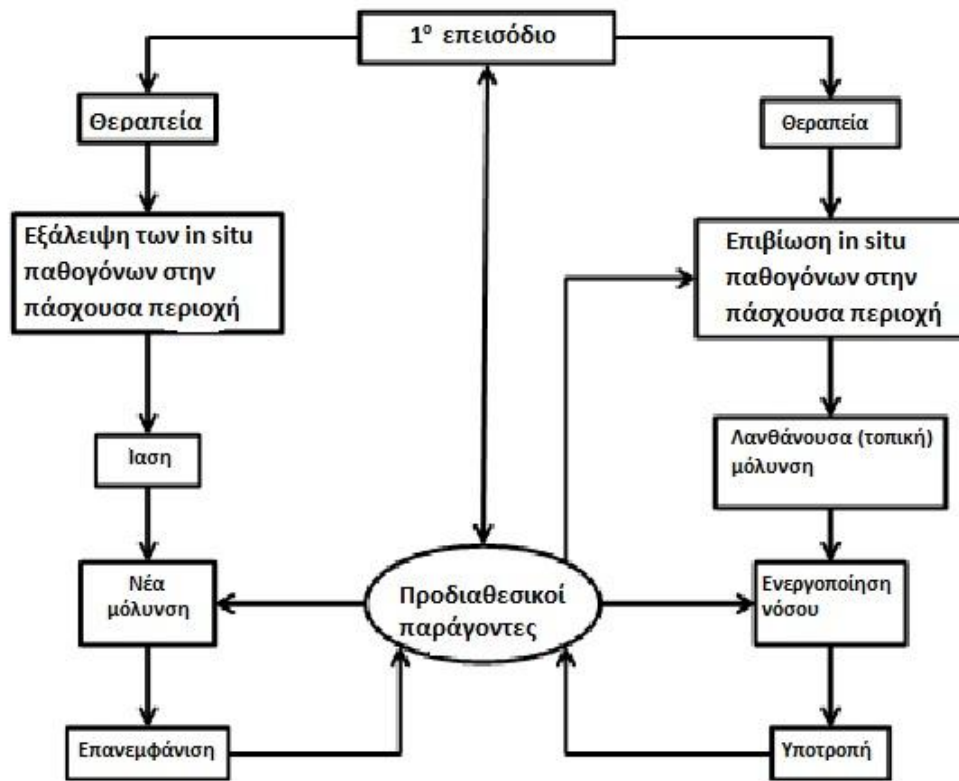
Χρησιμοποιώντας την υποτροπιάζουσα αμυγδαλίτιδα ως μοντέλο, μπορούμε να κάνουμε μια υπόθεση σχετικά με τους μηχανισμούς που ερμηνεύουν την υποτροπή του ερυσιπέλατος.

Όσο αφορά το σχηματισμό βιοφιλμ, αυτός έχει επιβεβαιωθεί και για τον *Streptococcus pyogenes* και για τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο σε βλάβες ατοπικής δερματίτιδας και μολυσματικού κηρίου^{191,192}. Ωστόσο οι βλάβες αυτές δεν αποτελούν πρόδρομες παθήσεις στο ερυσιπέλας. Έτσι αν θέλαμε να ενοχοποιήσουμε

το σχηματισμό βιοφιλμ στο υποτροπιάζον ερυσιπέλας θα λέγαμε ότι δεν πρέπει να δημιουργείται στις ανώτερες στιβάδες της επιδερμίδας. αλλά βαθύτερα. Με γνώμονα το σχηματισμό βιοφιλμ στις αμυγδαλές, που κυριαρχεί εντός των κρυπτών τους, δηλαδή σε μέρη που γειτνιάζουν με λεμφικά οζίδια (lymph nodules), θα μπορούσαμε αντίστοιχα να υποθέσουμε ότι στο ερυσιπέλας αυτά δημιουργούνται είτε σε μικρο-αποτιτανώσεις λόγω νέκρωσης μέσα στο χόριο, κοντά στα λεμφαγγεία, είτε μέσα στο λεμφικό δίκτυο (ενδοαυλικά ή στις βαλβίδες) γεγονός που ερμηνεύει την τόσο αιφνίδια εμφάνιση και επέκταση της νόσου.

Σχετικά με το ενδεχόμενο της ενδοκυττάριας επιβίωσης, στην αμυγδαλίτιδα αυτό γίνεται συνήθως σε κύτταρα τύπου μακροφάγου (macrophage-like)¹⁸⁷ και σε επιθηλιακά κύτταρα^{159,187,193}. Αν η πρόβλεψή μας είναι σωστή, δεν αναμένεται να συμβαίνει στα κύτταρα της επιδερμίδας- καθώς αυτά συνεχώς ανανεώνονται και αποπίπτουν, ούτε στο εσωτερικό των μακροφάγων ή ουδετερόφιλων καθώς απομακρύνονται με την κυκλοφορία. Ίσως το ιδανικό καταφύγιο να αποτελούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα των λεμφαγγείων, οι ινοβλάστες¹⁹⁴, ή τα μαστοκύτταρα¹⁹⁵, τα οποία έχουν την ικανότητα φαγοκυττάρωσης αλλά είναι μόνιμα εγκατεστημένα στο χόριο. Στο σενάριο αυτό, τα ενδοκυττάρια παθογόνα υποθέτουμε ότι βρίσκονται διασκορπισμένα σε διάφορα σημεία στο δέρμα, και θα πρέπει να έχουν την δυνατότητα να ενεργοποιούνται και να μεταπίπτουν ταυτόχρονα στον επιθετικό τύπο για μια επιτυχή αναζωπύρωση.

Συνδυάζοντας τους δύο μηχανισμούς υποτροπών του ερυσιπέλατος (επαναμόλυνση και ενεργοποίηση λανθάνουσας νόσου) θα μπορούσαμε να προτείνουμε και μια τρίτη ενδιάμεση ερμηνεία. Στην περίπτωση αυτή, το καταφύγιο (reservoir) των παθογόνων δεν είναι στο δέρμα της συγκεκριμένης περιοχής, αλλά κάπου αλλού (ρώθωνες, αμυγδαλές, κόλπος στις γυναίκες, κλπ)^{196,197}. Στην περίπτωση αυτή, η αντιβιοτική αγωγή εκριζώνει πλήρως τα μικρόβια από την πάσχουσα περιοχή του δέρματος, αλλά (για λόγους που εξαρτώνται από επί μέρους χαρακτηριστικά) όχι από την περιοχή του ρεζερβουάρ. Έτσι το ίδιο παθογόνο, αλλά με διαφορετική προέλευση, επαναμολύνει την ίδια περιοχή του δέρματος εξ αιτίας των ίδιων προδιαθεσικών παραγόντων που προκάλεσαν το πρώτο επεισόδιο.



