



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

Ο ΡΟΛΟΣ ΔΙΑΛΥΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

ΧΡΗΣΤΟΣ Γ. ΓΚΟΛΙΑΣ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2010

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα».

(Νόμος 5343//32, άρθρο 202, παράγραφος 2)

Ημερομηνία αίτησης του κ. Γκόλια Χρήστου: 23-9-2003

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 515^α/11-11-2003

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Χαραλαμπόπουλος Κωνσταντίνος Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην Κλινική –Λειτουργική Φυσιολογία

Μέλη

Ευαγγέλου Άγγελος Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Καλφακάκου Βασιλική Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 13-5-2004

«Ο ρόλος διαλυτών μορίων προσκόλλησης σε φλεγμονώδης καταστάσεις της καρδιάς»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 677^α/9-2-2010

Ανωγειανάκης Γεώργιος	Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Γουδέβενος Ιωάννης	Καθηγητής Παθολογίας –Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ευαγγέλου Άγγελος	Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Καλφακάκου Βασιλική	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπατιστάτου Άννα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χαραλαμπόπουλος Κωνσταντίνος	Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην Κλινική-Λειτουργική Φυσιολογία Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πέσχος Δημήτριος	Λέκτορας Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 6-5-2010

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας

Η Γραμματέας της Σχολής



ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΒΕΝΤΖΟΥΡΗ -ΖΩΗ

στον αδελφό μου Βασίλη

στους γονείς μου Γιώργο και Δήμητρα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα μόρια προσκόλλησης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε φυσιολογικές καταστάσεις όπως η εμβρυογένεση, η εγκατάσταση και ανάπτυξη των ιστών, η διαφοροποίηση των ιστών και η διατήρηση της αρχιτεκτονικής τους. Επιπροσθέτως, συμμετέχουν στην πήξη του αίματος, στη μετανάστευση των λευκοκυττάρων και στην εξαγγείωση των λευκοκυττάρων. Έκρηξη γνώσεων στο γνωστικό πεδίο των μορίων προσκόλλησης και του ρόλου που αυτά διαδραματίζουν τόσο στις παραπάνω φυσιολογικές καταστάσεις, όσο και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις με προεξάρχουσα την έρευνα γύρω από την καρκινογένεση και την φλεγμονή, παρατηρείται την τελευταία κυρίως δεκαετία σε ολόκληρο τον κόσμο. Τα μόρια προσκόλλησης συμμετέχουν ενεργά σε διαδικασίες της φλεγμονής, σηπτικής και άσηπτης, με μια σειρά ιδιοτήτων που παρουσιάζουν, πέραν των ήδη αναφερθεισών που επηρεάζουν τη μετανάστευση και εξαγγείωση των λευκών αιμοσφαιρίων. Η ταυτοποίηση μερικών δεκάδων μορίων προσκόλλησης, με γνωστά γενετικά, βιοχημικά, μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά, έχει ανοίξει νέους ορίζοντες τόσο σε επίπεδο βασικής έρευνας, όσο και σε εφαρμοσμένο κλινικό επίπεδο. Ορισμένα μόρια προσκόλλησης αναδεικνύονται σε σημαντικούς βιοδείκτες υποσχόμενα ένα λαμπρό μέλλον με την δυνητικά πιθανή χρήση τους σαν καινούργια διαγνωστικά, προγνωστικά και ενδεχομένως θεραπευτικά εργαλεία. Μόρια προσκόλλησης μέλη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών, οι σελεκτίνες, συμμετέχουν ενεργά σε αυτές τις διαδικασίες όπως καθώς επίσης και μερικές ιντεγκρίνες. Το πεδίο των μορίων προσκόλλησης ερευνάται σχετικά πρόσφατα, τα δε υφιστάμενα στοιχεία στη διεθνή βιβλιογραφία είναι ελάχιστα όσον αφορά το θέμα “μόρια προσκόλλησης και φλεγμονή”, παρέχοντας έτσι λαμπρό ερευνητικό πεδίο. Η έρευνα βρίσκεται σε πλήρη εξέλιξη διεθνώς.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κύριο Κωνσταντίνο Χαραλαμπόπουλο, όπως επίσης και τα δύο άλλα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής Καθηγητές κκ. Άγγελο Ευαγγέλου και Βασιλική Καλφακάκου για την ανάθεση του παρόντος ερευνητικού έργου. Ο κ. Κ. Χαραλαμπόπουλος με καθοδήγησε και με εμπύησε σε ένα αρχικά άγνωστο για μένα επιστημονικό πεδίο, το πεδίο

των μορίων προσκόλλησης, που στη συνέχεια αποδείχτηκε μαγευτικό και πολύ ελκυστικό. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Καθηγητή Παθολογίας - Καρδιολογίας και Πρόεδρο της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κύριο Ιωάννη Γουδέβενο που διέθεσε την Κλινική, τους συνεργάτες του καθώς επίσης και τους υπόλοιπους ιατρούς και το μη ιατρικό προσωπικό της Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων που με βοήθησαν σημαντικά στο έργο της συλλογής σημαντικού μέρους του παρόντος υλικού παρέχοντάς μου σημαντικές κατευθυντήριες οδηγίες στην διαγνωστική και διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση των ασθενών.

Ευχαριστίες οφείλω ακόμη στα υπόλοιπα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής κ.κ. Γεώργιο Ανωγειανάκι, Άννα Μπατιστάτου και Δημήτριο Πέσχο για τις ουσιαστικές παρεμβάσεις τους. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Διευθυντή της Καρδιολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Έδεσσας κ. Παντελή Μακρίδη καθώς επίσης και τους συνεργάτες του κκ. Ελένη Καραπατσούδη και Κωνσταντίνο Οικονόμου και το υπόλοιπο ιατρικό και μη προσωπικό για την χρησιμοποίηση στην παρούσα μελέτη τμήματος υλικού από το τμήμα τους καθώς επίσης και για την πολύτιμη αρωγή που μου προσέφεραν στην κλινική και διαγνωστική προσπάθεια του υλικού που συμμετείχε στη μελέτη. Τους συναδέλφους και φίλους ειδικευόμενους καρδιολογικής κκ Αντώνιο Ιωαννίδη, Ιωάννη Γούπιο και Ανέστη Ματζηρίδη για την στήριξη και βοήθειά τους στην αναγνώριση των περιστατικών, τη συλλογή και τέλος τη διατήρηση του υλικού της παρούσης μελέτης. Τέλος, τους γονείς μου και τον αδελφό μου Βασίλη καθώς και τον φίλο μου Γιώργο Δροσόπουλο τους ευχαριστώ πολύ για πάρα πολλούς λόγους που άπτονται πολλών πτυχών της ζωής μου.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.	ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ	5
1.1	Στοιχεία ανατομίας-ιστολογίας-φυσιολογίας των ιστών της καρδιάς.	5
1.2	ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ	10
1.2.1	Παθοφυσιολογία	12
1.2.2	Κλινικές εκδηλώσεις	15
1.2.3	Εργαστηριακά ευρήματα	17
1.2.4	Κλινική παθολογοανατομική ταξινόμηση	20
1.2.5	Θεραπεία	22
1.3	ΛΟΙΜΩΔΗΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ	23
1.3.1	Αίτια – Προδιαθεσικοί παράγοντες	27
1.3.2	Παθοφυσιολογία	31
1.3.3	Κλινικά χαρακτηριστικά	34
1.3.4	Εργαστηριακή διάγνωση	45
1.3.5	Θεραπεία	48
1.4	ΟΞΕΙΑ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ	52
1.4.1	Αιτιολογία και παθοφυσιολογία	53
1.4.2	Διάγνωση	56
1.4.3	Εργαστηριακά ευρήματα	61
1.4.4	Θεραπεία	66
1.4.5	Υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα	68
2.	ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	
2.1	Βασικά στοιχεία ιστολογίας και φυσιολογίας των αγγείων - αγγειακού τοιχώματος	70
2.2	Φυσιολογικές λειτουργίες του αγγειακού ενδοθηλίου	73
2.2.1	Ρύθμιση αγγειακού τόνου	74
2.2.2	Πήξη και θρόμβωση	80
2.2.3	Αγγειακή αναδιαμόρφωση (Vascular remodeling)	82
2.2.4	Φλεγμονή	82
2.3	Το ενδοθήλιο σε παθολογικές καταστάσεις – ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	83

2.3.1	Παράγοντες που προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	83
2.3.2	Φλεγμονή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	86
3.	ΔΙΑΛΥΤΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ	89
3.1	Παθοφυσιολογία της δράσης των διαλυτών μορίων προσκόλλησης	93
3.2	Λευκοκυτταρικά – ενδοθηλιακά διαλυτά κυτταρικά μόρια προσκόλλησης	97
3.2.1	Σελεκτίνες	97
3.2.2	Υπεροικογένεια ανοσοσφαιρινών	104
3.2.3	CD 44	110
II.	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
4.1.	Υλικό και Μέθοδοι	117
4.1.A	Οξεία Μυοκαρδίτιδα	125
4.1.B	Ενδοκαρδίτιδα	127
4.1.Γ	Οξεία Περικαρδίτιδα	129
4.2.	Αποτελέσματα	131
4.2.A.	Οξεία Μυοκαρδίτιδα	134
4.2.B.	Ενδοκαρδίτιδα	139
4.2.Γ.	Οξεία	143
4.3.	Συζήτηση	150
4.4	Συμπεράσματα	166
III.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	171
IV.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ	177
V.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	181
VI.	ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	217

1. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

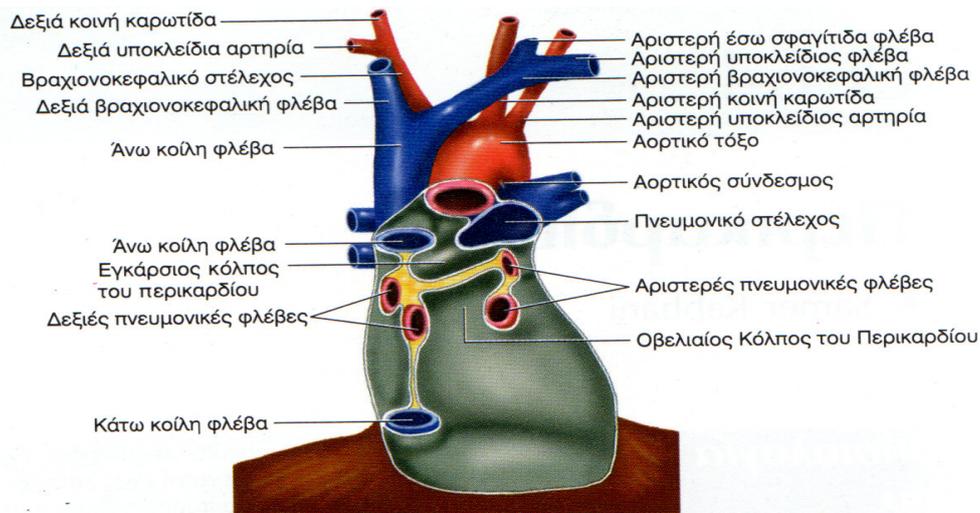
1.1 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ – ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ ΙΣΤΩΝ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Η καρδιά είναι ένα κοίλο μυώδες όργανο, περίπου πυραμοειδούς σχήματος που βρίσκεται στο μεσοπνευμόνιο χώρο μέσα στο περικάρδιο. Με τη βάση της συνδέεται με τα μεγάλα αγγεία ενώ κατά τη λοιπή έκτασή της είναι ελεύθερη μέσα στο περικάρδιο (1,2). Η καρδιά εμφανίζει τρεις επιφάνειες: τη στερνοπλευρική (πρόσθια), τη διαφραγματική (κάτω) και τη βασική (οπίσθια). Έχει επίσης μια κορυφή, η οποία στρέφεται προς τα κάτω, πρόσω και αριστερά. Η στερνοπλευρική επιφάνεια σχηματίζεται κυρίως από το δεξιό κόλπο και τη δεξιά κοιλία που χωρίζονται μεταξύ τους με μια κάθετη αύλακα την κολποκοιλιακή ή στεφανιαία αύλακα. Το δεξιό χείλος της καρδιάς σχηματίζεται από το δεξιό κόλπο και το αριστερό χείλος από την αριστερή κοιλία και μέρος του αριστερού ωτίου. Η δεξιά κοιλία χωρίζεται από την αριστερή κοιλία με την πρόσθια μεσοκοιλιακή αύλακα. Η διαφραγματική επιφάνεια της καρδιάς σχηματίζεται κυρίως από τη δεξιά και την αριστερή κοιλία που χωρίζονται με την οπίσθια μεσοκοιλιακή αύλακα. Η κάτω επιφάνεια του δεξιού κόλπου, στην οποία εκβάλλει η κάτω κοίλη φλέβα, συμμετέχει επίσης στο σχηματισμό της επιφάνειας αυτής. Η βάση της καρδιάς, ή οπίσθια επιφάνεια, σχηματίζεται κυρίως από τον αριστερό κόλπο, στον οποίο εκβάλλουν οι τέσσερις πνευμονικές φλέβες. Ο δεξιός κόλπος συμβάλει επίσης, σε μικρότερο βαθμό, στο σχηματισμό της επιφάνειας αυτής. Η κορυφή της καρδιάς σχηματίζεται από την αριστερή κοιλία και κατευθύνεται προς τα κάτω, εμπρός και αριστερά. Βρίσκεται στο ύψος του 5^{ου} αριστερού μεσοπλεύριου διαστήματος 9 εκ από τη μέση γραμμή. Παρατηρώντας και στο σχήμα 1 η βασική επιφάνεια της καρδιάς ονομάζεται βάση, γιατί η καρδιά έχει πυραμοειδές σχήμα, και η βασική επιφάνεια βρίσκεται απέναντι από την κορυφή. Η καρδιά δεν ακουμπάει στη βάση της αλλά στην διαφραγματική επιφάνειά (κάτω) της (1,2).

Τα τοιχώματα της καρδιάς αποτελούνται από παχιά στιβάδα καρδιακού μυός, το μυοκάρδιο, που καλύπτεται εξωτερικά μεν από ορογόνο περικάρδιο,

που λέγεται επικάρδιο, και εσωτερικά υπαλείφεται από στοιβάδα ενδοθηλίου, το ενδοκάρδιο (1,2).

Το περικάρδιο είναι ένας σάκος που περικλείει την καρδιά και την αρχή των μεγάλων αγγείων. Βρίσκεται μέσα στο μεσοθωράκιο και όπισθεν του σώματος του στέρνου και των 2^{ου} -6^{ου} πλευρικών χόνδρων. Το περικάρδιο αποτελείται από δύο πέταλα. Το σπλαχνικό περικάρδιο είναι ένας ορογόνος υμένας που αποτελείται από μια στοιβάδα μεσοθηλιακών κυττάρων προσκολλημένων στην επικαρδιακή επιφάνεια της καρδιάς. Το τοιχωματικό περικάρδιο είναι ινώδες, το πάχος του είναι περίπου 2 χιλιοστά όταν μετριέται μετά θάνατον σε ανθρώπους χωρίς περικαρδιακή νόσο και περιβάλλει το μεγαλύτερο μέρος της καρδιάς (1-3). Το τοιχωματικό περικάρδιο περιέχει ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης χωρίς κύτταρα. Το κολλαγόνο είναι πιθανόν το κυριότερο δομικό συστατικό και παρουσιάζεται σε κυματοειδείς δοκίδες όταν το περικάρδιο είναι σε χαμηλά επίπεδα διάτασης. Όταν διατείνεται περισσότερο, οι δοκίδες ισχυροποιούνται συντελώντας σε αυξημένη ακαμψία του ιστού. Το σπλαχνικό περικάρδιο αναδιπλώνεται πίσω και εγγύς της έκφυσης των μεγάλων αγγείων και γίνεται συνεχές διαμορφώνοντας το έσω στρώμα του τοιχωματικού πετάλου. Ο περικαρδιακός χώρος βρίσκεται μεταξύ αυτών των δύο στρωμάτων (1-3).

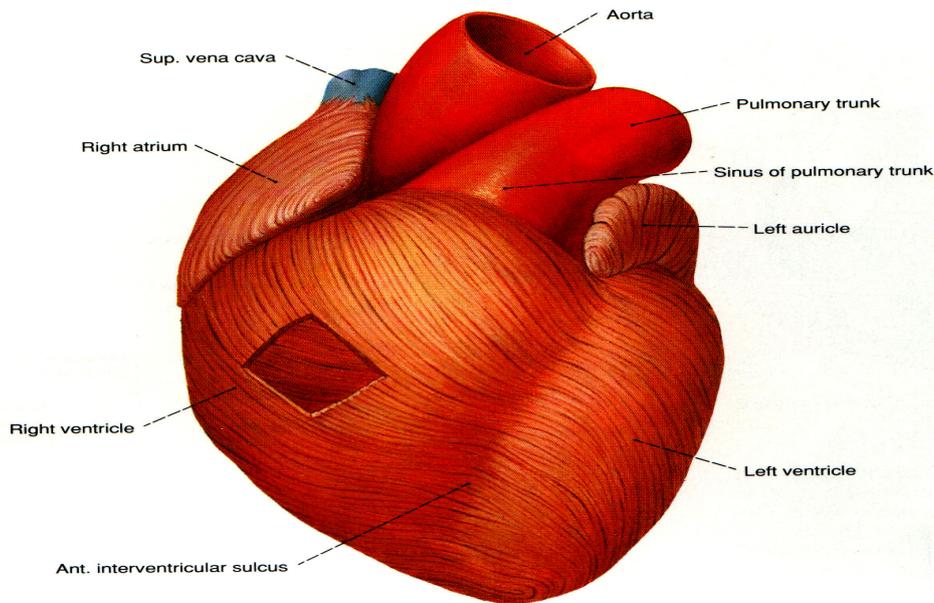


Εικόνα 1. Το εσωτερικό του ορώδους πετάλου του περικαρδιακού σάκου και η έκφυση των μεγάλων αγγείων μέσα από αυτό. Η παρουσίαση είναι μετά από αφαίρεση της καρδιάς. (Πηγή: The Pericardium in Standring S. [eds]: Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice, Elsevier, Churchill-Livingstone, 2005, p. 995)

Φυσιολογικά ο χώρος αυτός περιέχει έως και περίπου 50 χιλιοστόλιτρα ορώδους υγρού. Το τοιχωματικό περικάρδιο έχει συνδεσμικές συνδέσεις με το διάφραγμα, το στέρνο και άλλες δομές στο πρόσθιο μεσοπνευμόνιο. Οι σύνδεσμοι αυτοί εξασφαλίζουν ότι η καρδιά κατέχει μια σχετικά σταθερή θέση μέσα στη θωρακική κοιλότητα, ανεξάρτητα από τις αναπνευστικές φάσεις και τη θέση του σώματος. Το φυσιολογικό περικάρδιο μπορεί επίσης να λειτουργεί ως ένας φραγμός στις λοιμώξεις και παρέχει λίπανση μεταξύ του τοιχωματικού και του σπλαχνικού πετάλου. Το περικάρδιο εκκρίνει προσταγλανδίνες και άλλες σχετικές ουσίες, οι οποίες μπορούν να τροποποιήσουν την επικαρδιακή-περικαρδιακή νευρική λειτουργία αλλά και τον στεφανιαίο τόνο με επιδράσεις σε στεφανιαίους υποδοχείς. Μηχανική λειτουργία του περικαρδίου αποτελεί η κατασταλτική του δράση στον καρδιακό όγκο αντανακλώντας τις μηχανικές ιδιότητες του περικαρδιακού ιστού (1,2,4-6). Συμπερασματικά, η λειτουργία του περικαρδίου συνοψίζεται ως εξής: 1) εμποδίζει την υπέρμετρη διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων επί αυξήσεως της διαστολικής πληρώσεως των κοιλιών και με τον τρόπο αυτό περιορίζει ή δεν επιτρέπει την εκδήλωση λειτουργικής

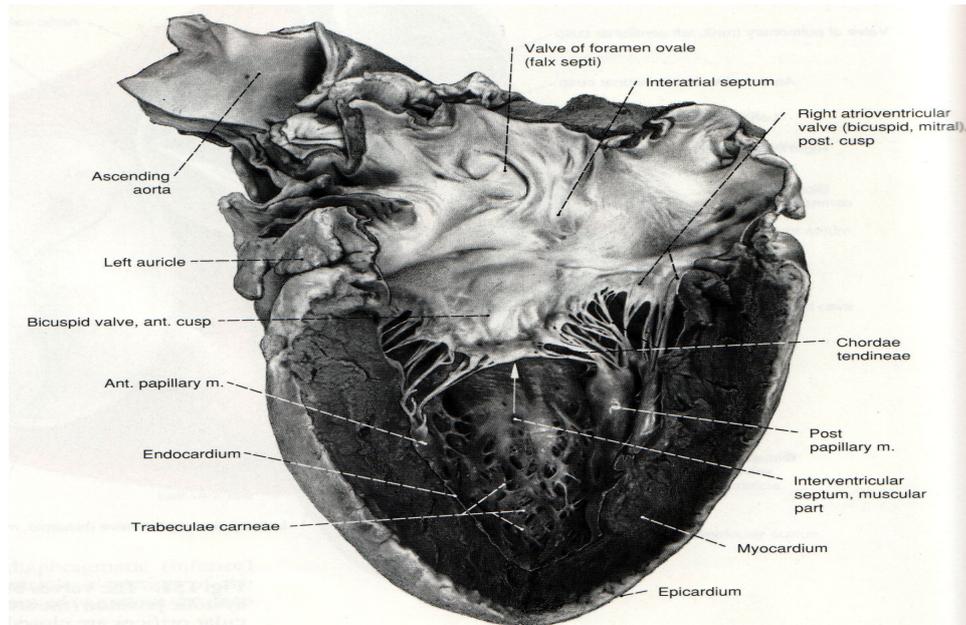
ανεπάρκειας της μιτροειδούς ή της τριγλώχινος, 2) σε διάταση της αριστερής κοιλίας προλαμβάνει ή ελαττώνει τις εκδηλώσεις πνευμονικού οιδήματος, περιορίζοντας την πλήρωση της δεξιάς κοιλίας, 3) η ελάττωση της πίεσεως εντός της περικαρδιακής κοιλότητας κατά την κοιλιακή συστολή πιθανόν να υποβοηθεί την πλήρωση των κόλπων, 4) προστατεύει τους πνεύμονες από τραυματισμούς οφειλόμενους στην παλλόμενη καρδιά, 5) υποβοηθεί την καρδιά να παίρνει λειτουργικά την καταλληλότερη θέση μέσα στο θώρακα (1-3,7).

Από το επικάρδιο και προς τα έσω της καρδιάς το ενδοκάρδιο και από τις οπές των μεγάλων αγγείων και έως τις πορείες των κορμών των αρτηριών, τα μεσοκυττάρια διαστήματα μεταξύ συσταλτικών στοιχείων και στοιχείων αγωγιμότητας, καθολικά διέπονται από συνδετικό ιστό. Ένα λεπτό στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού βρίσκεται κάτω από το μεσοθήλιο του ορώδους σπλαχνικού επικαρδίου. Το ενδοκάρδιο βρίσκεται επίσης επάνω σε ένα λεπτό στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού πλούσιου σε ελαστικές ίνες. Στο μυοκάρδιο ινοκυτταρικά συστατικά αυτών των υποεπικαρδιακών και υποενδοκαρδιακών στοιβάδων συνιστούν ένα ομοιόμορφο πλέγμα με τις τοιχωματικές τους πλευρές στο ενδομύϊο και περιμύϊο την μυϊκής ίνας του συνδετικού ιστού. Ο ινώδης σκελετός της καρδιάς αποτελείται από τους ινώδεις δακτυλίους που περιβάλλουν τα κολποκοιλιακά στόμια, το στόμιο του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας και το αορτικό στόμιο, και συνεχίζονται με την υμενώδη άνω μοίρα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Οι ινώδεις δακτύλιοι που βρίσκονται γύρω από τα κολποκοιλιακά στόμια χωρίζουν τα μυϊκά κύτταρα των κόλπων από τα μυϊκά κύτταρα τοιχώματα των κοιλιών και παρέχουν πρόσφυση για μυϊκές ίνες (1-3,8,9).



Εικόνα 2. Ο καρδιακός μυς, πρόσθια άποψη. Από το τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας μέρος του μυ της επιφανειακής στοιβάδας έχει αφαιρεθεί αποκαλύπτοντας την εν τω βάθει στοιβάδα. (Πηγή: The Heart in Staubesand J. [eds]: Sobotta: Atlas of Human Anatomy, Urban & Schwarzenberg, 1990, p. 102)

Οι ινώδεις δακτύλιοι στηρίζουν τις βάσεις των βαλβίδων και παρεμποδίζουν την διάταση των βαλβίδων. Ο καρδιακός μυς διαθέτει τυπικά μυϊκά ινίδια, τα οποία περιέχουν μικκύλια ακτίνης και μουσίνης, που είναι σχεδόν πανομοιότυπα με εκείνα που περιέχονται στους σκελετικούς μυς. Αυτά τα μικκύλια αντιπαράτιθενται και διολισθαίνουν μεταξύ τους, κατά τη διεργασία της συστολής του μυός. Το μυοκάρδιο ως επί το πλείστον εκτελεί την αντλητική λειτουργία της καρδιάς. Το μυοκάρδιο μπορεί να θεωρηθεί ως ένα συγκύτιο από πολλά κύτταρα του μυοκαρδίου, στο οποίο τα μυϊκά κύτταρα του μυοκαρδίου είναι τόσο στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους ώστε, όταν ένα μόνο από αυτά διεγείρεται το δυναμικό ενεργείας επεκτείνεται σε όλα τα κύτταρα μέσα από όλο το δίκτυο διασυνδέσεων. Στην πραγματικότητα η καρδιά αποτελείται από δύο ξεχωριστά συγκύτια: το συγκύτιο των κοιλιών το οποίο σχηματίζει τα τοιχώματα των κοιλιών και το συγκύτιο των κόλπων το οποίο σχηματίζει τα τοιχώματα των κόλπων. Όπως προαναφέρθηκε εσωτερικά η καρδιά υπαλείφεται από στοιβάδα ενδοθηλίου το ενδοκάρδιο (1-3,8,9).



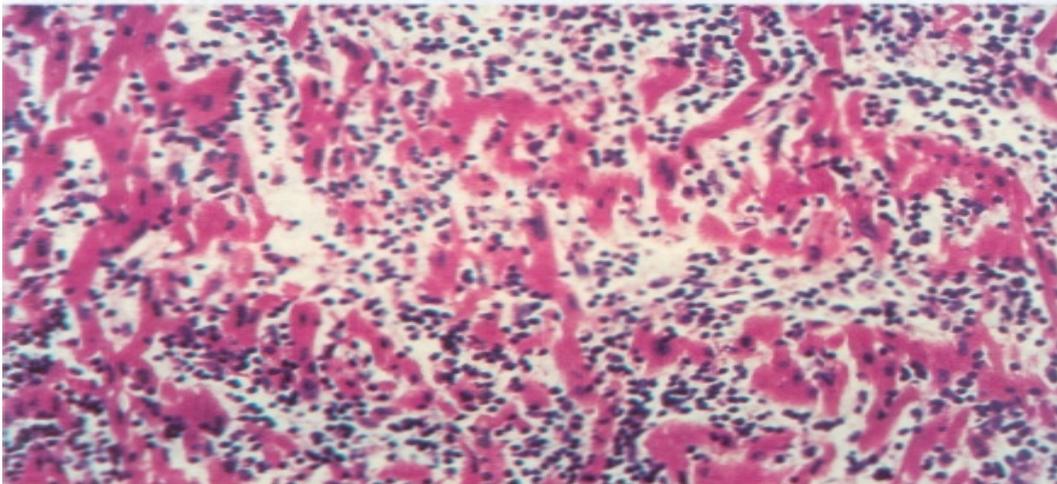
Εικόνα 3. Ο αριστερός κόλπος και κοιλία σε επιμήκη διατομή. Το βέλος υποδεικνύει την αιματική ροή προς την αορτή. (Πηγή: The Heart in Staubesand J. [eds]: Sobotta: Atlas of Human Anatomy, Urban & Schwarzenberg, 1990, p. 104)

1.2 ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Πρόκειται για φλεγμονώδη επεξεργασία του μυοκαρδίου, συνήθως από λοιμώδη αίτια. Η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας αποτελεί μία από τις πιο μεγάλες προκλήσεις στην καρδιολογία. Η οντότητα αυτή σπάνια αναγνωρίζεται, η παθοφυσιολογία της είναι ελάχιστα κατανοητή, ενώ παράλληλα δεν υπάρχει κάποια κοινώς αποδεκτή σταθερά διάγνωσης και όλες οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι υπό αμφισβήτηση. Η πρωτοπαθείς μυοκαρδίτιδα θεωρείται ότι οφείλεται είτε σε οξεία ιογενή λοίμωξη (10,11) ύστερα από προσβολή του μυοκαρδίου από ιούς (10-17) π.χ Coxsackie, ηχοϊούς, αδενοϊούς, ιό γρίπης, πολιομυελίτιδας, Ebstein-Barr, μεγαλοκυτταροϊούς, HIV, είτε σε αυτοάνοση αντίδραση μετά από ιογενή λοίμωξη. Οι ιογενείς μυοκαρδίτιδες παρατηρούνται συνήθως σε βρέφη ή νέους ενήλικες, συνηθέστερα άρρενες. Η δευτεροπαθείς μυοκαρδίτιδα είναι η μυοκαρδιακή φλεγμονή που προκαλείται από συγκεκριμένα παθογόνα (18,19).

Τα παθογόνα αυτά περιλαμβάνουν βακτήρια, σπείροχαίτες, ρικέτσιες, μύκητες, πρωτόζωα, φάρμακα, τοξικές ουσίες, π.χ. αδριαμυκίνη, φυσικούς παράγοντες όπως ακτινοβολία και διαταραχές του μεταβολισμού, όπως η ουραιμία, και ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος ή άλλα αίτια όπως η γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα, η μυοκαρδίτιδα του Lyme, η ηωσινοφιλική μυοκαρδίτιδα (21-37).

Από ιστολογικής πλευράς μπορεί να υπάρχει διήθηση του μυοκαρδίου από φλεγμονώδη κύτταρα και νέκρωση των μυοκαρδιακών ινών. Το μυοκάρδιο παρουσιάζει ιστολογικά διάμεσο οίδημα και διήθηση από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα καθώς και πλασματοκύτταρα και ηωσινόφιλα (Εικόνα 4). Σπάνια παρατηρούνται, νεκρώσεις μεμονωμένων μυικών ινών. Νέκρωση των μυών του μυοκαρδίου με μικρή φλεγμονώδη αντίδραση παρατηρείται σε θεραπεία με αδριαμυκίνη και δοξορουμπισίνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία κακοήθων νόσων. Η μυοκαρδίτιδα του Fiedler (γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα) είναι άγνωστης αιτιολογίας και σε αυτή παρατηρούνται εστιακές νεκρώσεις του μυοκαρδίου με μία κοκκιωματώδη αντίδραση, με άφθονα ηωσινόφιλα και πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα (38). Γενικότερα πάντως τα ευρήματα δεν είναι ειδικά και η ιστολογική εξέταση, ακόμη και με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, σπανίως μπορεί να καθορίσει την αιτία της μυοκαρδίτιδα.



Εικόνα 4. Σηπτική Μυοκαρδίτιδα. Ήπιες εκφυλιστικές μυοκυτταρικές αλλοιώσεις αντανακλώντας μη αναστρέψιμη βλάβη των μυοκαρδιακών κυττάρων. Παρουσιάζεται επίσης εστία διάμεσων φλεγμονωδών κυττάρων που περιβάλλουν μεμονωμένα μυοκαρδιακά κύτταρα και μυοκαρδιακές

δέσμες. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα και τα φλεγμονώδη κύτταρα περιέχουν μεμβρανικά κενοτόπια με ακανόνιστο κυτταρικό περίγραμμα.

1.2.1 Παθοφυσιολογία

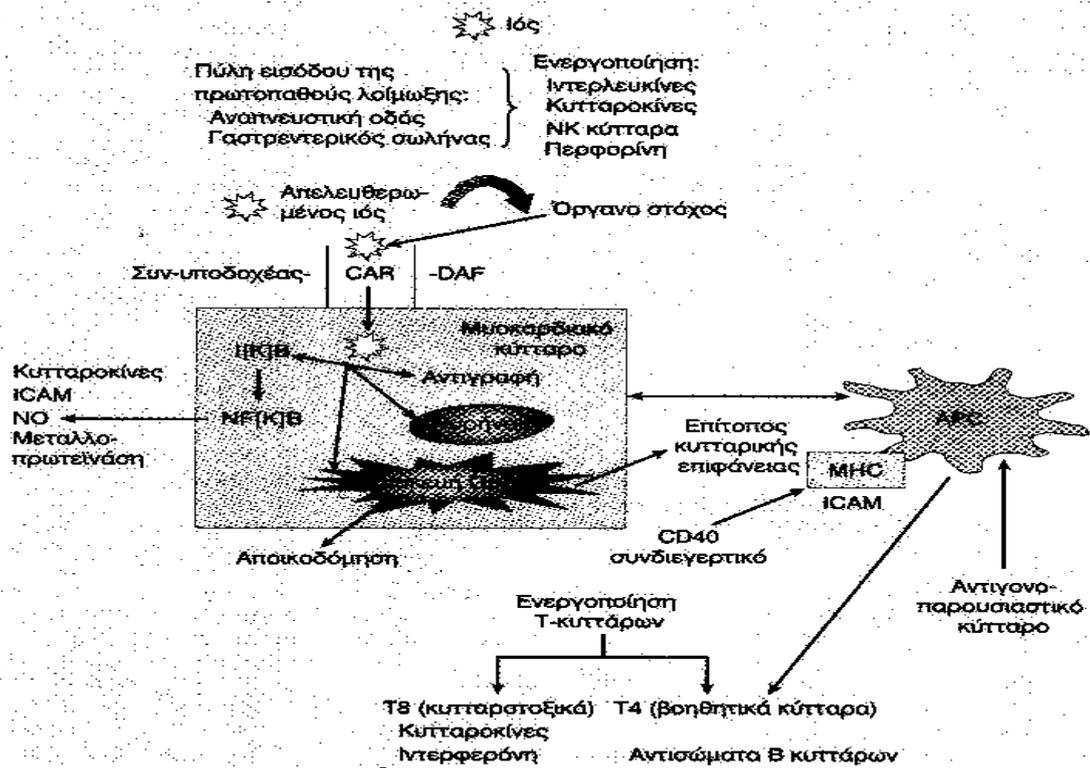
Όσον αφορά στην παθογένεια, έχει ενοχοποιηθεί αυτοανοσολογικός μηχανισμός σε μία αρχική ιογενή λοίμωξη, ενώ άλλοι υποστηρίζουν τοξική άμεση επίδραση του ιού επί των μυοκαρδιακών κυττάρων (39). Συνήθως προσβάλλεται το μυοκάρδιο και των δυο κοιλιών, αναφέρονται δε γενικά ως προδιάθεση παράγοντες η εγκυμοσύνη, ο αλκοολισμός, η κακή διατροφή, φάρμακα όπως η κορτιζόνη κ.ά. Γενικά, οι περισσότεροι ιοί εισέρχονται στο σώμα μέσω του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ή της γαστρεντερικής οδού. Η προδιάθεση των ανθρώπων στις ιογενείς λοιμώξεις αυξάνεται από την κακή θρέψη, την άσκηση, την ηλικία (νέοι και ηλικιωμένοι) καθώς και τη γενετική προδιάθεση. Ειδικότερα η ιογενής λοίμωξη της καρδιάς έχει μια σταθερή πορεία - παθοφυσιολογική εξέλιξη ακολουθώντας συγκεκριμένα παθοφυσιολογικά διαδοχικά στάδια (Εικόνα 5) τα οποία έχουν ως εξής (39-43):

0 – 3^η ημέρα: Ο παθογόνος ιός εισέρχεται δια της ανώτερης αναπνευστικής ή γαστρεντερικής οδού και πολλαπλασιάζεται, προκαλώντας τυπικά συμπτώματα μιας απλής λοίμωξης αναπνευστικού ή γαστρεντερικού συστήματος. Έπειτα ο ιός διαφεύγοντας της αρχικής ανοσολογικής απάντησης στο σημείο της πύλης εισόδου περνά στην κυκλοφορία του αίματος μεταφερόμενος σε άλλα όργανα. Η λοίμωξη των πνευμόνων ή του εντέρου ενεργοποιεί τη φλεγμονώδη απάντηση με έκλυση κυτταροκινών, οι οποίες μπορεί να ενεργοποιούν την καρδιακή ανοσολογική διαδικασία. Ο εισβάλων παθογόνος ιός πρέπει να διαθέτει ένα μηχανισμό μέσω του οποίου μπορεί να εισέλθει στο καρδιακό κύτταρο. Ο ιός Coxsackie και οι αδενοϊοί μοιράζονται έναν κοινό υποδοχέα τον Coxsackie αδενοϊός υποδοχέα, (CAR), ο οποίος λειτουργεί ως τμήμα πρόσδεσης για τον παθογόνο ιό (39-44). Διάφοροι συνυποδοχείς πρέπει να είναι παρόντες προκειμένου ο ιός να εισβάλει στο μυοκάρδιο. Εφόσον ο συνυποδοχέας έχει διευκολύνει την πρόσδεση του ιού με τον CAR, ο ιός μεταφέρεται εντός του μυοκαρδιακού κυττάρου. Όντας εντός

του κυττάρου, ο ιός μπορεί να επηρεάσει την κυτταρική λειτουργία και να παρουσιάσει αντιγόνα παρόμοια με τη μυοσίνη (επίτοποι) στην κυτταρική επιφάνεια.

3^η – 14^η ημέρα: Τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα που είναι παρόντα στο φυσιολογικό μυοκάρδιο είναι υπεύθυνα για την αρχική μη αντιγόνο-εξαρτώμενη απάντηση στην εισβολή του ιού. Αυτά τα κύτταρα απελευθερώνουν κυτταροκίνες, ιντερλευκίνες, περφορίνη, ρίζες οξυγόνου, πρωτεάσες, παράγοντα νέκρωσης των όγκων (Tumor Necrosis Factor) και ρυθμιστικούς αυξητικούς παράγοντες, όπως ο τροποποιητικός παράγοντας – βήτα (40-47). Τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα προσλαμβάνουν τμήματα των ιών για την περαιτέρω διαδικασία. Τα πεπτιδικά κλάσματα των ιών ή τα εκτεθειμένα μυοκαρδιακά μεμβρανικά αντιγόνα τροποποιούνται στη συσκευή Golgi και μεταφέρονται στην επιφάνεια του κυττάρου. Αυτοί οι επίτοποι με τη σειρά τους παρουσιάζονται στα T κύτταρα μαζί με αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC), με ICAM-1, καθώς και με σήματα συνενεργοποίησης που παρέχονται από διάφορα μόρια, περιλαμβανομένου του CD40 (ένα μέλος της υπερικογενείας TNF) (47-51).

Μετά την 14^η ημέρα: Η νόσος (μυοκαρδίτιδα) πιθανό να εξελιχθεί σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Η αιτιολογία της εξέλιξης αυτής αποτελούσε επί μακράν στοιχείο έρευνας οι οποίες κατέληξαν σε συμπεράσματα όπως ότι οφείλεται στην ανθεκτικότητα του ιού, την απόπτωση και τις αυτοάνοσες και δομικές επιδράσεις. Οι τελευταίες αποτελούν την συνεχιζόμενη ανοσολογική ενεργοποίηση και καταστροφή της μυοσίνης που μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και αγγειοσύσπασση. Ο τελικός μηχανισμός μυοκαρδιακής βλάβης είναι ο σπασμός των στεφανιαίων μικροαγγείων, που οδηγεί σε νέκρωση των μυοκυττάρων, ίνωση, ασβεστοποίηση και κατά συνέπεια καρδιακή διάταση (50-52).