Εικόνα 12: Σχηματική απεικόνιση των πιθανών μηχανισμών του υποτροπιάζοντος ερυσιπέλατος (επαναμόλυνση – ενεργοποίηση λανθάνουσας νόσου)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη γίνεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία συσχέτιση θεραπείας του πρώτου επεισοδίου ερυσιπέλατος κάτω άκρου με τον κίνδυνο υποτροπών. Κι όπως διαφαίνεται, οι προς μελέτη θεραπείες με κλινδαμυκίνη και δαπτομυκίνη με παρατεταμένη χρονική διάρκεια, μειώνουν τον κίνδυνο αυτό. Προσπαθώντας να ερμηνεύσουμε το τελευταίο εύρημα, και λαμβάνοντας υπόψιν τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς των υποτροπών που περιγράψαμε παραπάνω, θα λέγαμε ότι:

α) Πρόκειται για αντιβιοτικά που αναστέλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση των μικροβίων, και επομένως εμποδίζουν την παραγωγή τοξινών και άλλων διαμεσολαβητών φλεγμονής προστατεύοντας καλύτερα τους ιστούς από εκτεταμένες και μόνιμες βλάβες προλαμβάνοντας την εγκατάσταση δευτερογενούς λεμφοειδήματος¹⁹⁸.

β) Η παρατεταμένη διάρκεια (>14 ημέρες) της αγωγής ενδεχομένως να εκριζώνει αποτελεσματικότερα τυχόν λανθάνουσες εστίες μικροβίων σε περιοχές του δέρματος (τουλάχιστον στην κνήμη) που τυχόν έχουν διαφύγει της ανοσολογικής εξόντωσης τους^{143,199}. Αναφέρθηκε στο εισαγωγικό μέρος ότι οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (50) προτείνουν σχετικά σύντομες περιόδους θεραπείας (5 - 10 ημέρες). Υπάρχουν κι άλλες ενδείξεις από την βιβλιογραφία όπου μεγαλύτερης διάρκειας θεραπείες¹⁹⁹, ή προληπτική χημειοπροφύλαξη^{61,76} προλαμβάνουν καλύτερα τον κίνδυνο υποτροπών.

γ) Ενδεχομένως το παθογονικό δυναμικό των μικροβίων (είδη και υποείδη) θα μπορούσε να προδιαθέτει στην υποτροπή της νόσου²⁰⁰. Η δαπτομυκίνη και η ροξιθρομυκίνη, όπως και η κλινδαμυκίνη στοχεύουν σε μεγαλύτερο φάσμα μικροβίων σε σχέση με τα παραδοσιακά β-λακταμικά αντιβιοτικά.

Στην παρούσα μελέτη προτείνονται παθοφυσιολογικές υποθέσεις για την ερμηνεία των μηχανισμών υποτροπής του ερυσιπέλατος. Ασφαλώς χρειάζονται νέες

μελέτες που θα διερευνήσουν κατά πόσο ευσταθούν οι προτεινόμενες υποθέσεις. Μια πρόταση θα ήταν σε μελλοντικές μελέτες η απομόνωση και ταυτοποίηση των μικροοργανισμών (πχ. με χρήση PCR τεχνικών) σε ιστοτεμάχια από την πάσχουσα περιοχή προκειμένου να διαπιστωθεί η ταυτότητα του παθογόνου στο πρώτο επεισόδιο της νόσου και αντίστοιχα σύγκριση με επόμενα επεισόδια. Με παρόμοιες ερευνητικές διατάξεις είναι δυνατόν να διαπιστωθεί αν οι υποτροπές οφείλονται στο ίδιο παθογόνο ή όχι, κι εφόσον είναι το ίδιο, να διαπιστωθεί η τυχόν παρουσία μεταλλάξεων από το ένα επεισόδιο στο άλλο. Αντίστοιχα με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και της ανοσοϊστοχημείας, θα μπορούσε να γίνει αναζήτηση παθογόνων εντός των ιστών της συγκεκριμένης περιοχής του δέρματος σε φάση ηρεμίας για να επιβεβαιωθεί ή όχι η ενδοκυττάρια παρουσία μικροβίων – κι αν ναι σε ποια κύτταρα ακριβώς- ή η παρουσία βιοφιλμ εντός των ιστών.

Καταλήγοντας, το ερυσίπελας, αν και είναι μια συχνή νόσος του δέρματος, εντούτοις υπάρχουν αρκετά κενά στην πλήρη αποσαφήνιση της παθοφυσιολογίας του, ιδιαίτερα του μηχανισμού υποτροπής. Αφενός η τεχνική δυσκολία προσδιορισμού μικροβιολογικών παραμέτρων, και αφετέρου η διαφορετική επίπτωση υποτροπών ανάλογα με την αντιβιοτική αγωγή στα προηγούμενα επεισόδια της νόσου, και ιδιαίτερα στο πρώτο, εγείρουν ερωτήματα για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να καταδείξει τα κενά αυτά, να υποδείξει πιθανούς μηχανισμούς που ερμηνεύουν την παθοφυσιολογία των υποτροπών, και να συμβάλει κατ' αυτόν τον τρόπο στην καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου στο μέλλον.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Το ερυσίπελας (ή κυτταρίτιδα) είναι μία σχετικά συχνή νόσος και περιγράφει μια διάχυτη, οξεία και επεκτεινόμενη φλεγμονή - λοιμώδους αιτιολογίας - του χορίου και των υποδόριων ιστών. Αρχικά το ερυσίπελας θεωρείτο λοίμωξη στρεπτοκοκκικής αιτιολογίας (*Streptococcus pyogenes* κυρίως Ομάδα Α βήτα αιμολυτικός *S. Pyogenes*-GAS), ενώ στην πορεία επιβεβαιώθηκε ο ρόλος του χρυσίζοντα σταφυλοκόκκου (*Staphylococcus aureus*) στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, καθιερώνοντας αυτά τα δύο παθογόνα ως τα πλέον συχνά («συμβατικά»). Όμως τα τελευταία χρόνια αυξάνονται συνεχώς οι αναφορές για περιπτώσεις της νόσου που οφείλονται σε Gram αρνητικά παθογόνα, ή συνδυασμούς μικροβίων.

Στην τυπική εικόνα της νόσου, εμφανίζεται οξέως ερύθημα, θερμότητα, οίδημα και άλγος στο προσβεβλημένο σημείο του δέρματος, ενώ συνοδεύεται με συστηματική συμπτωματολογία όπως πυρετό, ρίγος και κακουχία και εργαστηριακά με λευκοκυττάρωση και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP). Η συχνότερη εντόπιση της νόσου στους ενήλικες είναι τα κάτω άκρα, ενώ στην παιδική ηλικία προσβάλλονται συχνότερα ο λαιμός και η κεφαλή και στα νεογνά η περιομφαλική χώρα.

Το ερυσίπελας επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες κινδύνου, που διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: σε αυτούς που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της νόσου και σε αυτούς που επηρεάζουν την βαρύτητα αυτής. Στην πρώτη κατηγορία εντάσσονται γενικά καταστάσεις που δημιουργούν λύση της συνέχειας της επιδερμίδας όπως τραύματα, εκζέματα, παρατρίμματα, ξηροδερμία, λεμφοίδημα κλπ ενώ στην δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνονται καταστάσεις που σχετίζονται με πλημμελή αγγείωση του δέρματος ή/και ανεπαρκή ανοσολογική απάντηση όπως νεοπλασίες, ΧΝΑ, ανοσοκαταστολή, αγγειακή ανεπάρκεια συνοδές σηπτικές καταστάσεις κλπ.

Η νόσος κλινικά ομοιάζει με ποικιλία άλλων παθήσεων από τις οποίες πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί όπως άλλες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών (απόστημα, νεκρωτική απονευρίτιδα, γάγγραινα, ερυσιπελατοειδές), εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, επιπολής θρομβοφλεβίτιδα, λιποδερματοσκλήρυνση, λεμφοίδημα, δερματίτιδα εξ επαφής, ερυσιπελοειδές καρκίνωμα, ουρική αρθρίτιδα κλπ.

Η θεραπεία της νόσου διακρίνεται με βάση τη βαρύτητα της. Σε ήπιες μορφές προτείνεται per os αγωγή αντιβιοτικών όπως πενικιλίνη VK, κλινδαμυκίνη, κεφαλοσπορίνες ή δικλοξακιλλίνη, ενώ σε μέτριες μορφές η αγωγή ξεκινάει με ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών και στην πορεία μετάβαση σε per os θεραπεία. Σε σοβαρές μορφές της νόσου με αυξημένη νοσηρότητα και κίνδυνο επιπλοκών συνίσταται άμεση έναρξη εμπειρικής αγωγής με ευρέως φάσματος αντιβίωση με βανκομυκίνη σε συνδυασμό με πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη ή καρβαπενέμη, ενώ σε υποψία νεκρωτικών βλαβών συνίσταται χειρουργικός καθαρισμός.

Μολονότι το ερυσίπελας είναι μια συχνή νόσος, εντούτοις δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως όλο το φάσμα των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που το διέπουν, καθώς και των μηχανισμών που συμβάλουν στη συχνή υποτροπή του. Αυτό αποτέλεσε και το έναυσμα για την παρούσα προσπάθεια. Για το σκοπό αυτό έλαβαν χώρα διάφορα ερευνητικά πρωτόκολλα, στοχεύοντας κάθε φορά σε επιμέρους παραμέτρους της νόσου, όπως η μικροβιολογική συσχέτιση της νόσου με τα παθογόνα μικρόβια, η επίπτωση συγκεκριμένων αντιβιοτικών (κλινδαμυκίνη και δαπτομυκίνη) κατά τα πρώτα επεισόδια της νόσου στην πιθανότητα υποτροπής, και η καταγραφή της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού κατά τη διάρκεια της νόσου. Επίσης έγινε ανασκόπηση στη βιβλιογραφία προκειμένου να ερμηνευτούν τα παραπάνω αποτελέσματα μέσα από καταγεγραμμένους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, να προταθούν νέες υποθέσεις ερμηνείας των μηχανισμών υποτροπής της νόσου και να δημιουργηθούν νέα «εργαλεία» προκειμένου να αξιολογείται καλύτερα στο μέλλον η παρακολούθηση και αξιολόγηση της νόσου.

Στην κλινική πρακτική, η αναγνώριση του υπεύθυνου παθογόνου είναι δύσκολη καθώς οι συνήθεις μικροβιολογικές εξετάσεις (καλλιέργειες ιστοτεμαχίου, αιμοκαλλιέργειες, needle aspiration) είναι θετικές μόνο στο περίπου 25% των ασθενών, δημιουργώντας ένα αιτιολογικό «κενό» στην παθογένεια της νόσου σε επίπεδο ασθενούς. Προσπαθώντας να προσεγγίσουμε καλύτερα τον ρόλο αυτών των παθογόνων, εφαρμόσαμε ένα νέο μοντέλο προσέγγισης που χρησιμοποιεί δύο διαφορετικές μεθόδους δειγματοληψίας από το πάσχον δέρμα, επιφανείας με βαμβακοφόρο στυλεό και βιοψία δέρματος, με συνεπακόλουθη μικροβιακή καλλιέργεια. Προκειμένου να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα αυτών των καλλιεργειών, προτάθηκε ένας ευρετικός αλγόριθμος, που κατατάσσει τα μικρόβια σε πέντε κατηγορίες: «Συμβατικό», «πιθανό παθογόνο», «πιθανό συμπαθογόνο»,

«απίθανο παθογόνο» και «αταξινόμητο» ανάλογα με την βιβλιογραφική αξιολόγησή τους.

Στην προσπάθεια να φωτιστεί η τάση υποτροπής του ερυσιπέλατος, ετέθη το ερώτημα κατά πόσο η θεραπεία του πρώτου επεισοδίου επηρεάζει την πιθανότητα υποτροπής. Για το σκοπό αυτό ασθενείς με πρώτο επεισόδιο της νόσου έλαβαν αγωγή με κλινδαμυκίνη και δαπτομυκίνη για 20 ημέρες συνολικά – αρχικά ενδοφλέβια και στη συνέχεια per os – και ακολούθως παρακολουθήθηκαν για τουλάχιστον 1 έτος (εύρος 1-8 χρόνια) για να καταγραφούν τυχόν υποτροπές. Τα αποτελέσματα των υποτροπών συγκρινόμενα με τη διεθνή βιβλιογραφία, αλλά και με μια μικρή ομάδα αναφοράς που έλαβε πενικιλίνη, κατέδειξαν στατιστικώς σημαντική μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου, προσδίδοντας έτσι μεγαλύτερη βαρύτητα στο ρόλο που διαδραματίζει η αγωγή στο πρώτο επεισόδιο της νόσου.

Προκειμένου να αξιολογηθεί η συστηματική επιβάρυνση του ερυσιπέλατος στον οργανισμό, καταγράφηκε η ολική αντιοξειδωτική χωρητικότητα (Total Antioxidant Capacity - TAC) σε ομάδα ασθενών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Για τον υπολογισμό της, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του κυανού του CrO₅, σε πλάσμα από φλεβικό αίμα που πάρθηκε την 1^η, 4^η και 8^η ημέρα νοσηλείας και συγκρίθηκε με αντίστοιχο δείγμα ομάδας υγιών μαρτύρων. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης κατέδειξαν χαμηλότερες τιμές σε σχέση με τους μάρτυρες, ακολουθώντας πάντα ένα σταθερό μοντέλο διακύμανσης.

Τέλος ανασκοπώντας τη βιβλιογραφία σχετικά με τους μηχανισμούς που διέπουν την υποτροπή της νόσου, φαίνεται να επικρατούν δύο ερμηνείες: η επαναμόλυνση και η ενεργοποίηση λανθάνουσας νόσου. Η επικρατούσα τάση υποστηρίζει την πρώτη, όμως όλο και πιο συχνά προκύπτουν παρατηρήσεις που συνηγορούν και υπέρ της δεύτερης ερμηνείας. Παραλληλίζοντας τα βιβλιογραφικά δεδομένα της υποτροπιάζουσας αμυγδαλίτιδας με το υποτροπιάζον ερυσίπελας, δημιουργήσαμε ένα υποθετικό μοντέλο ερμηνείας που μένει να αποδειχτεί στην πράξη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ - SUMMARY

Erysipelas (or cellulitis) is a quite common disease and describes an, acute, diffuse and expanding infection of the dermis and subcutaneous tissues. Initially erysipelas was considered as a streptococcal infection (*Streptococcus pyogenes*, mainly Group A beta hemolytic *S. pyogenes*-GAS), while the role of *Staphylococcus aureus* in the etiopathogenicity of the disease was confirmed, establishing these two pathogens as the most frequent ("Conventional"). However, in recent years, case reports of the disease due to Gram-negative pathogens or bacterial combinations have been increasing.

The disease typically presents as a tender, rapidly expanding inflammatory area with a variable degree of systemic manifestations such as fever, shivering and malaise, accompanied with leukocytosis and increased inflammation markers (CRP, ESR). The most common localization of the disease in adults is the lower extremities; in the neonates is the periumbilical area, while in infancy the neck and head are more frequently affected.