Εικόνα 5. Ο ιός εισέρχεται στο σώμα μέσω του αναπνευστικού ή του γαστρεντερικού συστήματος ενεργοποιώντας μία συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Ο ιός εισέρχεται στα κύτταρα του μυοκαρδίου δια του CAR (υποδοχέα του ιού Coxsackie) με συνυποδοχείς περιλαμβανομένου του DAF (επιταχυντικός παράγοντας εκφυλισμού). Από τη στιγμή που ο ιός εισέλθει στο μυοκαρδιακό κύτταρο, αντιγράφεται και μεταφέρεται στον πυρήνα, όπου μεταβάλλει την κυτταρική δραστηριότητα και απελευθερώνεται στην κυτταρική επιφάνεια, από όπου ο ιός μπορεί να διαφύγει και να προσβάλλει άλλα κύτταρα. Δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν τα ξένα στοιχεία, περιλαμβανομένων και των ιών, προκαλώντας περαιτέρω ενίσχυση της ανοσολογικής απάντησης. Τα αντιγόνοπαρουσιαστικά κύτταρα εκφράζουν το MHC (μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας) και συνοδεύονται από συνυποδοχείς ICAM και CD40 μαζί με προσβεβλημένα μυοκαρδιακά κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα (επίτοποι) επί της επιφάνειάς τους. Μετά το APC (αντιγόνοπαρουσιαστικό κύτταρο) ενεργοποιεί κυτταροτοξικά κύτταρα ικανά να πέψουν την μυοκυτταρική μεμβράνη ή αντιγόνο - παραγωγά κύτταρα, τα οποία επηρεάζουν την κυτταρική λειτουργία ή ενισχύουν την βλάβη της μεμβράνης από τα κυτταροτοξικά κύτταρα.

NK: κύτταρα φονείς

NO: μονοξειδίο του αζώτου

NF [k] B: ενδοκυττάριος μεταγραφικός παράγοντας ο οποίος όταν ενεργοποιείται από κυτταροκίνες, ιούς, οξειδωτικά μέσα και την πρωτεϊνική κινάση, επάγει την παραγωγή κυτταροκινών, ενδοκυττάριων μορίων προσκόλλησης (ICAM) και μονοξειδίου του αζώτου, που εμπλέκονται στη διαδικασία της φλεγμονώδους απάντησης στην ιογενή μυοκαρδίτιδα

1.2.2 Κλινικές εκδηλώσεις

Η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας τίθεται από τις κλινικές εκδηλώσεις και τα παρακλινικά ευρήματα της μεγαλοκαρδίας και μυοκαρδιακής δυσπραγίας σε ασθενείς, οι οποίοι μέχρι πριν από λίγο καιρό (ημέρες, εβδομάδες, το πολύ μήνες) ήταν καλά. Η μυοκαρδίτιδα μπορεί να είναι ασυμπτωματική, δυνατόν όμως να εκδηλωθεί με σοβαρά συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ή ακόμη και με αιφνίδιο θάνατο. Συγκεκριμένα, οι κλινικές εκδηλώσεις κυμαίνονται από την ασυμπτωματική κατάσταση, με την παρουσία της μυοκαρδίτιδας να συμπεραίνεται μόνο από τις παροδικές ανωμαλίες του κύματος ST-T στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, μέχρι την κεραυνοβόλο κατάσταση με αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο (53-55). Σε ορισμένους ασθενείς η κλινική εικόνα της οξείας μυοκαρδίτιδας μιμείται το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, με θωρακικό άλγος, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές και αυξημένα επίπεδα μυοκαρδιακών ενζύμων στον ορό (56). Οι ασθενείς με μυοκαρδίτιδα και πνευμονική υπέρταση έχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Αν και η μυοκαρδίτιδα λόγω ιών συνηθέστερα είναι αυτοπεριοριζόμενη και χωρίς επακόλουθα συμβάματα, μπορεί να υποτροπιάσει σε σοβαρή προσβολή και είναι πιθανό η οξεία ιογενής μυοκαρδίτιδα να εξελιχθεί σε χρόνια μορφή και σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (57). Οι ασθενείς που πάσχουν από ιογενή μυοκαρδίτιδα συχνά αναφέρουν ιστορικό προηγούμενης εμπύρετης λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού ή σύνδρομο που μοιάζει με γριππώδη σύνδρομο και μπορεί να αποδεικνύεται κλινικά η ύπαρξη ιογενούς ρινοφαρυγγίτιδας ή αμυγδαλίτιδας. Η απομόνωση του ιού από τα κόπρανα καθώς και στις φαρυγγικές πλύσεις ή από άλλα υγρά του σώματος και οι αλλαγές σε συγκεκριμένους τίτλους αντισωμάτων μπορεί να βοηθήσουν

κλινικά (41,42). Λειτουργικά οι ασθενείς με μυοκαρδίτιδα μπορεί να αναπτύξουν μία περισσότερο σφαιρική αριστερή κοιλία, η οποία είναι λιγότερο αποτελεσματική στην μυοκαρδιακή συστολή, καθώς και κακή σύγκλιση των γλωχίνων της μιτροειδούς βαλβίδας, προκαλώντας επιπρόσθετο περιορισμό της μυοκαρδιακής λειτουργίας (58).

➤ Συμπτώματα

Τα συμπτώματα και τα σημεία της μυοκαρδίτιδας και η επακόλουθη καρδιακή δυσλειτουργία μπορεί να είναι διάφορα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κόπωση, δύσπνοια, θωρακικό άλγος (το οποίο μπορεί να είναι πλευριτικού χαρακτήρα λόγω συνυπάρχουσας περικαρδίτιδας) και αίσθημα παλμών (59). Από τη λήψη του ιστορικού πολλές φορές αναφέρονται στο πρόσφατο παρελθόν εύκολη κόπωση, μυαλγίες, αρθραλγίες, πυρετός και άλλα συμπτώματα γενικής λοιμώξεως από το ανώτερο αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα, τα οποία μπορεί να καλύπτουν και την κλινική εικόνα της μυοκαρδίτιδος. Τα συμπτώματα της ιογενούς συνδρομής οφείλονται στον ιό και στις πύλες εισόδου του (ανώτερο αναπνευστικό ή γαστρεντερικός σωλήνας). Μετά την ιογενή συνδρομή, η οποία μπορεί να είναι μη αναγνωρίσιμη από τον ασθενή, υπάρχει μία καθυστέρηση ημερών ως εβδομάδων πριν την εμφάνιση των καρδιακών συμπτωμάτων που περιλαμβάνουν τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες (που ενίοτε οδηγούν σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο) ή εμβολικά επεισόδια (59-61).

➤ Σημεία

Από την αντικειμενική εξέταση συνήθως παρατηρούνται φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ασθενή πρώτο καρδιακό τόνο λόγω μειωμένης μυοκαρδιακής σύσπασης, ενίοτε καλπαστικός ρυθμός από ύπαρξη 4^{ου} τόνου ή και 3^{ου} τόνου, φυσήματα ανεπάρκειας της μιτροειδούς ή της τριγλώχινας, (ήπιο συστολικό φύσημα στην κορυφή) και, σπανίως, περικαρδιακός ήχος τριβής, εάν η φλεγμονή αφορά και το περικάρδιο. Το ΗΚΓ συνήθως δείχνει μη ειδικές αλλοιώσεις του ST και T, σπανίως έπαρμα Q νεκρώσεως και συχνά αρρυθμίες υπερκοιλιακές ή κοιλιακές (62-65). Η μυοκαρδίτιδα αποτελεί συχνή αιτία

αιφνιδίου θανάτου στα άτομα ηλικίας <35 ετών και στους αθλητές ειδικότερα (66,67). Η φυσική εξέταση είναι συνήθως φυσιολογική, αν και στις πιο βαριές περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχουν ευρήματα που έχουν παραπάνω αναφερθεί ως σημεία που εμφανίζονται χωριστά δηλαδή εξασθενημένος πρώτος καρδιακός τόνος, παράλληλα με τρίτο καρδιακό τόνο και φύσημα μιτροειδικής παλινδρόμησης. Αν και η μυοκαρδίτιδα λόγω ιών συνηθέστερα είναι αυτοπεριοριζόμενη και χωρίς επακόλουθα συμβάματα, μπορεί να υποτροπιάσει με σοβαρή προσβολή και είναι πιθανό η οξεία ιογενής μυοκαρδίτιδα να εξελιχθεί σε χρόνια μορφή και σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Άλλες οντότητες με τις οποίες παρουσιάζεται ο ασθενής είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι αρρυθμίες που προαναφέραμε (οι οποίες ενίοτε οδηγούν σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο) και τα εμβολικά συμβάματα. Τα τελευταία δεν είναι σπάνια σε ασθενείς με οξεία φλεγμονώδη κατάσταση, εξαιτίας των προπηκτικών δράσεων των κυτταροκινών σε συνδυασμό με τη μειωμένη καρδιακή λειτουργία και τη στάση του αίματος.

Ορισμένοι συγγραφείς έχουν αναφέρει ασθενείς που παρουσιάζονται με εικόνα οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του τμήματος ST, αυξημένα επίπεδα CK και CK-MB και τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας (αλλά με φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηριογραφίες) λόγω μυοκαρδίτιδας, όπως αποδείχθηκε από τη βιοψία του μυοκαρδίου. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι στους περισσότερους ασθενείς οι διαταραχές της κινητικότητας αποκαθίστανται με το πέρασμα του χρόνου. Επιπροσθέτως, η μυοκαρδίτιδα μπορεί να προκαλέσει μονήρη ή πολλαπλά ανευρύσματα των κοιλιών. Οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται από φυσιολογική συνολική κοιλιακή λειτουργία, μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και βιοψίες αριστερής καρδιάς που παρουσιάζουν ιστολογικά χαρακτηριστικά μυοκαρδίτιδας. Μάλιστα, έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με μυοκαρδίτιδα αναπτύσσουν εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Δεν έχουν γίνει προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες αξιολόγησης της φυσικής ιστορίας και της αυτόματης ύφεσης αυτών των αρρυθμιών. Πρόσφατα, η εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή συσχετίστηκε με φλεγμονώδεις διηθήσεις στον κόλπο (68,69).

1.2.3 Εργαστηριακά ευρήματα

Στην ακτινογραφία θώρακος ο καρδιοθωρακικός δείκτης είναι συνήθως φυσιολογικός, ιδιαίτερα κατά τα αρχικά στάδια της νόσου πριν την ανάπτυξη μυοκαρδιοπάθειας. Η προοδευτική επιβάρυνση της αριστερής καρδιακής λειτουργίας μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την μεγαλοκαρδία όπου στην απλή ακτινογραφία θώρακος παρατηρείται αύξηση του μεγέθους της καρδιακής σκιάς. Η αύξηση των πιέσεων πλήρωσης, ανεξάρτητα με το μέγεθος της καρδιάς, μπορεί να οδηγήσουν σε ευρήματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Σημαντικός βαθμός πνευμονικής συμφορήσεως παρατηρείται επί κάμψεως της αριστερής κοιλίας. Η μεγαλοκαρδία που παρατηρείται στην ακτινογραφία θώρακος μπορεί να διερευνηθεί περαιτέρω διενεργώντας υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιάς στο οποίο η μεγαλοκαρδία αυτή αποδίδεται είτε σε διόγκωση των καρδιακών κοιλοτήτων είτε και/σε παρουσία συλλογής υγρού στην περικαρδιακή κοιλότητα. Επιπλέον γίνεται εκτίμηση του βαθμού ελαττώσεως της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, η οποία μπορεί να είναι σημαντική και σε ακραίες μορφές πολύ σοβαρή. Εξάλλου, με το υπερηχοκαρδιογράφημα παρακολουθείται καλύτερα η έκβαση της νόσου. Προοδευτική βελτίωση σημειώνεται επί ομαλής πορείας της νόσου όσον αφορά το μέγεθος των καρδιακών κοιλοτήτων και τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (70,71).

Η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία προσφέρεται για την εκτίμηση του μεγέθους και της λειτουργίας των καρδιακών κοιλοτήτων. Στις ραδιοϊσοτοπικές εξετάσεις συμπεριλαμβάνονται και τα αντισώματα γαλλίου-67, αντιμυοσίνης, πυροφωσφορικού τεχνητίου-99 τα οποία αποτελούν ένα χρήσιμο σύγχρονο και ακριβή τρόπο στην διαγνωστική μας φαρέτρα για τον εντοπισμό της φλεγμονής και της νέκρωσης του μυοκαρδίου. Η χρήση της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας είναι σημαντική στο πεδίο της αιτιολογικής διάγνωσης της μυοκαρδίτιδος, και συγκεκριμένα μπορεί να εξαχθούν στοιχεία για το είδος της βλάβης τον μυοκαρδίου, εάν δηλαδή είναι φλεγμονώδης, κοκκιωματώδης κ.ά. Συγκεκριμένα, η βιοψία του ενδομυοκαρδίου, αν γίνει νωρίς στην πορεία της νόσου, μπορεί να δείξει διήθηση από σφαιρικά κύτταρα και νέκρωση των γειτονικών μυϊκών κυττάρων (72,73).

Δεν υπάρχουν χαρακτηριστικά ευρήματα στις εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας που να επιβεβαιώνουν τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας. Παρόλα αυτά από τον συνήθη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο υπάρχουν στοιχεία ενδείξεις όπου και παρατηρείται λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, αύξηση της καθιζήσεως των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBCs) και αύξηση των ενζύμων της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK), γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) και πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης (SGOT). Η απομόνωση του ιού από τα κόπρανα, το επίχρισμα του φάρυγγα ή από άλλα υγρά του σώματος και οι αλλαγές σε συγκεκριμένους τίτλους αντισωμάτων μπορεί να βοηθήσουν κλινικά. Οι βιολογικοί δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης όπως η ειδική καρδιακή τροπονίνη I και τα μυοκαρδιακά ένζυμα αποτελούν σημαντικά διαγνωστικά όπλα. Συγκεκριμένα, τα μυοκαρδιακά ένζυμα συνήθως δεν αυξάνονται, εκτός αν ο ασθενής παρουσιάζει οξεία κλινική εικόνα και ραγδαία επιβάρυνση. Η αύξηση της ειδικής καρδιακής τροπονίνης I μπορεί να ανευρεθεί ως και στο ένα τρίτο των ασθενών. Άλλοι ανοσολογικοί δείκτες έχουν αξιολογηθεί προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας (75-76). Έχουν ανευρεθεί αντισώματα έναντι του σαρκειλήμματος, του μυολείμματος, της α-μυοσίνης και των μιτοχονδριακών και ενδοθηλιακών αντιγόνων. Ένας αριθμός κυτταροκινών έχει παρατηρηθεί από ορισμένους ερευνητές να αυξάνεται σε ασθενείς με προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια, περιλαμβανομένων της IL-6, του TNF και της IgG3 (45,76). Στην ιστολογική διάγνωση της μυοκαρδίτιδας έχουν προταθεί τα αντιγόνα τάξης I και II του συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) καθότι εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό και χρησιμοποιούνται από ερευνητές στην μυοκαρδίτιδα, διότι η εμφάνιση στις κυτταρικές μεμβράνες του MHC είναι πιο διάχυτη από τις φλεγμονώδεις ιστολογικές διηθήσεις. Άλλοι ιστολογικοί δείκτες ανοσολογικά ρυθμιζόμενης αύξησης του αριθμού των κυτταρικών υποδοχέων που βρίσκονται υπό μελέτη περιλαμβάνουν την έκφραση του αντιγόνου CD4, την αύξηση του αριθμού των κυτταρικών υποδοχέων, των κυττάρων NK, την αύξηση του αριθμού των κυτταρικών υποδοχέων για την περφορίνη και την απόπτωση. Τέλος, αντισώματα έχει παρατηρηθεί ότι παράγονται έναντι σημαντικών τμημάτων της μεμβράνης του μυοκαρδιακού κυττάρου (μυοσίνης, λαμίνινης, βήτα υποδοχέων) και των μιτοχονδρίων (δεϋδρογενάσης των κετοξέων με

διακλαδισμένες αλύσους και αδενικής τρανσουκλεοτιδάσης), συμμετέχοντας πιθανά και στην καρδιακή δυσλειτουργία (68,78, 74).

1.2.4 Κλινική παθολογοανατομική ταξινόμηση

Ερευνητές το 1992 πρότειναν ένα σύστημα ταξινόμησης για την πρωτοπαθή (μετα-ιογενής) μυοκαρδίτιδα (Πίνακας 1) που περιλάμβανε την κεραυνοβόλο, την οξεία, (υποξεία) χρόνια ενεργό και χρόνια εμμένουσα μυοκαρδίτιδα, κατά τρόπο ανάλογο με την αποδεκτή ταξινόμηση της ιογενούς ηπατίτιδας (48). Οι ασθενείς με δευτεροπαθή μυοκαρδίτιδα εξαιρέθηκαν από αυτή την παθολογοανατομική ταξινόμηση, περιλαμβανομένων εκείνων με περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια, μυοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με τον ιό της επίκτητης ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), σαρκοείδωση, συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο και ισχαιμία με φλεγμονή. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή μυοκαρδίτιδα διαχωρίστηκαν βάσει της έναρξης της ασθένειάς τους, της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας τη στιγμή της παρουσίασής τους, των ευρημάτων της βιοψίας του ενδομυοκαρδίου κατά την παρουσίαση και των κλινικών - ιστολογικών εκβάσεων (48,76).

➤ Κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα

Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν σαφή έναρξη της νόσου, συνήθως εντός ημερών μετά από μία σαφώς αναγνωριζόμενη ιογενή συνδρομή. Υπάρχει σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, συχνά με καρδιογενή καταπληξία έχοντας ανάγκη από παράγοντες που αυξάνουν την συστηματική πίεση ή από τεχνητή μηχανική υποστήριξη. Οι βιοψίες στην κεραυνοβόλο κατηγορία είναι αναμφίβολα θετικές με σημαντική φλεγμονώδη διήθηση και νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων. Η κλινική έκβαση είναι είτε πλήρης ανάκαμψη είτε θάνατος εντός περιόδου 2 εβδομάδων. Οι επιβιώσαντες παρουσιάζουν ιστολογική ύφεση της μυοκαρδίτιδας τους και η καρδιά τους, σε επόμενο έλεγχο, παρουσιάζεται με φυσιολογικό μέγεθος και λειτουργία (48,76).

➤ Υποξεία μυοκαρδίτιδα

Στους ασθενείς αυτούς η έναρξη είναι ασαφής χωρίς ευδιάκριτη αρχική ιογενή συνδρομή. Παρουσιάζονται με μετρίως κοιλιακή δυσλειτουργία και συνήθως ήπια καρδιακή διάταση. Οι βιοψίες δείχνουν ενεργό ή οριακή μυοκαρδίτιδα ενώ στοιχεία της φλεγμονής συχνά ανευρίσκονται με δυσκολία. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ατελή αποκατάσταση ενώ μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς αυτοί μπορεί να αναπτύξουν ανθεκτικότητα στον ιό (48,76) .

➤ Χρόνια ενεργός μυοκαρδίτιδα

Η έναρξη της κατάστασης αυτής είναι δυσδιάκριτη και παρόμοια της υποξίας μυοκαρδίτιδας. Οι βιοψίες κατά την παρουσίαση και τον επανέλεγχο δείχνουν ένα συνδυασμό ενεργού μυοκαρδίτιδας και ενεργού επούλωσης. Η πορεία της νόσου συνήθως διαρκεί 2 με 3 χρόνια, υπάρχει εμμένουσα φλεγμονή και ουλοποίηση, με τους ασθενείς να αναπτύσσουν τελικά μη διατατική περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια με στοιχεία δημιουργίας γιγαντοκυττάρων (48,76).

➤ Χρόνια εμμένουσα μυοκαρδίτιδα

Οι ασθενείς συνήθως υποβάλλονται σε βιοψία λόγω μη σχετικών με καρδιακή ανεπάρκεια συμπτωμάτων όπως το θωρακικό άλγος ή το αίσθημα παλμών. Δεν παρουσιάζουν διακριτή έναρξη της νόσου και συνήθως έχουν καρδιακή συμπτωματολογία πολλών μηνών ή ετών (48,76).

	Κεραυνοβόλος	Υποξεία	Χρόνια Ενεργός	Χρόνια Εμμένουσα
Έναρξη	Σαφής	Μη σαφής	Μη σαφής	Μη σαφής
Λειτουργία αριστερής κοιλίας	Σοβαρή δυσλειτουργία, μηχανική υποστήριξη	Μέτρια δυσλειτουργία	Μέτρια δυσλειτουργία	Καμία δυσλειτουργία
Βιοψία	Πολυεστιακή	Ενεργός Οριακή	ή Ενεργός Οριακή	ή Ενεργός Οριακή

Κλινική έκβαση	Ανάνηψη θάνατος	ή Ατελής πρόοδο διατακτική μυοκαρδ/θεια	με Περιοριστική σε μυοκαρδιο-πάθεια	Φυσιολογική λειτουργία της αριστερής κοιλίας
Ιστολογική έκβαση	Πλήρης ύφεση	Πλήρης ύφεση	Γιγαντοκυτταρική ίνωση	Εξελισσόμενη

Πίνακας 1. Ιστοπαθολογική ταξινόμηση της πρωτοπαθούς μυοκαρδίτιδας.

1.2.5 Θεραπεία

Η θεραπεία της μυοκαρδίτιδας αποτελεί ένα επίμαχο σημείο και δεν έχει καθοριστεί κάποιο ειδικό θεραπευτικό σχήμα. Γενικά, η θεραπεία κατευθύνεται προς τη βελτίωση της διατακτικής καρδιοπάθειας και των αρρυθμιών. Επιπροσθέτως, για την προοδευτική νόσο του συστήματος αγωγής και τον καρδιακό αποκλεισμό μπορεί να απαιτηθεί η εμφύτευση ενός βηματοδότη. Όλοι οι ασθενείς με μυοκαρδίτιδα θα πρέπει να περιορίζουν την φυσική τους δραστηριότητα ακολουθώντας κλινήρη μακρά ανάπαυση, άναλη δίαιτα, χορήγηση αγγειοδιασταλτικών, διουρητικών και δακτυλίτιδος επί καρδιακής ανεπάρκειας και αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Επί συμμετοχής του περικαρδίου στη φλεγμονή, τα αντιπηκτικά πρέπει να αποφεύγονται για το φόβο προκλήσεως αιμοπερικαρδίου. Επί εμφανίσεως κοιλιακών αρρυθμιών χρησιμοποιούνται με προσοχή αντιαρρυθμικά φάρμακα αντιμετωπίζοντας την αρρυθμία τους (αν ενδείκνυται), χορηγώντας συνηθέστερα αμιωδαρόνη. Ο αγγειόσπασμος θα πρέπει να αποφεύγεται συμπεριλαμβανομένου και της χρήσης της διγοξίνης. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, έχει χορηγηθεί με ικανοποιητικά αποτελέσματα αναστολέας των β-υποδοχέων. Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την άσκηση με την ανάπαυση όσον αφορά στην αντιμετώπιση των ασθενών με μυοκαρδίτιδα. Σε πειραματόζωα, η οξεία άσκηση σε έδαφος ενεργού ιογενούς λοίμωξης αυξάνει την αντιγραφή του ιού και μειώνει την επιβίωση. Επομένως, οι ασθενείς συμβουλεύονται να περιορίζουν μετρίως τις δραστηριότητές τους. Αν και οι δραστηριότητες της καθημερινότητας επιτρέπονται, οι ασθενείς δεν

θα πρέπει να κάνουν δραστηριότητες που απαιτείται ικανό φυσικό έργο. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή για καρδιακή ανεπάρκεια, όπως περιγράφηκε παραπάνω. Συγκεκριμένα, αυτή περιλαμβάνει διουρητικά για ελάττωση της συμπτωματικής περίσσειας του προφορτίου, θεραπεία μείωσης του μεταφορτίου (ιδιαίτερα με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης) και β-αναστολείς τόσο για την αντιμετώπιση της αρρυθμίας όσο και για προσδοκούμενη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας. Βάσει δεδομένων από μελέτες σε πειραματόζωα, έχει γίνει η υπόθεση ότι οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου έχουν ευεργετική δράση, μέσω αποφυγής της αγγειοσύσπασης ή αναστολής της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου, μείωσης της αντιγραφής του ιού, μείωσης της ενεργοποίησης των T κυττάρων και ελάττωσης της παραγωγής ιντερλευκινών. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες πάνω στις οποίες να βασιστούν συγκεκριμένες συστάσεις. Οι β-αναστολείς μπορούν να σταθεροποιήσουν τις μυοκαρδιακές μεμβράνες και να εμποδίσουν την αρρυθμία, να παρέχουν αντιοξειδωτική δράση ή να ενεργοποιήσουν ιντερλευκίνες. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης μπορούν να μειώσουν τις ανάγκες σε οξυγόνο, την πρωτεϊνοσύνθεση, την καρδιακή μάζα, την ίνωση, τη φλεγμονή και τη βλάβη από τις ελεύθερες ρίζες και, μέσω της βραδυκίνης, να προκαλέσουν διαστολή των στεφανιαίων αρτηριών. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία έχει προταθεί για τη θεραπεία της μυοκαρδίτιδας και της νεοεμφανιζόμενης μυοκαρδιοπάθειας, Η ανοσοσφαιρίνη μπορεί να παρέχει ένα αντίσωμα ενάντια στο συγκεκριμένο ιό που είναι υπεύθυνος για τη νόσο ή να προκαλέσει μία μη ειδική ανοσολογική απάντηση μέσω της ελάττωσης των κυτταροκινών. Νεότερες μελέτες απέδειξαν ότι η θεραπεία με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη δεν φαίνεται να είναι ευεργετική για ενήλικες ασθενείς με νεοεμφανιζόμενη μυοκαρδιοπάθεια και πιθανή μυοκαρδίτιδα (77-89).

1.3 ΛΟΙΜΩΔΗΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Πρόκειται για φλεγμονή του ενδοκαρδίου δηλαδή είναι η μικροβιακή λοίμωξη της ενδοθηλιακής επιφάνειας της καρδιάς ή γειτονικού ενδοθηλίου μεγάλης αρτηρίας από κάποιο μικροοργανισμό. Η χαρακτηριστική βλάβη, η εκβλά-

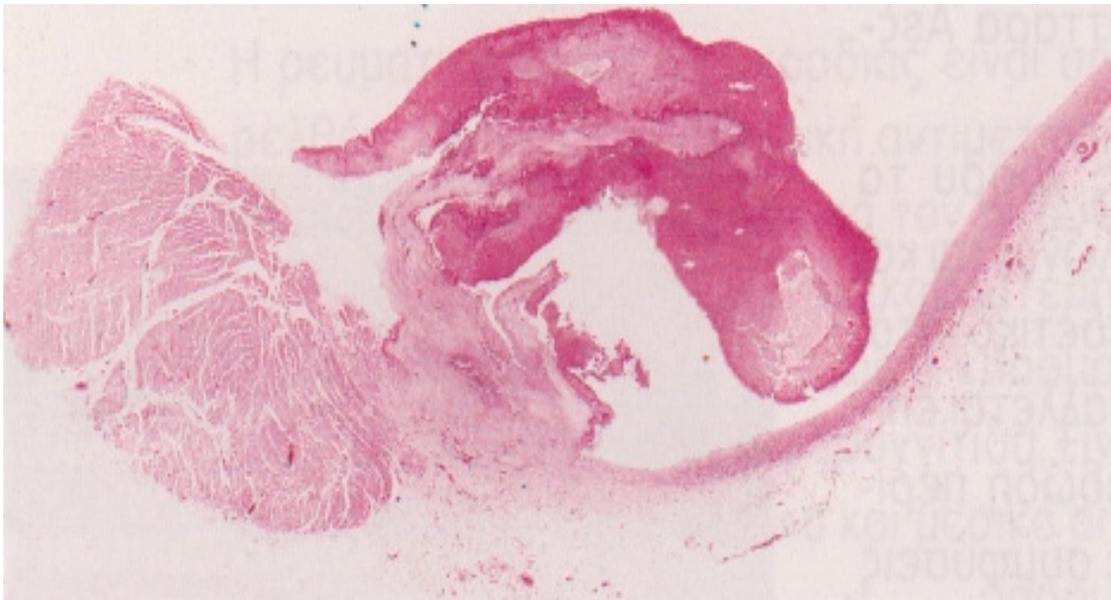
σταση, είναι μια άμορφη μάζα αιμοπεταλίων και ινώδους ποικίλου μεγέθους, εντός της οποίας εγκλωβίζονται άφθονες μικροσκοπικές αποικίες μικροοργανισμών και σχετικά λίγα φλεγμονώδη κύτταρα. Οι βαλβίδες της καρδιάς προσβάλλονται συχνότερα (είτε φυσικές είτε προσθετικές) ωστόσο, η λοίμωξη είναι δυνατό να εκδηλωθεί στη θέση ενός ελλείμματος του διαφράγματος από την πλευρά που δέχεται χαμηλές πιέσεις, στο τοιχωματικό ενδοκάρδιο εάν δημιουργηθεί βλάβη λόγω παρεκκλινόντων πιδάκων αίματος ή ξένων σωμάτων, ή μπορεί να εκδηλωθεί επάνω σε ενδοκαρδιακές συσκευές, στις τενόντιες χορδές ή στο τοιχωματικό ενδοκάρδιο. Η λοίμωξη των αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών, των αρτηριοαρτηριακών επικοινωνιών (ανοικτός αρτηριακός πόρος) ή της στένωσης του ισθμού της αορτής, αν και στην πραγματικότητα αποτελούν περιπτώσεις ενδαρτηρίτιδας, μοιάζουν κλινικά και παθολογοανατομικά με τη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η συχνότητα της ενδοκαρδίτιδας κυμαίνεται από 1,5 έως 6,2 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα κατ' έτος.

Γενικά, η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα διακρίνεται σε δυο κλινικές μορφές: την οξεία και την υποξεία. Η πρώτη οφείλεται σε πολύ τοξικά μικρόβια, εξελίσσεται μέσα σε λίγες μέρες ή εβδομάδες και προκαλεί σοβαρές επιπλοκές. Η υποξεία μορφή είναι συχνότερη, προκαλείται από λιγότερο τοξικά μικρόβια, εκδηλώνεται με ηπιότερη συμπτωματολογία και διαρκεί πολλές εβδομάδες ή μήνες. Ειδικότερα, στη διεθνή βιβλιογραφία παρουσιάζεται ότι η ταξινόμηση της ενδοκαρδίτιδας μπορεί να γίνει ανάλογα με τη χρονική εξέλιξη της νόσου, τη θέση της λοίμωξης, την αιτία της λοίμωξης ή κάποιο προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου, όπως η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών. Μολονότι τα κριτήρια για κάθε κατηγορία καθοδηγούν τη θεραπεία και την πρόγνωση, κανένα δεν επαρκεί μόνο του. Η διάκριση της ενδοκαρδίτιδας σε οξεία και υποξεία χρησιμοποιήθηκε στην αρχή για να περιγράψει τη νόσο και τον χρόνο που μεσολαβεί μέχρι το θάνατο. Σήμερα αναφέρεται στα χαρακτηριστικά και στην πρόοδο της λοίμωξης μέχρι τη διάγνωση. Η οξεία ενδοκαρδίτιδα είναι νόσος με εκτικό πυρετό, η οποία καταστρέφει ταχέως καρδιακές δομές, ενοφθαλμίζει αιματογενώς εξωκαρδιακές θέσεις και οδηγεί στον θάνατο εντός εβδομάδων εάν δεν χορηγηθεί θεραπεία. Η υποξεία ενδοκαρδίτιδα έχει βραδεία πορεία. Εάν προκαλέσει δομικές βλάβες στην καρδιά, αυτές

εμφανίζονται με βραδύ ρυθμό. Σπανίως προκαλεί μεταστατική λοίμωξη, εξελίσσεται βαθμιαία, εκτός εάν επιπλακεί από μείζον εμβολικό επεισόδιο ή ρήξη μυκωτικού ανευρύσματος (68,75).

Από ιστολογικής και παθολογοανατομικής πλευράς γενικότερα, η μόλυνση μπορεί να προσβάλει υγιείς βαλβίδες ή συχνότερα βαλβίδες που έχουν προηγουμένως νοσήσει από ρευματική νόσο ή παρουσιάζουν συγγενείς ανωμαλίες. Στις βαλβίδες γενικά, αναπτύσσονται εκβλαστήσεις - ακροχορδόνες - που είναι μεγαλύτερες από αυτές της ρευματικής νόσου, εύθρυπτες και προκαλούν εξελκώσεις ή και ρήξη των βαλβίδων ή των τενοντίων χορδών. Αποτελούνται από θρομβοκύτταρα και ινική και περιέχουν μάζες βακτηριδίων και φλεγμονώδη στοιχεία. Ειδικότερα, μετά τον τραυματισμό του ενδοθηλίου από οποιαδήποτε αιτία, συχνά ακολουθεί η λεγόμενη θρομβωτική μη βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα, που ξεκινάει με το μηχανισμό της εναπόθεσης και συγκόλλησης αιμοπεταλίων. Πολλοί πιστεύουν ότι η ενδοκαρδίτιδα αρχίζει από αυτό το θρόμβο όπου προσκολλώνται μικροοργανισμοί από το κυκλοφορούμενο αίμα, ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι είναι δυνατή και η άμεση εισβολή τον μικροβίου σ' ένα άθικτο ενδοθήλιο βαλβίδας. Στην περίπτωση των τοξικομανών από ναρκωτικά είναι δυνατή η ενδοφλέβια ένεση μικροβίων, τα οποία προσβάλλουν αλλοιωμένες φυσικές ή προσθετικές βαλβίδες της αορτής ή της μιτροειδούς, ενίοτε δε με την παρουσία και άλλου μικροϋλικού, το οποίο τραυματίζει πρώτα την τριγλώχινά, ώστε να δημιουργηθεί θρόμβος. Στη συνέχεια, μετά την εγκατάσταση των μικροβίων, αναπτύσσονται αποικίες, οι οποίες οδηγούν σε νέα θρόμβωση, μέσω της θρομβοπλαστικής που παράγεται από λευκοκύτταρα, όταν εκτίθενται σε ινική. Ακολουθεί νέο στρώμα από ινική γύρω από τα αναπτυσσόμενα μικρόβια, που προκαλούν περαιτέρω αύξηση των εκβλαστήσεων. Συνήθως προσβάλλονται επιφάνειες των βαλβίδων και του κοιλιακού τοιχώματος, στις οποίες προσκρούει η ροή τον αίματος. Το μέγεθος των εκβλαστήσεων κυμαίνεται από πολύ μικρό μέχρι μεγάλη πολυποδοειδή μάζα, γενικά δε είναι μεγαλύτερο στην οξεία παρά την υποξεία μορφή. Μία πολύ μεγάλη εκβλάστηση μπορεί να προκαλέσει και στένωση της βαλβίδας. Μπορεί να αποσπαστούν τμήματα από αυτές τις εκβλαστήσεις, τα οποία, καθώς είναι γεμάτα από μικρόβια, προκαλούν σηπτικές εμβολές στην περιφέρεια με πιο σημαντικές εκείνες του εγκεφάλου.

Μικροεμβολές συχνά γίνονται στα τοιχωματικά αγγεία των αρτηριών, όπου λεπταίνουν το τοίχωμα της αρτηρίας, οδηγούν σε διάταση και στο λεγόμενο μυκωτικό ανεύρυσμα, το οποίο μπορεί να ραγεί. Έτσι, εάν πρόκειται για σημαντικό όργανο, π.χ. τον εγκέφαλο, μπορεί να έχουμε συνδρομή (α) πίεσεως από τον όγκο του ανευρύσματος και (β) τοπικής αιμορραγίας. Ένα άλλο χαρακτηριστικό των εκβλαστήσεων είναι ότι περιέχουν λίγα λευκοκύτταρα, τα οποία εμποδίζονται από τα στρώματα της ινικής να φθάσουν στις αποικίες των μικροβίων. Έτσι, μία από τις σημαντικότερες επιπλοκές των εκβλαστήσεων είναι και η ανάπτυξη αποστήματος στην προσβληθείσα βαλβίδα. Συχνά το απόστημα βρίσκεται στο δακτύλιο της προσθετικής βαλβίδας, προσβάλλει το υποστήριγμά της και προκαλεί απόσπασή από τη θέση της. Τα αποστήματα συχνότερα αναπτύσσονται σε οξεία ενδοκαρδίτιδα προσθετικών βαλβίδων, μπορεί δε ακόμη να προκαλέσουν βλάβη στο σύστημα αγωγής και αρρυθμίες (68,75,76).



Εικόνα 6. Σηπτική ενδοκαρδίτιδα της τριγλώχινος σε χρήστη ναρκωτικών.
(Ιστολογική τομή)

1.3.1 Αίτια – προδιαθεσικοί παράγοντες

Πολλά είδη βακτηρίων και μυκήτων έχει αναφερθεί ότι προκαλούν σποραδικά επεισόδια ενδοκαρδίτιδας. Ωστόσο, η πλειονότητα των περιστατικών οφείλεται σε μικρό αριθμό βακτηριακών ειδών. Μεταξύ των βασικών κλινικών τύπων ενδοκαρδίτιδας (ενδοκαρδίτιδα φυσικής βαλβίδας, ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας μετά την εγχείρηση, ενδοκαρδίτιδα χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών) υπάρχει κάποια διαφορά ως προς τους υπαίτιους μικροοργανισμούς, εν μέρει λόγω των διαφορών στις πύλες εισόδου. Γενικότερα, κατά σειρά συχνότητας τα αίτια της ενδοκαρδίτιδας είναι: στρεπτόκοκκοι, σταφυλόκοκκοι, βακτηρίδια αρνητικά κατά Gram, μύκητες, διάφορα άλλα βακτηρίδια, διφθεροειδή, και σπανιότερα ρικέτσιες, χλαμύδια κ.ά. Από τους στρεπτόκοκκους συνηθέστερος είναι ο πρασινίζων της ομάδας A, που προκαλεί υποξεία ενδοκαρδίτιδα, και σπανιότερα οι στρεπτόκοκκοι της ομάδας D, όπως ο *bovis* και ο *faecalis* (εντερόκοκκος). Από τους σταφυλόκοκκους, ο επιδερμικός συχνά προσβάλλει τις προσθετικές βαλβίδες στο νοσοκομείο αμέσως μετά το χειρουργείο, και ο χρυσίζων είναι το συνηθέστερο αίτιο της ενδοκαρδίτιδας των τοξικομανών από ναρκωτικά. Από τους μύκητες συχνότεροι είναι οι *Candida* και *Aspergillus*, και από τα αρνητικά κατά Gram μικρόβια οι ψευδομονάδες, κλεμψιέλλες και σαλμονέλλες (Πίνακας 2). Ειδικότερα, η στοματική κοιλότητα, το δέρμα και η ανώτερη αναπνευστική οδός είναι οι αντίστοιχες κύριες πύλες εισόδου για τους πρασινίζοντες στρεπτόκοκκους, τους σταφυλόκοκκους και τους μικροοργανισμούς HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* και *Kingella*), που προκαλούν εξωνοσοκομειακή ενδοκαρδίτιδα των φυσικών βαλβίδων. Ο *Streptococcus bovis* προέρχεται από τη γαστρεντερική οδό, όπου έχει συσχετιστεί με πολύποδες και όγκους του παχέος εντέρου, ενώ οι εντερόκοκκοι εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος από την ουρογεννητική οδό (68,75,90-101).

Παράγοντες που προδιαθέτουν σε προσβολή του ενδοκαρδίου από τα παραπάνω λοιμογόνα αίτια είναι (Πίνακας 2): 1) ύπαρξη βλάβης του ενδοκαρδίου από ρευματική βαλβιδοπάθεια, 2) τοποθέτηση προσθετικών βαλβίδων και, γενικότερα, 3) χειρουργική κάκωση του ενδοκαρδίου, 4)

συγγενής καρδιοπάθεια. Συχνότερες χρόνιες βαλβιδοπάθειες, στις οποίες αναπτύσσεται λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, είναι πάθηση της αορτικής βαλβίδας, ανεπάρκεια της μιτροειδούς και σπανιότερα της τριγλώχινος, η οποία προσβάλλεται συνήθως σε εκείνους που παίρνουν ναρκωτικά. Οι προσθετικές βαλβίδες σήμερα αποτελούν τον πιο συχνό προδιαθεσικό παράγοντα για ανάπτυξη ενδοκαρδίτιδας, η οποία μπορεί να εμφανισθεί μετά την εγχείρηση, με πιο συχνή επίπτωση την 5η μετεγχειρητική εβδομάδα (νοσοκομειακή ενδοκαρδίτιδα) ή αργά μετά από μήνες ή έτη. Η ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας που εκδηλώνεται εντός 2 μηνών από τη χειρουργική επέμβαση κατά κανόνα είναι αποτέλεσμα εγχειρητικής μόλυνσης της πρόσθεσης ή μετεγχειρητικής επιπλοκής με μικροβιαίμια. Η νοσοκομειακή προέλευση αυτών των λοιμώξεων διαφαίνεται από την πρωταρχική μικροβιακή αιτία τους, όπως είναι: 1) οι σταφυλόκοκκοι αρνητικοί για κοαγκουλάση (πηκτινάση), 2) ο *Staphylococcus aureus*, 3) τα προαιρετικώς αναερόβια gram-αρνητικά βακτηριδία, 4) τα διφθεροειδή και 5) οι μύκητες. Οι πύλες εισόδου και οι μικροοργανισμοί που προκαλούν επεισόδια >12 μήνες μετά την εγχείρηση είναι όμοια με αυτά της εξωνοσοκομειακής ενδοκαρδίτιδας φυσικών βαλβίδων. Από επιδημιολογικά στοιχεία προκύπτει ότι η ενδοκαρδίτιδα προσθετικών βαλβίδων που οφείλεται σε αρνητικούς για πηκτινάση σταφυλόκοκκους και εμφανίζεται μεταξύ 2 και 12 μηνών μετά τη χειρουργική επέμβαση συχνά είναι νοσοκομειακής προέλευσης, αλλά με καθυστερημένη έναρξη. Τουλάχιστο το 85% των αρνητικών για πηκτινάση σταφυλόκοκκων που προκαλούν ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας εντός 12 μηνών από την εγχείρηση είναι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη. Το ποσοστό της αντίστασης στη μεθικιλίνη ελαττώνεται στο 25% για τους πηκτινάση-αρνητικούς σταφυλόκοκκους που προκαλούν ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας με εμφάνιση >1 έτος μετά την επέμβαση στη βαλβίδα. Γενικότερα, η ενδοκαρδίτιδα συνήθως αφορά κοιλότητες με υψηλό καθεστώς πίεσεως, δηλαδή τις αριστερές. Η πρόπτωση της μιτροειδούς επιπλέκεται εάν συνοδεύεται με ανεπάρκεια της βαλβίδας, ενώ σπάνια η ενδοκαρδίτιδα εμφανίζεται σε ασβεστωμένη στένωση της αορτής και αμιγή στένωση της μιτροειδούς. Από τις συγγενείς καρδιοπάθειες συνηθέστερα επιπλέκονται με ενδοκαρδίτιδα ο ανοικτός αρτηριακός πόρος, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η στένωση του ισθμού της αορτής, το σύνδρομο

Marfan όταν εμφανίζει βαλβιδοπάθειες και η δίπτυχη αορτική βαλβίδα. Η ενδονοσοκομειακή ενδοκαρδίτιδα των φυσικών βαλβίδων είναι κυρίως επακόλουθο μικροβιαμίας από ενδοαγγειακούς καθετήρες και σπανιότερα από λοιμώξεις εγχειρητικών τραυμάτων και ουρολοιμώξεις. Η ενδοκαρδίτιδα επιπλέκει το 6-25% των περιστατικών μικροβιαμίας από *Staphylococcus aureus* λόγω καθετήρα. Ο προσεκτικός έλεγχος με διοισοφάγεια ηχοκαρδιογραφία (TEE, transesophageal echocardiography) αποκαλύπτει τα υψηλότερα ποσοστά. Σε ένα καλό χειρουργείο η επιπλοκή αυτή της ενδοκαρδίτιδας πρέπει να είναι κάτω από το 3% των εγχειρήσεων. Οι προσθετικές βαλβίδες της αορτής προσβάλλονται πολύ συχνότερα από εκείνες της μιτροειδούς. Επιπροσθέτως θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ύπαρξη βλάβης τον ενδοκαρδίου δεν είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη ενδοκαρδίτιδας και υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις ασθενών χωρίς καρδιακή πάθηση, στις οποίες προκλήθηκε φλεγμονή του ενδοκαρδίου από πολύ τοξικό μικρόβιο. Η ενδοκαρδίτιδα που εμφανίζεται σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, ιδίως όταν η λοίμωξη αφορά την τριγλώχινη βαλβίδα, συνήθως οφείλεται σε στελέχη του *Staphylococcus aureus*, πολλά εκ των οποίων είναι ανθεκτικά στη μεθικιλίνη. Τα αίτια της λοίμωξης σε βαλβίδα της αριστερής πλευράς στους τοξικομανείς είναι ποικίλα και οι προσβληθείσες βαλβίδες συχνά έχουν υποστεί βλάβες από προηγούμενα επεισόδια ενδοκαρδίτιδας. Ένα μέρος των περιπτώσεων αυτών προκαλείται από την *Pseudomonas aeruginosa* και από είδη της *Candida*, ενώ σποραδικά περιστατικά οφείλονται σε ασυνήθεις μικροοργανισμούς όπως είδη *Bacillus*, *Lactobacillus* και *Corynebacterium*. Η πολυμικροβιακή ενδοκαρδίτιδα εμφανίζεται συχνότερα στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών απ' ό,τι στους ασθενείς που δεν κάνουν χρήση ναρκωτικών. Η παρουσία του HIV σ' αυτόν τον πληθυσμό δεν επηρεάζει σημαντικά τα αίτια της ενδοκαρδίτιδας (90-107).

Η μικροβιαμία προκαλείται από κάποια λοιμώδη αιτία στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς ή τούς πνεύμονες, στη χοληδόχο κύστη, το ουροποιητικό σύστημα κ.ά. Πιο επικίνδυνη είναι η ιατρογενής μικροβιαμία που προκαλείται από καθετηριασμό της καρδιάς, τοποθέτηση τεχνητού βηματοδότη, βιοψία μυοκαρδίου, καθετηριασμό ονροδόχου κύστεως, τοκετό κ.ά. Η ενδοκαρδίτιδα που έχει σχέση με ηλεκτρόδιο διαφλέβιου βηματοδότη

και/ή με εμφυτευμένο απινιδωτή συνήθως είναι ενδονοσοκομειακή λοίμωξη⁽¹⁰²⁾. Η πλειονότητα των περιπτώσεων εμφανίζεται εντός εβδομάδων από την εμφύτευση ή την αλλαγή γεννήτριας. Η ενδοκαρδίτιδα που μπορεί να προέλθει από τέτοια μικροβιαίμια είναι πολύ σοβαρότερη από την υποξεία μορφή που συμβαίνει μακριά από το νοσοκομείο. Συνηθέστερα η νοσοκομειακή ενδοκαρδίτιδα προκαλείται από τους σταφυλόκοκκους, επιδερμικό και χρυσίζοντα, τους πηκτινάση-αρνητικούς σταφυλόκοκκους, μύκητες, και μικρόβια αρνητικά κατά Gram ⁽¹⁰⁵⁾. Ποσοστό από 5 έως 15% των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα έχει αρνητικές καλλιέργειες αίματος. Στο 30-50% αυτών των περιπτώσεων οι καλλιέργειες είναι αρνητικές λόγω προηγούμενης χρήσης αντιβιοτικών. Το υπόλοιπο αυτών των ασθενών είναι προσβεβλημένο από προαιρετικώς αναερόβιους μικροοργανισμούς, όπως στρεπτόκοκκους που χρειάζονται πυριδοξάλη (σήμερα αποκαλούνται *Abiotrophia* spp., gram - αρνητικά κοκκοβακτηρίδια *HACEK*, *Bartonella henselae* ή *Bartonella quintani*). Μερικοί προαιρετικώς αναερόβιοι μικροοργανισμοί που προκαλούν ενδοκαρδίτιδα έχουν χαρακτηριστική γεωγραφική κατανομή (π.χ. *Coxiella burnetii* στην Ευρώπη, είδη *Brucella* στη Μέση Ανατολή. Το *Tropheryma whippelii* προκαλεί μια νωθρή και απύρετη μορφή ενδοκαρδίτιδας, με αρνητικές καλλιέργειες).

Προδ/σικές καταστάσεις ενδοκαρ/δας φυσικών βαλβίδων	Μικροβιολογία της Ενδοκαρδίτιδας		
	Φυσικών βαλβίδων	Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών	Προσθετικών βαλβίδων
Ρευματική νόσος της καρδιάς	Στρεπτόκοκκο	Στρεπτόκοκκοι	Στρεπτόκοκκοι
Συγγενής καρδιακή	Εντερόκοκκοι	Εντερόκοκκοι	Πνευμονιόκοκκοι

νόσος			
Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας	Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus	Εντερόκοκκοι
Εκφυλιστική νόσος της καρδιάς	Κοαγκουλάση αρνητικοί σταφυλόκοκκοι	Κοαγκουλάση αρνητικοί σταφυλόκοκκοι	Staphylococcus aureus
Παρεντερική χρήση ναρκωτικών	Gram (-) βακτηρίδια	Gram (-) βάκιλοι	Κοαγκουλάση αρνητικοί σταφυλόκοκκοι
	Μύκητες	Μύκητες (κυρίως είδη Candida)	Δύσκολα καλλιεργούμενοι Gram (-)κοκκοβάκιλοι (HACEK)
	Πολυμικροβιακή	Πολυμικροβιακή	Gram (-) βάκιλοι
	Αρνητική καλλιέργεια	Αρνητική καλλιέργεια	Μύκητες (είδη Candida)
			Πολυμικ/βιακή/διάφορα
			Διφθεροειδή
			Αρνητική καλλιέργεια

Πίνακας 2. Προδιαθεσικοί παράγοντες και μικροβιολογία της ενδοκαρδίτιδας

1.3.2 Παθοφυσιολογία

Οι μικροοργανισμοί που προκαλούν ενδοκαρδίτιδα συνήθως εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος από επιφάνειες των βλεννογόνων, από το δέρμα ή από διάφορες εστίες λοιμώξεων. Με την εξαίρεση των πολύ λοιμογόνων μικροβίων (π.χ., *Staphylococcus aureus*), τα οποία μπορούν να προσκολληθούν απευθείας σε υγιές ενδοθήλιο ή σε εκτεθειμένο υπενδοθηλιακό ιστό, οι

μικροοργανισμοί του αίματος προσκολλώνται σε θρόμβους. Εάν αντέξουν στη μικροβιοκτόνο δράση του ορού και στα μικροβιοκτόνα πεπτιδία που απελευθερώνουν τα αιμοπετάλια, οι μικροοργανισμοί πολλαπλασιάζονται και δημιουργούν προπηκτική κατάσταση με απελευθέρωση ιστικού παράγοντα από τα προσκολλώμενα μονοκύτταρα ή, στην περίπτωση του *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), από μονοκύτταρα και από το άθικτο ενδοθήλιο. Η εναπόθεση ινώδους, αποτέλεσμα της έναρξης του καταρράκτη της πήξης από τον ιστικό παράγοντα, συνδυάζεται με τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων, η οποία διεγείρεται από τον ιστικό παράγοντα και ανεξαρτήτως από τους πολλαπλασιαζόμενους μικροοργανισμούς, για να σχηματιστεί η μολυσμένη εκβλάστηση. Οι μικροοργανισμοί που συνήθως προκαλούν ενδοκαρδίτιδα φέρουν στην επιφάνειά τους ουσίες που διευκολύνουν την προσκόλληση σε τραυματισμένο ενδοθήλιο και πρωτεΐνες του ξενιστή ή, στην περίπτωση του *S. aureus*, σε άθικτο ενδοθήλιο ή σε θρόμβους. Οι πρωτεϊνικοί υποδοχείς φимπρονεκτίνης που υπάρχουν σε πολλά gram-θετικά μικρόβια, ο παράγων συγκόλλησης (μια επιφανειακή πρωτεΐνη που συνδέεται με ινωδογόνο και ινώδες) του *S. aureus* και οι δεξτράνες των στρεπτοκόκκων διευκολύνουν την προσκόλληση. Οι πρωτεΐνες που δεσμεύουν φимпρονεκτίνη είναι αναγκαίες για την εισβολή του *S. aureus* στο άθικτο ενδοθήλιο επομένως, αυτές οι επιφανειακές πρωτεΐνες είναι πιθανό να διευκολύνουν την προσβολή προηγουμένως φυσιολογικών βαλβίδων. Οι μικροοργανισμοί παγιδεύονται στο δίκτυο αιμοπεταλίων-ινώδους της αναπτυσσόμενης εκβλάστησης και, εν απουσία άμυνας από τον ξενιστή, πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν πυκνές μικροαποικίες. Οι μικροοργανισμοί που βρίσκονται στο βάθος της εκβλάστησης είναι μεταβολικώς αδρανείς (δεν αναπτύσσονται) και σχετικώς ανθεκτικοί στη δράση των αντιμικροβιακών παραγόντων. Αυτοί που βρίσκονται στην επιφάνεια πολλαπλασιάζονται και διασκορπίζονται συνεχώς στην κυκλοφορία του αίματος, απ' όπου μερικοί κατακρατούνται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και άλλοι επικάθονται πάλι στις εκβλαστήσεις και επιτείνουν την περαιτέρω αύξησή τους (68,75,76,108).

Οι παθοφυσιολογικές συνέπειες και οι κλινικές εκδηλώσεις της ενδοκαρδίτιδας-εκτός από τα εγγενή συμπτώματα της λοίμωξης, τα οποία πιθανότατα διαμεσολαβούνται από κυτοκίνες -αναφύονται από 1) τις τοπικές

καταστροφικές επιδράσεις της ενδοκαρδιακής λοίμωξης, 2) την εμβολή άσηπτων ή σηπτικών θραυσμάτων των εκβλαστήσεων σε απομακρυσμένες θέσεις, με αποτέλεσμα έμφρακτο ή λοίμωξη, 3) την αιματογενή διασπορά σε απομακρυσμένες θέσεις λόγω της συνεχούς βακτηραιμίας και 4) την αντισωματική απάντηση έναντι τον αιτιολογικού μικροοργανισμού με επακόλουθο τραυματισμό των ιστών που οφείλεται στην εναπόθεση προσχηματισμένων ανοσοσυμπλεγμάτων ή την αλληλεπίδραση μεταξύ αντισωμάτων-συμπληρώματος και των αντιγόνων που έχουν εναποτεθεί στους ιστούς (68,108).

Το φυσιολογικό ενδοθήλιο, εάν δεν υποστεί βλάβη, είναι ανθεκτικό στη λοίμωξη από τα περισσότερα μικρόβια και στον σχηματισμό θρόμβου. Η βλάβη του ενδοθηλίου (π.χ., στο σημείο πρόσκρουσης πιδάκων αίματος υψηλής ταχύτητας ή στην περιοχή χαμηλής πίεσης μιας καρδιακής δομικής βλάβης) προκαλεί ανωμαλίες στη ροή του αίματος και επιτρέπει είτε την άμεση προσβολή από λοιμογόνους μικροοργανισμούς είτε την ανάπτυξη στείρου θρόμβου από αιμοπετάλια και ινώδες-κατάσταση που ονομάζεται μη μικροβιακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα. Στη συνέχεια, ο θρόμβος αποτελεί σημείο προσκόλλησης μικροβίων, κατά τη διάρκεια παροδικής μικροβιαμίας. Οι καρδιακές βλάβες που συνήθως καταλήγουν σε μη μικροβιακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα είναι η παλινδρόμηση αίματος διά της μιτροειδούς ή της αορτικής βαλβίδας, η στένωση της αορτής, τα ελλείμματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και οι σύνθετες συγγενείς καρδιοπάθειες. Οι εν λόγω βλάβες είναι αποτελέσματα ρευματικού πυρετού (κυρίως στον τρίτο κόσμο, όπου η συχνότητα του ρευματικού πυρετού είναι υψηλή), πρόπτωσης της μιτροειδούς, εκφυλιστικής καρδιακής νόσου και συγγενών νόσων. Η μη μικροβιακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα αποτελεί επίσης συνέπεια της υπερπηκτικότητας. Το φαινόμενο αυτό δημιουργεί την αποκαλούμενη μαραντική ενδοκαρδίτιδα (εμφανιζόμενη σε ασθενείς με κακοήθη νόσο) και μικρές εκβλαστήσεις που επιπλέκουν τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο και το σύνδρομο των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (109-115).

Οι ενδοκαρδιακές συνέπειες της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας κυμαίνονται από ασήμαντες, χαρακτηριζόμενες από σηπτικές εκβλαστήσεις χωρίς συνοδό ιστική βλάβη, μέχρι καταστροφικές, όταν η λοίμωξη προκαλεί τοπική

καταστροφική ή επεκτείνεται πέρα από τις γλωχίνες της βαλβίδας. Η παραμόρφωση ή η διάτρηση των βαλβιδικών γλωχίνων, η ρήξη των τενόντιων χορδών και οι διατρήσεις ή η δημιουργία συριγγίων μεταξύ των μεγάλων αγγείων και των καρδιακών κοιλοτήτων ή μεταξύ των ίδιων των κοιλοτήτων ως συνέπεια της διείσδυσης της λοίμωξης, είναι δυνατό να οδηγήσουν σε προϊούσα συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η λοίμωξη, ιδιαίτερα της αορτικής βαλβίδας ή προσθετικών βαλβίδων, μπορεί να επεκταθεί στους παραβαλβιδικούς ιστούς και να προκαλέσει αποστήματα και επίμονο πυρετό που οφείλεται στην έλλειψη ανταπόκρισης της λοίμωξης στα αντιβιοτικά, διαταραχή του ερεθισματογωγού συστήματος με ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές αγωγής και κλινικά σχετιζόμενες αρρυθμίες ή πυώδη περικαρδίτιδα. Οι μεγάλες εκβλαστήσεις, κυρίως στη μιτροειδή βαλβίδα, μπορεί να προκαλέσουν λειτουργική στένωση και αιμοδυναμική επιδείνωση. Γενικά, οι ενδοκαρδιακές επιπλοκές που αφορούν την αορτική βαλβίδα εξελίσσονται ταχύτερα απ' ό,τι εκείνες της μιτροειδούς βαλβίδας. Ωστόσο, η εξέλιξη ποικίλλει ευρέως και δεν μπορεί να προβλεφθεί στις εξατομικευμένες περιπτώσεις (109-112, 116-118). Σε ποσοστό 11-43% των ασθενών είναι κλινικά εμφανής η εμβολή θραυσμάτων εκβλαστήσεων που προκαλεί συμπτώματα λόγω λοίμωξης ή εμφράκτου. Ωστόσο, παθολογοανατομικές ενδείξεις εμβολών στη νεκροτομική εξέταση ανευρίσκονται συχνότερα (45-65%). Πνευμονικές εμβολές, οι οποίες συχνά είναι σηπτικές, συμβαίνουν σε ποσοστό 66-75% των χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών (68,76).

1.3.3 Κλινικά χαρακτηριστικά

Το μεσοδιάστημα μεταξύ της πιθανολογούμενης αρχικής βακτηριαιμίας και της έναρξης των συμπτωμάτων της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας θεωρείται μικρότερο από 2 εβδομάδες σε ποσοστό μεγαλύτερο από 80% των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων (NVE). Το κλινικό σύνδρομο της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας είναι πολύμορφο, μπορεί να προσβάλει πολλά όργανα και δεν υπάρχουν σαφή όρια μεταξύ της οξείας και της υποξείας μορφής του. Η ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων (είτε εξωνοσοκομειακή είτε ενδονοσοκομειακή), η ενδοκαρδίτιδα προσθετικών βαλβίδων και η ενδοκαρ-

δίτιδα λόγω ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών έχουν πολλά κοινά κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά (Πίνακας 3). Μολονότι η αντιστοιχία δεν είναι απόλυτη, ο αιτιολογικός μικροοργανισμός είναι ο κύριος υπεύθυνος για τη χρονική διαδρομή της ενδοκαρδίτιδας. Οι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι, ο *S. aureus* και οι πνευμονιόκοκκοι κατά κανόνα σχετίζονται με οξεία πορεία, μολονότι ο *Staphylococcus aureus* μερικές φορές προκαλεί υποξεία νόσο. Η ενδοκαρδίτιδα που προκαλεί ο *Staphylococcus lugdunensis* (είδος αρνητικό για πηκτινάση) ή οι εντερόκοκκοι, μπορεί να εμφανιστεί υπό οξεία μορφή. Υποξεία ενδοκαρδίτιδα συνήθως προκαλούν οι πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι, οι εντερόκοκκοι, οι πηκτινάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι και η ομάδα HACEK. Η ενδοκαρδίτιδα που προκαλείται από είδη της *Bartonella* και από το αίτιο του πυρετού Q την *Coxiella burnetii*, είναι εξαιρετικά νωθρή (68,76).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ενδοκαρδίτιδας δεν είναι ειδικά. Ωστόσο, τα συμπτώματα αυτά σε εμπύρετο ασθενή με βαλβιδικές ανωμαλίες ή με τρόπο ζωής (χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών) που προδιαθέτει σε ενδοκαρδίτιδα υποδεικνύουν τη διάγνωση, όπως και η μικροβιαμία από μικροοργανισμούς που συχνά προκαλούν ενδοκαρδίτιδα, η εμφάνιση ανεξήγητων αρτηριακών εμβόλων και η προοδευτική ανεπάρκεια καρδιακών βαλβίδων. Συχνά από το ιστορικό προκύπτει ισχυρή ένδειξη ενδοκαρδίτιδας, όταν στο πρόσφατο παρελθόν αναφέρεται πιθανή θύρα εισόδου μικροβίων στο αίμα από κάποια επέμβαση ή λοίμωξη στο ρινοφάρυγγα, τα δόντια, το ουροποιητικό σύστημα κ.ά. Επίσης το ίδιο ισχύει, όταν διαπιστώνεται ότι ο ασθενής παίρνει ναρκωτικά ή χειρουργήθηκε πρόσφατα στο νοσοκομείο για, π.χ., τοποθέτηση προσθετικής βαλβίδας. Από το ιστορικό του ασθενούς το σύμπτωμα που δεσπόζει είναι ο πυρετός και παρατηρείται στο 90% των περιπτώσεων. Συνήθως συνδυάζεται με ρίγη, ιδρώτες, αδυναμία ή και λήθαργο, μπορεί να είναι χαμηλός ή υψηλός μέχρι 40°C, ή η πυρετική κίνηση να εναλλάσσεται με περιόδους απυρεξίας. Πολλές φορές στα συμπτώματα προστίθενται ανορεξία, απώλεια βάρους, πόνοι στην πλάτη ή την οσφύ, αρθραλγίες και μυαλγίες. Συγκεκριμένα, μυοσκελετικά συμπτώματα, που δε σχετίζονται με εστιακή λοίμωξη, εκδηλώνονται σχετικά συχνά σε ασθενείς με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα. Τα συμπτώματα αυτά περιλαμβάνουν αρθραλγίες και μυαλγίες, περιστασιακά

αληθή αρθρίτιδα με μη διαγνωστικά αλλά φλεγμονώδη στοιχεία στο αρθρικό υγρό και έκδηλη ραχιαλγία χωρίς ενδείξεις λοίμωξης του σπονδυλικού σώματος, του μεσοσπονδύλιου διαστήματος ή των ιερολαγόνιων αρθρώσεων. Σε ασθενείς με αρθρίτιδα ή ραχιαλγία, το ενδεχόμενο εστιακής λοίμωξης θα πρέπει να αποκλειστεί επειδή είναι δυνατό να απαιτηθεί επιπρόσθετη θεραπεία (68,75,76,119-129).

Κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας
Κλινικά ευρήματα
Πυρετός Ρίγη και ιδρώτες Ανορεξία, απώλεια βάρους, καταβολή Μυαλγίες, αρθραλγίες Ραχιαλγία Καρδιακό φύσημα Νέο/επιδεινωμένο φύσημα από παλινδρόμηση Νευρολογικές εκδηλώσεις Μεγαλοσπληνία Πληκτροδακτυλία Περιφερειακές εκδηλώσεις (οζίδια του Osler, υπονύχιες αιμορραγίες, βλάβες Janeway, κηλίδες Roth) Αρτηριακά έμβολα Πετέχειες
Εργαστηριακά ευρήματα
Αναιμία Λευκοκυττάρωση Μικροσκοπική αιματοουρία Αυξημένη ΤΚΕ

Ρευματοειδής παράγων Ανοσοσυμπλέγματα στην κυκλοφορία Μειωμένο συμπλήρωμα στον ορό
--

Πίνακας 3. Σύνοψη των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων στη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα.

Τα μυοσκελετικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της μη ειδικής φλεγμονώδους αρθρίτιδας και της ραχιαλγίας, συνήθως υποχωρούν αμέσως με τη θεραπεία αλλά πρέπει να διακριθούν από τα συμπτώματα της εστιακής μεταστατικής λοίμωξης. Ειδικότερα, στους ασθενείς με υποξεία μορφή της νόσου, ο πυρετός συνήθως είναι χαμηλός και σπανίως υπερβαίνει τους 39,4°C. Αντιθέτως, στην οξεία ενδοκαρδίτιδα καταγράφονται συχνά θερμοκρασίες μεταξύ 39,4 και 40°C. Είναι πιθανή η άμβλυση ή απουσία πυρετού σε ασθενείς ηλικιωμένους ή πολύ εξασθενημένους ή πάσχοντες από σοβαρή καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια. Εκτός από τα παραπάνω γενικά συμπτώματα και τις ειδικές πληροφορίες, στο ιστορικό του ασθενούς γενικότερα μπορεί να τονίζονται εκδηλώσεις ενδοκαρδιακής ή ενδαγγειακής βλάβης από κάποια ρήξη ή σηπτική εμβολή, δηλαδή να αναφέρονται συμπτώματα π.χ. αριστερής ή δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, στηθάγχης, εγκεφαλικού επεισοδίου, κοιλιακής ή περιφερικής εμβολής των άκρων. Οι εκδηλώσεις αυτές της συστηματικής βλάβης με συστηματικές εμβολές ανήκουν στα συχνότερα κλινικά επακόλουθα της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας και συμβαίνουν σε ποσοστό έως και 40% των ασθενών ενώ συχνά πρόκειται για υποκλινικά επεισόδια που διαπιστώνονται μόνο κατά τη νεκροτομή. Οι εμβολές συχνά προηγούνται της διάγνωσης. Αν και εμβολικά επεισόδια μπορεί να συμβαίνουν κατά τη διάρκεια ή και μετά την αντιμικροβιακή θεραπεία, η επίπτωση μειώνεται άμεσα κατά τη χορήγηση αποτελεσματικής αντιβιοτικής θεραπείας. Οι νεφρικές εμβολές μπορεί να είναι ασυμπτωματικές ή να προβάλλουν με πόνο στην οσφυϊκή χώρα. Εμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, κυρίως στην περιοχή άρδευσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, συμβαίνουν σε ποσοστό 15-20% των ασθενών με NVE και ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας (PVE). Η παρουσία εμβόλων στις

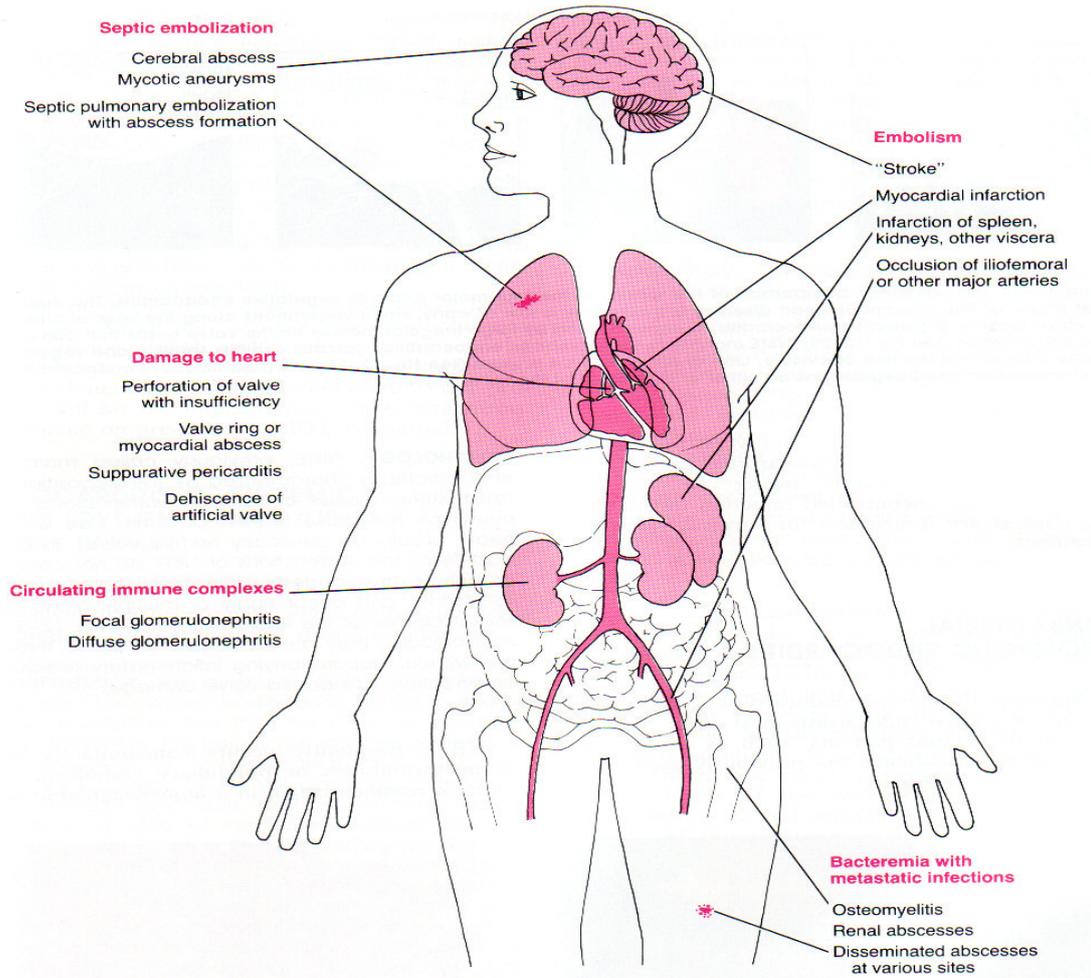
στεφανιαίες αρτηρίες αποτελεί συχνό εύρημα στη νεκροτομική εξέταση, αλλά τα έμβολα αυτά σπάνια προκαλούν διατοιχωματικό έμφραγμα (75, 119,123).

Όσον αφορά τις καρδιακές εκδηλώσεις μολονότι τα καρδιακά φυσήματα συνήθως είναι ενδεικτικά της προδιαθεσικής καρδιακής πάθησης παρά της ενδοκαρδίτιδας, η βλάβη βαλβίδας και η ρήξη τενόντιων χορδών μπορεί να δημιουργήσει νέα φυσήματα εκ παλινδρόμησης. Φυσήματα παρατηρούνται σε ποσοστό 80%-85% των ασθενών με NVE και αντικατοπτρίζουν την βλάβη που προδιαθέτει σε ενδοκαρδίτιδα. Φυσήματα συχνά δεν παρατηρούνται σε ασθενείς με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα της τριγλώχινας βαλβίδας. Παρομοίως σε οξεία NVE που προκαλείται από τον *Staphylococcus aureus*, φυσήματα ακούγονται μόνο σε ποσοστό 30-45% των ασθενών κατά την αρχική κλινική εξέταση αλλά τελικά ανιχνεύονται σε ποσοστό 75-85 %. Η εμφάνιση νέων ή η μεταβολή παλαιότερων φυσημάτων (μεταβολές που δε σχετίζονται με την καρδιακή συχνότητα ή την καρδιακή παροχή αλλά μάλλον φυσήματα παλινδρόμησης που υποδηλώνουν βαλβιδική δυσλειτουργία) είναι σχετικά ασυνήθεις σε υποξεία NVE. Στο 30-40% των ασθενών αναπτύσσεται συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία συνήθως είναι αποτέλεσμα της βαλβιδικής δυσλειτουργίας, αλλά ενίοτε οφείλεται σε μυοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με την ενδοκαρδίτιδα ή σε ενδοκαρδιακό συρίγγιο (68). Ο ρυθμός εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας με την πάροδο του χρόνου είναι ποικίλος και εξαρτάται από τη βαρύτητα της βαλβιδικής δυσλειτουργίας. Η ανεπάρκεια που οφείλεται σε δυσλειτουργία της αορτικής βαλβίδας εξελίσσεται ταχύτερα από αυτήν που οφείλεται σε δυσλειτουργία της μιτροειδούς. Η επέκταση της λοίμωξης εκτός των γλωχίνων της βαλβίδας, προς τον παρακείμενο ιστό του δακτυλίου ή του μυοκαρδίου, οδηγεί στον σχηματισμό περιβαλβιδικών αποστημάτων, τα οποία με τη σειρά τους μπορεί να δημιουργήσουν συρίγγια (από τη ρίζα της αορτής προς τα διαμερίσματα της καρδιάς ή μεταξύ των διαμερισμάτων της καρδιάς) με νέα φυσήματα. Τα αποστήματα μπορεί να διεισδύσουν από τον δακτύλιο της αορτικής βαλβίδας στο επικάρδιο και να προκαλέσουν περικαρδίτιδα. Η επέκταση της λοίμωξης στον πéric της βαλβίδας ιστό, είτε προς τα δεξιά είτε προς τον μη στεφανιαίο μηνοειδή κόλπο της αορτικής βαλβίδας, μπορεί να διακόψει το σύστημα αγωγής των ερεθισμάτων στο ανώτερο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, προκαλώντας ποικίλου βαθμού καρδιακό αποκλεισμό. Μολονότι

τα περιβαλβιδικά αποστήματα που προέρχονται από τη μιτροειδή βαλβίδα ενδέχεται να διακόψουν τις οδούς αγωγής πλησίον του κολποκοιλιακού κόμβου ή στο εγγύς δεμάτιο του His, τέτοιες διακοπές σπανίως συμβαίνουν. Ο σχηματισμός εμβόλων στη στεφανιαία αρτηρία μπορεί να καταλήξει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, αλλά τα διατοιχωματικά εμφράγματα από έμβολα είναι σπάνια (114-119).

Όσον αφορά τις εξωκαρδιακές εκδηλώσεις οι κλασικές περιφερικές εκδηλώσεις της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας απαντώνται λιγότερο συχνά σήμερα και απουσιάζουν σε περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας που περιορίζεται στη τριγλώχινα βαλβίδα. Οι κλασικές μη διαπυητικές περιφερειακές εκδηλώσεις της υποξείας ενδοκαρδίτιδας έχουν σχέση με τη διάρκεια της λοίμωξης και, εξαιτίας της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας, έχουν γίνει σπανιότερες. Αντιθέτως, οι σηπτικές εμβολές που υποδύονται μερικές από αυτές τις βλάβες (υπωνύχιες αιμορραγίες, οζίδια του Osler) είναι συνήθεις στους ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα από *Staphylococcus aureus*. Οι πετέχειες, η συχνότερη από τις εκδηλώσεις αυτές, παρατηρούνται στους επιπεφυκότες των βλεφάρων, στο βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας και της υπερώας και στα άκρα. Δεν αποτελούν ειδικές εκδηλώσεις της ενδοκαρδίτιδας ακόμα και εάν εμφανίζονται στους επιπεφυκότες. Οι σχισμοειδείς ή υπονύχιες αιμορραγίες είναι βαθυκόκκινες, γραμμοειδείς ή ενίοτε φλογοειδείς γραμμώσεις στην κοίτη των ονύχων των χεριών ή των ποδιών. Τα οζίδια του Osler είναι μικρά, επώδυνα υποδόρια οζίδια που αναπτύσσονται στις ράγες των δακτύλων ή ενίοτε κεντρικότερα στα δάκτυλα και επιμένουν για διάστημα ωρών ή αρκετών ημερών. Τα οζίδια αυτά επίσης δεν είναι παθογνωμονικά για λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα. Οι βλάβες Janeway είναι μικρές ερυθρηματώδεις ή αιμορραγικές κηλιδώδεις ανώδυνες βλάβες των παλαμών και των πελμάτων και οφείλονται σε σηπτικά εμβολικά επεισόδια. Οι κηλίδες Roth αποτελούν ωοειδείς αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς με ωχρο κέντρο και αποτελούν συνήθη ευρήματα σε ασθενείς με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα. Η αιματογενής διασπορά της λοίμωξης μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε όργανο, αλλά κλινικώς εμφανής συνήθως είναι στο δέρμα (όπως προαναφέρθηκε), στον σπλήνα, στους νεφρούς, στο σκελετικό σύστημα και στις μήνιγγες. Τα αρτηριακά έμβολα δίνουν κλινικά συμπτώματα στο 50% των περιπτώσεων. Οι εκβλαστήσεις που

υπερβαίνουν τα 10 mm σε διάμετρο (μετρούμενη στο ηχωκαρδιογράφημα) και αυτές που αναπτύσσονται επάνω στη μιτροειδή βαλβίδα έχουν περισσότερες πιθανότητες να προκαλέσουν εμβολές παρά οι εκτός μιτροειδούς εκβλαστήσεις. Τα εμβολικά επεισόδια - συχνά με έμφραγμα - που αφορούν τα άκρα, τον σπλήνα, τους νεφρούς, το έντερο ή τον εγκέφαλο, συχνά δημιουργούν συμπτώματα από την αρχή. Με τη χορήγηση αντιβιοτικών, η συχνότητα των εμβολικών επεισοδίων μειώνεται από 13 ανά 1000 ασθενείς/ημέρες κατά την πρώτη εβδομάδα σε 1,2 ανά 1000 ασθενείς/ημέρες μετά την τρίτη εβδομάδα. Οι εμβολές που συμβαίνουν προς το τέλος της θεραπείας ή αφού αυτή έχει ολοκληρωθεί δεν σημαίνουν οπωσδήποτε ότι η αντιμικροβιακή θεραπεία απέτυχε. Μέχρι και στο 40% των ασθενών παρατηρούνται νευρολογικά συμπτώματα, οφειλόμενα συχνά σε εμβολικά αγγειακά επεισόδια. Άλλες νευρολογικές επιπλοκές περιλαμβάνουν άσηπτη ή πυώδη μηνιγγίτιδα, ενδοκράνια αιμορραγία λόγω αιμορραγικών εμφράκτων ή διερρηγμένων μυκωτικών ανευρυσμάτων, επιληπτικές κρίσεις και εγκεφαλοπάθεια. Τα μυκωτικά ανευρύσματα είναι εστιακές διευρύνσεις αρτηριών σε σημεία που το αρτηριακό τοίχωμα έχει εξασθενήσει λόγω λοίμωξης στα αγγεία των αγγείων (*vasa vasorum*) ή λόγω προσκόλλησης σπηπτικού εμβόλου. Μικροαποστημάτια του εγκεφάλου και των μηνίγγων δημιουργούνται συνήθως σε ενδοκαρδίτιδα από *S. aureus*, αλλά τα αποστήματα που απαιτούν χειρουργική παροχέτευση είναι σπάνια. Η εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στη βασική μεμβράνη των νεφρικών σπειραμάτων προκαλεί διάχυτη υποσυμπληρωματιμική σπειραματονεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία, η οποία κατά κανόνα βελτιώνεται με την αποτελεσματική αντιμικροβιακή θεραπεία. Τα εμβολικά νεφρικά εμφράγματα προκαλούν λαγόνιο άλγος και αιματουρία, αλλά σπανίως νεφρική δυσλειτουργία (8,76,118-119). Πρόσφατα έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία περιστατικό λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας και σπονδυλοδισκίτιδας οφειλόμενη σε *Aerococcus urogenitalis* (130). Όλες οι επιπλοκές της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας συνοψίζονται στην εικόνα 7.