Erysipelas is affected by a variety of risk factors, distinguished in two major categories: those predisposing to the onset of the disease and those that affect its severity. In the first category are included conditions that resolve skin continuity such as trauma, eczema, intertrigo, dry skin, lymphedema etc. In the second category are included conditions related to poor vascularization of the skin and/or inadequate immune response such as malignancies, chronic renal failure, immunosuppression, vascular insufficiency, accompanying sepsis etc.

The disease has to be differentiated from a variety of other clinically similar conditions, like other skin and soft tissue infections (abscess, necrotizing fasciitis, gangrene, erysipeloid), deep vein thrombosis, superficial thrombophlebitis, lipodermatosclerosis, lymphedema, contact dermatitis, carcinoma erysipeloides, gouty arthritis, etc.

Treatment considerations depend on the severity of the condition. In mild forms, antibiotics such as penicillin VK, clindamycin, cephalosporins or dicloxacillin are suggested per os, while in moderate forms the treatment is initiated by intravenous antibiotics and during the course is switched to per os treatment. In severe forms of the disease, with increased morbidity and risk of complications, immediate treatment with broad-spectrum antibiotics is recommended, using vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or carbapenem, while surgical debridement is recommended for suspected necrotic lesions.

Although erysipelas is a common disease, however, the whole spectrum of pathophysiological mechanisms that defines it, as well as the mechanisms that contribute to its frequent recurrence, have not been fully elucidated. This was the trigger for the present study. For this purpose, various research protocols had been taken place, targeting individual parameters of the disease, such as microbiological correlation of the disease with pathogens at case level, the impact of certain antibiotics (clindamycin and daptomycin) during the first episode of the disease on the likelihood of relapsing, and the evaluation of total antioxidant capacity during the disease. A review was also made in the literature to interpret the above results through documented pathophysiological mechanisms, to propose new hypotheses for the interpretation of mechanisms of disease recurrence, and to create new "tools" for a better evaluation and monitoring of the disease in the future.

In clinical practice, identification of the responsible pathogen is difficult, since routine microbiological examinations (skin tissue cultures, blood cultures, needle aspiration cultures) are positive only in about 25% of patients, producing an etiological "gap" in the pathogenicity of the disease at case level. Trying to approach the role of these pathogens, we have implemented a new model that uses two different sampling methods from the affected skin, superficial swab and skin biopsy, with consequent culture. In order to evaluate the results of these findings, a heuristic algorithm was proposed that classifies isolated microorganisms into five categories: "Conventional". "Probable pathogen", "Possible co-pathogen", "Unlike pathogen" and "Unclassified", depending on their literature evaluation.

In an attempt to clarify the tendency of erysipelas to relapse, the question was raised as to whether the treatment of the first episode affects the likelihood of

recurrence. For this purpose, patients with a first episode of the disease were treated with clindamycin and daptomycin for 20 days in total - initially intravenous and afterwards per os - and then followed up for at least 1 year (range 1-8 years) to record any relapses. The rate of relapses compared to the international literature rates and to a small reference group that received penicillin, showed statistically significant decrease in the risk of relapsing, upgrading the role of treatment for the first episode of the disease.

In order to evaluate the systemic oxidative burden of erysipelas in the body, total antioxidant capacity (TAC) was recorded in a group of patients during their hospitalization. For its measurement, the blue CrO₅ assay was used, in plasma taken from venous blood, on days 1, 4 and 8, compared with a corresponding sample from a group of healthy controls. The results of this study demonstrated decreased values in patients than control group, following always a stable variation pattern.

Finally, reviewing the literature on the mechanisms responsible for the recurrence of the disease, two interpretations seem to prevail: re-infection, and activation of latent disease. The prevailing trend supports the first, but more and more often observations arise in favor of the second interpretation. Paralleling the bibliographic data of recurrent tonsillitis with recurrent erysipelas, we have created a hypothetical model of interpretation that remains to be proven in the future.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <http://www.lexigram.gr/>.
2. <http://www.livepedia.gr>.
3. *Dermatology* - Jean L. Bologna, MD, Joseph L. Jorizzo, MD, and Julie V. Schaffer, MD – 3rd Edition, page 1196.
4. Ellis Simonsen SM, van Orman ER, Hatch BE, et al. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect.* 2006 Apr και 134(2):293-9.
5. Christensen KL, Holman RC, Steiner CA, et al. Infectious disease hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1025–1035.
6. Kilburn SA et al. Interventions for cellulitis and erysipelas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD004299.
7. Leppard BJ et al. The value of bacteriology and serology in the diagnosis of cellulitis and erysipelas. *Br J Dermatol.* 1985;112:559-67.
8. Atzori L et al. New trends in cellulitis. *EMJ Dermatol.* 2013;1:64-76.
9. Chira S, Miller LG. *Staphylococcus aureus* is the most common identified cause of cellulitis: a systematic review. *Epidemiol Infect.* 2010;138(3):313-317.
10. Jeng A, Beheshti M, Li J, Nathan R. The role of beta-hemolytic streptococci in causing diffuse, nonculturable cellulitis: a prospective investigation. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(4):217-226.
11. Hadzovic-Cengic M et al. Cellulitis--epidemiological and clinical characteristics. *Med Arh.* 2012;66(3 Suppl 1):51-3.
12. Witte W. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: what do we need to know? *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(Suppl 7):17–25.
13. Watt RW et al. Systemic *Haemophilus influenzae* and facial cellulitis in infants. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6261):399.
14. Charnock DR et al. Bruised cheek syndrome: *Haemophilus influenzae*, type B, cellulitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;103(5(Pt 1)):829-30.
15. Lin WJ et al. Cellulitis resulting from infection by *Haemophilus influenzae* type b: report of two cases. *Acta Paediatr Taiwan.* 2004;45:100-3.
16. Branca G et al. *Haemophilus influenzae* cellulitis. A review and case report. *N Y State Dent J.* 2003;69:34-6.
17. Cartolano GL et al. Fatal acute cellulitis due to *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol.* 2003;41:3996-7.
18. Lewis R. Soft tissue infections. *World J Surg.* 1998;22:146-51.
19. Bernard P et al. Causes of erysipelas and cellulites in adults. *Arch Dermatol.* 1989;125:779-82. .