Εικόνα 7. Σχηματική αναπαράσταση των εν δυνάμει επιπλοκών της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας.

Επιπροσθέτως υπάρχουν οι κλινικές εκδηλώσεις των ειδικών προδιαθεσικών καταστάσεων. Στο 50% σχεδόν των πασχόντων από ενδοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών, η λοίμωξη περιορίζεται στην τριγλώχινη βαλβίδα. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν πυρετό, ασθενές ή κανένα φύσημα και (στο 75%ο των περιπτώσεων) εμφανή πνευμονικά ευρήματα, όπως βήχα, πλευριτικό θωρακικό άλγος, οζώδεις πνευμονικές διηθήσεις και ενίοτε πτυοπνευμοθώρακα ⁽¹³¹⁻¹³³⁾. Η λοίμωξη σε βαλβίδα της αριστερής πλευράς της καρδιάς εκδηλώνεται με τα τυπικά κλινικά συμπτώματα της ενδοκαρδίτιδας. Η ενδονοσοκομειακή ενδοκαρδίτιδα (π.χ. εκδήλωση μικροβιαμίας από ενδοαγγειακό καθετήρα), όταν δεν έχει σχέση με παραμένουσα ενδοκαρδιακή συσκευή, έχει τυπικές εκδηλώσεις. Η ενδοκαρδίτιδα που οφείλεται σε διαφλέβιο ηλεκτρόδιο βηματοδότη και/ή σε

εμφυτευμένο απινιδωτή συνήθως έπεται της αρχικής εμφύτευσης ή της αλλαγής γεννήτριας ή μπορεί να συνδέεται με εμφανή ή κρυφή μόλυνση της γεννήτριας και προκαλεί πυρετό, ήπιο φύσημα και πνευμονικά συμπτώματα όμοια με αυτά που παρουσιάζουν οι ναρκομανείς με ενδοκαρδίτιδα της τριγλώχινας. Ακόμη, η ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας εμφανίζεται με τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά. Οι περιπτώσεις που εκδηλώνονται εντός 60 ημερών από την εγχείρηση στη βαλβίδα (πρώιμη έναρξη) στερούνται περιφερειακών αγγειακών συμπτωμάτων και μπορεί να επισκιαστούν από καταστάσεις που συνδέονται με την πρόσφατη επέμβαση. Τόσο στις πρώιμες όσο και στις περισσότερο καθυστερημένες εκδηλώσεις η παραβαλβιδική λοίμωξη είναι συνήθης και συχνά οδηγεί σε μερική διάνοιξη της βαλβίδας, φυσήματα εκ παλινδρόμησης, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή διακοπή του συστήματος αγωγής (119,134,135).

Η διάγνωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας τίθεται με βεβαιότητα μόνο όταν εξεταστούν ιστοπαθολογικώς και μικροβιολογικώς οι εκβλαστήσεις που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικής επέμβασης ή νεκροψίας ή μέσα από αρτηρία (έμβολο). Εντούτοις, έχει αναπτυχθεί ένα πολύ ευαίσθητο και ειδικό διαγνωστικό σχήμα - γνωστό ως κριτήρια Duke - βασισμένο σε κλινικά, εργαστηριακά και ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα (Πίνακας 4). Η τεκμηρίωση δύο μείζονων ή ενός μείζονος και τριών ελασσόνων ή πέντε ελασσόνων κριτηρίων επιτρέπει την κλινική διάγνωση βέβαιης ενδοκαρδίτιδας. Η διάγνωση ενδοκαρδίτιδας απορρίπτεται όταν εξακριβώνεται άλλη διάγνωση, όταν τα συμπτώματα υποχωρούν και δεν επανέρχονται μετά από αντιβιοτική θεραπεία 4 ημερών ή όταν η χειρουργική επέμβαση ή η νεκροψία μετά από αντιβιοτική θεραπεία 4 ημερών δεν αποδώσει ιστολογικά στοιχεία ενδοκαρδίτιδας. Οι ασθένειες που δεν ταξινομούνται ως βέβαιη ενδοκαρδίτιδα ή απορρίπτονται θεωρούνται περιπτώσεις πιθανής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας όταν πληρούν είτε ένα μείζον και ένα έλασσον κριτήριο είτε τρία έλασσονα κριτήρια.

ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ**1. ΘΕΤΙΚΗ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ**

- Ανεύρεση τυπικού μικροοργανισμού για λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα από δυο διαφορετικές καλλιέργειες αίματος
 - Πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι, ομάδα HACEK ή *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus bovis*
 - Εξωνοσοκομειακός εντερόκοκκος εν απουσία πρωτογενούς εστίας
- Συνεχής θετική καλλιέργεια αίματος, με απομόνωση μικροοργανισμού συμβατού με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα από:
 - Καλλιέργειες δειγμάτων αίματος ληφθέντων με διαφορά > 12 ωρών ή και τις τρεις ή την πλειονότητα εκ των τεσσάρων ή περισσότερων καλλιεργειών αίματος ληφθέντων με διαφορά τουλάχιστον 1 ώρας

2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΟΥ

- Θετικό ηχωκαρδιογράφημα
 - Παλλόμενη ενδοκαρδιακή μάζα επί της βαλβίδας ή των υποστηρικτικών δομών ή στην πορεία παλινδρομώντων πινάκων ή επί εμφυτευμάτων υλικού, εν απουσία εναλλακτικής ανατομικής ερμηνείας
- Νέα βαλβιδική παλινδρόμηση αίματος (η αύξηση ή μεταβολή προϋπάρχοντος φυσήματος δεν επαρκεί)
- Μια μόνο θετική καλλιέργεια αίματος για *Coxiella burnetii* ή τίτλος αντισωμάτων IgG της φάσης 1 >1:800

ΕΛΛΑΣΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

1. Προδιάθεση:προδιαθετική κατάσταση της καρδιάς ή ενδοφλεβια χρήση ναρκωτικών
2. Πυρετός 38,0 °C
3. Αγγειακά φαινόμενα: μεγάλα αρτηριακά έμβολα, σηπτικά πνευμονικά εμφράγματα, μυκωτικό ανεύρυσμα, ενδοκράνια αιμορραγία, επιπεφυκοτικές αιμορραγίες, βλάβες Janeway.
4. Ανοσολογικά φαινόμενα:σπειραματονεφρίτιδα, οζίδια του Osler, κηλίδες του Roth, ρευματοειδής παράγων

5. Μικροβιολογικές ενδείξεις: θετική καλλιέργεια αίματος χωρίς να πληρούνται τα μείζονα κριτήρια όπως αναφέρεται παραπάνω (εξαιρείται η μια και μοναδική καλλιέργεια για πηκτινάση-θετικούς σταφυλόκοκκους και διφθεροειδή τα οποία επιμολύνουν συχνά τις καλλιέργειες και τα gram αρνητικά βακτηρίδια που προκαλούν σπάνια ενδοκαρδίτιδα) ή ορολογική ένδειξη ενεργού λοίμωξης με μικροοργανισμό συμβατό με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα.

Πίνακας 4. Το διαγνωστικό σχήμα γνωστό ως κριτήρια Duke για τη διάγνωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας.

Η απαίτηση να υπάρχουν κλινικά συμπτώματα ενδοκαρδίτιδας για να ταξινομηθεί η νόσος ως πιθανή λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα αυξάνει την ειδικότητα του σχήματος χωρίς να ελαττώνει σημαντικά την ευαισθησία του (68,75,76,109,119,123).

Τα διαγνωστικά κριτήρια αποδίδουν σημασία στο είδος του μικροοργανισμού που απομονώνεται με τις καλλιέργειες αίματος. Για να πληρούται ένα μείζον κριτήριο, η απομόνωση ενός μικροοργανισμού που προκαλεί τόσο ενδοκαρδίτιδα όσο και μικροβαιμία χωρίς ενδοκαρδίτιδα (π.χ., *S. aureus*, εντερόκοκκος) πρέπει να επιτευχθεί επανειλημμένα (δηλ., επίμονη μικροβαιμία) και εν απουσία πρωτογενούς εστίας λοίμωξης. Οι μικροοργανισμοί που σπανίως προκαλούν ενδοκαρδίτιδα αλλά συνήθως επιμολύνουν τις καλλιέργειες αίματος (π.χ., διφθεροειδή, πηκτινάση-αρνητικά είδη) πρέπει να απομονωθούν επανειλημμένα, προκειμένου η απομόνωσή τους να αποτελέσει μείζον κριτήριο. Η σημασία της μικροβαιμίας και των ηχωκαρδιογραφικών ευρημάτων για τη διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας τονίζεται καταλλήλως στα κριτήρια Duke. Η γνωστή συνεχής και χαμηλού βαθμού μικροβαιμία (100 μικροοργανισμοί/mL) των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα συμφωνεί με τις επανειλημμένες και σε διάφορες χρονικές περιόδους θετικές καλλιέργειες του αίματος.

1.3.4 Εργαστηριακή διάγνωση

Οι εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να συλλέγονται με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτρέπουν την αξιολόγηση της παρουσίας ή της απουσίας των καταρτισμένων κριτηρίων του Dukes. Οι αιματολογικές παράμετροι συνήθως δείχνουν 1) αναιμία (70-90%), η οποία στην οξεία ενδοκαρδίτιδα μπορεί να είναι αιμολυτική, ορθόχρωμη ορθοκυτταρική, με χαμηλά επίπεδα σιδήρου στον ορό και χαμηλή σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού 2) παρατηρείται λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, ιδίως στην οξεία μορφή, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται λευκοπενία και σπάνια θρομβοκυτταροπενία, 3) αύξηση καθιζήσεως των ερυθρών αιμοσφαιρίων πάνω από 50 mm την ώρα (ΤΚΕ) σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με εξαίρεση αυτούς που πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, 4) θετική δοκιμασία για ρευματοειδή παράγοντα στο ήμισυ των περιπτώσεων, 5) αύξηση των γ-σφαιρινών σε ποσοστό 20-30% των ασθενών, και 6) ενίοτε υπάρχει ψευδώς θετική ορολογική αντίδραση για συφιλίδα, 7) διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος με ποσοτική ανίχνευση κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων, κρυσφαιρίνες, C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (136-140).

Το πιο σημαντικό στοιχείο στην αντιμετώπιση της ενδοκαρδίτιδας είναι η απομόνωση του υπεύθυνου μικροβίου για τη λοίμωξη μέσω των αιμοκαλλιέργειών. Η απομόνωση του αιτιολογικού μικροοργανισμού από καλλιέργειες αίματος είναι πρωταρχικής σημασίας όχι μόνο για τη διάγνωση αλλά και για τον καθορισμό της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά και για τον σχεδιασμό της θεραπείας. Όταν δεν έχει προηγηθεί αντιβιοτική αγωγή πρέπει να ληφθούν τρία συνολικώς δείγματα το 24ωρο για καλλιέργεια, από διάφορα σημεία φλεβοκέντησης, με διαφορά τουλάχιστο 1 ώρας μεταξύ του πρώτου και του τελευταίου. Οι αιμοκαλλιέργειες αυτές είναι ικανές να ανιχνεύσουν το παθογόνο μικρόβιο σε ένα ποσοστό >90%. Εάν οι καλλιέργειες παραμείνουν αρνητικές μετά από 48-72 ώρες, συνιστάται η λήψη άλλων τριών εφόσον υπάρχει ακόμα η υποψία ενδοκαρδίτιδας. Σε κάθε αιμοκαλλιέργεια λαμβάνονται 10-20 ml αίματος από διαφορετικές θέσεις. Συνήθως η μικροβιαμία είναι συνεχής. Κατά τον δεύτερο κύκλο φλεβοκέντησεων θα πρέπει

να συμπεριληφθεί μία με λύση και φυγοκέντρωση του δείγματος, και να ζητηθεί από το εργαστήριο να ψάξει για προαιρετικώς αναερόβιους μικροοργανισμούς, παρατείνοντας τον χρόνο της επώασης και εκτελώντας ειδικές ανακαλλιέργειες. Στους αιμοδυναμικώς σταθεροποιημένους ασθενείς με υποξεία ενδοκαρδίτιδα δεν πρέπει να χορηγείται αρχικώς εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία, ιδίως όταν αυτοί έχουν λάβει αντιβιοτικά τις τελευταίες 2 εβδομάδες έτσι, εάν παραστεί ανάγκη, είναι δυνατό να ληφθούν δείγματα για επιπλέον καλλιέργειες αίματος χωρίς τις συσκοτιστικές επιδράσεις της εμπειρικής θεραπείας. Όταν οι καλλιέργειες παραμένουν αρνητικές για δυο ημέρες στην οξεία ενδοκαρδίτιδα ή σε ασθενείς με επιδεινούμενη αιμοδυναμική κατάσταση που ενδέχεται να χρειαστούν επείγουσα χειρουργική επέμβαση είναι επικίνδυνο να περιμένει κανείς τα αποτελέσματα των αιμοκαλλιιεργειών, και γι' αυτό, μετά από λήψη τριών αιμοκαλλιιεργειών, αρχίζει η εμπειρική θεραπεία. Ακόμα και όταν η νόσος εμφανίζει την τυπική εικόνα της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας η οριστική διάγνωση απαιτεί θετικές αιμοκαλλιέργειες ή θετικές καλλιέργειες (ή ιστολογική εξέταση ή ανάκτηση του DNA ενός μικροοργανισμού με PCR) από μια εκβλάστηση ή ένα έμβολο. Υπάρχουν πολλές καταστάσεις με αρνητικές καλλιέργειες που υποδύονται τη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα: μύζωμα του κόλπου, οξύς ρευματικός πυρετός, μαραντική ενδοκαρδίτιδα, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, σύνδρομο καρκινοειδούς, καρκίνωμα από νεφρικά κύτταρα με αυξημένη καρδιακή παροχή και θρομβοκυτοπενική πορφύρα (120,123,136,137).

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο μπορεί να φανεί διάταση της ανιούσας αορτής από μυκωτικό ανεύρυσμα, απόσπαση προσθετικής βαλβίδας από τη θέση της κατά την ακτινοσκόπηση, προοδευτική αύξηση του μεγέθους των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων σε διάτρηση ή καταστροφή βαλβίδας, εικόνα πολλαπλών μικρών πνευμονικών διηθήσεων από σηπτικές εμβολές σε ασθενείς που παίρνουν ναρκωτικά και αναπτύσσουν ενδοκαρδίτιδα δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων (123,131,132). Το ΗΚΓ είναι χρήσιμο για την παρακολούθηση της πορείας τον ασθενούς. Σε εμφάνιση επιπλοκών μπορεί να παρουσιάσει αρρυθμίες, εικόνα υπερτροφίας κοιλίας ή διάτασης κόλπου, επιμήκυνση τον P-R και αποκλεισμό σκέλους τον δεματίου τον His, ακόμη και έμφραγμα του μυοκαρδίου (68,131).

Με ορολογικές εξετάσεις είναι δυνατό να επιτευχθεί η αναγνώριση μερικών μικροοργανισμών που προκαλούν ενδοκαρδίτιδα αλλά απομονώνονται δύσκολα με καλλιέργειες αίματος: *Brucella*, *Bartonella*, *Legionella* και *Coxiella burnetii*. Τα παθογόνα είναι επίσης δυνατό να ταυτοποιηθούν στις εκβλαστήσεις με καλλιέργεια, με μικροσκοπική εξέταση κατόπιν ειδικών χρώσεων (π.χ. με χρώση υπεριωδικού οξέος-Schiff για το *Treponema whipplei*) και με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, κατά την οποία λαμβάνεται χαρακτηριστικό μικροβιακό DNA ή 16S r-RNA (127, 142,143).

Η γενική εξέταση ούρων συνήθως είναι παθολογική ακόμα και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Παρατηρείται στο 50% των ασθενών πρωτεϊνουρία και μικροσκοπική αιματοουρία.

Η απεικόνιση της καρδιάς με ηχοκαρδιογραφία επιτρέπει την ανατομική επιβεβαίωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, τον προσδιορισμό του μεγέθους των εκβλαστήσεων, την ανακάλυψη ενδοκαρδιακών επιπλοκών και την εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας. Υψηλή ευαισθησία παρουσιάζει η δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία με έγχρωμο Doppler, κυρίως όταν συνδυάζονται το πολυεπίπεδο διοισοφάγειο (TEE, transesophageal echocardiography) και το διαθωρακικό (TTE) υπερηχοκαρδιογράφημα. Η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία (TTE, transthoracic echocardiography) είναι εξαιρετικά ειδική και καθόλου επεμβατική. Ωστόσο, δεν μπορεί να απεικονίσει εκβλαστήσεις διαμέτρου <2 mm και στο 20% των ασθενών είναι τεχνικά ανεπαρκής λόγω εμφυσήματος ή σωματοδομής. Επομένως, η TTE ανακαλύπτει εκβλαστήσεις μόνο στο 65% των ασθενών με κλινικώς βέβαιη ενδοκαρδίτιδα (δηλ., διαθέτει ευαισθησία 65%). Επιπλέον, η TTE δεν είναι αρκετή για την αξιολόγηση προσθετικών βαλβίδων ή για την ανακάλυψη ενδοκαρδιακών επιπλοκών. Επομένως στους ασθενείς που λόγω σωματοδομής είναι δυσχερής η εξέτασή τους με TTE και σε όσους είναι πιθανό να πάσχουν από ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας ή να κινδυνεύουν πολύ από ενδοκαρδιακές επιπλοκές, η TEE είναι η απεικονιστική μέθοδος εκλογής. Όταν η πιθανότητα ενδοκαρδίτιδας πριν από την εξέταση κυμαίνεται μεταξύ 5% και 50%, η αρχική αξιολόγηση με TEE-αντί να προηγηθεί η TTE και, εάν αποβεί αρνητική, να ακολουθήσει η TEE-είναι περισσότερο οικονομική λύση. Η TEE είναι ασφαλής και πολύ πιο ευαίσθητη

από την ΤΤΕ. Ανακαλύπτει εκβλαστήσεις σε >90% των ασθενών με βέβαιη ενδοκαρδίτιδα ωστόσο, έχουν σημειωθεί ψευδώς αρνητικές εξετάσεις στο 6-18% των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα. Η ΤΤΕ είναι η καλύτερη μέθοδος για τη διάγνωση ενδοκαρδίτιδας προσθετικών βαλβίδων ή για την ανακάλυψη μυοκαρδιακού αποστήματος, διάτρησης βαλβίδας ή ενδοκαρδιακού συριγγίου (121,144-147).

Συμπερασματικά, οι ειδικοί προτείνουν ηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση για όλους τους ασθενείς με κλινική διάγνωση ενδοκαρδίτιδας. Εντούτοις, η εξέταση δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τον ανιχνευτικό έλεγχο (screening) ασθενών με θετικές καλλιέργειες αίματος που ερμηνεύονται διαφορετικά ή με ανεξήγητο πυρετό. Σε ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα ενδοκαρδίτιδας πριν από την εξέταση (<5%), το αρνητικό αποτέλεσμα της ΤΤΕ υψηλής ποιότητας είναι αρκετό για να αποκλείσει την ενδοκαρδίτιδα.

Ο καθετηριασμός της καρδιάς και η αγγειοκαρδιογραφία συνιστάται να γίνεται με το σκεπτικό για χειρουργική θεραπεία της πάθησης. Έτσι γίνεται εκτίμηση της υποκείμενης βαλβιδοπάθειας ή συγγενούς καρδιοπάθειας, αποκαλύπτεται τυχόν μυκωτικό ανεύρυσμα της αορτής και εκτιμάται καλύτερα η λειτουργική κατάσταση της αριστερής κοιλίας, και η πιθανή συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσος. Άλλες παρακλινικές εξετάσεις αποτελούν η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό και υπολογιστική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα. Με την πρώτη τεχνική γίνεται προσπάθεια ανίχνευσης της παραβαλβιδικής επέκτασης της λοίμωξης, ανευρυσμάτων της αορτικής ρίζας και συριγγίων. Η δεύτερη τεχνική βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο . Ανιχνεύονται εκβλαστήσεις και ενδοκαρδιακά αποστήματα χρησιμοποιώντας κιτρικό γάλλιο-67, κοκκιόκυτταρα σημασμένα με ίνδο-111 και αιμοπετάλια σημασμένα με ίνδο-111 (136,137,148).

1.3.5 Θεραπεία

Προκειμένου να αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα θα πρέπει να επιτευχθούν δυο βασικοί στόχοι: 1) να εκριζωθεί ο λοιμογόνος μικροοργανισμός της εκβλάστησης (αποτυχία εκρίζωσης οδηγεί σε υποτροπή) και 2) να αντιμετωπισθούν οι διεισδυτικές, καταστροφικές ενδοκαρδιακές και

εστιακές εξωκαρδιακές επιπλοκές της λοίμωξης με στόχο την ελαχιστοποίηση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Τα αποτελέσματα είναι ευνοϊκά όσο νεότερος είναι ο ασθενής, πρωιμότερη η διάγνωση και έναρξη θεραπείας, και όταν πρόκειται για στρεπτόκοκκο ευαίσθητο σε πενικιλίνη. Γενικά, η ενδοκαρδίτιδα, σε ασθενείς που παίρνουν ναρκωτικά, απαντά καλά στη θεραπεία (126,132,133,136). Αντιθέτως, πολύ δύσκολα θεραπεύονται με φάρμακα οι ασθενείς στους οποίους 1) οι αιμοκαλλιέργειες είναι αρνητικές, 2) τα αίτια είναι μικρόβια αρνητικά κατά Gram ή μύκητες, 3) η ενδοκαρδίτιδα αφορά προσθετική βαλβίδα, και 4) υπάρχει απόστημα στο δακτύλιο της βαλβίδας ή το μυοκάρδιο. Η θεραπεία αποβλέπει στην καταστροφή όλων των μικροβίων μέσα στις εκβλαστήσεις και στην αντιμετώπιση των επιπλοκών. Αυτή εξαρτάται από το ποιο είναι το υπεύθυνο μικρόβιο που προκαλεί τη λοίμωξη, την ανοσολογική κατάσταση του αρρώστου και την ύπαρξη επιπλοκών. Η εμπειρία υποδηλώνει ότι η βέλτιστη θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά ή συνδυασμούς αντιβιοτικών. Τα αντιβιοτικά φτάνουν στις κεντρικές περιοχές των εκβλαστήσεων που δεν έχουν αγγεία με παθητική διάχυση. Προκειμένου λοιπόν να επιτευχθούν αποτελεσματικές συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών στις εκβλαστήσεις θα πρέπει να δημιουργούνται υψηλές συγκεντρώσεις αντιβιοτικών στον ορό. Η θεραπεία θα πρέπει επίσης να συνεχιστεί για παρατεταμένη περίοδο προκειμένου να επιτευχθεί η και να διασφαλιστεί η εκρίζωση των μεταβολικά αδρανών μικροοργανισμών (117,123,149,150). Στον πρασινίζοντα στρεπτόκοκκο είναι πολύ σημαντικό να ξέρουμε το βαθμό ευαισθησίας τον μικροβίου στην πενικιλίνη. Για τη θεραπεία του κυρίως χρησιμοποιείται η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC, minimum inhibitory concentration) σαν δείκτης αυτής της ευαισθησίας, και βάσει αυτού καθορίζεται τόσο η δοσολογία όσο και η διάρκεια της θεραπείας. Αν η MIC είναι $> 0,1 \mu\text{g/ml}$, απαιτούνται υψηλές δόσεις πενικιλίνης για τη θεραπεία, 20-24 εκατομμύρια μονάδες την ημέρα, σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη (114,68). Όταν πρόκειται για μικρόβια αρνητικά κατά Gram χρήσιμο είναι να υπολογίζεται ο βακτηριοκτόνος τύπος του ορού κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ειδικότερα, η θεραπεία της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας περιλαμβάνει χορήγηση ριφαμπικίνης 900mg και δοξυκυκλίνης 200 mg ημερησίως, εάν το αίτιο είναι βρουκέλλα (127),

αμφοτεरिकίνης Β σε μύκητες (149,150), δοξουκυκλίνης και κοτριμοξαζόλης σε *Coxiella burnetii* (99,149-152), τετρακυκλινών σε χλαμύδια εάν η ενδοκαρδίτιδα αφορά προσθετική βαλβίδα και σταφυλόκοκκο (149,150,152-156). Στην περίπτωση που ο σταφυλόκοκκος είναι ανθεκτικός στη μεθικιλίνη συνιστάται ο συνδυασμός βανκομυκίνης, ριφαμπικίνης 300 mg/8ωρο από το στόμα, καθώς και γενταμυκίνης. Αν ο σταφυλόκοκκος είναι ευαίσθητος στη μεθικιλίνη, τότε αντί βανκομυκίνης χορηγείται οξακιλλίνη. Η διάρκεια της θεραπείας είναι περίπου 4 εβδομάδες, συνιστάται όμως να φθάνει τις 6 εβδομάδες εάν η ενδοκαρδίτιδα αφορά τη φυσική μιτροειδή βαλβίδα και οι ασθενείς αναφέρουν συμπτώματα περισσότερο από 3 μήνες πριν από την έναρξη της θεραπείας. Πάντως, εάν το παθογόνο αίτιο είναι ανθεκτικό η χορήγηση των αντιβιοτικών μπορεί να γίνει για πολλές εβδομάδες ή και μήνες (105,123,124,152-156). Η γενταμυκίνη συνήθως δίδεται κατά τις δυο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Εάν το μικροβιακό αίτιο της ενδοκαρδίτιδας δεν μπορεί να καθοριστεί θα πρέπει να αρχίζει εμπειρική θεραπεία. Για να σχεδιαστεί και να χορηγηθεί θεραπεία χωρίς στοιχεία καλλιέργειας πρέπει να σταθμιστούν κλινικές και επιδημιολογικές ενδείξεις για την αιτιολογία και να ληφθούν υπόψη τόσο τα παθογόνα που σχετίζονται με το συγκεκριμένο σύνδρομο ενδοκαρδίτιδας όσο και οι κίνδυνοι ελλιπούς θεραπείας. Έτσι στη μεν υποξεία μορφή λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας η θεραπεία είναι αντιστρεπτοκοκκική ακόμη και κατά του εντερόκοκκου, στη δε οξεία μορφή της η θεραπεία είναι ευρέος φάσματος για να καλύπτει στους σταφυλόκοκκους και βακτηρίδια αρνητικά κατά Gram (117,123,149,150). Σε ορισμένες περιπτώσεις αρνητικών αιμοκαλλιιεργειών υπεύθυνα μικρόβια είναι τα δύσκολως αναπτυσσόμενα βακτηρίδια της ομάδος HACEK (στελέχη των ομάδων *Hemophilus*, *Actinobacilli* *Cardiobacterium*, *Eikenella* and *Kingella*). Στην οξεία ενδοκαρδίτιδα εμπειρική θεραπεία κατά του *Staphylococcus epidermidis* ή *aureus* γίνεται με οξακιλλίνη 2 g ενδοφλεβίως ανά 4ωρο επί 4-6 εβδομάδες, σε συνδυασμό με γενταμυκίνη για τις πρώτες 5-6 ημέρες. Εάν ο σταφυλόκοκκος είναι ανθεκτικός στη μεθικιλίνη, χορηγείται βανκομυκίνη και στην ανάγκη προστίθεται ριφαμπικίνη (117,123,155). Εάν τα μικρόβια είναι Gram αρνητικά δίνεται συνδυασμός κεφαλοσπορίνης 3ης γενεάς και γενταμυκίνης επί 6-8 εβδομάδες. Εδώ χρησιμοποιούνται και οι κινολόνες σε μονοθεραπεία ή

συνδυασμό. Λόγω του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών από περιφερικές σηπτικές εμβολές θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση ηπαρίνης και κουμαρινικών αντιπηκτικών. Εάν είναι απολύτως αναγκαία η χορήγηση κουμαρίνης, θα πρέπει να δίνεται προσοχή, ώστε ο χρόνος προθρομβίνης να μην είναι περισσότερο από 1,5 φορές του φυσιολογικού (117,123,124,149,150).

Όσον αφορά τη χειρουργική θεραπεία οι επιπλοκές της ενδοκαρδίτιδας εντός της καρδιάς και στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας συνδεόμενων με τη λοίμωξη. Η αποτελεσματική θεραπεία αυτών επιτυγχάνεται στις περισσότερες των περιπτώσεων με την χειρουργική επέμβαση. Αυτή διενεργείται σε ασθενείς με (α) καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι δεν απαντούν καλά στα φάρμακα, (β) μυκητική ενδοκαρδίτιδα που αφορά προσθετική βαλβίδα, οπότε γίνεται αντικατάσταση της βαλβίδας ακόμη και εάν δεν υπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια, (γ) ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας με μικρόβια αρνητικά κατά Gram ή απόστημα δακτυλίου βαλβίδας, (δ) ενδοκαρδίτιδα αορτικής βαλβίδας με σταφυλόκοκκο ή μικρόβια αρνητικά κατά Gram ή μυκητες που δεν απαντούν σε θεραπεία ολίγων ημερών. Άλλη ένδειξη για χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας αποτελούν επανειλημμένα μείζονα εμβολικά επεισόδια. Το μέγεθος των εκβλαστήσεων, όπως εμφανίζεται στο υπερηχοκαρδιογράφημα, δεν αποτελεί κριτήριο για χειρουργική θεραπεία. Επίσης, χειρουργική θεραπεία μπορεί να γίνει για την αντιμετώπιση κάποιας περιφερικής αρτηριακής εμβολής ή την εκτομή μεγάλου μυκωτικού ανeurύσματος, και σε εμφάνιση διαταραχών κολποκοιλιακής αγωγής (157-163).

Η έκβαση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Παράγοντες με δυσμενή επίπτωση είναι η μεγάλη ηλικία, οι συνυπάρχουσες σοβαρές παθήσεις, η καθυστερημένη διάγνωση, η προσβολή προσθετικής βαλβίδας ή της αορτικής βαλβίδας, η παρουσία διεισδυτικού (*Staphylococcus aureus*) ή ανθεκτικού στα αντιβιοτικά (*Pseudomonas aeruginosa*, ζυμομύκητες) παθογόνου, οι ενδοκαρδιακές επιπλοκές και οι σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές. Η εξέλιξη της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας είναι πάντοτε κακή, εφόσον δε γίνει θεραπεία. Μετά την έναρξη συμπτωμάτων, ο μέσος χρόνος ζωής είναι 6 μήνες σε υποξεία μορφή. Στην οξεία μορφή οι

ασθενείς καταλήγουν σε 4 περίπου εβδομάδες. Σε ιατρική επέμβαση που μπορεί να προκαλέσει μικροβιαμία χορηγείται προφυλακτικά αντιβιοτικό, εάν ο ασθενής έχει προσθετική βαλβίδα ή καρδιοπάθεια, στην οποία είναι ενδεχόμενο να αναπτυχθεί λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, π.χ. βαλβιδοπάθεια ή πρόπτωση μιτροειδούς. Συνηθέστερες επεμβάσεις που προκαλούν μικροβιαμία είναι η εξαγωγή οδόντων ή οδοντιατρική θεραπεία, κατά την οποία τραυματίζονται τα ούλα και αιμορραγούν, αμυγδαλεκτομή, προστατεκτομή, καθετηριασμός μετά από ουρολογική επέμβαση και ο φυσιολογικός τοκετός. Η προφυλακτική αγωγή συνίσταται σε εφάπαξ χορήγηση 3 g αμοξυκιλλίνης από το στόμα μία ώρα πριν από την οδοντιατρική επέμβαση και 1,5 g 6 ώρες αργότερα. Αντί της αμοξυκιλλίνης, μπορεί να δοθεί συνδυασμός αμπικιλλίνης 2 g ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως και γενταμικίνης 1,5 mg/kg ενδομυϊκώς ή ενδοβλεβίως μισή ώρα πριν από την επέμβαση. Σε ασθενείς που έχουν αλλεργία στην αμοξυκιλλίνη και αμπικιλλίνη μπορεί να δοθεί ερυθρομυκίνη από το στόμα 1 g μία ώρα πριν και 0,5 g 6 ώρες μετά την επέμβαση ή συνδυασμός βανκομικίνης 1 g αργά ενδοφλεβίως και γενταμικίνης 1,5 mg/kg ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως μία ώρα πριν από την επέμβαση (117,123,149,150,165,166).

1.4 ΛΟΙΜΩΔΗΣ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Το σπλαγχνικό περικάρδιο είναι μια ορώδης μεμβράνη που χωρίζεται από μια μικρή ποσότητα υγρού (10 με 15 mL), ένα υπερδιήθημα του πλάσματος από έναν ινώδη σάκο, το τοιχωματικό περικάρδιο. Το περικάρδιο φυσιολογικά εμποδίζει την απότομη διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων κατά τη διάρκεια της άσκησης και την υπερογκαιμία. Το περικάρδιο επίσης περιορίζει την ανατομική θέση της καρδιάς, ελαχιστοποιεί την τριβή μεταξύ της καρδιάς και των παρακείμενων δομών, εμποδίζει την μετατόπιση της καρδιάς και η συστολή των μεγάλων αγγείων και πιθανόν καθυστερεί την εξάπλωση των λοιμώξεων από τους πνεύμονες και την υπεζωκοτική κοιλότητα στην καρδιά. Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα, η πλήρης απουσία του περικαρδίου δεν δημιουργεί εμφανή κλινική νόσο. Μερικές βλάβες του αριστερού περικαρδίου μπορεί να επιβαρύνουν την κύρια πνευμονική αρτηρία και τον αριστερό

κόλπο. Περικαρδίτιδα είναι η φλεγμονή των πετάλων τον περικαρδίου, η οποία συνηθέστερα αποτελεί εκδήλωση μιας γενικότερης νόσου. Η περικαρδίτιδας διακρίνεται σε οξεία και χρόνια μορφή. Η οξεία περικαρδίτιδα μπορεί να είναι "ξηρά", δηλαδή χωρίς ή με ελάχιστη συλλογή περικαρδιακού υγρού, ενώ η χρόνια συνδυάζεται με άλλοτε άλλη ποσότητα συλλογής περικαρδιακού υγρού. Η οξεία περικαρδίτιδα, η συνηθέστερη παθολογική διαδικασία που προσβάλλει το περικάρδιο, μπορεί να ταξινομηθεί κλινικά και αιτιολογικά (Πίνακας 5) (167,168).

1.4.1 Αιτιολογία και παθοφυσιολογία

Οι συνηθέστερες μορφές περικαρδίτιδας είναι (Πίνακας 5): η ιδιοπαθής - μη ειδική, η φυματιώδης, η ουραιμική, η μετά χειρουργική – καρδιοτομή, η εμφραγματική, η μετεμφραγματική (σύνδρομο Dressler), η μυξοιδηματική, η περικαρδίτιδα από νοσήματα του κολλαγόνου ιστού (ρευματικός πυρετός, διάσπαρτος ερυθματώδης λύκος, σκληρόδερμα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, νόσος Takayasu, κροταφική αρτηρίτις κ.ά.), η περικαρδίτιδα από ειδικά λοιμογόνα αίτια: πυογόνους κόκκους, ιούς, μύκητες κ.τ.λ (167-169).

Η περικαρδίτιδα από ακτινοβολία, η νεοπλασματική και η λευχαιμική περικαρδίτιδα, η φαρμακευτική από υδραλαζίνη, προκαΐναμίδη, αντιπηκτικά φάρμακα κ.ά., η περικαρδίτιδα από τραυματισμό ή διαχωριστικό ή συφιλιδικό ανεύρυσμα. Το διαχωριστικό ανεύρυσμα που αφορά τη ρίζα της αορτής μπορεί να προκαλέσει περικαρδίτιδα από στάγδην διαφυγή αίματος, χωρίς πραγματική ρήξη εντός του περικαρδιακού σάκου. Η περικαρδίτιδα από συλλογή λέμφου εντός της περικαρδιακής κοιλότητας, μετά από τραυματισμό ή απόφραξη του μείζονος θωρακικού πόρου. Οξεία περικαρδίτιδα εμφανιζόμενη με συμπτώματα ή σημεία ως αποτέλεσμα περικαρδιακής φλεγμονής διάρκειας λιγότερο από 1 έως 2 εβδομάδες, μπορεί να εμφανιστεί σε ευρεία ποικιλία ασθενειών με αίτια λοιμώδη όπως: 1) ιογενείς, (εκοϊός, ιός Coxsackie, κυτταρομεγαλιός, ηπατίτιδα Β, λοιμώδης μονοπυρήνωση, HIV/AIDS), 2) βακτηριδιακές (πνευμονιόκοκκος σταφυλόκοκκος, στρεπτόκοκκος, μυκόπλασμα, νόσος του Lyme, αιμόφιλος της ινφλουένζας, ναιϊσέρια μηνιγγιτιδοκοκκική), μυκοβακτηρίδια (μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, μυκητιασικές

(ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομύκωση), 3) πρωτοζωικές. Σε κάποιες περιπτώσεις, έχει απομονωθεί από το περικαρδιακό υγρό ένας ιός Coxsackie A ή B ή ο ιός της γρίπης, ένας ιός echo, ο ιός της παρωτίτιδας, του απλού έρπητα, της ανεμοβλογιάς, ένας αδενοϊός ή ο ιός Epstein-Barr και έχουν σημειωθεί οι ανάλογες αυξήσεις στους τίτλους αντισωμάτων των ιών. Σε πολλές περιπτώσεις, η οξεία περικαρδίτιδα συνδέεται με νόσο γνωστής ιογενούς αιτιολογίας και προκαλείται από τον ίδιο παράγοντα. Συνήθως υπάρχει προηγούμενη λοίμωξη της αναπνευστικής οδού, αλλά σε πολλούς ασθενείς ο συσχετισμός αυτός δεν αποδεικνύεται και η απομόνωση του ιού και οι ορολογικές εξετάσεις είναι αρνητικές. Συχνότερα, η ιογενής αιτιολόγηση δε μπορεί να αποδειχθεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι κατάλληλη η χρήση του όρου ιδιοπαθής οξεία περικαρδίτιδα. Ο όρος αυτός αφορά το 80-90 % των περιπτώσεων περικαρδίτιδας. Συνήθως σε αυτές τις περιπτώσεις ο τίτλος του ιϊκού φορτίου δεν προσδιορίζεται λόγω κόστους αλλά και λόγω του ότι η πληροφορία αυτή δεν αλλάζει την αντιμετώπιση του ασθενούς που πάσχει. Άλλα αίτια αποτελούν: οι ανοσολογικές φλεγμονώδεις νόσοι του συνδετικού ιστού (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σκληρόδερμα, μικτή νόσος), αρτηρίτιδα. (οζώδης πολυαρθρίτιδα, κροταφική αρτηρίτιδα), η νεοπλασματική νόσος (πρωτογενής: μεσοθηλίωμα, ινοσάρκωμα, λίπωμα, κλπ και δευτερογενής: καρκίνος του μαστού και των πνευμόνων, λεμφώματα, λευχαιμίες, η ακτινοβολία, σχετιζόμενες με τοποθέτηση συσκευών και επεμβατικές πράξεις όπως η στεφανιαία

ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

I. Οξεία περικαρδίτιδα

1. Ινώδης
2. Εξιδρωματική – Διιδρωματική (ορώδης ή αιματηρή)

II. Υποξεία Περικαρδίτιδα

1. Εξιδρωματική – Διιδρωματική – Συμπιεστική
2. Συμπιεστική

III. Χρόνια περικαρδίτιδα

1. Συμπιεστική
2. Εξιδρωματική – Διδρωματική
3. Συγκολλητική (μη συμπιεστική)

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

I. Λοιμώδης περικαρδίτιδα

1. Ιογενής (ιός Coxsackie A και B, ιός Echo, της ανεμοβλογιάς, αδενοϊός, ηπατίτιδας, HIV)
2. Πυογενής (πνευμονιόκοκκος, στρεπτόκοκκος, σταφυλόκοκκος, ναϊσσέρεια, λεγιονέλλα)
3. Φυματιώδης
4. Μυκητιασική (ιστοπλάσμωση, κάντιντα, βλαστοκύτωση, κοκκιδιοειδομύκωση)
5. Άλλες λοιμώξεις (συφιλιδική, πρωτοζωική, παρασιτική)

II. Μη λοιμώδης περικαρδίτιδα

1. Οξύ Έμφραγμα μυοκαρδίου
2. Ουραιμία
3. Νεοπλασία
4. Μυξοίδημα
5. Χοληστερόλη, Χυλοπερικάρδιο
6. Τραύμα
7. Μετά από ακτινοβολία
8. Οικογενής
9. Αορτική διατομή με διαρροή αίματος μέσα στο περικάρδιο
10. Οξεία ιδιοπαθής
11. Νόσος του Whipple
12. Σαρκοείδωση

III. Περικαρδίτιδα σχετιζόμενη με ανοσία ή υπερευαισθησία

1. Ρευματικός πυρετός
2. Νόσος του κολλαγόνου, αγγειακή νόσος (π.χ σκληρόδερμα, κοκκιωμάτωση Wegener, SLE, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα)
3. Φαρμακογενείς (π.χ προκαϊναμίδη, υδραλαζίνη, φαινυτοΐνη)

4. Μετά από καρδιακό τραυματισμό (μετεμφραγματική – σύνδρομο Dressler, περικαρδικεκτομή, μετατραυματική)

Πίνακας 5 Συνοπτικά η κλινική και αιτιολογική ταξινόμηση της περικαρδίτιδας

αγγειοπλαστική, οι εμφυτεύσιμοι απινιδωτές, βηματοδότες, το τραύμα από αμβλύ και διαπιτραίνον όργανο, μετά από καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση, οι συγγενείς περικαρδίτιδες (κύστεις), και διάφορα άλλα αίτια (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με αιμοκάθαρση, υποθυρεοειδισμός, αμυλοείδωση, αορτικός διαχωρισμός, HIV (human immunodeficiency virus) ιός της ανθρώπινης επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (167-169).

Η παθοφυσιολογία της οξείας περικαρδίτιδας είναι σαφής. Τα συμπτώματα και σημεία προκύπτουν από τη φλεγμονή του περικαρδιακού ιστού. Επιπλέον, μερικές περιπτώσεις συνδέονται και με μυοκαρδίτιδα. Συνυπάρχουσα μυοκαρδίτιδα είναι συνήθως προφανής μόνο από την απελευθέρωση των βιοδεικτών (κινάση κρεατινίνης, τροπονίνη I). Παρόλα αυτά περιστασιακά σημαντική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστεί σε συνδυασμό με κλινικά έκδηλη περικαρδίτιδα.

1.4.2 Διάγνωση

Ο κλινικός γιατρός πρέπει πάντοτε να θυμάται, ότι από τις προαναφερθείσες αιτίες της περικαρδίτιδας λίγες είναι εκείνες που προσβάλλουν μόνο το περικάρδιο. Από τα συμπτώματα, που οδηγούν τον ασθενή σε ιατρική εξέταση, μόνο ο προκάρδιος πόνος οφείλεται με βεβαιότητα στην πιθανή προσβολή το περικαρδίου. Ο πόνος συνήθως είναι σύμπτωμα της οξείας μορφής. Ο πόνος της περικαρδίτιδας μπορεί να είναι αρκετά δυνατός. Γενικότερα μπορεί να είναι ποικίλος σε ποιότητα αλλά συχνά οξύς και σχεδόν πάντα πλευριτικός. Σε οξεία περικαρδίτιδα ο πόνος μπορεί να εισβάλει ήπια ή απότομα εντοπιζόμενος αρχικά στην περιοχή του στέρνου και επεκτεινόμενος κατόπιν σ' ολόκληρο το προκάρδιο, με ακτινοβολία προς τους ώμους, στο αριστερό πρόσθιο ημιθώρακιο ή στο επιγάστριο, τη ράχη και τον τράχηλο. Συνήθως έχει χαρακτηριστικά «μέγγενης», συσφιχτικά ή συνθλυπτικά στοιχεία ισχαιμικής

δυσφορίας. Ο περικαρδιακός πόνος τυπικά έχει μια σχετικά ταχεία έναρξη και μερικές φορές ξεκινά αξιοσημείωτα αιφνίδια. Ο πόνος, τυπικότερος και εντονότερος στην ιδιοπαθή περικαρδίτιδα, μπορεί να δώσει την εντύπωση του εμφραγματικού πόνου, ιδιαίτερα κατά την εισβολή της νόσου. Ενδείξεις ότι πρόκειται για περικαρδίτιδα αποτελούν η επίταση του πόνου κατά τη βαθιά εισπνοή, κυρίως όμως η επίτασή του κατά τις κινήσεις του κορμού, όπως όταν ο άρρωστος ξαπλώνει ή προσπαθεί να γυρίσει στο κρεβάτι. Ο περικαρδιακός πόνος σχεδόν πάντα ανακουφίζεται με καθιστή προς τα εμπρός θέση και επιδεινώνεται με την κατάκλιση. Στο οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου το άλγος δεν επηρεάζεται από αυτές τις κινήσεις του κορμού (170-176). Σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτείται αναμονή επί 24-36 ώρες με παρακολούθηση των ενζύμων του ορού και του ΗΚΓ, για να διευκρινισθεί η προέλευση του πόνου. Η διαφορική διάγνωση του θωρακικού πόνου είναι εκτενής. Οι διαγνώσεις που συγχέονται ευκολότερα με περικαρδίτιδα μπορούν να περιλάβουν την πνευμονία ή πνευμονία με πλευρίτιδα (που μπορούν να συνυπάρξουν με περικαρδίτιδα), πνευμονική εμβολή ή έμφρακτο, πλευροχονδρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Ο αποκλεισμός της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και του εμφράγματος πρέπει να αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό μέλημα. Η οξεία περικαρδίτιδα διακρίνεται συνήθως σχετικά εύκολα από την ισχαιμία σε κλινικές και άλλες βάσεις, αλλά υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται στεφανιογραφία για να επιλύσει αυτό το ζήτημα. Άλλες παθήσεις περιλαμβάνουν τον αορτικό διαχωρισμό, ενδοκοιλιακές εξεργασίες, πνευμοθώρακα και τον πόνο τον έρπητα ζωστήρα προτού να εμφανιστούν οι δερματικές βλάβες. Τέλος, η οξεία περικαρδίτιδα μπορεί να αποτελέσει κάποιες φορές την μοναδική εκδήλωση ενός πρόσφατου σιωπηλού εμφράγματος μυοκαρδίου (171-174).

Συνοδά συμπτώματα μπορούν να περιλαμβάνουν δύσπνοια (συνά δύσκολο να διαχωριστούν με συνυπάρχοντα πλευριτικό πόνο), βήχα και συχνά λόξυγκα. Ενίοτε οι ασθενείς παραπονούνται περισσότερο για γενικά συμπτώματα της συστηματικής νόσου που προκαλεί την περικαρδίτιδα, π.χ. πυρετό, αδυναμία, πόνους στις αρθρώσεις ή συμπτώματα ουραιμίας. Ανάλογα λοιπόν με την αιτιολογία της περικαρδίτιδας, επικρατούν ορισμένα συμπτώματα της νόσου και δημιουργούν μία συγκεκριμένη ιδιάζουσα εικόνα.

Ένα προηγούμενο ιστορικό πυρετού ή χαρακτηριστικών συμπτωμάτων ιογενούς συνδρομής είναι συχνό. Είναι σημαντικό να ανασκοπηθεί προσεκτικά το προηγούμενο ιατρικό ιστορικό για ανεύρεση ενδείξεων για συγκεκριμένες αιτιολογικές διαγνώσεις. Κατά συνέπεια, ένα ιστορικό καρκίνου ή μιας αυτοάνοσης διαταραχής, υψηλοί πυρετοί με ρίγη, δερματικό εξάνθημα ή απώλεια βάρους πρέπει να προειδοποιήσουν τον παθολόγο για συγκεκριμένες ασθένειες που μπορούν να προκαλέσουν περικαρδίτιδα (170-176).

Κατά την κλινική εξέταση οι ασθενείς με οξεία περικαρδίτιδα εμφανίζονται συχνά αρκετά ανήσυχοι και αγχωμένοι και μπορεί να έχουν ήπια πυρετική κίνηση και κολπική ταχυκαρδία. Εκτός από αυτό, το μόνο παθολογικό φυσικό εύρημα είναι ο περικαρδιακός ήχος τριβής, που προκαλείται από την επαφή μεταξύ των σπλαγχνικού και τοιχωματικού περικαρδίου. Ο κλασικός ήχος τριβής είναι ένα διακριτό και εύκολα αναγνωρίσιμο ακροαστικό εύρημα που είναι παθογνωμονικό για την περικαρδίτιδα. Παρατηρείται σε ποσοστό 70% περίπου των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα. Ακούγεται καλύτερα με το διάφραγμα τον σθηθοσκοπίου πιεζόμενο σταθερά στο προκάρδιο. Η συλλογή περικαρδιακού υγρού δεν εξαφανίζει την τριβή. Στην τυπική περικαρδιακή τριβή διακρίνονται τρεις φάσεις, οι οποίες οφείλονται αντιστοίχως στην κολπική συστολή, την κοιλιακή συστολή και την κοιλιακή διαστολή. Συχνά ακούγονται μόνο δυο φάσεις, της κοιλιακής συστολής και της κοιλιακής διαστολής, ενίοτε δε είναι ακουστή μόνο η φάση της κοιλιακής συστολής. Στην τελευταία περίπτωση η περικαρδιακή τριβή μπορεί να συγχέεται με τραχύ συστολικό φύσημα. Έχει παρομοιαστεί με τον ήχο που γίνεται κατά το περπάτημα σε φρέσκο χιόνι. Η τριβή είναι συνήθως δυνατότερη στα κατώτερα αριστερά στερνικά όρια, επεκτείνεται συχνά στην καρδιακή κορυφή και ακούγεται καλύτερα με τον ασθενή να κλίνει προς τα εμπρός. Σε ουραιμική περικαρδίτιδα μπορεί να είναι τόσο έντονη, ώστε γίνεται αισθητή και με την ψηλάφηση. Άλλοτε είναι διαλείπουσα, δηλαδή είναι έκδηλη τη μια ώρα και απουσιάζει την άλλη. Η περικαρδιακή τριβή διακρίνεται από την υπεζωκοτική τριβή εκ του ότι η εμφάνιση της πρώτης συνδέεται άμεσα με τον καρδιακό κύκλο, ενώ η δεύτερη σχετίζεται μόνο με την αναπνοή (170-176).

Γενικά, είναι σημαντικό να γίνει μια πλήρης φυσική εξέταση στον ασθενή με οξεία περικαρδίτιδα και να διερευνηθούν οι ενδείξεις για συγκεκριμένες

αιτιολογικές διαγνώσεις. Θα πρέπει επίσης να είναι σε εγρήγορση τόσο για πιθανή ύπαρξη σημαντικής περικαρδιακής συλλογής, όσο και για την παρουσία συνυπάρχουσας μυοκαρδίτιδας. Στην περικαρδίτιδα είναι πολύ συχνή η εμφάνιση συμπτωμάτων από ανάπτυξη περικαρδιακού υγρού. Αυτά τα συμπτώματα βέβαια εξαρτώνται από τη φύση του περικαρδίου, το μέγεθος της καρδιάς και την ταχύτητα με την οποία αθροίζεται το υγρό. Σε ασθενείς με βραδεία συλλογή υγρού, όπως π.χ. συμβαίνει συχνά στη φυματιώδη περικαρδίτιδα, μπορεί να αθροισθούν τεράστιες ποσότητες υγρού, π.χ. άνω των 1000 ml, χωρίς να επηρεάζεται η περιφερική φλεβική πίεση, ούτε ο κατά λεπτό όγκος αίματος. Αντιθέτως, σε ταχεία ανάπτυξη υγρού, π.χ. μετά τραυματισμό του περικαρδίου, αρκούν και λίγες εκατοντάδες ml συλλογής υγρού εντός του περικαρδιακού σάκου για να προκαλέσουν αξιόλογες κυκλοφορικές διαταραχές. Στην τελευταία περίπτωση παρατηρείται η εικόνα τον καρδιακού επιπωματισμού (177,178).

Συγκεκριμένα καρδιακός επιπωματισμός είναι η συσσώρευση υγρού στο περικάρδιο, σε ποσότητα ικανή να προκαλέσει σοβαρή απόφραξη της εισροής αίματος στις κοιλίες, έχει ως αποτέλεσμα τον καρδιακό επιπωματισμό. Αυτή η επιπλοκή μπορεί να είναι θανατηφόρα, αν δεν αναγνωριστεί και δεν θεραπευθεί άμεσα. Οι τρεις συνηθέστερες αιτίες επιπωματισμού είναι η νεοπλασματική νόσος, η ιδιοπαθής περικαρδίτιδα και η ουραιμία. Επιπωματισμός μπορεί επίσης να προκληθεί από αιμορραγία μέσα στον περικαρδιακό χώρο, είτε μετά από καρδιακές επεμβάσεις και τραύμα (συμπεριλαμβανομένου της καρδιακής διάτρησης μετά από καθετηριασμό της καρδιάς ή της εισαγωγής των ηλεκτροδίων βηματοδότη) είτε από φυματίωση και αιμοπερικάρδιο. Η τελευταία περίπτωση μπορεί να συμβεί όταν ένας ασθενής με οποιαδήποτε μορφή οξείας περικαρδίτιδας θεραπευθεί με αντιπηκτικά. Τα τρία κύρια γνωρίσματα του επιπωματισμού είναι αύξηση των ενδοκαρδιακών πιέσεων, ο περιορισμός της πλήρωσης των κοιλιών και η μείωση του καρδιακού έργου. Στον καρδιακό επιπωματισμό παρεμποδίζεται η διαστολή των κοιλιών λόγω της εκ των έξω ασκούμενης πίεσεως. Έτσι περιορίζεται σημαντικά η πλήρωση των κοιλιών, με αποτέλεσμα την υπέρμετρη αύξηση της διαστολικής πίεσεως αυτών και της πίεσεως στους κόλπους και το φλεβικό σύστημα. Παράλληλα συμβαίνει ελάττωση του όγκου παλμού

και τον κατά λεπτό όγκου αίματος, αντισταθμιστική ταχυκαρδία και πτώση της αρτηριακής πίεσεως. Στις περιπτώσεις αυτές οι ασθενείς παραπονούνται για έντονο αίσθημα κοπώσεως, ζάλη και ενίοτε συγκοπικές κρίσεις. Μπορεί να συμβεί και αιφνίδιος θάνατος. Ο επιπωματισμός μπορεί επίσης να αναπτυχθεί πιο αργά και κάτω από αυτές τις συνθήκες οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να μοιάζουν με αυτές της καρδιακής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένης της δύσπνοιας, της ορθόπνοιας, της ηπατικής συμφόρησης και της σφαγιτιδικής φλεβικής υπέρτασης. Η ποσότητα του υγρού που είναι ικανή να δημιουργήσει αυτήν την κρίσιμη κατάσταση μπορεί να είναι τόσο μικρή όσο 200 mL, όταν το υγρό αναπτύσσεται ταχέως, ή >2000 mL στη βραδέως αναπτυσσόμενη συλλογή υγρού, όπου το περικάρδιο έχει τη δυνατότητα να εκταθεί και να προσαρμοστεί στον αυξανόμενο όγκο. Ο όγκος του υγρού που απαιτείται για να δημιουργηθεί επιπωματισμός επίσης διαφέρει ανάλογα με το πάχος του κοιλιακού μυοκαρδίου και αντιστρόφως ανάλογα με το πάχος του τοιχωματικού περικαρδίου. Θετικό σημείο Kussmaul είναι σπάνιο στον καρδιακό επιπωματισμό, όπως είναι σπάνιος και ο περικαρδιακός τόνος. Η παρουσία τους υποδηλώνει την ύπαρξη μιας οργανωτικής διαδικασίας και συμπίεσης του επικαρδίου, εκτός από τη συλλογή υγρού. Η διεύρυνση της περιοχής της αμβλύτητας κατά την επίκρουση της πρόσθιας περιοχής του θωρακικού τοιχώματος, ο παράδοξος σφυγμός, η υπόταση, τα σχετικά καθαρά πνευμονικά πεδία, οι μειωμένες ώσεις της καρδιακής φηγούρας στην ακτινοσκόπηση, η μεγέθυνση της καρδιακής σκιάς (ειδικά στον υποξύ ή χρόνια επιπωματισμό), η μείωση του εύρους των QRS συμπλεγμάτων και οι εναλλασσόμενες διακυμάνσεις του εύρους των κυμάτων P, QRS και T θα πρέπει να εγείρουν την υποψία καρδιακού επιπωματισμού. Το έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας μπορεί να μοιάζει με τον καρδιακό επιπωματισμό, με συμπτώματα υπότασης, αυξημένης σφαγιτιδικής φλεβικής πίεσης, απύσας ή καθόλου στο σφαγιτιδικό φλεβικό σφυγμό και περιστασιακά παράδοξο σφυγμό. Συγκεκριμένα ο παράδοξος σφυγμός αυτή η σημαντική ένδειξη για την παρουσία καρδιακού επιπωματισμού αποτελείται από μεγαλύτερη από τη φυσιολογική (10 mmHg μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά την εισπνοή. Όταν είναι σοβαρή, μπορεί να ανιχνευθεί ψηλαφώντας την εξασθένιση ή την εξαφάνιση του αρτηριακού σφυγμού κατά την εισπνοή, αλλά

συνήθως απαιτείται σφυγμομανομετρική μέτρηση της συστολικής πίεσης κατά την αργή εισπνοή. Ο παράδοξος σφυγμός εμφανίζεται όχι μόνο στον καρδιακό επιπωματισμό, αλλά επίσης στο ένα τρίτο, κατά προσέγγιση, των ασθενών με συμπιεστική περικαρδίτιδα. Αυτό το φυσικό εύρημα δεν είναι παθογνωμονικό της περικαρδιακής νόσου, γιατί μπορεί να παρατηρηθεί σε κάποιες περιπτώσεις υποογκαιμικής καταπληξίας, οξείας και χρόνιας νόσου απόφραξης των αεραγωγών και πνευμονικής εμβολής. Ο επιπωματισμός χαμηλής πίεσης αναφέρεται στον ήπιο επιπωματισμό, στον οποίο η ενδοπερικαρδιακή πίεση αυξάνεται από τα ελαφρά υποατμοσφαιρικά της επίπεδα σε +5 με +10 mmHg. Σε ορισμένες περιπτώσεις συνυπάρχει και υποογκαιμία. Ως συνέπεια, η κεντρική φλεβική πίεση είναι φυσιολογική ή μόνο λίγο αυξημένη, ενώ η αρτηριακή πίεση είναι ανεπηρέαστη και δεν υπάρχει παράδοξος σφυγμός. Οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί ή παραπονούνται για ήπια αδυναμία και δύσπνοια. Η άμεση διάγνωση και θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς με καρδιακό επιπωματισμό είναι σημαντική για την επιβίωσή του. Θα πρέπει να ληφθούν άμεσα μέτρα για να τεθεί η διάγνωση με την ηχωκαρδιογραφία. Όταν η περικαρδιακή συλλογή υγρού προκαλεί επιπωματισμό, ο υπέρηχος Doppler δείχνει ότι οι ταχύτητες ροής της τριγλώχινας και της πνευμονικής βαλβίδας αυξάνονται σημαντικά κατά την εισπνοή, ενώ οι ταχύτητες ροής της πνευμονικής φλέβας, της μιτροειδούς και της αορτικής βαλβίδας μειώνονται (179-192).

Στις συνήθεις μορφές περικαρδίτιδας, οι πάσχοντες μπορεί να μην εμφανίζουν συμπτώματα περικαρδιακής συλλογής υγρού, συνηθέστερα όμως παραπονούνται για βάρος στο προκάρδιο, ταχύπνοια ή δύσπνοια. Σπανίως εμφανίζουν συμπτώματα από πίεση παρακειμένων οργάνων όπως βήχα, βράγχος της φωνής και δυσφαγία.

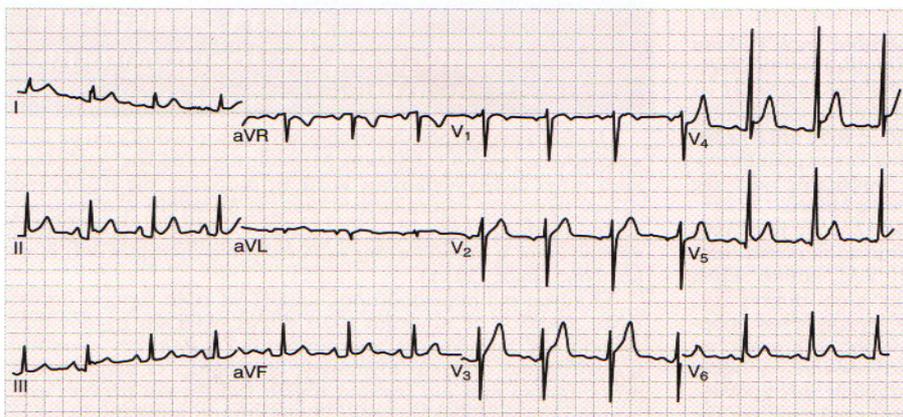
1.4.3 Εργαστηριακά ευρήματα

➤ Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) αποτελεί την πιο σημαντική εργαστηριακή εξέταση στη διάγνωση της οξείας περικαρδίτιδας. Το χαρακτηριστικό εύρημα αποτελούν οι χαρακτηριστικές μεταβολές τον διαστήματος ST και του

επάρματος T από συμμετοχή των περιφερικών στιβάδων του μυοκαρδίου. Γενικότερα, το ΗΚΓ στην οξεία περικαρδίτιδα χωρίς μεγάλη περικαρδιακή συλλογή υγρού συνήθως δείχνει δευτερεύουσες αλλαγές, σε σχέση με την οξεία υπεπικαρδιακή φλεγμονή. Κατά τις πρώτες ημέρες της οξείας περικαρδίτιδας παρατηρείται ανύψωση του διαστήματος ST συχνά με το κοίλο προς τα πάνω στις κλασικές απαγωγές και στις προκάρδιες απαγωγές και συγκεκριμένα στις δύο με τρεις βασικές απαγωγές των άκρων και τις V₃ με V₆, με αμοιβαίες πτώσεις μόνο στην aVR και κάποιες φορές στη V₁, χωρίς την εικόνα κατόπτρου που εμφανίζεται στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η ανύψωση του ST συχνά απουσιάζει στις απαγωγές aVR και V₁, στις οποίες, αντιθέτως, μπορεί να υπάρχει πτώση του ST. Μετά από μερικές μέρες, τα τμήματα ST επιστρέφουν στο φυσιολογικό στην ισοηλεκτρική γραμμή και μόνο τότε αντιστρέφονται τα κύματα T. Συνήθως δεν υπάρχουν σημαντικές αλλαγές στα συμπλέγματα QRS, εκτός από κάποια μείωση στα δυναμικά στους ασθενείς με μεγάλη περικαρδιακή συλλογή. Σε υγρή περικαρδίτιδα παρατηρείται ελάττωση του δυναμικού του συμπλέγματος QRS και, σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζεται ηλεκτρικός εναλλασσόμενος, δηλαδή εναλλαγή συμπλέγματος QRS με μεγαλύτερο ηλεκτρικό δυναμικό και QRS με χαμηλότερο δυναμικό. Κατά την κλινική πράξη υπάρχει πάντα το ερώτημα της ΗΚΓ διαφορικής διάγνωσης μεταξύ οξείας περικαρδίτιδας και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM). Η διαφορική διάγνωση των παθολογικών αυτών οντοτήτων συνίσταται στο ότι: α) στην περικαρδίτιδα δεν εμφανίζεται το παθολογικό κύμα Q νέκρωσης, β) η ανύψωση του διαστήματος ST δε συνδυάζεται με κατοπτρική εικόνα, γ) η αρνητικοποίηση του επάρματος T συμβαίνει και στις τρεις κλασικές απαγωγές, ενώ επί εμφράγματος αυτό είναι σπάνιο και δ) στην περικαρδίτιδα η αναστροφή του επάρματος T γίνεται μετά την επάνοδο του ST στην ισοηλεκτρική γραμμή, ενώ επί εμφράγματος η αρνητικοποίηση του επάρματος T συχνά είναι πρώιμη. Τα διαδοχικά ΗΚΓ είναι χρήσιμα στη διάκριση της οξείας περικαρδίτιδας από το OEM. Στο τελευταίο, τα ανυψωμένα ST τμήματα επιστρέφουν στο φυσιολογικό μέσα σε ώρες. Η πρώιμη επαναπόλωση είναι μια φυσιολογική παρέκκλιση και μπορεί επίσης να προκαλέσει διάσπαρτη ανύψωση του ST τμήματος, περισσότερο έντονη στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές. Εντούτοις, σε αυτή την κατάσταση τα

κύματα T είναι συνήθως ψηλά και η αναλογία ST/T είναι <0.25 , αλλά αυτή η αναλογία είναι υψηλότερη στην οξεία περικαρδίτιδα. Η πτώση του τμήματος PR (πιο κάτω από το τμήμα TP) είναι επίσης συνηθισμένη και αντανακλά κολπική εμπλοκή. Στην οξεία περικαρδίτιδα ο καρδιακός ρυθμός συνήθως παραμένει φλεβοκομβικός. Μερικές φορές παρατηρείται παροξυσμική μαρμαρυγή ή πτερυγισμός των κόλπων (193-202).



Εικόνα 8. Οξεία περικαρδίτιδα. Ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες. Εκτεταμένη ανόσπωση του διαστήματος ST και κατάσπαση των PR διαστημάτων.

➤ **Ακτινολογική εικόνα**

Μικρές ποσότητες υγρού περικαρδιακής συλλογής δεν μεταβάλλουν το μέγεθος και το σχήμα της καρδιαγγειακής σκιάς. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και επί συλλογής εκατοντάδων ml υγρού. Περιστασιακά πνευμονικές διηθήσεις ή πλευριτικές συλλογές είναι παρούσες, πιθανώς σχετικές με ιογενείς ή μυκοπλασματικές λοιμώξεις. Πολύ συχνά μια βακτηριακή περικαρδίτιδα εμφανίζεται σε συνδυασμό με μια βαριά πνευμονία. Η φυματιώδης περικαρδίτιδα μπορεί να εμφανισθεί με ή χωρίς πνευμονικές διηθήσεις. Μικρές έως μέτριες συλλογές είναι δυνατόν να μην προκαλούν μια ανώμαλη καρδιακή σκιά και κατά συνέπεια μια ακόμα και μέτρια διόγκωση είναι μια αιτία ανησυχίας για την παρουσία μιας σημαντικής συλλογής. Ειδικότερα όμως στην ιδιοπαθή περικαρδίτιδα πολλές φορές η ακτινολογική εξέταση μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη διαγνωστικά. Στην απλή ακτινογραφία θώρακα παρατηρείται

αύξηση του μεγέθους της καρδιακής σκιάς, η οποία ενίοτε λαμβάνει σχήμα "σακούλας γιαουρτιού". Η δεξιά καρδιοφρενική γωνία είναι οξεία και στην ακτινοσκόπηση οι κινήσεις της καρδιακής σκιάς είναι νωθρές ή απουσιάζουν. Τα πνευμονικά πεδία δεν εμφανίζουν σημεία συμφόρησης, όπως συχνά συμβαίνει σε διόγκωση της καρδιάς λόγω διατάσεως των καρδιακών κοιλοτήτων. Σε περιπτώσεις καρδιακού επιπωματισμού ή, γενικότερα, όταν υπάρχουν σημεία αυξημένης φλεβικής πίεσης, μπορεί να παρατηρηθεί διαπλάτυνση του καρδιαγγειακού μίσχου. Κατά την πορεία της νόσου η καρδιακή σκιά εμφανίζει διαφορετικό μέγεθος, επηρεαζόμενη από την, κατά την εξέταση, ποσότητα του περικαρδιακού υγρού (173,174,192,196,203).

➤ Υπερηχοκαρδιογράφημα

Αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την αποκάλυψη περικαρδιακής συλλογής υγρού. Είναι η αποτελεσματικότερη διαθέσιμη απεικονιστική τεχνική, καθώς είναι ευαίσθητη, ειδική, απλή, μη επεμβατική, μπορεί να γίνει στο κρεβάτι του ασθενούς και μπορεί να αναγνωρίσει την ύπαρξη συνοδού καρδιακού επιπωματισμού. Είναι φυσιολογικό στους περισσότερους ασθενείς που παρουσιάζονται με οξεία ιδιοπαθή περικαρδίτιδα. Ο κυριότερος λόγος εκτέλεσής του σε αυτή τη περίπτωση είναι προς αποκλεισμό μιας σιωπηλής περικαρδιακής συλλογής. Η παρουσία περικαρδιακού υγρού καταγράφεται από τη δισδιάστατη διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία ως μια σχετικά μη ηχογενής περιοχή μεταξύ του οπισθίου περικαρδίου και του επικαρδίου της αριστεράς κοιλίας στους ασθενείς με μικρή συλλογή υγρού. Για να εμφανισθεί ο διαγνωστικός αυτός χώρος και κατά τη διαστολή απαιτούνται 200-300 ml περικαρδιακού υγρού. Στους ασθενείς με μεγαλύτερη συλλογή υγρού ως περιοχή μεταξύ της πρόσθιας δεξιάς κοιλίας και του τοιχωματικού περικαρδίου, ακριβώς κάτω από το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα,. Στην τελευταία περίπτωση η καρδιά μπορεί να ταλαντεύεται ελεύθερα μέσα στον περικαρδιακό σάκο. Επιπροσθέτως, όταν η κατάσταση είναι σοβαρή, το εύρος αυτής της κίνησης εναλλάσσεται και μπορεί να συνδέεται με εναλλασσόμενες διακυμάνσεις του εύρους των κυμάτων του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Εάν η συλλογή είναι πολύ μεγάλη, ο ελεύθερος υπερήχων χώρος επεκτείνεται και

πίσω από τον αριστερό κόλπο. Ενίοτε η καρδιά φαίνεται σαν να αιωρείται εντός του περικαρδιακού σάκκου, με αποτέλεσμα διάφορα τμήματα αυτής να παρουσιάζουν ανώμαλη κίνηση. Αυτή η εικόνα της καρδιακής αιώρας παρατηρείται συχνότερα σε επιπωματισμό, όπου μπορεί να σημειωθεί και ελάττωση του εύρους διανοίξεως της μιτροειδούς με ελάττωση της διαστολικής κλίσης EF στο υπερηχοκαρδιογράφημα M και μεταβολές των διαστάσεων των κοιλιών κατά τις φάσεις της αναπνοής (αύξηση της δεξιάς κοιλίας, μείωση της αριστερής κοιλίας κατά την εισπνοή). Το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι το καταλληλότερο μέσο για την παρακολούθηση των μεταβολών της ποσότητας του περικαρδιακού υγρού, όπως επίσης και για τη διαφορική διάγνωση της υγρής περικαρδίτιδας από την καρδιακή διόγκωση εκ διατάσεως των καρδιακών κοιλοτήτων. Η διάγνωση του περικαρδιακού υγρού ή της πάχυνσης μπορεί να επιβεβαιωθεί με την αξονική τομογραφία (CT) ή με τη μαγνητική τομογραφία (MRI) (204-206).

➤ Περικαρδιοπαρακέντηση

Όταν λαμβάνεται περικαρδιακό υγρό για διαγνωστικούς και/ή θεραπευτικούς σκοπούς, μία βελόνα, προσαρμοσμένη σε μια κατάλληλα γειωμένη ΗΚΓ απαγωγή, εισέρχεται στον περικαρδιακό χώρο, συνήθως μέσω υποξιφοειδούς προσέγγισης και, αν είναι δυνατόν, χρησιμοποιώντας ηχοκαρδιογραφικό έλεγχο. Θα πρέπει να μετρηθεί η ενδοπερικαρδιακή πίεση πριν αναρροφηθεί το υγρό. Η περικαρδιακή συλλογή υγρού έχει σχεδόν πάντα τα χαρακτηριστικά εξιδρώματος. Αιματηρό υγρό συνήθως οφείλεται σε φυματίωση ή νεόπλασμα, αλλά μπορεί επίσης να ανευρεθεί σε συλλογή υγρού από ρευματικό πυρετό, μετά από καρδιακό τραυματισμό, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και στην ουραιμική περικαρδίτιδα. Διιδρωματική περικαρδιακή συλλογή μπορεί να συμβεί στην καρδιακή ανεπάρκεια (207,208).

➤ Αιματολογικές εξετάσεις

Παρατηρούνται μέτριες αυξήσεις του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (11.000-13.000/ml³) με μια ήπια λεμφοκυττάρωση στην ιδιοπαθή

περικαρδίτιδα. Ήπια αύξηση της ΤΚΕ (ταχύτητα καθίζησης ερυθρών). Ασυνήθιστα υψηλές τιμές αυτής μας προσανατολίζουν αιτιολογικά προς τις αυτοάνοσες παθήσεις ή και φυματίωση. Υπάρχουν πολλές βιβλιογραφικές αναφορές που δείχνουν ένα ασυνήθιστα μεγάλο αριθμό ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα που έχουν κινητοποιήσει μυοκαρδιακά ένζυμα χωρίς παράλληλα να παρουσιάζουν άλλα σημεία μυοκαρδίτιδας ή εμφράγματος μυοκαρδίου (ολική κίνηση της κρεατινίνης ή μυο-εγκεφαλικό κλάσμα [MB] και τροπονίνη I).

1.4.4 Θεραπεία

Η θεραπευτική αγωγή της οξείας περικαρδίτιδας είναι συμπτωματική και αιτιολογική. Οι ασθενείς με οξεία περικαρδίτιδα θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για την ανάπτυξη συλλογής υγρού. Σε περίπτωση που υπάρχει μια μεγάλη συλλογή υγρού, ο ασθενής θα πρέπει να νοσηλεύεται και να παρακολουθείται στενά για σημεία επιπωματισμού.

Συγκεκριμένα, στην ιδιοπαθή περικαρδίτιδα (ιογενή περικαρδίτιδα) δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία, αλλά συνιστάται ανάπαυση στο κρεβάτι, όσο χρόνο ο ασθενής έχει πυρετό, με την συχνή χορήγηση αντιπυρετικών και αναλγητικών. Συνήθως ο πόνος υποχωρεί με ασπιρίνη και η χορήγησή της μπορεί να διαμορφωθεί κάθε 3-4 ώρες επί 2 ή περισσότερες ημέρες. Μερικές φορές αποτελεσματικότερη είναι η ινδομεθακίνη 25-100 mg κάθε 4 ώρες. Η χορήγηση αυτών των αντιφλεγμονωδών καταστέλλει τις κλινικές εκδηλώσεις της οξείας νόσου και μπορεί να είναι χρήσιμα στους ασθενείς στους οποίους έχουν εκδηλωθεί παραγωγικές και φυματιώδεις μορφές περικαρδίτιδας. Τα αντιπηκτικά θα πρέπει γενικά να αποφεύγονται. Όταν ο ασθενής καταστεί ασυμπτωματικός και απύρετος για περίπου μία εβδομάδα, η δόση του αντιφλεγμονώδους παράγοντα μειώνεται βαθμιαία. Επιπροσθέτως, η κορτιζόνη δίνει θεαματικά αποτελέσματα, αποφεύγεται όμως η χορήγησή της εφόσον η εξέλιξη είναι ομαλή. Η χορήγησή της ενδείκνυται σε ασθενείς που αναπτύσσουν μεγάλη συλλογή περικαρδιακού υγρού και ιδιαίτερα σε εκδηλώσεις καρδιακού επιπωματισμού. Σε αυτή τη περίπτωση συνιστάται η πρεδνιζόνη 50-60 mg ημερησίως επί 3 εβδομάδες και στη συνέχεια μείωση

της ημερήσιας δόσης κατά 5-10 mg κάθε εβδομάδα μέχρι τα 30 mg/24ωρο. Εν συνεχεία ελαττώνουμε την ημερήσια δόση κατά 2,5 mg κάθε εβδομάδα. Μικρό ποσοστό των ασθενών αυτών εμφανίζει υποτροπή της περικαρδίτιδας μετά τη διακοπή της κορτιζόνης, οι οποίες προλαμβάνονται με μικρές δόσεις 5-10 mg ημερησίως. Μερικές φορές η εξάρτηση του ασθενούς από την κορτιζόνη διακόπτεται εάν το φάρμακο αυτό συνδυάζεται με σαλικυλικά ή ινδομεθακίνη και χορηγείται μέρα παρά μέρα. Έχουν παρατηρηθεί πολύ καλά αποτελέσματα από τη χρήση κολχικίνης σε δόση 1 mg ημερησίως για την αντιμετώπιση υποτροπών περικαρδίτιδας και το γεγονός αυτό επιτρέπει τη χορήγησή της πριν από την κορτιζόνη και την αποφυγή έτσι των παρενεργειών της τελευταίας. Στην περικαρδιακή συλλογή υγρού, οι αρτηριακές και φλεβικές πιέσεις και ο ρυθμός της καρδιάς θα πρέπει να παρακολουθούνται ή να ελέγχονται προσεκτικά και να λαμβάνονται συνεχή ηχοκαρδιογραφήματα. Αν εμφανιστούν εκδηλώσεις επιπωματισμού, θα πρέπει να γίνει αμέσως περικαρδιοπαρακέντηση, καθώς η ανακούφιση από την ενδοπερικαρδιακή πίεση μπορεί να είναι σωτήρια. Ενδοφλέβια αλατούχα σκευάσματα μπορούν να χορηγηθούν κατά την προετοιμασία του ασθενούς. Είναι χρήσιμο, αλλά όχι απαραίτητο, να διενεργηθεί η περικαρδιοπαρακέντηση σε εργαστήριο καθετηριασμού, με αιμοδυναμική και ακτινοσκοπική παρακολούθηση. Ένας μικρός καθετήρας πολλών οπών, προωθημένος από τη βελόνα που εισέρχεται στην περικαρδιακή κοιλότητα, μπορεί να παραμείνει εκεί, ώστε να παροχετεύσει τον περικαρδιακό χώρο, αν συσσωρευθεί υγρό ξανά. Όταν διενεργείται διαγνωστική περικαρδιοπαρακέντηση μιας μεγάλης συλλογής υγρού, θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια για να αφαιρεθεί όσο περισσότερο υγρό είναι δυνατόν. Η χειρουργική παροχέτευση, μέσω μιας περιορισμένης (υποξιφοειδούς) θωρακοτομής, μπορεί να απαιτηθεί στον υποτροπιάζοντα επιπωματισμό, όταν είναι απαραίτητο να αφαιρεθούν εντοπισμένες συλλογές υγρού και/ή είναι απαραίτητο να ληφθεί ιστός για τη διάγνωση (196,209-218).