20. Bouvet A. *Cellulitis and necrotizing fasciitis: microbiology and pathogenesis*. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128(3 Pt 2):382-9.
21. Roujeau JC. *Necrotizing fasciitis. Clinical criteria and risk factors*. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128(3 Pt 2):376-81.
22. Lipsky BA et al. *Skin, soft tissue, bone, and joint infections in hospitalized patients: epidemiology and microbiological, clinical, and economic outcomes*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(11):1290-8.
23. Bosley ARJ et al. *Systemic Haemophilus influenzae and facial cellulitis in infants*. *Br Med J*. 1981;282:22. .
24. Chao HC et al. *Sonographic evaluation of cellulitis in children*. *J Ultrasound Med*. 2000;19:743-9.
25. Owa JA et al. *Peri-umbilical cellulitis in Nigerian neonates*. *Cent Afr J Med*. 1992;38(1):40-4.
26. Dupuy A et al. *Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study*. *BMJ*. 1999;318(7198):1591-4.
27. de-Vicente-Rodríguez JC. *Maxillofacial cellulitis*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004;9(Suppl):133-38;126-33.
28. Carratala J et al. *Factors associated with complications and mortality in adult patients hospitalized for infectious cellulitis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22(3):151-7.
29. Salgado Ordóñez et al; *Epidemiological characteristics and mortality risk factors in patients admitted in hospitals with soft tissue infections. A multicentric STIMG (Soft Tissue Infections Malacitan Group) study results*. *An Med Interna*. 2006;23(7):310-6.
30. Hepburn MJ et al. *Alternative diagnoses that often mimic cellulitis*. *Am Fam Physician*. 2003;67(12):2471.
31. File T et al. *Group A streptococcus necrotizing fasciitis*. *Com Ther*. 2000;26:73-81.
32. Bakker DJ. *Clostridial myonecrosis (gas gangrene)*. *Undersea Hyperb Med*. 2012;39(3):731-7. .
33. Flores-Díaz M et al. *Role of Clostridium perfringens phospholipase C in the pathogenesis of gas gangrene*. *Toxicon*. 2003;42(8):979-86. .
34. Crock GW et al. *Gas gangrene infection of the eyes and orbits*. *Br J Ophthalmol*. 1985;69:143-8.
35. Brooke CJ et al. *Erysipelotrix rhusiopathie: bacteriology, epidemiology and clinical manifestations of an occupational pathogen*. *J Med Microbiol*. 1999;48:789-99.
36. Bailey E et al. *Cellulitis: diagnosis and management*. *Dermatol Ther*. 2011;24(2):229-39.
37. Keller EC et al. *Distinguishing cellulitis from its mimics*. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(8):547-52.
38. Falagas ME, Vergidis PI. *Narrative review: diseases that masquerade as infectious cellulitis*. *Ann Intern Med* 2005; 142:47-55.
39. Wells GC. *Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia*. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971; 57:46-56.

40. Ferreli C, Pinna AL, Atzori L, et al. Eosinophilic cellulitis (Well's syndrome): a new case description. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13:41–45.
41. Ladoyanni E, Vlachou C, Thushara R, et al. A patient with Wells' syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35:e3–e4.
42. Moon HS, Park K, Lee JH, et al. Eosinophilic cellulitis in an infant. *Int J Dermatol* 2010; 49:592–593.
43. Walker P, et al. Exaggerated insect bite reaction exacerbated by a pyogenic infection in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Australas J Dermatol* 2007; 48:165–169.
44. Laliwala NM, Kulshrestha R, Singh R, et al. A case of eosinophilic cellulitis of the hand mimicking bacterial cellulitis. *J Hand Surg Eur Vol* 2009; 34:410–411.
45. Chung CL, Cusack CA. Wells syndrome: an enigmatic and therapeutically challenging disease. *J Drugs Dermatol* 2006; 5:908–911.
46. Melski JW. Wells' syndrome, insect bites, and eosinophils. *Dermatol Clin* 1990; 8:287–293.
47. Spigel GT, Winkelmann RK. Wells' syndrome. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. *Arch Dermatol* 1979; 115:611–613.
48. Clark DP, Anderson PC. Eosinophilic cellulitis caused by arthropod bites. *Int J Dermatol* 1988; 27:411–412.
49. CREST (Clinical Resource Efficiency Support Team) Guidelines On The Management Of Cellulitis In Adults. CREST. 2005;1–31.
50. Stevens D et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* (2014) 59 (2): e10–e52.
51. Daniel R. Azithromycin, erythromycin and cloxacillin in the treatment of infections of skin and associated soft tissues. European Azithromycin Study Group. *J Int Med Research*. 1991;19(6):433–45.
52. Weigelt J et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(6):2260-6. .
53. Testore GP et al. Linezolid as rescue drug: a clinical case of soft tissue infection caused by a *Staphylococcus aureus* strain resistant in vivo to teicoplanin. *J Chemother*. 2006;18(4):430-2.
54. Allington DR et al. Quinupristin/ dalfopristin: a therapeutic review. *Clin Ther*. 2001;23(1):24-44. .
55. Rehm SJ et al. Successful administration of quinupristin/dalfopristin in the outpatient setting. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(5):639-45.
56. Pertel PE et al. The efficacy and safety of daptomycin vs. vancomycin for the treatment of cellulitis and erysipelas. *Int J Clin Pract*. 2009;63(3):368-75. .
57. Davis SL et al. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy*. 2007;27(12):1611-8. .
58. White B et al. Complicated skin and soft tissue infections: literature review of evidence for and experience with daptomycin. *Infect Drug Resist*. 2011;4:115- 27.

59. Goldstain EJ et al. *General microbiology and in vitro susceptibility of anaerobes isolated from complicated skin and skin-structure infections in patients enrolled in a comparative trial of ertapenem versus piperacillin-tazobactam.* *Clin Infect Dis.* 2002;35(suppl 1):S119-25.
60. Thomas KS, et al on behalf of the UK Dermatology Clinical Trials Network's PATCH I Trial Team. (2013) *Penicillin to Prevent Leg Cellulitis Recurrence: randomized controlled trial.* *New England Journal of Medicine* 368; 1695–1703.
61. UK Dermatology Clinical Trials Network's PATCH Trial Team, *Prophylactic antibiotics for the prevention of cellulitis (erysipelas) of the leg: results of the UK Dermatology Clinical Trials Network's PATCH II trial.* *Br J Dermatol.* 2012;166(1):169-78.
62. Swartz MN. *Clinical practice. Cellulitis.* *N Engl J Med.* 2004;350(9):904-12.
63. Beech T, Robinson A, McDermott AL, et al. *Paediatric periorbital cellulitis and its management.* *Rhinology* 2007; 45: 47-9.
64. Diaz JH, Lopez FA. *Skin, soft tissue and systemic bacterial infections following aquatic injuries and exposures.* *Am J Med Sci.* 2015; 349: 269-75.
65. Garau J et al. and on behalf of the REACH study group. *Early response to antibiotic treatment in European patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections: analysis of the REACH study.* *BMC Infect Dis* 2015; 15: 78.
66. Perelló-Alzamora MR, Santos-Duran JC, Sánchez-Barba M, Cañueto J, Marcos M, Unamuno P. *Clinical and epidemiological characteristics of adult patients hospitalized for erysipelas and cellulitis.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31: 2147-52.
67. Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, et al. *Erzsipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serologic aspects.* *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1091-8.
68. Piette A, Verschlagen G. *Role of coagulase-negative staphylococci in human disease.* *Veter Microbiol* 2009; 134: 45-54.
69. McNamara DR, Tleyjeh IM, Berbari EF, et al. *A predictive model of recurrent lower extremity cellulitis in a population-based cohort.* *Arch Intern Med.* 2007, 167(7): 709-715. .
70. Jorup-Ronstrom C, Britton S. *Recurrent erysipelas: predisposing factors and costs of prophylaxis.* *Infection.* 1987, 15(2): 105–106. .
71. Cox NH, Colver GB, Paterson WD. *Management and morbidity of cellulitis of the leg.* *J R Soc Med.* 1998, 91(12): 634-637. .
72. Bergkvist PI, Sjobeck K. *Relapse of erysipelas following treatment with prednisolone or placebo in addition to antibiotics: a 1-year follow-up.* *Scand J Infect Dis.* 1998; 30(2): 206-207. .
73. Wang JH1, Liu YC, Cheng DL, et al. *Role of benzathine penicillin G in prophylaxis for recurrent streptococcal cellulitis of the lower legs.* *Clin Infect Dis.* 1997, 25(3): 685-689. .
74. Inghammar M, Rasmussen M, Linder A. *Recurrent erysipelas-risk factors and clinical presentation.* *BMC Infect Dis.* 2014, 14: 270. .
75. Sjoblom AC, Eriksson B, Jorup-Ronstrom C, et al. *Antibiotic prophylaxis in recurrent erysipelas.* *Infection.* 1993, 21(6): 390-393. .