Στη φυματιώδη περικαρδίτιδα συνιστάται ενδομυϊκή χορήγηση στρεπτομυκίνης 1 g ημερησίως, όσο καιρό ο ασθενής έχει πυρετό, σε συνδυασμό με χορήγηση από το στόμα ισονιαζίδης 300 mg ημερησίως και εθαμπουτόλης 15 mg/Kg βάρους ημερησίως. Μετά την υποχώρηση του πυρετού η στρεπτομυκίνη ελαττώνεται σε δυο δόσεις τον 1 g κάθε εβδομάδα και

διακόπτεται μετά ένα έτος. Η ισονιαζίδη και η εθαμπουτόλη συνεχίζονται στις ανωτέρω δόσεις επί 1-2 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς απαντούν ικανοποιητικά στην εν λόγω θεραπεία (196, 205,209).

Μια πιθανή ή αποδεδειγμένη βακτηριακή περικαρδίτιδα χρήζει άμεσης και προσεκτικής αντιμετώπισης και θα πρέπει να θεωρηθεί επείγον περιστατικό από τον ιατρό. Άμεση προτεραιότητα θα πρέπει να δοθεί στην περικαρδιοκέντηση ή τη χειρουργική παροχέτευση ή την μακροπρόθεσμη παροχέτευση εάν το υγρό που θα ληφθεί είναι πυώδες. Η άμεση χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών κρίνεται απαραίτητη έως να διενεργηθεί η χρώση κατά gram, η χρώση για μύκητες, φυματίωση και η καλλιέργεια για αερόβια, αναερόβια βακτηρίδια για να επιλεγούν τα κατάλληλα αντιβιοτικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι η κάλυψη του ασθενούς για αναερόβια κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική ιδιαίτερα όταν υπάρχει υποψία παθογόνου μικροοργανισμού δευτεροπαθώς από λοιμώξεις στη κεφαλή ή τον τράχηλο. Η πρόγνωση στις περιπτώσεις αυτές είναι ιδιαίτερα πτωχή με την επιβίωση να μην ξεπερνά το 30% (196,209,215).

1.4.5 Υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα

Υπάρχει ένα ποσοστό από 15 έως 30% των ασθενών με οξεία, φαινομενικά ιδιοπαθή περικαρδίτιδα με ικανοποιητική απόκριση στη θεραπεία που υφίστανται μια υποτροπή μετά από την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας. Μια μειοψηφία αυτών αναπτύσσει υποτροπιάζουσες εξάρσεις περικαρδιακού πόνου, ο οποίος μπορεί μερικές φορές να είναι χρόνιος και εξουθενωτικός για τον ασθενή. Μερικοί ασθενείς, παρόλο που αρχικά θεωρήθηκε ότι πάσχουν από ιδιοπαθή περικαρδίτιδα, παρουσιάζουν στη συνέχεια στοιχεία μιας συγκεκριμένης αιτιολογίας καθώς εμφανίζουν υποτροπές. Το γεγονός αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι, υποτροπιάζων πόνος δεν σχετίζεται απαραίτητος με τα ήδη γνωστά και αναλυτικά προηγούμενα παρουσιαζόμενα αντικειμενικά σημεία περικαρδιακής φλεγμονής. Συνεπώς, είναι ενδεδειγμένη μια βιοψία περικαρδιακού ιστού για την διερεύνηση πιθανών αυτοάνοσων διαταραχών. Η βιοψία περικαρδίου ως εξέταση για διερεύνηση συγκεκριμένης αιτιολογικής διάγνωσης στους ασθενείς με επαναλαμβανόμενο πόνο χωρίς

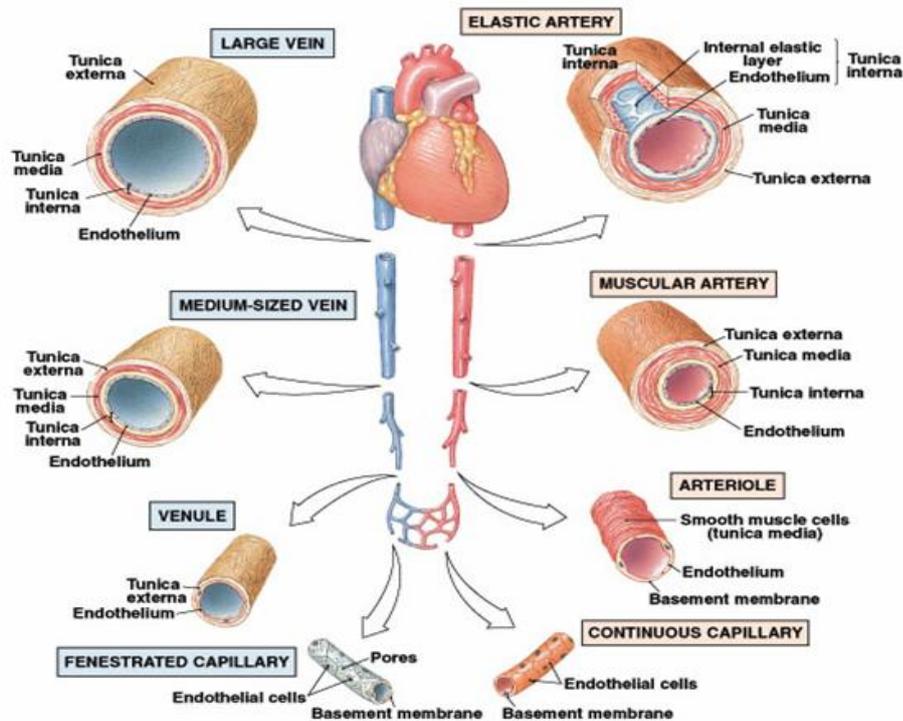
συλλογή ενδείκνυται σπάνια έως ποτέ, επειδή δεν είναι πιθανό να οδηγήσει σε διάγνωση και οι πληροφορίες που ενδέχεται να ληφθούν με αυτόν τον τρόπο δεν αλλάζουν τον τρόπο αντιμετώπισης. Η θεραπεία του υποτροπιάζοντος πόνου είναι εμπειρική. Σε μια αρχική υποτροπή, μια δεύτερη, δύο εβδομάδων αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι συχνά ιδιαίτερα αποτελεσματική. Μια αγωγή με κολχικίνη μπορεί να είναι τουλάχιστον αποτελεσματική, αν και η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι αβέβαιη. Για τις περιόδους του επαναλαμβανόμενου περικαρδιακού πόνου πέρα από μια αρχική υποτροπή, προτιμούμε την προφύλαξη με κολχικίνη. Η κολχικίνη είναι τουλάχιστον τόσο αποτελεσματική όσο και η χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή και έχει ένα ευνοϊκότερο προφίλ παρενεργειών. Η συνηθισμένη δόση είναι 1 mg από του στόματος καθημερινά. Μερικοί συνιστούν 2 έως 3 mg ως δόση εφόδου. Η έναρξη της προφυλακτικής θεραπείας δεν αποκλείει την ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ ή κορτικοστεροειδών. Η μακρόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να αποφευχθεί, εάν είναι δυνατό. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία με μη στεροειδή φάρμακα όπως η αζαθειοπρίνη και η κυκλοφωσφαμίδη, είναι μια εναλλακτική λύση αντί των κορτικοστεροειδών (173-175, 219-222).

2. ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

2.1 ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ - ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

Τα αγγεία αποτελούν μέρη του καρδιαγγειακού συστήματος. Μοιάζουν περισσότερο με ένα σύμπλεγμα σωληνώσεων μέσα στο οποίο ρέει το αίμα. Υπάρχουν διάφορα είδη αιμοφόρων αγγείων στο σώμα, κάθε ένα από τα οποία με ιδιαιτερότητες όσον αφορά την σχέση δομής και λειτουργίας. Οι αρτηρίες μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στα όργανα και την περιφέρεια ενώ οι φλέβες επιστρέφουν το αίμα στην καρδιά. Το σύστημα των τριχοειδών συνδέει αυτά τα δύο υποσυστήματα (αρτηρίες και φλέβες). Εκτός από την λειτουργία της μεταφοράς τα αγγεία επιτελούν και πολλές άλλες βιοχημικές λειτουργίες καθιστώντας τα ίδια όργανα. Το μέγεθος και η λειτουργία του αγγείου εξαρτάται από την θέση του στο σώμα (Εικόνα 9) (223). Γενικά υπάρχουν δυο τύποι αρτηριών: οι ελαστικές και οι μυώδης. Για παράδειγμα η αορτή και άλλες μεγάλες αρτηρίες κοντά στη καρδιά έχουν ένα σημαντικό ποσοστό με ελαστικές ιδιότητες δίνοντάς τους εκείνες τις ιδιότητες που τους επιτρέπουν να αντιμετωπίσουν τις υψηλές πιέσεις και την ροή. Το ελαστικό τους μέρος (ελαστίνη) μπορεί να φτάσει μέχρι και στο ποσοστό του 40%. Όσο απομακρυνόμαστε προς την περιφέρεια το ελαστικό μέρος δίνει την σειρά του στο μυώδες. Σε αυτές τις αρτηρίες του 1mm μέχρι 1 cm, το ελαστικό μέρος φτάνει δύσκολα το 10%. Όλες οι αρτηρίες έχουν την ίδια βασική ιστολογική δομή παρ' όλες της διαφοροποιήσεις στις αναλογίες των δομικών τους συστατικών. Η φυσιολογική αρτηρία αποτελείται από τρεις χιτώνες: τον έσω (intima) που έρχεται σε επαφή με το αρτηριακό αίμα, το μέσο (media) και τον έξω (adventitia) χιτώνα (Εικόνα 10) (224). Ο έσω χιτώνας που αποτελεί φυσικό φραγμό στην είσοδο ουσιών και κυττάρων στο τοίχωμα της αρτηρίας, διαθέτει μια στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων με ελλειπτικό σχήμα που βρίσκονται προσκολλημένα πάνω στη βασική μεμβράνη και σχηματίζουν μονόστοιβο πλακώδες επιθήλιο. Το σχήμα που λαμβάνουν τα κύτταρα αυτά στο αρτηριακό δέντρο σχετίζονται με την κατεύθυνση της ροής και τις

ιδιαίτερες αιμοδυναμικές συνθήκες που επικρατούν. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι προσανατολισμένα παράλληλα με την κατεύθυνση της αιματικής ροής. Αυτός ο χιτώνας διασφαλίζει την αιμοσυμβατότητα και την αντι-θρομβογένεση της αρτηρίας.

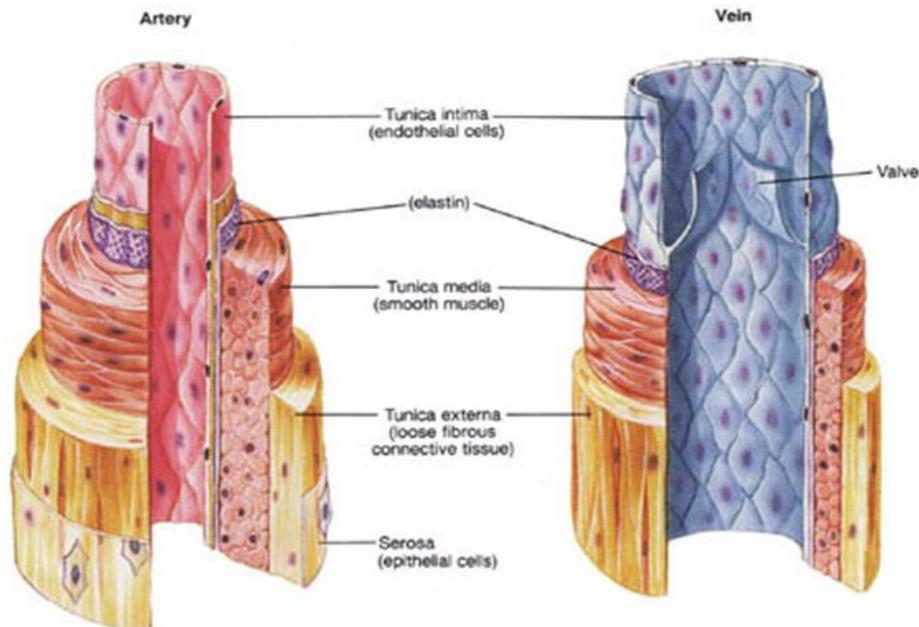


Source: M. Jouan, MSc. Thesis, 2005.

Εικόνα 9. Το καρδιαγγειακό σύστημα. Διατομές των αγγείων.

Κάτω από τη στοιβάδα αυτή βρίσκεται η υποενδοθηλιακή στοιβάδα και η έσω ελαστική μεμβράνη, η οποία διαχωρίζει τον έσω και μέσο χιτώνα, επιτρέποντας όμως τη διάδοση ουσιών από το αίμα στους ιστούς. Για τη σύνδεση των ενδοθηλιακών κυττάρων μεταξύ τους καθώς και με τις υποκείμενες στοιβάδες συμμετέχουν οι αποφρακτικές ζώνες, τα δεσμοσώματα, οι χασματικές συνδέσεις και άλλοι σχηματισμοί. Ο μέσος χιτώνας έχει πολλαπλά στρώματα λείων μυϊκών ινών, που διαχωρίζονται μεταξύ τους με ίνες κολλαγόνου, ελαστικές ίνες και πρωτεογλυκάνες, διαχωρίζεται δε από τον έξω χιτώνα με την έξω ελαστική μεμβράνη (225). Ο μέσος χιτώνας είναι γενικά πιο παχύς στις αρτηρίες συγκριτικά με τις φλέβες. Ο εξωτερικός χιτώνας αποτελείται από ίνες κολλαγόνου και ελαστικές ίνες. Η ύπαρξη των ινών αυτών

επιτρέπει μικρή διάταση του αγγείου μέχρι κάποια όρια. Ο χιτώνας αυτός διαπερνάται από αγγεία πολύ μικρής διαμέτρου (*vasa vasorum*, αγγεία των αγγείων) και νευρικές ίνες που καταλήγουν στο μέσο χιτώνα.



Source: Fox, Stuart I. Human physiology 4th edition, Brown Publishers

Εικόνα 10. Δομή του τοιχώματος των αγγείων. Με το κίτρινο χρώμα απεικονίζεται ο έξω χιτώνας (*tunica externa*), με το πορτοκαλί ο μέσος (*tunica media*) και με το ροζ ο έσω χιτώνας (*tunica intima*) [Πηγή: Fox, Stuart I. Human Physiology 4th edition, 1996, BrownPublishes]

Παλαιότερα επικρατούσε η αντίληψη ότι το ενδοθήλιο δεν είχε κάποια συγκεκριμένη λειτουργία και απλά επρόκειτο για μια ημιδιαπερατή μεμβράνη χωρίς ενεργό ρόλο, ανάμεσα στο αίμα και στους υποκείμενους ιστούς (226). Στη σύγχρονη εποχή το ενδοθήλιο να θεωρείται ο μεγαλύτερος ενδοκρινής και παρακρινής αδένας στον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς έχει επιφάνεια μεγαλύτερη από 350m². βάρους περίπου 3kg και καλύπτει το εσωτερικό όλων των αγγείων (227).

2.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

Το ενδοθηλιακό κύτταρο θεωρείται ότι προέρχεται από το σπλαγχοπλευρικό μεσόδερμα. Το ενδοθήλιο αποτελείται από περίπου $(1-6) \times 10^{13}$ ενδοθηλιακά κύτταρα σχηματίζοντας έτσι ένα όργανο με βάρος 1 kg περίπου. Περιέχουν μεμβρανοπροσδετικούς σχηματισμούς πλάτους 0.1 microm και 3 microm μήκους, τα σωματία Weibel-Palade, τα οποία αποτελούν τα οργανίδια αποθήκευσης του παράγοντα von Willebrand factor (vWF). Το ενδοθηλιακό κύτταρο θεωρείται μεταξύ άλλων ως πολυλειτουργικά παρακρινές και ενδοκρινές όργανο. Το αγγειακό ενδοθήλιο αποτελεί ιστό ο οποίος βρίσκεται σε δυναμική κατάσταση αφού προσαρμόζεται ανάλογα με τις συνθήκες, εκκρίνοντας μεγάλο αριθμό ουσιών. Έχει την ικανότητα με διάφορους υποδοχείς να «αντιλαμβάνεται» τις ιδιαίτερες αιμοδυναμικές συνθήκες καθώς και το μεταβολικό και νευροορμονικό περιβάλλον του και στη συνέχεια να εκκρίνει πληθώρα ουσιών οι οποίες δρουν σε αυτό και οδηγούν σε προσαρμογή και απάντηση στις συνθήκες αυτές. Μέσω των ουσιών αυτών το ενδοθήλιο είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου με την παραγωγή και έκκριση αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών, για τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών που οδηγεί στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγειακού τοιχώματος και που είναι γνωστή και ως αγγειογένεση, για την πήξη και την ινωδόλυση αλλά και για πληθώρα φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών αντιδράσεων με την παραγωγή κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων. Η βλάβη του ενδοθηλίου, η ενεργοποίησή του ή η δυσλειτουργία του αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο πολλών παθολογικών καταστάσεων συμπεριλαμβανόμενων της αθηροσκλήρυνσης, της θρόμβωσης και της απώλειας της λειτουργίας του ως ημιπερατή μεμβράνη (226). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην ουσία θεωρείται αντιστρεπτή διαδικασία. Θεραπείες με φάρμακα όπως οι αναστολείς του των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ACE) , οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, οι στατίνες, και διάφοροι αντιοξειδωτικοί παράγοντες έχουν εποικοδομητικό αποτέλεσμα στην ομαλή ενδοθηλιακή λειτουργία.

2.2.1 Ρύθμιση αγγειακού τόνου

Το αγγειακό τοίχωμα διαθέτει μια στοιβάδα από λείες μυϊκές ίνες οι οποίες είναι υπεύθυνες για την κατάσταση μυϊκής τάσης (συστολή ή διαστολή) στην οποία βρίσκονται κάθε φορά τα αγγεία, δηλαδή για τον αγγειακό τόνο. Τα αγγεία και ιδιαίτερα οι αρτηρίες διαθέτουν νευρικές ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος (και συγκεκριμένα του συμπαθητικού) οι οποίες διεισδύουν μέχρι τις λείες μυϊκές ίνες του μέσου χιτώνα απελευθερώνοντας νευροδιαβιβαστές. Οι ουσίες που εκκρίνονται από τις νοραδρενεργικές ίνες επηρεάζουν το μυϊκό τόνο παρέχοντας μια συνεχή τονική δράση η οποία ελαττώνεται σε καταστάσεις που θα πρέπει να λάβει χώρα αγγειοδιαστολή. Υπάρχουν όμως και κατηγορίες μυϊκών ινών αγγείων σε ζωτικά όργανα όπως (καρδιά, πνεύμονες, νεφροί) που νευρώνονται εκτός από το συμπαθητικό και από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα (ακετυλοχολινεργικές ίνες) παρέχοντας τη δυνατότητα για πιο άμεση αγγειοδιασταλτική απάντηση. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα συμβάλλουν στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου προσλαμβάνοντας ερεθίσματα (μηχανικά, βιοχημικά ή φαρμακολογικά) από το περιβάλλον (π.χ, μερική τάση οξυγόνου, κατεχολαμίνες, ακετυλοχολίνη, βραδυκίνη, ισταμίνη, βασοπρεσίνη, σεροτονίνη, οιστρογόνα, ADP, ουσία P και αυξητικούς παράγοντες, L-αργινίνη και ανταγωνιστής βραδυκίνης) με τη βοήθεια υποδοχέων ενώ αντιδρούν περαιτέρω με την έκκριση διαφόρων ουσιών οι οποίες διαχέονται στις υποκείμενες λείες μυϊκές ίνες και προκαλούν είτε διαστολή (χάλαση), είτε συστολή (226,228-230). Το ενδοθήλιο γενικά διαδραματίζει βασικό ρόλο στην σύνθεση βιολογικά ενεργών ουσιών οι οποίες μεσολαβούν στον αγγειακό τόνο των υποκείμενων μυϊκών κυττάρων. Προκειμένου να εκτιμηθεί η ενδοθηλιακή λειτουργία απαιτείται η μέτρηση των επιδράσεων των εξαρτημένων και ανεξάρτητων ενδοθηλιακών αγγειοδιαστολέων της συστηματικής μικροκυκλοφορίας καθώς επίσης και η μέτρηση της αντίστασης των αγγείων. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει ήδη παρουσιαστεί στην βιβλιογραφία εκτενώς σε συνάρτηση με την πορεία της στεφανιαίας νόσου. Το αποτέλεσμα αυτό αποτελεί συνέπεια μελέτης των αγγειοκινητικών απαντήσεων σε επίπεδο στεφανιαίων και περιφερειακών αγγείων καθώς επίσης και στην περιφερική κυκλοφορία των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (228-230). Ο αγγειακός τόνος είναι αποτέλεσμα

δυναμικής ισορροπίας των αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (226,230).

↳ Αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες

Η αγγειοδιαστολή αποτελεί πρώιμο γεγονός της φλεγμονής. Οι σημαντικότεροι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες που εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO), η προστακυκλίνη (PG12) και ο ενδοθηλιακός υπερπολωτικός παράγοντας (Endothelial Derived Hyperpolarising Factor, EDHF).

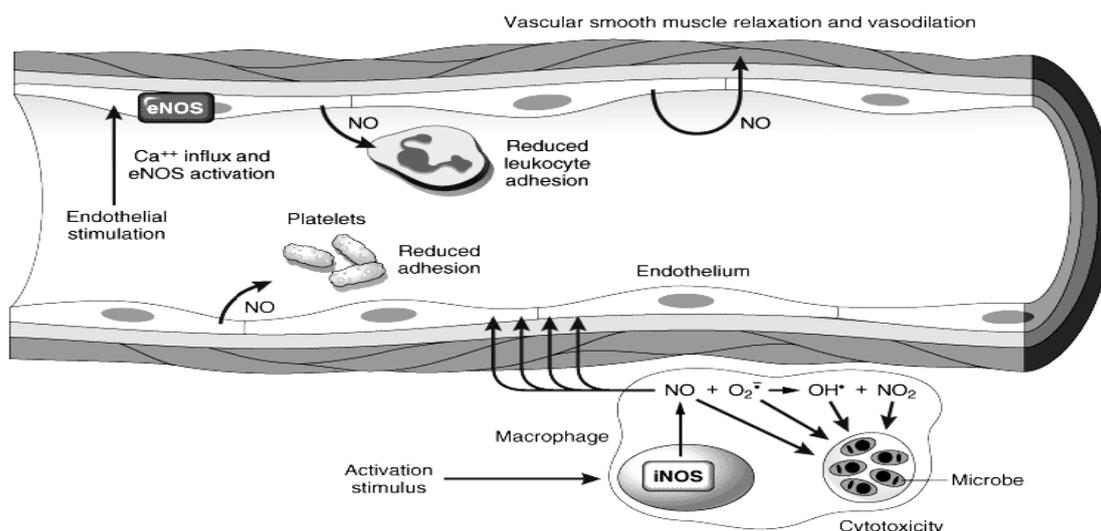
❖ Μονοξείδιο του αζώτου (NO)

Η αποδιοργάνωση της ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής σχετίζεται με πιθανή ανωμαλία στο ενδοθήλιο-εξαρτώμενο σύστημα από όπου προέρχεται το μονοξείδιο του αζώτου. Από την έως σήμερα γνώση η αποκατάσταση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας έχει συσχετισθεί με την μείωση των επεισοδίων ισχαιμίας και στεφανιαίας νόσου. Για πρώτη φορά το 1980 αναφέρθηκε το φαινόμενο της ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής. Για την εξήγηση των ευρημάτων αυτών, προτάθηκε η ύπαρξη ενός παράγοντα που παράγεται από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα ο οποίος ονομάστηκε αγγειοδιασταλτικό παράγοντας του ενδοθηλίου (endothelium-derived relaxing factor EDRF) (229). Αργότερα, διατυπώθηκε η άποψη ότι ο EDRF ταυτίζεται με την ελεύθερη ρίζα του μονοξειδίου του αζώτου (πίνακας 6) (NO). Το NO αποτελεί τη βασικότερη αγγειοδιασταλτική ουσία που εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αποτελεί έναν δυναμικό αγγειοδιαστολέα ο οποίος αναστέλλει την συσώρευση των αιμοπεταλίων, την διαμέσου των λείων μυϊκών κυττάρων μετανάστευση και αναδιπλασιασμό και την προσκόλληση των μονοκυττάρων (231,232). Τα ισόενζυμα της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου είναι κυρίως τρία: α) η νευρωνική (neuronal) nNOS, β) η ενδοθηλιακή (endothelial) eNOS, και τέλος γ) η επαγωγίμη (inducible) iNOS. Η nNOS βρέθηκε σε κεντρικούς και σε περιφερικούς νευρώνες. Η eNOS ανευρίσκεται σε ενδοθηλιακά, καρδιακά μυϊκά κύτταρα, σε αιμοπετάλια και κύτταρα του βρογχικού επιθηλίου. Και οι δύο αυτές ισομορφές παράγουν μικρές ποσότητες NO σε βασικές συνθήκες ηρεμίας, ενώ φαίνεται να χρειάζονται την παρουσία

ελεύθερου ενδοκυττάριου ασβεστίου, διότι τα χαμηλά επίπεδα ιόντων ασβεστίου φαίνεται να αναστέλλουν τη λειτουργία τους. Η δράση της iNOS επάγεται με τη βοήθεια φλεγμονωδών ερεθισμάτων από μακροφάγα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, αιμοπετάλια, λεία μυϊκά κύτταρα αγγείων, ενδοθηλιακά καθώς και κύτταρα άλλων ιστών (228) (Εικόνα 11).

Ενδοθηλιακά κύτταρα	Ρυθμίζει τη διαπερατότητα της μεμβράνης τους Εμποδίζει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων
Λεία μυϊκά κύτταρα	Ευνοεί την αγγειοδιαστολή Εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό
Αιμοπετάλια	Εμποδίζει την ενεργοποίηση Μειώνει τη συσσώρευση και συγκόλληση
Λευκοκύτταρα	Εμποδίζει την προσκόλληση στο ενδοθήλιο

Πίνακας 6. Κυριότερες δράσεις NO στα κύτταρα στόχους.



Εικόνα 11. Λειτουργίες του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στα αιμοφόρα αγγεία και τα μακροφάγα. Το (NO) προκαλεί αγγειοδιαστολή και οι ελεύθερες ρίζες του είναι τοξικά μόρια για τα μικροβιακά κύτταρα. NOS: συνθάση του νιτρικού οξέος.

Παράγοντες όπως το αμινοξύ L-αργινίνη όταν βρίσκεται διαθέσιμο σε επαρκείς ποσότητες, η eNOS παράγει συνεχώς το αγγειοπρασταταευτικό NO σε μικρές ποσότητες οι οποίες συντελούν στη διατήρηση του αγγειακού τόνου ηρεμίας. Για παράδειγμα το αγγειοπρασταταευτικό NO ενεργοποιεί τη γουανυλική κυκλάση με άμεσο αποτέλεσμα την αύξηση του κυκλικού GMP (cGMP) (233). Στη συνέχεια με διαδοχικές αντιδράσεις προκαλείται μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca, οπότε ελαττώνεται ο σχηματισμός συμπλόκου Ca-καλμοδουλίνης-μυοσίνης και εμποδίζεται η αγγειοσυστολή (234,235). Κατά αυτόν τον τρόπο και με την συνεπικουρία –επιρροή άλλων παραγόντων όπως το NO και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (ενδοθηλίνης-1) καθώς και από τη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος διατηρείται ο αγγειακός τόνος ηρεμίας στη συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία (226,236,237). Αντίθετα έλλειψη της L-αργινίνης προκαλεί συνθήκες οξειδωτικού stress υποδεικνύοντας με αυτό τον τρόπο την ύπαρξη της διπλής δράσης του NO (237).

❖ Προστακυκλίνη (PG12)

Η προστακυκλίνη είναι μια προσταγλανδίνη που παράγεται από το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος με τη συνέργεια της κυκλοοξυγενάσης (233). Ανήκει στα εικοσανοειδή και παράγεται με ερεθίσματα τη διατμητική τάση, τη βραδυκινίνη, τα νουκλεοτίδια της αδενοσίνης ATP και ADP (228,238,239). Ο χρόνος ημίσειας ζωής διαρκεί μερικά λεπτά και προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης, σχηματισμού κυκλικού AMP (cAMP) και τελικά υπερπόλωσης της μεμβράνης των λείων μυϊκών ινών (240). Διαθέτει πολύ σημαντική αγγειοδιασταλτική δράση και σε αρκετές περιπτώσεις χρησιμεύει σε ένδεια NO, όμως η δράση της είναι σαφέστατα ασθενέστερη από το NO.

❖ Ενδοθηλιακός υπερπολωτικός παράγοντας (EDHF)

Ο EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor EDHF). είναι ένας επίσης σημαντικός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας ο οποίος εκκρίνεται σε απόκριση στην ισταμίνη, βραδυκινίνη, ακετυλοχολίνη, ουσία P και στην

αύξηση της διαμητρικής τάσης (228,241-243). Η δράση του EDHF είναι σημαντικότερη για τις μικρές αρτηρίες σε σχέση με τις μεγάλες (240). Αν και η σημασία της συμμετοχής του EDHF στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί οι ενδείξεις από την βιβλιογραφία δείχνουν ότι πιθανότατα η αγγειοδιαστολή επιτυγχάνεται μέσα από ενεργοποίηση καναλιών K^+ των λείων μυϊκών κυττάρων. Η ενεργοποίηση αυτή οδηγεί σε επακόλουθη έξοδο K^+ , αναστολή εισόδου των ιόντων αυτών στο κύτταρο και τελικά αγγειοδιαστολή (244).

Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες

Οι σημαντικότεροι αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες είναι το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης και η ενδοθηλίνη, ενώ αγγειοσυστολή προκαλούν και διάφοροι ενδοθηλιακοί αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες εξαρτώμενοι από την κυκλοξυγενάση, όπως η ακετυλοχολίνη, η προσταγλανδίνη H_2 , η θρομβίνη, η νικοτίνη, το αραχιδονικό οξύ και η θρομβοξάνη A_2 .

❖ Σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης δραστηριοποιείται στη μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτενσίνη 1 από ένα ειδικό ένζυμο του ήπατος τη ρενίνη. Ακολούθως μετατρέπεται η αγγειοτασίνη I στην αγγειοτασίνη II μέσω του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, το οποίο βρίσκεται σε πολύ υψηλή συγκέντρωση στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων (ιστική μορφή του ενζύμου). Η αγγειοτασίνη II εμφανίζει έντονη αγγειοσυσπαστική δράση που εμφανίζεται είτε άμεσα μέσω ενεργοποίησης υποδοχέων αγγειοτασίνης (κυρίως του AT-1) στα λεία μυϊκά κύτταρα, είτε μέσω διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (245,246). Επιπροσθέτως η αγγειοτασίνη II παρουσιάζει έμμεση αγγειοσυσπαστική δράση προκαλώντας την έκκριση ενδοθηλίνης-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ή τη διέγερση του ενζυμικού συστήματος NADPH/NADH οξειδάσης που παράγει ρίζες υπεροξειδίου. Επίσης το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης έχει την ιδιότητά να απενεργοποιεί την βραδυκίνη, η οποία συμμετέχει στην αγγειοδιαστολή, κάτι που οδηγεί μέσω αυτού του μηχανισμού σε αγγειοσύσπασση (228,247,248).

❖ Ενδοθηλίνη (ET-1)

Η κυριότερη αγγειοσυσπαστική ουσία είναι η ενδοθηλίνη-1 η οποία προέρχεται από την προ-ενδοθηλίνη μέσα από διάσπαση με τη βοήθεια του μετατρεπτικού ενζύμου της ενδοθηλίνης και η δράση της είναι κατά πολύ ισχυρότερη από αυτή της αγγειοτασίνης II (249). Τα πεπτίδια της ενδοθηλίνης είναι τριών ειδών ET-1, ET-2, ET-3. Στα αγγεία υπάρχουν δύο ειδών υποδοχείς, οι ETA των λείων μυϊκών κυττάρων που έχουν υψηλή συγγένεια για ET1, ET-2 αλλά όχι για ET-3 και οι υποδοχείς ETe , οι οποίοι βρίσκονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και έχουν τον ίδιο βαθμό συγγένειας και για τους 3 τύπους ενδοθηλίνης. Ο χρόνος ημιζωής της ET-1 είναι μικρός και εκκρίνεται συνεχώς από τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε μικρές ποσότητες. Διάφοροι παράγοντες διεγείρουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα, και προκαλούν την παραγωγή της. Τέτοιοι παράγοντες είναι: η επινεφρίνη, αγγειοτασίνη II, αντιδιουρητική ορμόνη (ADH), θρομβίνη, ινσουλίνη, ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας (transforming growth factor β TGF- β), η ιντερλευκίνη-1, καθώς και διάφορα φυσικά ερεθίσματα όπως είναι η υποξία και η χαμηλή διατμητική τάση (237,250) . Η έκκριση της ενισχύεται κατά τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και μειώνεται με την επίδραση NO (251).

❖ Εξαρτώμενοι από την κυκλοοξυγενάση ενδοθηλιακοί αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες

Μια κατηγορία παραγόντων (Cyclooxygenase dependent endothelium-dependent contracting factors CDEDCF), των οποίων η δράση εξαρτάται από την κυκλοοξυγενάση (CDEDCF) και έγινε γνωστή το 1988 (252). Οι παράγοντες αυτοί προκαλούν αγγειοσύσπαση και φαίνεται να είναι σημαντικοί ρυθμιστές του αγγειακού τόνου κατά τη διάρκεια της αγγειακής γήρανσης (253). Στους CDEDCF συμπεριλαμβάνονται οι γνωστές προσταγλανδίνες (Θρομβοξάνη TXA₁ και προσταγλανδίνη PGH₂) οι οποίες προκαλούν αγγειοσύσπαση με τη δράση τους σε ειδικούς υποδοχείς. Στην κατηγορία αυτή φαίνεται να ανήκουν και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ρίζα υπεροξειδίου του οξυγόνου) γιατί η παραγωγή τους επάγεται από τη δράση της κυκλοοξυγενάσης. Αναφέρεται ότι το φυσιολογικό ενδοθήλιο νέων ανθρώπων (<45 ετών) δεν φαίνεται να παράγει CDEDCF (254). Οι παράγοντες αυτοί

ανιχνεύονται σε μεγαλύτερες ηλικίες και φαίνεται να έχουν συσχέτιση με την εμφάνιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στις ηλικίες αυτές, καθώς και με αγγειακή γήρανση ενώ οι ίδιες μελέτες δείχνουν ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προκαλείται από τους CDEDCE οφείλεται περισσότερο στην ελάττωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO (255).

2.2.2 Πήξη και θρόμβωση

Γενικά το ενδοθήλιο στο επίπεδο της πήξης και της θρόμβωσης έχει τρεις δράσεις καθώς επηρεάζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, την πήξη και τέλος την ινωδόλυση με κατάλληλους μηχανισμούς. Το ενδοθήλιο αποτελεί μια αντιθρομβωτική επιφάνεια η οποία είτε παράγει ουσίες είτε ενεργοποιεί επιφανειακά μόρια τα οποία εμποδίζουν τους θρόμβους και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων (233).

↳ Συσσώρευση αιμοπεταλίων

Οι κυριότερες ουσίες που εκκρίνονται από το ενδοθήλιο και συμμετέχουν στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων είναι η προστακυκλίνη και το NO τα οποία όπως είναι φανερό εκτός από τη δράση τους στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου έχουν και αντιπηκτική δράση (256). Και τα δύο δρούν συνεργικά, καθώς το NO αυξάνει την συγκέντρωση του cGMP, ενώ η PG12 αυξάνει το cAMP οδηγώντας σταδιακά σε μείωση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} και με διαδοχικά βήματα τελικά στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, αλλά και της μεταξύ τους προσκόλλησης (235).

↳ Πήξη

Η αντιπηκτική ικανότητα του ενδοθηλίου συνδέεται με την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C (Protein C). Συγκεκριμένα όταν η θρομβίνη συνδεθεί με τον ενδοθηλιακό πρωτεϊνικό υποδοχέα της τη θρομβομοδουλίνη, μετατρέπεται σε ισχυρό ενεργοποιητή της πρωτεΐνης C. Η τελευταία αδρανοποιεί παρουσία ιόντων ασβεστίου και της πρωτεΐνης δύο βασικούς παράγοντες της πήξης: τον Va και τον VIIa (οδός πρωτεΐνης CS). Συνεπώς τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω του υποδοχέα τους της θρομβομοδουλίνης έχουν τη δυνατότητα να μειώνουν την έκταση της πηκτικής δραστηριότητας (257). Επιπροσθέτως η αντιπηκτική ικανότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων συνδέεται άμεσα από την απελευθέρωση από αυτά του αναστολέα του ιστικού παράγοντα (Tissue

Factor Pathway Inhibitor TFPI). Ο παράγοντας αυτός φυσιολογικά εκρίνεται στην αρχική φάση της θρόμβωσης και δεσμεύεται στα συμπλέγματα ιστικού παράγοντα και παράγοντα VIIa, αναστέλλοντας με αυτό τον τρόπο την ικανότητα των συμπλεγμάτων αυτών να δημιουργούν τον παράγοντα X_a (258). Η παρουσία του TFPI προκαλεί την παραγωγή μικρών μόνο ποσοτήτων θρομβίνης, οπότε εμποδίζεται η περαιτέρω πήξη του αίματος. Επιπλέον η θρομβομοδουλίνη φαίνεται να δεσμεύει τον παράγοντα X_a (259). Όσον αφορά την αντιθρομβίνη III πρόκειται για μία πρωτεΐνη του πλάσματος που συντίθεται στο ήπαρ και αδρανοποιεί τη θρομβίνη και διάφορους παράγοντες πήξης (IX_a , X_a , XI_a , XII_a) (260). Ενεργοποίησή της προκαλεί την έναρξη ενός ακόμη αντιπηκτικού μηχανισμού. Το ενδοθήλιο εμπλέκεται στην ενεργοποίηση της αντιθρομβίνης III μέσω της ηπαρίνης. Συνεπώς το ενδοθήλιο εμποδίζει έμμεσα την πήξη, ενεργοποιώντας την αντιθρομβίνη III και προάγοντας την αδρανοποίηση της θρομβίνης (261).

Ινωδόλυση

Η ινωδολυτική ικανότητα του ενδοθηλίου σχετίζεται με τη ρύθμιση της έκφρασης του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tissue Plasminogen Activator, tPA) και του αναστολέα του (Plasminogen Activator Inhibitor PAI-1). Ο tPA, παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της μικροκυκλοφορίας και τα κυριότερα ερεθίσματα για την απελευθέρωσή του αποτελούν η διατημητική τάση, φλεβική στάση, θρομβίνη, βραδυκινίνη, βασοπρεσσίνη και κυτοκίνες (262,263). Ο tPA μετατρέπει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη, η οποία στη συνέχεια αποσυνθέτει το ινώδες του θρόμβου σε διαλυτά θραύσματα ινώδους (264). Από τη στιγμή που θα διαλυθεί το ινώδες προκαλείται λύση του θρόμβου και απομάκρυνση του. Ο PAI-1 αντίθετα, συνδέεται άμεσα με τους ενεργοποιητές της ινωδόλυσης και σχηματίζει σταθερό σύμπλοκο (257). Αυτό οδηγεί σε απώλεια σύνδεσης του πλασμινογόνου με τον tPA και αναστολή της ινωδόλυσης. Φυσιολογικά τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν t-PA, αλλά η ύπαρξη της αγγειοτασίνης II αυξάνει την παραγωγή PAI-1 και ταυτόχρονα μειώνει την παραγωγή του t-PA μέσω αύξησης του καταβολισμού της βραδυκινίνης (263).

2.2.3 Αγγειακή αναδιαμόρφωση (Vascular remodeling)

Σημαντική ιδιότητα του αγγειακού τοιχώματος και ιδιαίτερα των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι να «αισθάνονται» τις διάφορες μεταβολές (μηχανικές, βιοχημικές και νευροορμονικές) που συντελούνται στο περιβάλλον του (πίεσης, διατμητικής τάσης) και να προσαρμόζονται σε αυτές εκκρίνοντας ουσίες σε μια προσπάθεια να διατηρήσουν σταθερό το περιβάλλον τους σε θέματα ροής και πιέσεως. Οι λειτουργίες αυτές συνδέονται σε πολλές περιπτώσεις με παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η προσαρμογή αυτή γίνεται με αλλαγές στη σχέση αυλού και τοιχώματος του αγγείου. Η αγγειακή αναδιαμόρφωση επιτυγχάνεται με τους εξής μηχανισμούς: κυτταρική αύξηση (αγγειογένεση), προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση), κυτταρική μετανάστευση (κυρίως των λείων μυϊκών κυττάρων) και τέλος μεταβολές που αφορούν στη σύσταση και τη δομή της εξωκυττάριας ουσίας. Η ισορροπία ανάμεσα σε αυτούς τους μηχανισμούς, ανάλογα και με τα εξωτερικά ερεθίσματα είναι αυτή που θα καθορίσει την τελική μορφολογία του αγγείου (237,264).

2.2.4 Φλεγμονή

Υπάρχει μια πληθώρα φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μηχανισμών οι οποίοι προάγουν φυσιολογικές διαδικασίες και παρουσιάζουν σημαντικότερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Ειδικότερα με πεδίο δράσης το αγγειακό ενδοθήλιο οι μηχανισμοί αυτοί προάγουν διαδικασίες όπως προσέλκυση, προσκόλληση και μετανάστευση των λευκοκυττάρων υπενδοθηλιακά, διαδραματίζοντας ιδιαίτερο ρόλο στην ρύθμιση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Στη διαδικασία αυτή μπορούν να συμμετέχουν διάφορα βιολογικά μόρια μεταξύ των οποίων είναι και τα μόρια προσκόλλησης. Τέτοια μόρια που εκφράζονται στην ενδοθηλιακή επιφάνεια των κυττάρων και συμμετέχουν σε διάφορες αντιδράσεις είναι οι ιντεγκρίνες, οι σελεκτίνες, τα μόρια που ανήκουν στην υπερικογένεια των ανοσοσφαιρινών, οι καντερίνες καθώς επίσης και οι κονεξίνες. Το αγγειακό ενδοθήλιο, αποτελεί τον κυρίαρχο φραγμό μεταξύ του αίματος και των ιστών και έχει ενεργό ρόλο στην ρύθμιση της τριχοειδικής διαπερατότητας, στον έλεγχο του πολλαπλασιασμού των αιμοποιητικών

κυττάρων και στις διάφορες φάσεις της φλεγμονώδους απάντησης. Οι διάφορες παθοφυσιολογικές αλληλουχίες θα περιγραφθούν παρακάτω στα κεφάλαια που αφορούν τα μόρια προσκόλλησης και την φλεγμονώδη απάντηση. Σε φυσιολογικές συνθήκες υπάρχουν στο ενδοθήλιο αντιφλεγμονώδεις μηχανισμοί που εξουδετερώνουν την διαδικασία της προσκόλλησης και της φλεγμονής γενικότερα. Πιο συγκεκριμένα το NO σε συνδυασμό με την προστακυκλίνη, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν την προσέλκυση και συγκόλληση των λευκοκυττάρων (χημειοτακτικά) στο ενδοθήλιο, μέσω καταστολής υποδοχέων λευκοκυττάρων, μέσω αναστολής της ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα NF-kB (κεντρικού μηχανισμού στη φλεγμονώδη αλληλουχία), και μέσω αναστολής των μορίων προσκόλλησης ασκώντας σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση (264,265).

2.3 ΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ- ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

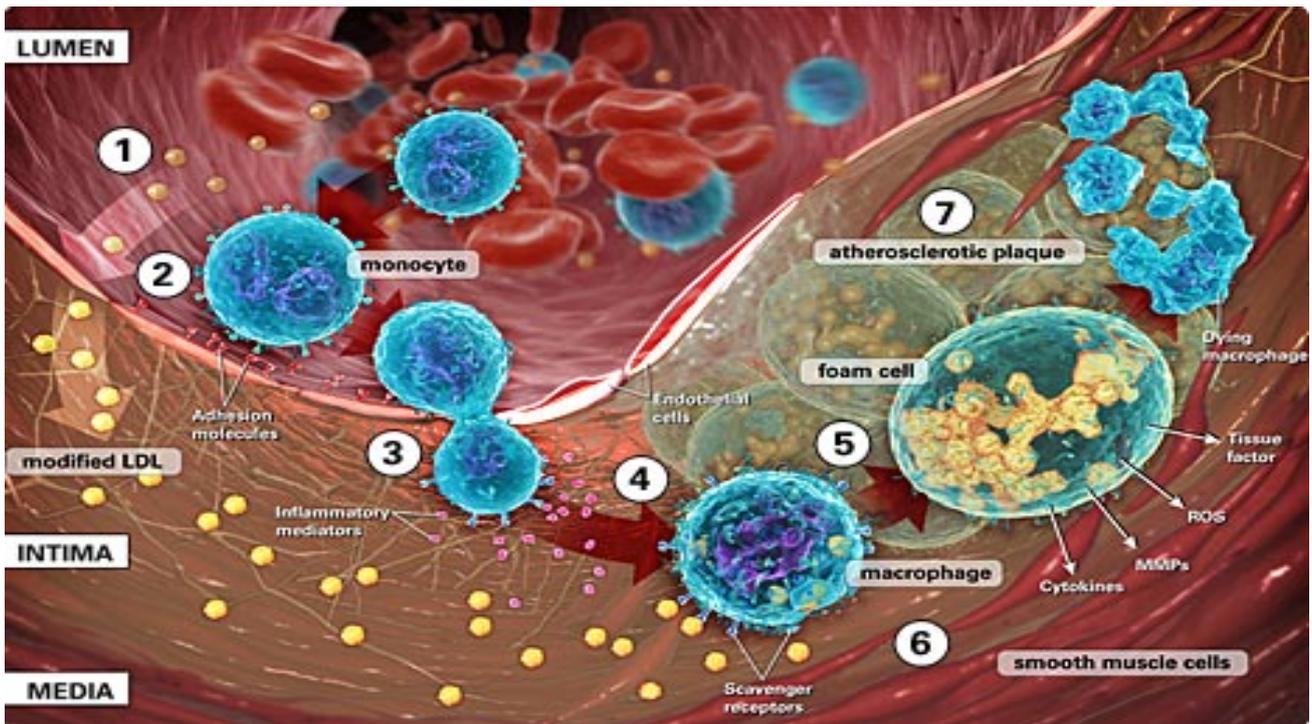
Τα αγγεία έχουν την ικανότητα να μεταβάλλουν τη διάμετρό τους ρυθμίζοντας τη ροή του αίματος και την πίεση, την πήξη, τη μετανάστευση και αύξηση κυττάρων και τη φλεγμονή. Οι βασικές αυτές λειτουργίες των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων είναι δυνατόν να διαταραχθούν ή ακόμα και να απολεσθούν. Η διαδικασία αυτή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας χαρακτηρίζεται συνήθως από αναστρέψιμους μηχανισμούς. Οποιαδήποτε διαταραχή των λεπτών αυτών μηχανισμών του ενδοθηλίου θεωρείται ιδιαίτερως σοβαρή και επηρεάζει σε μέγιστο βαθμό για παράδειγμα την καρδιαγγειακή λειτουργία. Η μεγάλη σημασία της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου φαίνεται μέσα από μελέτες που αναδεικνύουν την προγνωστική της αξία στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (266,267).

2.3.1 Παράγοντες που προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Ο μεγαλύτερος βαθμός ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που παρατηρήθηκε σε πληθυσμό λευκών ενηλίκων σε σχέση με Κινέζους ενήλικους, ανέδειξε το ρόλο

του γενετικού υλικού στην εμφάνιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (268). Από την βιβλιογραφία υπάρχουν ενδείξεις ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ανεπτυγμένη αθηρωμάτωση των αγγείων. Συγκεκριμένα η αθηρωμάτωση συνδέεται τόσο με διαταραχές στη δομή και οργάνωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, όσο και στην λειτουργία τους (228, 269,270) (Εικόνα 12). Επιπρόσθετα έχει παρατηρηθεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε αρκετά πρώιμη φάση πολύ πριν αυτή εκδηλωθεί κλινικοεργαστηριακά σε ασθενείς που πάσχουν ή έχουν οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου (271,272). Από την βιβλιογραφία και από μελέτες καταδεικνύεται ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παρατηρείται και σε συνδυασμό με τους πιο σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες καρδιαγγειακής νόσου, όπως η υπερχοληστεριναιμία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η γήρανση, το κάπνισμα, η έλλειψη οιστρογόνων, καθώς και με γενετικές διαταραχές, όπως η υπερομοκυστεϊναιμία και η οικογενής υπερχοληστεριναιμία (273-277). Επιπροσθέτως, οι μελέτες δίνουν έντονη έμφαση στη σημασία της διαταραχής του μεταβολισμού του NO και ιδιαίτερα της βιοδιαθεσιμότητάς του και στην πρόκληση δυσλειτουργικών φαινομένων στο αγγειακό ενδοθήλιο (228, 255, 265,269).

Σε γενικές γραμμές είναι φανερό πως ένας μεγάλος αριθμός ανεξάρτητων παραγόντων μπορεί να επηρεάσει την ομαλή ενδοθηλιακή λειτουργία με σοβαρές συνέπειες. Στους παράγοντες που προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να συγκαταλέγεται και η γήρανση των αγγείων. Η αύξηση της ηλικίας οδηγεί ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο σε επιδείνωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας τόσο στα περιφερικά όσο και στα στεφανιαία αγγεία. Ειδικότερα, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στους άνδρες εμφανίζεται νωρίτερα, γύρω στα 40 έτη, σε σχέση με τις γυναίκες, όπου εμφανίζεται 10 έτη αργότερα, ένα γεγονός που έρχεται σε αντιστοιχία με την επίπτωση της στεφανιαίας νόσου και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Όμως, ο ρυθμός επιδείνωσής της είναι ταχύτερος στις γυναίκες (226,278).



Εικόνα 12. Λειτουργία των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων κατά τα διάφορα στάδια της αθηροσκλήρυνσης. Οι διάφοροι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν το αγγειακό ενδοθήλιο (EC) προκαλώντας έναν καταρράκτη αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένου και της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων. Τα φλεγμονώδη και αγγειακά κύτταρα απελευθερώνουν κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες. Τα μονοκύτταρα προσδένονται μεταναστεύουν πολλαπλασιάζονται και συνθέτουν συστατικά του εξωκυττάρου χώρου στην έσω πλευρά του αγγειακού τοιχώματος σχηματίζοντας αθηρωματική βλάβη. Οι φλεγμονώδης μεσολαβητές τελικά προκαλούν λέπτυνση της ινώδους κάψας του αθηρώματος και τελικά προκαλείται διάρρηξη αυτού. LDL, low-density lipoprotein; MCP, monocyte chemoattractant protein; VCAM, vascular cell adhesion molecule; PDGF-BB, platelet-derived growth factor (BB, β -chain homodimer); TNF, tumor necrosis factor; TGF, transforming growth factor; IL, interleukin 1; IGF, insulin-like growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; Ang II, angiotensin II; EGF, epidermal growth factor; IFN, interferon.

Οι μηχανισμοί δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου που σχετίζονται με τη γήρανση χωρίς να είναι ακόμα πλήρως αποσαφηνισμένοι, εστιάζονται μέχρι τώρα στην αύξηση του οξειδωτικού stress και στη φλεγμονή. Συμπερασματικά,

η γήρανση έχει συσχετισθεί με μειωμένη δραστικότητα του αντιοξειδωτικού υπεροξειδίου δισμουτάσης (SOD), με υψηλά επίπεδα οξειδωτικής βλάβης, και με αύξηση των κυκλοφορόντων επιπέδων ET-1 διαταραχές που προκαλούν αυξημένη τάση των μονοκύτταρων για συγκόλληση στα γηρασμένα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα (279). Η γήρανση οδηγεί το ενδοθήλιο και σε αυξημένη διαπερατότητα συνδέοντας έτσι το φαινόμενο της γήρανσης με αλληλουχίες μηχανισμών που έχουν να κάνουν με την παθοφυσιολογία της φλεγμονής.

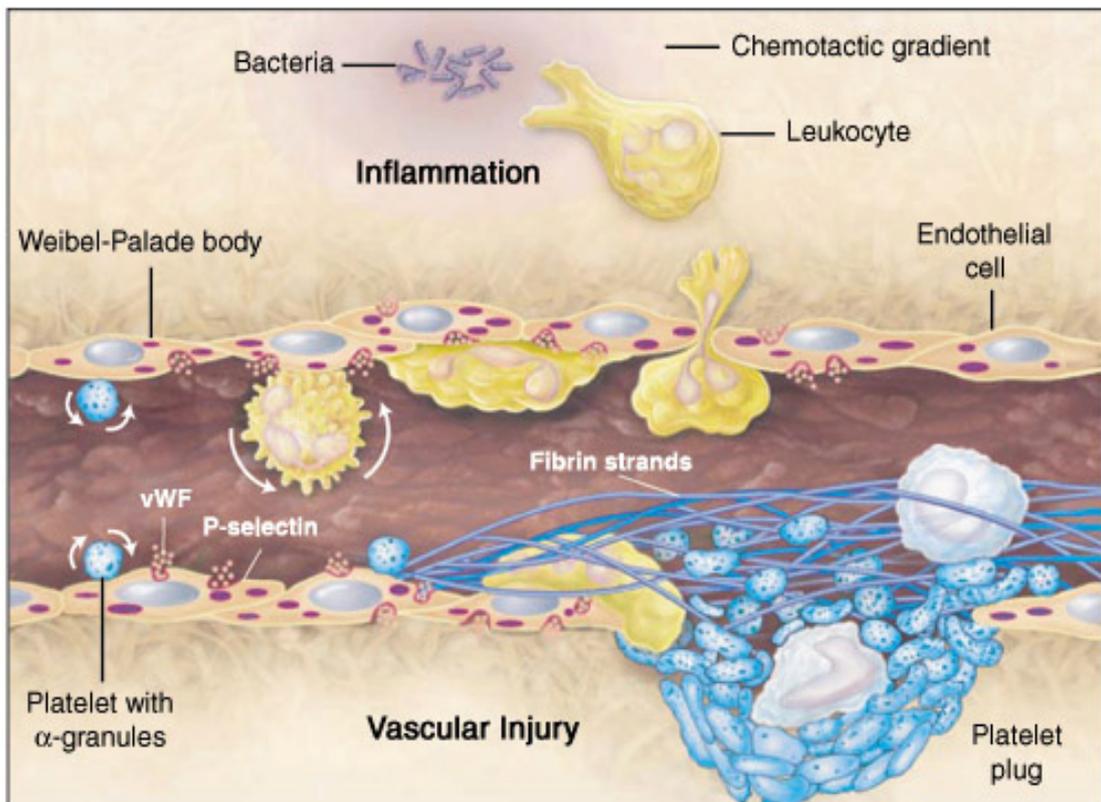
2.3.2 Φλεγμονή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Γενικά, φλεγμονή είναι η συσσώρευση των λευκών αιμοσφαιρίων στις περιοχές μιας πιθανής βλάβης η μόλυνσης. Φυσιολογικά τα λευκά αιμοσφαίρια απελευθερώνουν ένζυμα τα οποία καταστρέφουν τα παθογόνα και επαναδιοργανώνουν τους ιστούς επιδιορθώνοντας την υποκείμενη βλάβη. Στις φλεγμονώδεις νόσους πολλά λευκά αιμοσφαίρια συσσωρεύονται και η καταστροφική τους ικανότητα μπορεί να εκδηλωθεί ακόμη και στους ίδιους τους ιστούς του σώματος. Η προσκόλληση των λευκοκυττάρων αποτελεί το πρώτο βήμα της φλεγμονώδους διαδικασίας. Ειδικότερα, προκειμένου τα λευκοκύτταρα να φτάσουν στο πεδίο της φλεγμονής θα πρέπει να εξαγγειωθούν και να εισβάλλουν στους ιστούς. Η όλη διαδικασία ρυθμίζεται από έναν καταρράκτη μοριακών αλληλεπιδράσεων οι οποίες καθιστούν εφικτή την πρόσδεση των λευκοκυττάρων στα αγγειακά τοιχώματα, την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, την μετανάστευσή τους και τελικά την διαπήδησή τους, διαδικασία η οποία περιγράφει κατ' ουσία την πραγματική κίνηση μέσω του ενδοθηλίου και του εξωκυττάρου δικτύου που σχηματίζει τη βασική στοιβάδα. Τα κυριότερα μόρια που διαμεσολαβούν στην πρόσδεση, ενεργοποίηση και μετανάστευση των λευκοκυττάρων έχουν αναγνωρισθεί οι σελεκτίνες, οι χημειοτακτικές ουσίες, οι λευκοκυτταρικές ιντεγκρίνες και οι προσδέτες τους στο ενδοθήλιο. Φυσιολογικά, η αλληλεπίδραση μεταξύ των ενεργοποιημένων μονοκυττάρων και ουδετεροφίλων, από τη μια πλευρά, και ενδοθηλιακών κυττάρων από την άλλη, η οποία οδηγεί στον καταρράκτη της φλεγμονώδους απάντησης εμποδίζεται από αρνητικά φορτισμένα μόρια, τα οποία ευρίσκονται

πάνω στη μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς επίσης και από την παραγωγή πλήθους αντιφλεγμονωδών ουσιών. Κατά τη διάρκεια όμως μιας παθολογικής φλεμονώδους ή άλλης διαδικασίας (π.χ ισχαιμίας), οι αντιφλεγμονώδεις και αγγειοδιασταλτικές αυτές ουσίες εξαντλούνται και στη θέση τους εμφανίζονται επί των ενδοθηλιακών κυττάρων μόρια, τα οποία ευνοούν τη συγκόλλησή τους με τα ουδετερόφιλα. Τα μόρια προσκόλλησης όπως προαναφέραμε αποτελούν σημαντικό παράγοντα, ο οποίος καθορίζει το κατά πόσο τα λευκά αιμοσφαίρια θα συγκολληθούν με το ενδοθήλιο των τριχοειδών, ενώ, επιπλέον, ελέγχουν και τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στους περιαγγειακούς ιστούς. Ως μόρια προσκόλλησης ειδικότερα, ορίζονται μια ετερογενής ομάδα εξειδικευμένων κυτταρικών επιφανειακών δομών, οι οποίες, συνδεδεμένες με υποδοχείς στην επιφάνεια γειτονικών κυττάρων, συντελούν τόσο στη διευκόλυνση της μετακίνησης των κυττάρων, όσο και στη συγκράτηση μεταξύ τους σε επαφή, προκειμένου να επιτευχθεί κυτταρική επικοινωνία και συνεργασία (280-282). Τα λευκοκύτταρα κυλούν στο διεγερμένο ενδοθήλιο πριν μεταναστεύσουν στο σημείο της φλεγμονής ή στο σημείο της αγγειακής βλάβης. Αυτό το αρχικό και σημαντικό βήμα μεσολαβείται κατά ένα μεγάλο βαθμό από τις σελεκτίνες και τους προσδέτες τους. Οι λευκοκυτταρικοί υποδοχείς που εμπλέκονται δημιουργούν μια δέσμη (σύμπλοκο) σχηματίζοντας μικρές διαμεμβρανικές προσεκβολές (microvilli). Μετά την ενεργοποίησή τους, τα λευκοκύτταρα προσκολλώνται στενά στα ενδοθηλιακά κύτταρα ως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ των β2 ιντεγκρινών και μελών της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών στο ενδοθήλιο. Οι ίδιοι τύποι υποδοχέων μεσολαβούν στην εξαγγείωση των λευκοκυττάρων. Ολόκληρη αυτή η διαδικασία αναλύεται στα παρακάτω κεφάλαια.

Τα λευκοκύτταρα μεταναστεύουν χρησιμοποιώντας τις β1 ιντεγκρίνες τους προς ένα χημειοτακτικό διεγέρτη (ύστερα από την εισβολή βακτηρίων). Η αγγειακή βλάβη αμέσως προκαλεί την απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων αποθήκευσης των ειδικών σωματίων (Weibel-Palade bodies) των ενδοθηλιακών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων της P-selectin και του παράγοντα von Willebrand (vWF). Ο παράγοντας του Von Willebrand γρήγορα εναποτίθεται στον εκτεθέν εξωκυττάριο ιστό, όπου διαδραματίζει

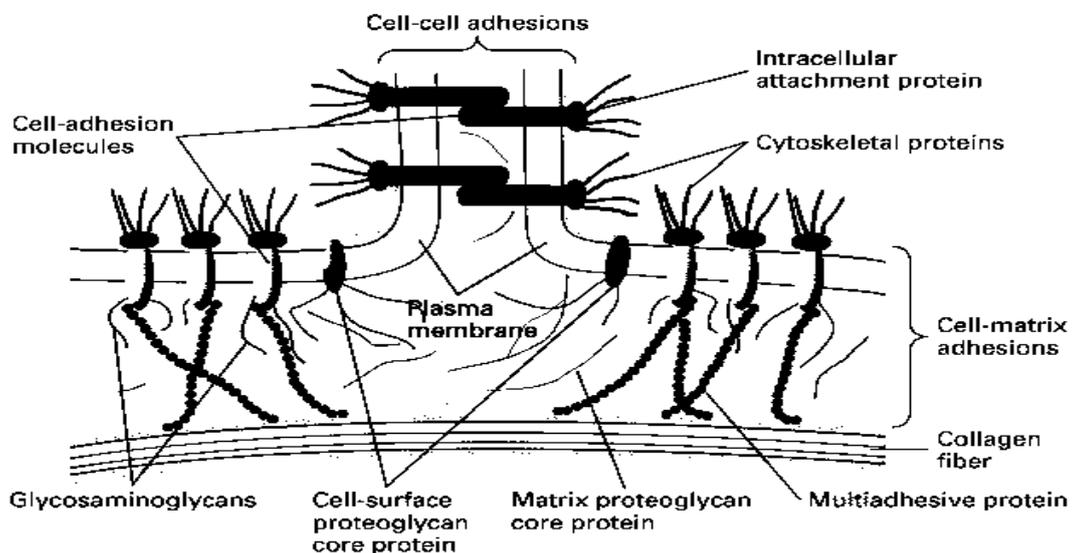
κρίσιμο ρόλο στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο πεδίο της βλάβης. Η αποικοδόμηση των αιμοπεταλίων και η ενεργοποίηση της αιμοπεταλιακής ιντεγκρίνης $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ προκαλεί περαιτέρω συσσώρευση των αιμοπεταλίων και προωθούν την στρατολόγηση των ουδετερόφιλων και των μονοκυττάρων που συμμετέχουν στην επισκευή της βλάβης. Ο αιμοπεταλιακός θρόμβος τελικά σταθεροποιείται από δέσμες ινικής. Το κύλισμα των αιμοπεταλίων που μεσολαβείται από την P-σελεκτίνη στο ενδοθήλιο ή από τον παράγοντα του von Willebrand στον εξωκυττάριο ιστό, μπορεί να αντιπροσωπεύει το αρχικό στάδιο της αιμόστασης, ανάλογο του κυλίσματος των λευκοκυττάρων στην διαδικασία της φλεγμονής (283,284) (Εικόνα 13).



Εικόνα 13. Αναπαράσταση της ενδοθηλιακής λειτουργίας κατά την φλεγμονή

3. ΔΙΑΛΥΤΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

Ως μόρια προσκόλλησης ορίζονται μια ετερογενής ομάδα εξειδικευμένων επιφανειακών κυτταρικών δομών, οι οποίες, συνδεόμενες με υποδοχείς στην επιφάνεια γειτονικών κυττάρων, συντελούν τόσο στη διευκόλυνση της μετακίνησης των κυττάρων, όσο και στη συγκράτηση μεταξύ τους σε επαφή, προκειμένου να επιτευχθεί κυτταρική επικοινωνία και συνεργασία. Η έκφρασή τους μεταβάλλεται ποσοτικά και ποιοτικά ανάλογα με τα ερεθίσματα του περιβάλλοντος. Τα φαινόμενα προαγωγής της κυτταρικής προσκόλλησης (ή και αναστολής της με τη μεσολάβηση μορίων αντιπροσκόλλησης, *antiadhesive molecules*) ενέχουν λίαν σημαντικό ρόλο, τόσο σε φυσιολογικές καταστάσεις και λειτουργίες, όπως στην εγκατάσταση, ανάπτυξη και διατήρηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ιστών, στην εξαγγείωση των λευκοκυττάρων, στη φλεγμονή, στην επούλωση των τραυμάτων, στην πήξη και αιμόσταση γενικώς και στην εμβρυογένεση, όσο και στις διαδικασίες της καρκινικής διήθησης και μετάστασης, καθορίζοντας το εάν, πότε, πού και πώς θα κινηθεί ένα κύτταρο, καθώς και το πότε θα σταματήσει να μεταναστεύει (287,288).



Σχήμα 1. Παρουσίαση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των κυττάρων και της αλληλεπίδρασης αυτών με τον εξωκυττάριο ιστό και συγκεκριμένα της ικανότητας των κυττάρων να προσκολλώνται μεταξύ τους, με τους εξωκυττάριους χώρους τους και με τις ενδοθηλιακές επιφάνειες που επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση κυτταρικών μορίων προσκόλλησης (CAMs, cell adhesion molecules)

Συνεπώς, τα CAMs είναι υπεύθυνα για όλες αυτές τις ιδιότητες αλληλεπίδρασης των κυττάρων ανήκοντας μάλιστα σε έναν ιδιαίτερα σύνθετο μηχανισμό ο οποίος βρίσκει σημαντική δράση στους υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας. Στον μηχανισμό αυτό διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο εκτός από τα κυτταρικά μόρια προσκόλλησης και πολλοί άλλοι διαλυτοί κυτταρικοί διαμεσολαβητές όπως οι κυτοκίνες και άλλα συστατικά της ουσίας των ιστών όπως η φιμπρονεκτίνη το κολαγόνο κ.τ.λ. (289,290). Η οποιαδήποτε διαταραχή σε ένα από τα παραπάνω συστήματα μπορεί να προκαλέσει τη γέννηση σημαντικών παθολογικών καταστάσεων. Είναι προφανές λοιπόν ότι γενικά η φυσιολογική κατάσταση ενός ατόμου βασίζεται στην ισορροπία όλων αυτών των στοιχείων – παραγόντων.

Τα κυτταρικά μόρια προσκόλλησης είναι ουσίες πρωτεϊνικού χαρακτήρα οι οποίες εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων όλων των ιστών. Λειτουργούν ως υποδοχείς προκαλώντας την έναρξη ενδοκυττάρων οδών και συμμετέχουν στον έλεγχο βασικών ζωτικών διεργασιών όπως είναι η εμβρυογένεση, η κυτταρική μετανάστευση, η κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση, τον κυτταρικό θάνατο ενώ παράλληλα καθίστανται εγγυητές της αλληλεπίδρασης-αντίδρασης των κυττάρων με το περιβάλλον. Η κυτταρική προσκόλληση επιτρέπει στα κύτταρα την τοποθέτησή τους σε ένα συγκεκριμένο τόπο μέσα στους ιστούς ή στο σώμα. Επιπλέον, πολλά μηνυματικά μόρια (signaling molecules) βρίσκονται αγκυροβολημένα σε τόπους προσκόλλησης και από την ενεργοποίησή τους προκύπτει η δημιουργία μηνυμάτων που αλληλεπιδρούν με μηνυματικές κυτταρικές οδούς (cell signaling pathways). (291,292).

Συγκεκριμένα, τα μόρια προσκόλλησης είναι υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης οι οποίοι διαμεσολαβούν σε πολλές βιολογικές αντιδράσεις, αποδεδειγμένα διαδραματίζουν τον κυρίαρχο ρόλο σε μια ποικιλία φυσιολογικών και παθολογικών φαινομένων σχετικών με την κυκλοφορία και τις αντιδράσεις μεταξύ των κυττάρων, την επαφή κυττάρου και εξωκυττάριας ουσίας προσδιορίζοντας επιπλέον, την ειδικότητα της σύνδεσης κυττάρου με κύτταρο (292-295). Στις συνδέσεις κυττάρου προς κύτταρο έχει εμπλακεί μία ποικιλία πρόσφατα αναγνωρισμένων γλυκοπρωτεϊνών οι οποίες θεωρούνται ιδιαίτερα σημαντικές για φυσιολογικές λειτουργίες των κυττάρων όπως είναι η

φυσιολογική ομοιόσταση, η ανοσολογική διατήρηση και η τοιχωματική συνοχή των αγγείων. Τα CAMs είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι διαμεσολαβούν στα αντιδράσεις μεταξύ ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκοκυττάρων, αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών κυττάρων, αλληλεπιδράσεις που μπορούν να συμβούν σε όλα τα κομμάτια του μικροαγγειακού δικτύου υπό συγκεκριμένες φυσιολογικές συνθήκες (π.χ. ομοιόσταση) αλλά και υπό παθολογικές καταστάσεις (π.χ. φλεγμονή, ανοσολογικές αντιδράσεις, καρκίνος) (287,296-300). Όσον αφορά την ανοσολογική πλευρά της έρευνας τα CAMs εμπλέκονται στην πραγματικότητα σε κάθε διαδικασία κυτταρικής αντίδρασης συμπεριλαμβάνοντας τη θυμική εκλογή και την αντιγονική παρουσίαση, την αναγνώριση του αντιγόνου και την ενεργοποίηση του κυττάρου, την κυτταροτοξικότητα και την λεμφοκυτταρική επανακυκλοφορία (301). Από την άλλη πλευρά, πρωταρχικό ρόλο διαδραματίζουν τα μόρια προσκόλλησης στην ανάπτυξη της φλεγμονής. Γενικότερα, έχει αποδειχθεί ότι τα κυτταροπροσκολλητικά μόρια συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία των νόσων του καρδιαγγειακού συστήματος, των φλεγμονωδών και των καρκινικών νόσων, των νόσων του δέρματος. Μερικές νόσοι του καρδιαγγειακού συστήματος έχουν σχέση με παθολογικές διαφοροποιήσεις της δομής και λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων προβάλλοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (302). Συγκεκριμένα, τα CAMs σχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την διαδικασία της κυτταρικής ενεργοποίησης και έχουν άμεση εμπλοκή στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης, της στεφανιαίας νόσου, της τραυματικής επανέγχυσης (reperfusion injury), της μυοκαρδίτιδας, της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, ενδοκαρδίτιδας, κ.τ.λ. (293,303). Στις μέρες μας, πέντε κύριες υπεργονιδιακές οικογένειες διαμεμβρανικών υποδοχέων κυτταρικής προσκόλλησης έχουν αναγνωρισθεί, των οποίων η σύνθεση και η έκφραση στην κυτταρική μεμβράνη έχει μελετηθεί σε σχέση με το διηθητικό και μεταστατικό φαινότυπο. Οι καντερίνες (cadherins), που δρουν ως μεσολαβητές στις αλληλεπιδράσεις γειτονικών κυττάρων, οι ιντεγκρίνες (integrins), που δρουν ως μεσολαβητές σε αλληλεπιδράσεις κυττάρων με την θεμέλια εξωκυττάρια ουσία, οι σελεκτίνες (selectins), που ανευρίσκονται στα λευκά αιμοσφαίρια και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μέλη της γονιδιακής υπερικογένειας ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin gene -IgG- superfamily)

Μόρια προσκόλλησης	Προσδέτες
Καντερίνες N-καντερίνη E-καντερίνη P-καντερίνη	Ομοτυπική σύνδεση Ομοτυπική σύνδεση Ομοτυπική σύνδεση
Ιντεγκρίνες $\alpha_1\beta_1$ $\alpha_2\beta_1$ $\alpha_3\beta_1$ $\alpha_4\beta_1$ $\alpha_5\beta_1$ $\alpha_6\beta_1$ $\alpha_L\beta_2$ $\alpha_M\beta_2$ $\alpha_X\beta_2$	Κολλαγόνα, λαμινίνη Κολλαγόνα, λαμινίνη, ινονεκτίνη Κολλαγόνο I, ινονεκτίνη Ινονεκτίνη, VCAM Ινονεκτίνη Λαμινίνη Ινοδογόνο, ICAM Ινοδογόνο, ICAM, παράγοντας X Ινοδογόνο, C3bi
IgG υπεροικογένεια ICAM-1 ICAM-2 ICAM-3 VCAM-1 LFA-2 LFA-3 N-CAM	$\alpha_L\beta_2$ $\alpha_L\beta_2$ $\alpha_L\beta_2$ $\alpha_4\beta_2$ LFA-3 LFA-2 Νευρώνες και νευρογλοιακά κύτταρα
Σελεκτίνες P-σελεκτίνη E-σελεκτίνη L-σελεκτίνη	Αντιγόνο Lewis X Αντιγόνο Lewis X Υδατάνθρακες
CD44 και ισομορφές	Υαλουρονικό οξύ, λαμινίνη, Κολλαγόνα

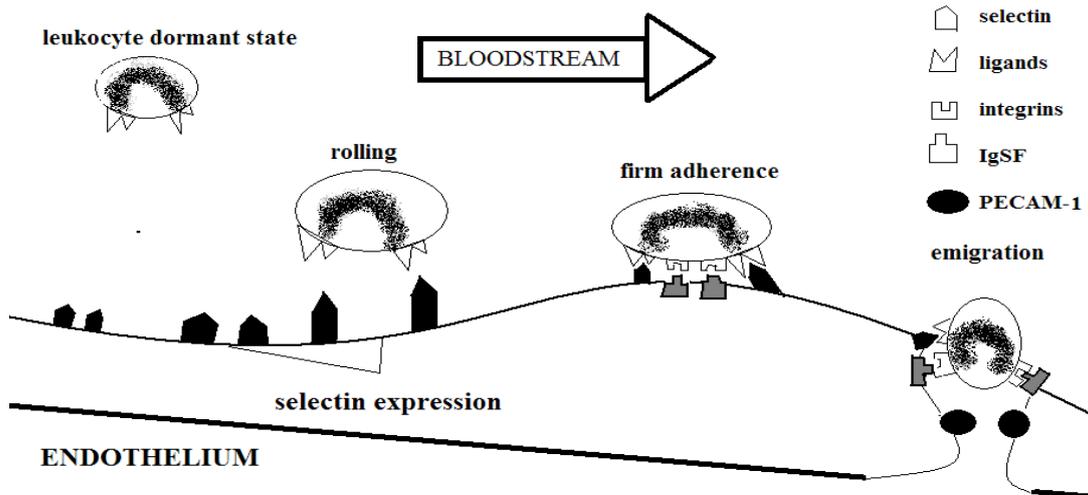
Πίνακας 7. Κυτταρικά μόρια προσκόλλησης και οι προσδέτες τους

και η οικογένεια του CD44 (304,305) (πίνακας 7). Πιο συγκεκριμένα, μεταξύ αυτών οι καντερίνες, οι σελεκτίνες, το μόριο CD44 και τα μόρια που ανήκουν στην υπεροικογένεια των ανόσοσφαιρινών διαμεσολαβούν στα διάφορα στάδια της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων από την αιματική ροή προς στις περιοχές που φλεγμαίνουν (287,293,306). Το αγγειακό ενδοθήλιο διαδραματίζει ιδιαίτερο ρόλο στην ρύθμιση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Μόρια προσκόλλησης όπως είναι οι ιντεγκρίνες, οι σελεκτίνες, τα μόρια που ανήκουν στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών, οι καντερίνες καθώς επίσης και οι κονεξίνες που εκφράζονται στην ενδοθηλιακή επιφάνεια των κυττάρων, συμμετέχουν σε διάφορες αντιδράσεις. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, διαμεσολαβούν στις αντιδράσεις μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων και διάμεσης ουσίας και ρυθμίζουν την αγγειακή διαπερατότητα. Κατά την διάρκεια της διαδικασίας της φλεγμονής η έκφραση των μορίων προσκόλλησης αλλάζει. Οι υποδοχείς τους συμμετέχουν ενεργά στις αντιδράσεις μεταξύ των λευκοκυττάρων και της ενεργοποιημένης ενδοθηλιακής επιφάνειας κατά την διαδικασία της λευκοκυτταρικής ενεργοποίησης και εξαγγείωσής τους. Το αγγειακό ενδοθήλιο, αποτελεί τον κυρίαρχο φραγμό μεταξύ του αίματος και των ιστών και έχει ενεργό ρόλο στην ρύθμιση της τριχοειδικής διαπερατότητας, στον έλεγχο του πολλαπλασιασμού των αιμοποιητικών κυττάρων και στις διάφορες φάσεις της φλεγμονώδους απάντησης (287,289,307,308). Υπάρχουν διαλυτές μορφές των CAMs που απελευθερώνονται στην αιματική κυκλοφορία. Συνεπώς, τα επίπεδα αυτών των μορίων στον ορό μπορεί να αποδειχθούν σημαντικοί δείκτες ύπαρξης συστηματικής ενδοθηλιακής βλάβης (287).