76. Oh CC, Ko HC, Lee HY, et al. Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2014, 69(1): 26-34. .
77. Goettsch WG, Bouwes Bavinck JN, Herings RM. Burden of illness of bacterial cellulitis and erysipelas of the leg in the Netherlands. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006, 20(7): 834-839. .
78. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014, 134(6): 1527-1534. .
79. Arbeit RD, Maki D, Tally FP et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1673-81.
80. Seaton RA, Barr DA. Outpatient parental antibiotic therapy: principles and practice. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 617-23.
81. Fridovitch I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *J Exper Biol* 1998;201:1203-1209.
82. Sies H. Biochemistry of oxidative stress. *Angew Chem Int Ed Engl* 1986;25:1058-1071, [Saltman B. Oxidative stress: a radical view. *Seminars Hematol* 1989;26:249-256.
83. Risom L, Møller P, Loft S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutat Res.* 2005 Dec 30;592(1-2):119-37.
84. Galaris D, Mantzaris M, Amorgianiotis C. Oxidative stress and aging: the potential role of iron. *HORMONES* 2008; 7(2):114-122.
85. Lindsay DG. Diet and ageing: the possible relation to reactive oxygen species. *J Nutr Health Aging.* 1999;3(2):84-91.
86. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000 Nov 9;408(6809):239-47.
87. Chakravarti B, Chakravarti DN. Oxidative modification of proteins: age-related changes. *Gerontology.* 2007;53(3):128-39.
88. Yorek MA. The role of oxidative stress in diabetic vascular and neural disease. *Free Radic Res.* 2003 May;37(5):471-80.
89. Trushina E, McMurray CT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Neuroscience* 2007 Apr 14;145(4):1233-48.
90. Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:239-67.
91. Sohal RS. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. *Free Radic Biol Med* 2002;33:37-44.
92. Stadtman ER. Protein oxidation in aging and age related diseases. *Annals NY Acad Sci* 2001;928:22-38.
93. Stadtman ER. The status of oxidatively modified proteins as a marker for aging. In: Esser K, Martin GM (eds) *Molecular aspects of aging.* John Wiley & Sons, New York 1995:129-142.
94. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997;272:20313-20316.

95. Hunter T. *Protein kinases and phosphatases: the yin and yang of protein phosphorylation. Cell* 1995;80:225-236.
96. Beal MF. *Oxidatively modified proteins in aging and disease. Free Radic Biol Med* 2002;32:797-803.
97. Szweda PA, Friguier B, Szweda LI. *Proteolysis, free radicals and aging. Free Radic Biol Med* 2002;33:29-36.
98. Alexander P. *The role of DNA lesions in processes leading to aging in mice. Symp Soc Exper Biol* 1967;21:29-50.
99. Beckman KB, Ames BN. *Oxidative decay of DNA. J Biol Chem* 1997;272:19633-19636.
100. Kawanishi S, Hiraku Y, Oikawa S. *Mechanism of guanine-specific DNA damage by oxidative stress and its role in carcinogenesis and aging. Mutat Res* 2001;488:65-76.
101. Burrows CJ, Muller JG. *Oxidative nucleobase modifications leading to strand scission. Chem Rev* 1998;98:1109-1151.
102. Gilchrest BA, Bohr VA. *Aging process, DNA damage and repair. FASEB J* 1997;11:322-330.
103. Galaris D, Evangelou A. *The role of oxidative stress in mechanisms of metal-induced carcinogenesis. Crit Rev Oncol Hematol* 2002 Apr;42(1):93-103.
104. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine. eds Oxford University Press* 2007;80.
105. Sies H. *Oxidative stress: oxidants and antioxidants. Exp Physiol* 1997;82(2):291-295.
106. Yeum KJ, Russell RM, Krinsky NI, et al. *Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. Arch Biochem Biophys.* 2004 Oct 1;430(1):97-103.
107. Vertuani S, Angusti A, Manfredini S. *The antioxidants and pro-oxidants network: an overview. Curr Pharm Des* 2004;10(14):1677-1694.
108. Fang YZ, Yang S, Wu G. *Free radicals, antioxidants, and nutrition. Nutrition.* 2002 Oct;18(10):872-9.
109. Ghiselli A, Serafini M, Maiani G, et al. *A fluorescence – based method for measuring total plasma antioxidant capability. Free Radic. Biol. Med.* 1995;18(1):29-36.
110. Halliwell B, Gutteridge JMC. *The antioxidants of human extracellular fluids. Arch. Biochem. Biophys* 1990;280:1-8.
111. Charalampidis PS, Veltsistas P, Karkabounas S, et al. *Blue CrO5 assay: A novel spectrophotometric for the evaluation of the antioxidant and oxidant capacity of various biological substances. Eur J Med Chem* 2009; 44:4162–4168.
112. Grampp G, Landgraf S, Wesierski T et al. *Kinetics of the formation of the blue complex CrO(O2)2 formed by dichromate and H2O2 in acid solutions. A stopped-flow investigation using rapid-scan UV-VIS detection. Monatshefte fur Chemie* 2002;133:1363-1372.
113. Bjornsdottir S, Gottfredsson M, Thorisdottir AS, et al. *Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study. Clin Infect Dis.* 2005;41:1416-1422.

114. Buck JM, Como-Sabetti K, Harriman KH, et al. Community-associated Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, Minnesota, 2000–2003 *Emerg Infect Dis*. 2005 Oct;11(10):1532-8.
115. Lazzarini L, Conti E, Tositti G, et al. Erysipelas and cellulitis: clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital *J Infect*. 2005 Dec;51(5):383-9.
116. Vinh DC, Embil JM. Rapidly progressive soft tissue infections. *Lancet Infect Dis*. 2005 Aug;5(8):501-13.
117. Cohen PR, Kurzrock R. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: an emerging clinical problem. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Feb;50(2):277-80.
118. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis*. 2005 May;5(5):275-86.
119. Biesiada G1, Krzemień J, Czepiel J, et al. Rheological properties of erythrocytes in patients suffering from erysipelas. Examination with LORCA device. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006;34(3):383-90.
120. Yan Yu, Daolin Tang, Rui Kang. Oxidative stress-mediated HMGB1 biology. *Front Physiol*. 2015 Apr 7;6:93. doi: 10.3389/fphys.2015.00093. eCollection 2015.
121. Johansson L et al. HMGB1 in severe soft tissue infections caused by *Streptococcus pyogenes*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014 Jan 30;4:4. doi: 10.3389/fcimb.2014.00004. eCollection 2014.
122. Devbhuti P, Saha A, Sengupta C. CLINDAMYCIN: EFFECTS ON PLASMA LIPID PROFILE AND PEROXIDATION PARAMETERS IN RABBIT BLOOD PLASMA. *Acta Pol Pharm*. 2015 Mar-Apr;72(2):253-60.
123. Devbhuti P1, Saha A, Sengupta C. Gentamicin induced lipid peroxidation and its control with ascorbic acid. *Acta Pol Pharm*. 2009 Jul-Aug;66(4):363-9.
124. Devbhuti P1, Sikdar D, Saha A, et al. Protective effect of ascorbic acid on netilmicin-induced lipid profile and peroxidation parameters in rabbit blood plasma. *Acta Pol Pharm*. 2011 Jan-Feb;68(1):15-22.
125. Sameer Kalghatgi et al. Bactericidal Antibiotics Induce Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage in Mammalian Cells. *Sci Transl Med*. 2013 Jul 3; 5(192): 192ra85.
126. Zahlten J et al. *Streptococcus pneumoniae*-Induced Oxidative Stress in Lung Epithelial Cells Depends on Pneumococcal Autolysis and Is Reversible by Resveratrol. *J Infect Dis*. 2015 Jun 1;211(11):1822-30. doi: 10.1093/infdis/jiu806. Epub 2014 Dec 15.
127. Koch C et al. Apoptosis, oxidative metabolism and interleukin-8 production in human neutrophils exposed to azithromycin: effects of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* (2000) 46 (1): 19-26.
128. Aejmelaeus R, Metsä-Ketelä T, Laippala P, et al. Is there an unidentified defence mechanism against infection in human plasma? *FEBS Lett*. 1996 Apr 15;384(2):128-30.
129. Li GF, He YF, Huang MR, et al. Determination of serum superoxide dismutase, glutathione peroxidase, total antioxidative capacity, malondialdehyde in patients with pneumonia. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2003 Sep;23(9):961-2. .

130. Pascual C, Karzai W, Meier-Hellmann A, et al. Total plasma antioxidant capacity is not always decreased in sepsis. *Crit Care Med* 1998, 26:705-709.
131. Chuang CC1, Shiesh SC, Chi CH, et al. Serum total antioxidant capacity reflects severity of illness in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2006 Feb;10(1):R36.
132. Doise JM et al. Plasma antioxidant status in septic critically ill patients: a decrease over time. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008 Apr;22(2):203-9. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00573.x.
133. Cowley HC, Bacon PJ, Goode HF, et al. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: a comparison of survivors and nonsurvivors. *Crit Care Med* 1996, 24:1179-1183.
134. Goode HF, Cowley HC, Walker BE, et al. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med* 1995, 23:646-651.
135. Dasgupta A, Malhotra D, Levy H, et al. Decreased total antioxidant capacity but normal lipid hydroperoxide concentrations in sera of critically ill patients. *Life Sciences* 1997, 60:335-340.
136. MacKinnon KL, Molnar Z, Lowe D, et al. Measures of total free radical activity in critically ill patients. *Clin Biochem* 1999, 32:263-268.
137. Tsai K, Hsu TG, Kong CW, et al. Is the endogenous peroxy-radical scavenging capacity of plasma protective in systemic inflammatory disorders in humans? *Free Rad Biol Med* 2000, 28:926-933.
138. Ray GT, Suaya JA, Baxter R. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. Population: a retrospective population-based study. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 252.
139. McNamara DR, et al. Incidence of lower-extremity cellulitis: a populationbased study in Olmsted county, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2007, 82(7): 817-821.
140. Damstra RJ et al. Erysipelas as a sign of subclinical primary lymphoedema: a prospective quantitative scintigraphic study of 40 patients with unilateral erysipelas of the leg. *Br J Dermatol* 2008; 158 :1210e5.
141. Soo JK, Bicanic TA, Heenan S, et al. Lymphatic abnormalities demonstrated by lymphoscintigraphy after lower limb cellulitis. *Br J Dermatol* 2008;158:1350e3.
142. Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. *Nat Med*. 2011;17: 1371-1380.
143. Carlson JA. Lymphedema and subclinical lymphostasis (microlymphedema) facilitate cutaneous infection, inflammatory dermatoses, and neoplasia: A locus minoris resistentiae. *Clin Dermatol*. 2014;32:599-615.
144. Chini V, Petinaki E, Foka A, et al. Spread of *Staphylococcus aureus* clinical isolates carrying Panton-Valentine leukocidin genes during a 3-year period in Greece. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 29-34.
145. Boyle-Vavra S., Daum R. S. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Panton-Valentine leukocidin. *Lab. Invest* 2007; 87: 3-9.

146. Li T, Yu X, Xie J, et al. Carriage of virulence factors and molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates associated with bloodstream, and skin and soft tissue infections in children. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 2158-62.
147. Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, et al. The role of the Panton-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 43-54.
148. Sriskandan S, McKee A, Hall L, et al. Comparative effects of clindamycin and ampicillin on superantigenic activity of *Streptococcus pyogenes*. *J Antimicrob Chemother.* 1997 Aug;40(2):275-7.
149. Ridner SH. Pathophysiology of lymphedema. *Semin Oncol Nurs.* 2013;29:4-11.
150. Rasmussen JC, Tan IC, Marshall MV, et al. Human lymphatic architecture and dynamic transport imaged using near-infrared fluorescence. *Trans Oncol.* 2010;3:362-372.
151. Tabibiazar R, Cheung L, Han J, et al. Inflammatory Manifestations of Experimental Lymphatic Insufficiency. *PLoS Med.* 2006 July 18;3(7): e254. PubMed PMID: 16834456.
152. Liao S, Cheng G, Conner DA, et al. Impaired lymphatic contraction associated with immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:18784-18789.
153. Földi E, Földi M. *Földi's Textbook of Lymphology.* Munich: Elsevier GmbH. 2006.
154. Nguyen CT, Park SS, Rhee DK. Stress responses in *Streptococcus* species and their effects on the host. *J Microbiol.* 2015 Nov;53(11):741-9. .
155. Hassett, D.J. and Cohen, M.S. 1989. Bacterial adaptation to oxidative stress: implications for pathogenesis and interaction with phagocytic cells. *FASEB J.* 3, 2574–2582.
156. Galhardo RS, Hastings PJ, Rosenberg SM. 2007. Mutation as a stress response and the regulation of evolvability. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 42:399–435.
157. Rosenberg SM, Shee C, Frisch RL, et al. 2012. Stress-induced mutation via DNA breaks in *Escherichia coli*: a molecular mechanism with implications for evolution and medicine. *Bioessays* 34:885–892.
158. Garzoni C, Kelley WL. *Staphylococcus aureus*: new evidence for intracellular persistence. *Trends Microbiol.* 2009 Feb;17(2):59-65.
159. Molinari G, Chhatwal GS. Invasion and survival of *Streptococcus pyogenes* in eukaryotic cells correlates with the source of the clinical isolates. *J Infect Dis* 1998;177:1600 –7.
160. Chen CJ, Su LH, Lin TY, et al. 2010. Molecular analysis of repeated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *PLoS One* 5:e14431.
161. Peyrani P, et al 2012. Clinical outcomes of osteomyelitis patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* U S A-300 strains. *Am J Orthop* 41:117–122.
162. Kimberley L. Painter, et al. *Staphylococcus aureus* Adapts to Oxidative Stress by Producing H2O2-Resistant Small-Colony Variants via the SOS Response *Infect Immun.* 2015 May; 83(5): 1830–1844. .
163. Kahl B, Herrmann M, Everding AS, et al. 1998. Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 177:1023–1029.

164. Tuchscher L, et al 2011. *Staphylococcus aureus* phenotype switching: an effective bacterial strategy to escape host immune response and establish a chronic infection. *EMBO Mol Med* 3:129–141. .
165. von Eiff C, et al 2001. Intracellular persistence of *Staphylococcus aureus* small colony variants within keratinocytes: a cause for antibiotic treatment failure in a patient with Darier's disease. *Clin Infect Dis* 32:1643–1647.
166. Seggewiss J, et al 2006. Reporter metabolite analysis of transcriptional profiles of a *Staphylococcus aureus* strain with normal phenotype and its isogenic *hemB* mutant displaying the small-colony-variant phenotype. *J Bacteriol* 188: 7765–7777. .
167. Singh R, Ray P, Das A, et al. 2010. Enhanced production of exopolysaccharide matrix and biofilm by a menadione-auxotrophic *Staphylococcus aureus* small-colony variant. *J Med Microbiol* 59:521–527.
168. Tuchscher L, Heitmann V, Hussain M, et al. 2010. *Staphylococcus aureus* small-colony variants are adapted phenotypes for intracellular persistence. *J Infect Dis* 202:1031–1040.
169. Acar JF, Goldstein FW, Lagrange P. 1978. Human infections caused by thiamine- or menadione-requiring *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 8:142–147.
170. Besier S, Ludwig A, Ohlsen K, et al. 2007. Molecular analysis of the thymidine-auxotrophic small colony variant phenotype of *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol* 297:217–225.
171. Kahl BC. 2014. Small colony variants (SCVs) of *Staphylococcus aureus*: a bacterial survival strategy. *Infect Genet Evol* 21:515–522.
172. Proctor RA, van Langevelde P, Kristjansson M, et al. 1995. Persistent and relapsing infections associated with small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 20:95–102.
173. Pader V, James EH, Painter KL, et al. 2014. The *agr* quorum-sensing system regulates fibronectin binding but not hemolysis in the absence of a functional electron transport chain. *Infect Immun* 82:4337–4347.
174. Balaban NQ. 2011. Persistence: mechanisms for triggering and enhancing phenotypic variability. *Curr Opin Genet Dev* 21:768–775.
175. Balaban NQ, Merrin J, Chait R, et al. 2004. Bacterial persistence as a phenotypic switch. *Science* 305:1622–1625.
176. Dean MA, Olsen RJ, Long SW, et al. 2014. Identification of point mutations in clinical *Staphylococcus aureus* strains that produce small colony variants auxotrophic for menadione. *Infect Immun* 82:1600–1605.
177. Lannergård J, et al. 2008. Identification of the genetic basis for clinical menadione-auxotrophic small-colony variant isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 52:4017–4022.
178. Podbielski, A., and Kreikemeyer, B. (2001). Persistence of group A streptococci in eukaryotic cells – a safe place? *Lancet* 358, 3–4.
179. Fiedler T, Köller T, Kreikemeyer B. *Streptococcus pyogenes* biofilms-formation, biology, and clinical relevance. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015 Feb 11;5:15. doi: 10.3389/fcimb.2015.00015. eCollection 2015.

180. Ibrahim, Y.M., Kerr, A.R., McCluskey, J., et al. 2004. Control of virulence by the two-component system CiaR/h is mediated via HtrA, a major virulence factor of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Bacteriol.* 186, 5258–5266.
181. Suntharalingam, P., Senadheera, M.D., Mair, R.W., et al. 2009. The LiaFSR system regulates the cell envelope stress response in *Streptococcus mutans*. *J. Bacteriol.* 191, 2973–2984.
182. Downey, J.S. et al 2014. In vitro manganese-dependent cross-talk between *Streptococcus mutans* VicK and GcrR: implications for overlapping stress response pathways. *PLoS One* 9, e115975.
183. Brook I. Penicillin Failure in the Treatment of Streptococcal Pharyngo-Tonsillitis. *Curr Infect Dis Rep* (2013) 15:232–235.
184. Patel HH, Straight CE, Lehman EB, et al. Indications for tonsillectomy: a 10 year retrospective review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014 Dec;78(12):2151-5. .
185. I. Brook, P. Yocum, and K. Shah, "Surface vs core-tonsillar aerobic and anaerobic flora in recurrent tonsillitis," *Journal of the American Medical Association*, vol. 244, no. 15, pp. 1696–1698, 1980.
186. G. Rosen, J. Samuel, and I. Vered, "Surface tonsillar microflora versus deep tonsillar microflora in recurrent acute tonsillitis," *The Journal of Laryngology and Otology*, vol. 91, no. 10, pp. 911–913, 1977.
187. Osterlund A, Poppa R, Nikkila T, et al. Intracellular reservoir of *Streptococcus pyogenes* in vivo: a possible explanation for recurrent pharyngotonsillitis. *Laryngoscope* 1997;107:640 –7.
188. Neeman R, Keller N, Barzilai A, et al. Prevalence of internalization associated gene, prtF1, among persisting group-A *Streptococcus* strains isolated from asymptomatic carriers. *Lancet* 1998;352:1974–7.
189. Woo JH, Kim ST, Kang IG, et al. Comparison of tonsillar biofilms between patients with recurrent tonsillitis and a control group. *Acta Otolaryngol.* 2012 Oct;132(10):1115-20. .
190. Alasil SM Evidence of Bacterial Biofilms among Infected and Hypertrophied Tonsils in Correlation with the Microbiology, Histopathology, and Clinical Symptoms of Tonsillar Diseases. *Int J Otolaryngol.* 2013;2013:408238. doi: 10.1155/2013/408238. Epub 2013 D.
191. Akiyama H, Morizane S, Yamasaki O, et al. Assessment of *Streptococcus pyogenes* microcolony formation in infected skin by confocal laser scanning microscopy. *J Dermatol Sci.* 2003 Sep;32(3):193-9.
192. Akiyama H, Huh WK, Fujii K, et al. Confocal laser microscopic observation of glycocalyx production by *Staphylococcus aureus* in vitro. *J Dermatol Sci.* 2002 May;29(1):54-61.
193. Jadoun J, Ozeri V, Burstein E, et al. Protein F1 is required for efficient entry of *Streptococcus pyogenes* into epithelial cells. *J Infect Dis* 1998;178:147–58.
194. Gibson RL, Lee MK, Soderland C, et al. Group B streptococci invade endothelial cells: type III capsular polysaccharide attenuates invasion. *Infect Immun* 1993; 61:478–85.
195. Abel J, Goldmann O, Ziegler C, et al. *Staphylococcus aureus* evades the extracellular antimicrobial activity of mast cells by promoting its own uptake. *J Innate Immun.* 2011;3(5):495-507. .
196. Clement S, Vaudaux P, Francois P, et al. Evidence of an intracellular reservoir in the nasal mucosa of patients with recurrent *Staphylococcus aureus* rhinosinusitis. *J Infect Dis* 2005; 192: 1023–8.

197. Del Giudice P, van der Mee-Marquet N, David-Rubin F, et al. Severe relapsing erysipelas associated with chronic *Streptococcus agalactiae* vaginal colonization. *Clin Infect Dis*. 2006 Oct 1;43(7):e67-70.
198. Horseman M, Bowman JD. Is community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* coverage needed for cellulitis? *Infect Dis Ther* 2013; 2: 175-85.
199. Cox NH. Oedema as a risk factor for multiple episodes of cellulitis/erysipelas of the lower leg: a series with community follow-up. *Br J Dermatol* 2006; 155: 947-50.
200. Komatsu Y, Okazaki A, Hirahara K, et al. Differences in clinical features and outcomes between group A and group G *Streptococcus*-induced cellulitis. *Dermatology* 2015; 230: 244-9.