3.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΑΛΥΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

Η κυκλοφορία των λευκοκυττάρων στην μικροκυκλοφορία θεωρείται κρίσιμη για την διατήρηση μιας φυσιολογικής ανοσολογικής λειτουργίας των ιστών. Κατά την ανάπτυξη μιας φλεγμονής, τα μόρια προσκόλλησης διαδραματίζουν έναν ιδιαίτερα καθοριστικό ρόλο στην εντοπισμένη απάντηση του οργανισμού

στην φλεγμονή. Σε αυτό το επίπεδο, το αγγειακό ενδοθήλιο, που αποτελεί έναν κυβερνών φραγμό στην ανταλλαγή ουσιών μεταξύ αίματος και ιστών, διαδραματίζει ενεργό ρόλο στην ρύθμιση της διατριχοειδικής διαπερατότητας, στον έλεγχο του πολλαπλασιασμού των αιμοποιητικών κυττάρων και στις διάφορες φάσεις της φλεγμονώδους απάντησης (287,288). Η διαδικασία της λευκοκυτταρικής εγκατοίκησης ρυθμίζεται στενά από την διαδοχική έκφραση και ενεργοποίηση συγκεκριμένων μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων (Σχήμα 2). Αυτά τα μόρια προσκόλλησης μεσολαβούν σε συγκεκριμένα βήματα κατά την λευκοκυτταρική εγκατοίκηση στην μικροκυκλοφορία. Οι seleκτίνες μεσολαβούν στο «κύλισμα» των λευκοκυττάρων, ενώ γλυκοπρωτεΐνες που ανήκουν στην οικογένεια των ιντεγκρινών και την υπεργονιδιακή οικογένεια των ανοσοσφαιρινών επιτρέπουν στα λευκοκύτταρα να προσκολληθούν στενά και να μεταναστεύσουν στα αγγεία (287,308).



Σχήμα 2. Σχηματική απεικόνιση της λευκοκυτταρικής εγκατάστασης

Η προσκόλληση λευκοκυττάρου-ενδοθηλίου που προωθείται από αυτά τα μόρια προσκόλλησης έχει αποδειχθεί ότι διαφοροποιεί την λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων σε όλα τα τμήματα του αγγειακού δικτύου (π.χ. αρτηρίδια, τριχοειδή, φλεβίδια). Παρατηρήσεις in vivo της συμπεριφοράς των λευκοκυττάρων στα φλεβίδια μας έχουν οδηγήσει σε ένα μοντέλο αλληλοαντιδράσεων λευκοκυττάρου-ενδοθηλιακού κυττάρου το οποίο προβλέπει τρία διαδοχικά και καλά οργανωμένα βήματα για την

λευκοκυτταρική εγκατοίκηση: «κύλισμα», σταθερή προσκόλληση και τελικά μετανάστευση των λευκοκυττάρων (295).

Στην ανενεργή «κοιμώμενη» κατάσταση, τα λευκοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα δεν αντιδρούν μεταξύ τους. Σημεία πρόσδεσης της σελεκτίνης υπάρχουν στα λευκοκύτταρα αλλά τα ανενεργά, ακόμα, ενδοθηλιακά κύτταρα δεν εκφράζουν τις σελεκτίνες. Σε περίπτωση βλάβης ή σε περίπτωση φλεγμονώδους διαδικασίας των αγγείων λόγω δράσης απελευθερωμένων κυτοκινών υπάρχει αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης των ομάδων των ιντεγκρινών, των σελεκτινών και της γονιδιακής οικογένειας των ανοσοσφαιρινών. Συνέπεια αυτής της διαδικασίας παρατηρείται αυξημένη πρόσδεση και μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων κατά μήκος του αγγειακού τοιχώματος (290). Συγκεκριμένα, για να δημιουργηθεί μία προσκολλητική αντίδραση με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα κυκλοφορόντα λευκοκύτταρα θα πρέπει πρωταρχικά να μεταφερθούν από την κεντρική αιματική κυκλοφορία προς το αγγειακό τοίχωμα (309).

Στη σύγχρονη βιβλιογραφία είναι αποδεκτή η παραδοχή ότι η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων καταλήγει στην έκφραση της σελεκτίνης και στην κατά συνέπεια αντίδραση των σελεκτινών με τους προσδέτες τους μεσολαβώντας έτσι στις αδύναμες (χαμηλής-έλξης) προσκολλητικές αντιδράσεις οι οποίες εκδηλώνονται ως λευκοκυτταρικό «κύλισμα» (295,308,310). Αμέσως μετά την λευκοκυτταρική ενεργοποίηση οι λευκοκυτταρικές ιντεγκρίνες συνδέονται με τις IgSF γλυκοπρωτεΐνες όπως το ICAM-1 και το VCAM-1, επιτρέποντας κατά αυτόν τον τρόπο την σταθερή προσκόλληση. Αν και άλλα κυτταρικά μόρια προσκόλλησης όπως π.χ., το VLA-4, το MadCAM-1, και τα μέλη της β₇ υποοικογένειας των ιντεγκρινών έχουν εμπλακεί στην παροδική πρόσδεση των λευκοκυττάρων (πρόσδεση) και το κύλισμα, η ποσοτική σημασία τους παραμένει έως σήμερα θολή (309). Τα προσκολλημένα λευκοκύτταρα στη συνέχεια εκτίθενται σε χαμηλές συγκεντρώσεις από χημειο-ελκτικά/φλεγμονώδεις μεσολαβητές οι οποίοι καταλήγουν σε ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και τελικά αποσπούν μία ιντεγκρίνη-ανοσοσφαιρίνη εξαρτημένη λευκοκυτταρική προσκόλληση και μια παράλληλη αρνητική ρύθμιση (shedding) της L-σελεκτίνης. Η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων σχετίζεται επίσης με μια αυξημένη έκφραση των

ιντεγκρινών, η οποία μπορεί να είναι αποτέλεσμα δράσης χημειοκινών, βακτηριδιακών πεπτιδίων, του ενεργοποιημένου παράγοντα των αιμοπεταλίων (PAF), και του λευκοτριενίου B₄ (308,311). Μετά την κίνησή τους προς το περιθώριο, τα ενεργά κύτταρα μεταναστεύουν με διαπήδηση προς το σημείο της φλεγμονής με την δημιουργία χημειοτακτικών σημάτων καθότι η προσκόλληση μεταξύ των κυττάρων κρίνεται ανεπαρκής ώστε να επιτευχθεί η μετανάστευσή τους (287,288). Η λευκοκυτταρική μετανάστευση θεωρείται πολύ σημαντικός μηχανισμός στην παθογένεια των φλεγμονωδών νόσων, στην ρύθμιση της αιμοποίησης και της αιμόστασης. Η διαενδοθηλιακή μετανάστευση των λευκοκυττάρων ξεκινά με την κινητοποίηση των προσκολλημένων λευκοκυττάρων προς στις ενδοθηλιακές κύτταρο-κύτταρο συνδέσεις. Η διαενδοθηλιακή μετανάστευση μεσολαβείται από επιπλέον μέλη της IgSF οικογένειας όπως το PECAM-1 (295). Σε αυτή τη διαδικασία το κύτταρο δημιουργεί σταθερές καινούργιες προσκολλητικές επαφές στο μέτωπο της μετανάστευσης του ενώ παράλληλα μειώνει στα μετόπισθέν του τις προσκολλητικές του αντιδράσεις (295,312). Έχει δειχθεί ότι οι ιντεγκρίνες CD11/CD18 (alpha L, M, X/beta 2) διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο στα διαδοχικά βήματα της λευκοκυτταρικής μετανάστευσης στους ιστούς (308).

Είναι προφανές ότι τα κυτταρικά μόρια προσκόλλησης παρέχουν τα θεμέλια για την επικοινωνία των κυττάρων, την κυκλοφορία τους, και την ανοσολογική διατήρηση της άμυνας του οργανισμού. Αυτά τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης (σελεκτίνες, ιντεγκρίνες, CD44, και τα μέλη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών), παρέχουν ένα ικανό σύστημα αναγνώρισης μεταξύ των λευκοκυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μορίων του δικτύου. Η ενεργοποίηση και η αυξημένη έκφραση αυτών των προσκολλητικών γλυκοπρωτεϊνών αποδίδονται ως χαρακτηριστικό απάντησης στην υπερβολική παραγωγή κυτοκινών και οξειδωτικών μέσων (313). Επιπροσθέτως, τα φαινόμενα προσκόλλησης εξαρτώνται από μια διαδικασία που αυστηρά ελέγχονται από τις κυτοκίνες και καθιστούν ικανή την μεσολάβηση στις κύτταρο-κύτταρο αντιδράσεις, κύτταρο-πρωτεΐνες αναγνώριση του εξωκυττάρου χώρου. Οι κυτοκίνες έχουν πρωταρχικό ρόλο στον έλεγχο της έκφρασης και/ή έλξης των υποδοχέων της μεμβράνης για τους προσδέτες (287,288). Απορρύθμιση αυτών των προσκολλητικών σημάτων και

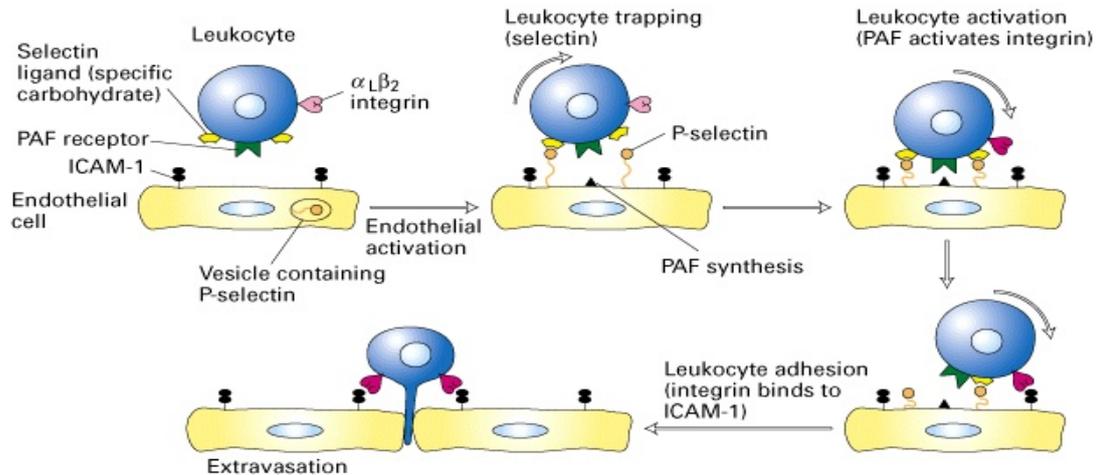
των οδών μετάδοσης σημάτων μπορεί να συμβάλλει σε μια συνεχή «στρατολόγηση»/εγκατοίκηση και συνεχή λευκοκυτταρική ενεργοποίηση οδηγώντας σε μια ατέρμονη φλεγμονή.

3.2 ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ-ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΑ ΔΙΑΛΥΤΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

Τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης που αναλύουμε σε αυτή τη μελέτη συμπεριλαμβάνουν κάποια μέλη της οικογένειας των σελεκτινών και κάποια της γονιδιακής υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών καθώς επίσης και το μόριο προσκόλλησης CD44 (Πίνακας 8). Το μόριο προσκόλλησης CD44 ανήκει επίσης στα λευκοκυτταρικά-ενδοθηλιακά διαλυτά μόρια προσκόλλησης.

3.2.1 Σελεκτίνες

Οι σελεκτίνες (selectins) αποτελούν οικογένεια διαμεμβρανικών μορίων προσκόλλησης που αναγνωρίζουν υδατάνθρακες και τα οποία εκφράζονται στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων και των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων των αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων. Οι σελεκτίνες ως διαμεμβρανικές γλυκοπρωτείνες περιέχουν μια περιοχή πλούσια σε λεκτίνη, με ένα ποικίλλοντα αριθμό επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας αμινοξέων και μια βραχεία κυτταροπλασματική περιοχή. Με την παρουσία ασβεστίου, η περιοχή της λεκτίνης συνδέεται με υδατάνθρακες όπως π.χ. με το υδατανθρακούχο αντιγόνο Lewis , σε γεινιάζοντα κύτταρα (Εικόνα 9). Αυτά τα συνδετικά πρωτεϊνικής φύσεως μόρια μεσολαβούν στην αρχική χαμηλής δύναμης έλξης λευκοκυττάρων – ενδοθηλιακών κυττάρων αλληλεπίδραση η οποία προβάλλεται ως το «κύλισμα» των λευκοκυττάρων. Αυτή η παροδική προσκόλληση καταλήγει σε περαιτέρω ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και διαδοχική σταθερή προσκόλληση και διενδοθηλιακή μετανάστευση των λευκοκυττάρων (295,307,308,313) (Σχήμα 3).

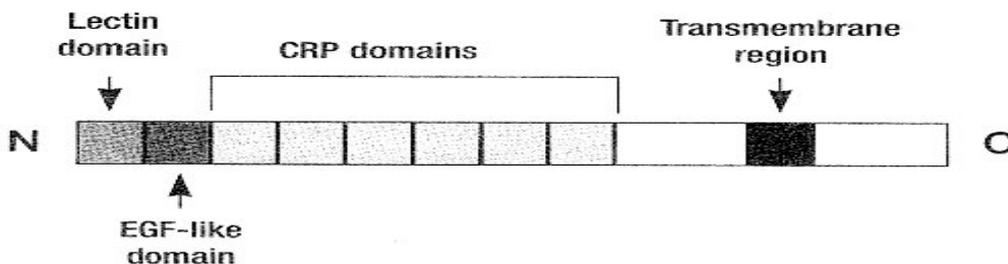


Σχήμα 3. Αδρή παρουσίαση του ρόλου των σελεκτινών στον καταρράκτη αντιδράσεων που οδηγεί στην διενδοθηλιακή μετανάστευση των λευκοκυττάρων.

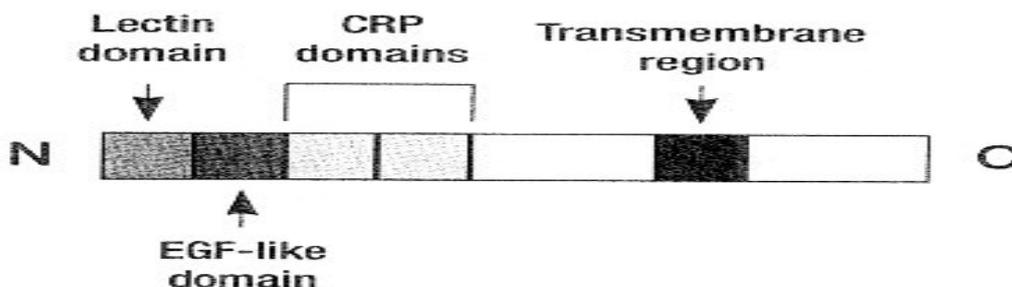
Συγκεκριμένα, οι σελεκτίνες μεσολαβούν σε ετεροτυπικού χαρακτήρα αντιδράσεις μεταξύ κυττάρων του αίματος και ενδοθηλιακών κυττάρων κατά την διάρκεια, της λεμφοκυτταρικής εγκατοίκησης και λευκοκυτταρικής εγκατάστασης (314). Ο μεσολαβητικός τους ρόλος εκδηλώνεται κατά την αρχική προσκόλληση των κυκλοφορόντων λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα που παρακολουθεί το "κύλισμά" τους σαν απάντηση σε φλεγμονώδη ή και καρκινικό μηχανισμό. Η συσσώρευση των λευκοκυττάρων στην διαδικασία της φλεγμονής σαν απόκριση σε μεσολαβητές της φλεγμονής είναι αναγκαία για την αποτελεσματική άμυνα του οργανισμού σε λοίμωξη ή βλάβη. Υπάρχουν τρία στενά συσχετιζόμενα μέλη της ομάδας των σελεκτινών : η L-σελεκτίνη (Leukocyte selectin), η E-σελεκτίνη (Endothelial selectin) και η P-σελεκτίνη (Platelet selectin) (314) . Οι σελεκτίνες περιέχουν ένα άμινο-τελικό εξωκυττάριο τμήμα με δομική ομολογία με τις ασβεστιοεξαρτώμενες λεκτίνες (lectins). Η N-τελική λεκτίνη αποτελεί το τμήμα που παριστά την περιοχή αναγνώρισης των υδατανθράκων του αντιγόνου αναγνωρίζοντας υδατάνθρακες (carbohydrate recognition domain - CRD), προσδέτες που φέρουν περιοχή υδατάνθρακα, κυρίως δομές που περιέχουν το Lewis A και Lewis X αντιγόνο [sialyl-Lewis^x (sLe^x) αντιγόνο]. Αυτές οι αντιδράσεις σελεκτινών και υδατανθρακούχων αντιγόνων είναι ασταθείς και επιτρέπουν στα λευκοκύτταρα να "κυλίσουν" κατά μήκος του ενδοθηλίου των αγγείων και

προς την κατεύθυνση της αιματικής ροής. Κάθε σελεκτίνη ακολουθείται από ένα μοτίβο (πρότυπο), τμήμα, ομόλογο του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor - EGF) ενώ ακολουθεί ένας ποικίλος αριθμός βραχέων επαναλήψεων που μοιάζουν με αυτές των πρωτεϊνών του συμπληρώματος αποτελούμενος από δυο ως εννέα επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες αμινοξέων (Εικόνα 9). Κάθε ένας από αυτούς τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς, καταφύεται στην κυτταρική μεμβράνη (διαμεμβρανική περιοχή) μέσω ενός υδρόφοβου διαμεμβρανικού τμήματος και εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα με ένα μικρό ενδοκυττάριο τμήμα (βραχεία κυτταροπλασματική περιοχή) (315). Μελέτες με την χρήση χιμαιρικών μορφών σελεκτινών έχουν δείξει ότι τόσο η περιοχή της λεκτίνης όσο και η περιοχή που προσομοιάζει με τον EGF εμπλέκονται άμεσα στη διαδικασία της κυτταρικής προσκόλλησης και πιθανόν να καθορίζουν την εξειδίκευση στη σύνδεση με τον προσδέτη (316).

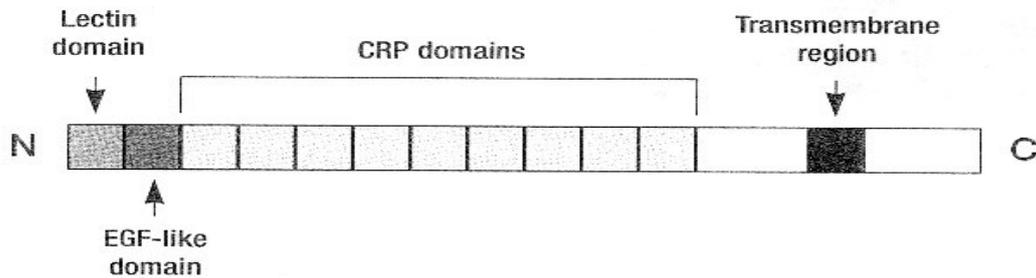
E-Selectin



L-Selectin

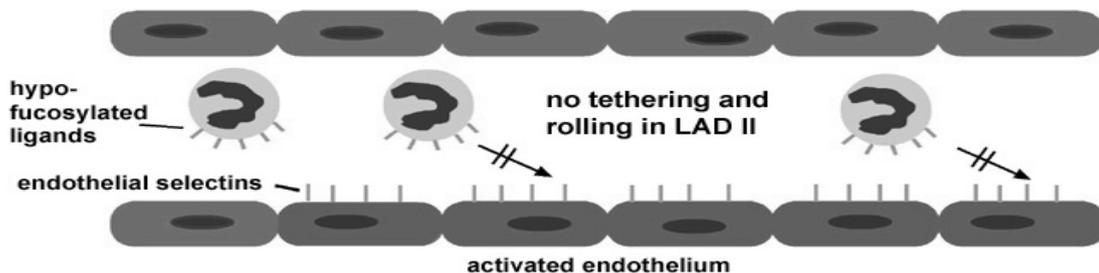


P-Selectin



Εικόνα 9. Δομή ορισμένων μελών της οικογένειας των σελεκτινών

Έχει παρατηρηθεί μία ταυτότητα αλληλουχίας αμινοξέων στους υποδοχείς του ανθρώπου, των επιμύων και των βοοειδών. Σε αντίθεση με τα περισσότερα άλλα μόρια προσκόλλησης, ο ρόλος των σελεκτινών περιορίζεται αυστηρά στις αλληλεπιδράσεις των λευκοκυττάρων με το ενδοθήλιο των αγγείων. Στο σύνδρομο ανεπάρκειας προσκόλλησης των λευκοκυττάρων τύπου II (Leukocyte Adhesion Deficiency II (LAD II)), όπου οι προσδέτες των σελεκτινών απουσιάζουν, παρατηρείται αδυναμία συσσώρευσης των ουδετερόφιλων σε θέσεις φλεγμονής με αποτέλεσμα την εμφάνιση λοιμώξεων που πολλές φορές δυνατόν να αποβούν θανατηφόρες (Σχήμα 4) (317).



Σχήμα 4. Αδυναμία αλληλεπίδρασης μεταξύ λευκοκυττάρου-ενδοθηλιακού κυττάρου στο σύνδρομο LAD II. Οι ασθενείς παρουσιάζουν συστηματική απουσία προσδετών των σελεκτινών με αποτέλεσμα τη μείωση της λευκοκυτταρικής εξαγγείωσης και κατά συνέπεια ανοσοανεπάρκεια.

Στον ορό μπορούν να ανιχνευθούν οι κυκλοφορούσες διαλυτές μορφές των σελεκτινών, όπου και έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα σε ζώα αλλά και ανθρώπους που πάσχουν από φλεγμονώδεις παθήσεις (πίνακας 6) (318). Η P-σελεκτίνη (CD62P or GMP-140 or PADGEM) έχει μοριακό βάρος 140 kDa αποθηκεύεται σε συγκεκριμένα κοκκία τα οποία συναντώνται στα αιμοπετάλια (α-κοκκία των αιμοπεταλίων) και εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (σωμάτια Weibel-Palade) από τα οποία μπορούν γρήγορα να κινητοποιηθούν στην κυτταρική επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αιμοπεταλίων σαν απόκριση σε μια ποικιλία φλεγμονωδών παραγόντων όπως η θρομβίνη, οι παράγοντες συμπληρώματος, η ισταμίνη, οι ελεύθερες ρίζες και οι κυτταροκίνες (316,319). Η διάρκεια ζωής της P-σελεκτίνης στην επιφάνεια των κυττάρων είναι βραχεία καθώς διαρκεί λίγα μόνο λεπτά καθιστώντας την P-σελεκτίνη ιδανικό υποψήφιο για την μεσολάβηση σε πρώιμες φάσεις των αντιδράσεων λευκοκυττάρων με ενδοθηλιακά κύτταρα.

Ένας προσδέτης για την P-σελεκτίνη είναι η PSGL-1 που ήδη αναφέρθηκε (320,321). Χρειάζεται όμως προηγουμένως να υποστεί ειδική γλυκοζυλίωση για να λειτουργήσει σαν προσδέτης. Η P-σελεκτίνη μεσολαβεί στην προσκόλληση ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων με ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επίσης μεσολαβεί στην δέσμευση των ενεργοποιημένων B-κυττάρων με ένα υποπληθυσμό των T-κυττάρων σε διεγερμένο ενδοθήλιο *in vitro*. Η κυκλοφορούσα στον ορό διαλυτή P-σελεκτίνη που είναι λειτουργικά ενεργός είναι λίγο μικρότερη από την επιφανειακή P-σελεκτίνη προφανώς λόγω αποκοπής μικρού τμήματος τον αρχικού μορίου.

Η E-σελεκτίνη (CD62E ή ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης των λευκοκυττάρων -1, ELAM-1), έχει μοριακό βάρος 95 kDa και εκφράζεται από ενδοθηλιακά κύτταρα που έχουν ενεργοποιηθεί με κυτταροκίνες. Η έκφρασή της φθάνει στο μέγιστο σημείο 4-6 ώρες μετά την διέγερση με κυτταροκίνες και στη συνέχεια χαμηλώνει μέχρι να φθάσει στα βασικά επίπεδα μέσα σε 24 ώρες (320,321).

Μόριο Προσκόλλησης	Θέση	Λειτουργία
Οικογένεια σελεκτινών		
L-Selectin	Σε όλα τα λευκοκύτταρα	Κύλισμα
P-Selectin	Ενδοθηλιακά κύτταρα και αιμοπετάλια	Κύλισμα
E-Selectin	Ενδοθηλιακά κύτταρα	Κύλισμα
Υπεροικογένεια ανοσοσφαιρινών		
ICAM-1	Ενδοθήλιο και μονοκύτταρα	Προσκόλληση/μετανάστευση
ICAM-2	Ενδοθήλιο	Προσκόλληση/μετανάστευση
ICAM-3	Σε όλα τα λευκοκύτταρα ηρεμίας	Προσκόλληση/μετανάστευση
VCAM-1	Ενδοθήλιο	Προσκόλληση
PECAM-1	Ενδοθήλιο, λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια	Προσκόλληση/μετανάστευση
MadCAM-1	Ενδοθήλιο (έντερο)	Προσκόλληση/μετανάστευση

Πίνακας 8. Διαλυτά κυτταρικά μόρια προσκόλλησης (soluble cell adhesion molecules) (sCAMs) που εμπλέκονται στην προσκόλληση λευκοκυττάρου-ενδοθηλίου. Θέση και λειτουργία των μορίων.

Η Ε-σελεκτίνη μεσολαβεί σε αντιδράσεις προσκόλλησης ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων και μερικών Τ-κυττάρων μνήμης με το ενδοθήλιο των αγγείων. Για μερικούς υποπληθυσμούς των Τ-κυττάρων είναι δυνατόν να δρα σαν ειδικός υποδοχέας ιστικής εγκατάστασης (316). Έχει ανευρεθεί στο αρθρικό υγρό, σε περιπτώσεις απόρριψης καρδιακών και νεφρικών αλλομοσχευμάτων και στα αγγεία τον δέρματος σε ασθενείς με ψωρίαση και φλεγμονή τον δέρματος. Ακόμη έχει ανευρεθεί σε δερματίτιδα εξ επαφής και σε επιβραδυνομένου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας (316). Η Ε-σελεκτίνη ανευρίσκεται σε βιολογικώς ενεργό μορφή στον ορό τον αίματος, προφανώς ως αποτέλεσμα πρωτεολυτικής αποκοπής από την κυτταρική επιφάνεια και ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με διάφορα φλεγμονώδη

σύνδρομα (322,323). Έχουν ανευρεθεί διάφοροι προσδέτες της E-σελεκτίνης που εκφράζονται από τα ουδετερόφιλα τον αίματος, τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα, όπως είναι ο προσδέτης ESL-1 (E -Selectin Ligand-1), με μοριακό βάρος 150 kDa και ο προσδέτης PSGL-1 (P-Selectin Glycoprotein Ligand-1). Διαλυτή E-σελεκτίνη βρίσκεται και στο αίμα υγιών ατόμων. Παρόλο που δεν υπάρχει αποθηκευτική δεξαμενή για την E-σελεκτίνη στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αυξημένη έκφραση στην κυτταρική επιφάνεια μπορεί να συμβεί σε απάντηση στην μεταγραφο – εξαρτώμενη πρωτεϊνική σύνθεση.

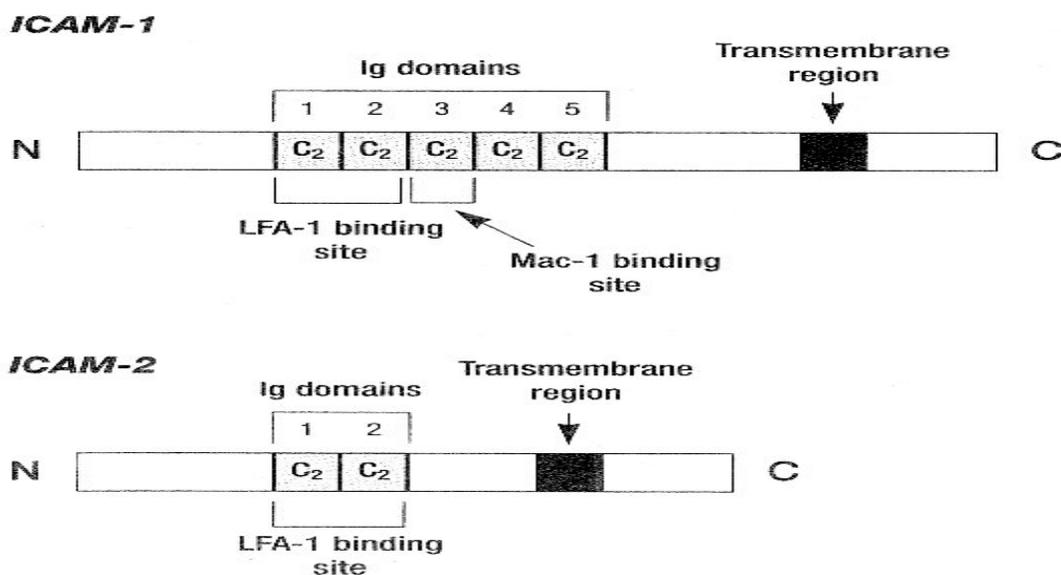
Η L-σελεκτίνη (CD26L, LECAM-1, LAM-1, gp90^{MEL-14}) έχει μοριακό βάρος 74 kDa στον λεμφοκυτταρικό της τύπο και 90 kDa στον ουδετεροφιλικό της τύπο (287). Εκφράζεται από τα λευκοκύτταρα. Η πλειονότητα των B κυττάρων και τα παρθενικά T-κύτταρα εκφράζουν την L-σελεκτίνη ενώ μόνο ένας υποπληθυσμός των T-κυττάρων μνήμης και των κυττάρων "φυσικών φονιάδων" (Natural Killer cells, NK) είναι θετικός σε ότι αφορά την έκφραση L-σελεκτίνης. Μετά την διαφοροποίηση της μυελικής σειράς, η L-σελεκτίνη εκφράζεται από τα περισσότερα κυκλοφορόντα ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και ηωσινόφιλα. Οι πρώιμες μορφές των προγεννητόρων της ερυθράς σειράς εκφράζουν επίσης την L-σελεκτίνη, αν και τα ώριμα ερυθροκύτταρα δεν έχουν αυτή την ικανότητα. Η L-σελεκτίνη μεσολαβεί στην σύνδεση του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου σε θέσεις φλεγμονής με τα λευκοκύτταρα, καθώς και στη δέσμευση των λεμφοκυττάρων με υποδοχείς ιντεγκρινών στους περιφερικούς λεμφαδένες κατά την διαδικασία της λεμφοκυτταρικής εγκατοίκησης (316). Η ευρεία έκφραση της L-σελεκτίνης της επιτρέπει να διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στην διακίνηση όλων των λευκοκυτταρικών σειρών. Το MAdCAM-1 αποτελεί προσδέτη της L-σελεκτίνης . Υπάρχουν όμως και άλλοι προσδέτες για, την L-σελεκτίνη που εκφράζονται από ένα μεγάλο εύρος ιστών περιλαμβανομένου και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα λεμφοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα παρουσιάζουν αναστρέψιμη απώλεια της έκφρασης της L-σελεκτίνης μέσα σε λίγα λεπτά μετά την κυτταρική ενεργοποίηση που οφείλεται στην ενδοπρωτεολυτική απελευθέρωση του υποδοχέα από την κυτταρική επιφάνεια. Η απώλεια της L-σελεκτίνης από την επιφάνεια των ουδετερόφιλων προλαμβάνει την εγκατάστασή τους σε φλεγμονώδεις περιοχές in vivo. Η διαλυτή L-σελεκτίνη

είναι κατά 3 kDa μικρότερη από την επιφανειακή L-σελεκτίνη και είναι βιοδραστική. Αυξημένα επίπεδα L-σελεκτίνης έχουν ανευρεθεί σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (Acquired ImmunoDeficiency Syndrome, AIDS), με λευχαιμίες αλλά και με κακοήθεις όγκους. Ελαττωμένα επίπεδα L-σελεκτίνης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS). Οι κυτταροκίνες, οι βακτηριακές τοξίνες και οι οξειδωτές είναι γνωστό ότι προωθούν τη σύνθεση της E και P – σελεκτίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι κυριότεροι προσδέτες και των τριών σελεκτινών είναι γλυκάνες της κυτταρικής επιφάνειας οι οποίες διαθέτουν συγκεκριμένη sialyl-Lewis^x – τύπου δομή. Η L-σελεκτίνη μπορεί επίσης να λειτουργήσει και ως προσδέτης για την P – και E- σελεκτίνη (295,317,326).

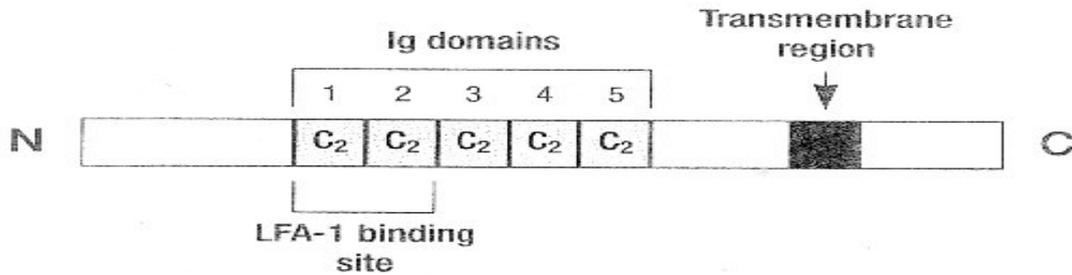
3.2.2 Γονιδιακή υπερικογένεια των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin gene superfamily ,IgSF)

Η γονιδιακή υπερικογένεια των ανοσοσφαιρινών αποτελεί την πιο πλούσια οικογένεια μορίων επιφανείας των κυττάρων, προσμετρώντας το 50% των επιφανειακών γλυκοπρωτεϊνών των λευκοκυττάρων. Η δομή τους χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα μέρη/δομές, όμοιες με αυτές που ανευρίσκονται στις ανοσοσφαιρίνες, δομημένες από σφιχτά «πακέτα» β κλώνων της μοριακής αλυσίδας (Εικόνα 10). Μέσω της μετάλλαξης και της επιλογής, το τμήμα της ανοσοσφαιρίνης (Ig) έχει εξελιχθεί με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτελεί πολλές διαφορετικές λειτουργίες συμπεριλαμβάνοντας: ως υποδοχείς για αυξητικούς παράγοντες, υποδοχείς για το Fc μέρος της ανοσοσφαιρίνης και ως μόρια προσκόλλησης που στη σύγχρονη εποχή πιστεύεται ότι επιτελείται από την πλειοψηφία των μορίων της οικογένειας (295,317). Έχουν αναγνωριστεί πάνω από εκατό μέλη της υπερικογένειας των ανοσοσφαιρινών, τα οποία διαμεσολαβούν ποικιλία κύτταρο-κύτταρο αλληλεπιδράσεων. Στα μέλη αυτής της οικογένειας τα οποία σχετίζονται με νόσους των αγγείων συμπεριλαμβάνονται ενδοκυτταρικό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης – 1 και – 2 (intercellular cell adhesion molecules-1 and -2, ICAM-1, ICAM-2), το αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης – 1 (vascular

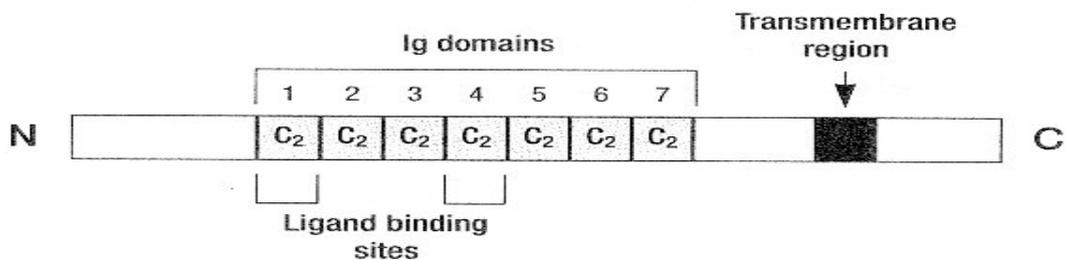
cell adhesion molecule-1, VCAM-1), το αιμοπεταλιακο-επιθηλιακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης - 1 (platelet-endothelial cell adhesion molecule, PECAM-1), και το βλεννογόνο-απευθυνόμενο κυτταρικό μόριο προσκόλλησης - 1 (MAdCAM-1) (Πίνακας 8). Άλλα μέλη της γονιδιακής υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών αποτελούν τα αντιγόνα μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC antigens), το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), ο υποδοχέας του εκ των αιμοπεταλίων ορμώμενου παράγοντα αύξησης (PDGF receptor) και το προϊόν του γονιδίου DCC (deleted in colon cancer). Το κύλισμα των λευκοκυττάρων είναι αναγκαία προϋπόθεση για την τελική προσκόλληση στα αγγεία. Παρόλα αυτά η προσκόλληση των λευκοκυττάρων μέσω της σελεκτίνης δεν οδηγεί σε σταθερή προσκόλληση και μετανάστευση εάν δεν αναμιχθούν στη διαδικασία οι IgF. Επιπροσθέτως, στις χρόνιες ανοσολογικές φλεγμονώδεις διαδικασίες εμφανίζουν αυξημένη έκφραση (328,329). Για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων - T κυττάρων τα πιο σημαντικά μέλη αυτής της οικογένειας είναι τα ICAM-1, ICAM-2 and VCAM-1, τα οποία υπηρετούν ως επιφανειακοί προσδέτες για το LFA-1 και τις VLA-4 ιντεγκρίνες (330). Οι ιντεγκρίνες είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς που συνδέονται με τον κυτταροσκελετό και, εκτός από την προσκολλητική τους ιδιότητα, έχουν την ικανότητα να μεταφέρουν μηνύματα από τον εξωκυττάριο χώρο στον ενδοκυττάριο και αντιστρόφως.



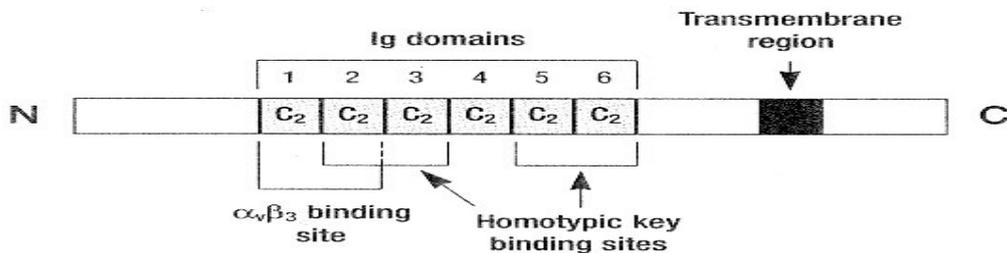
ICAM-3



VCAM-1



PECAM-1



Εικόνα 10. Δομή μερικών μελών της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών

Είναι ετεροδιμερείς πρωτεΐνες, που αποτελούνται από δύο αλυσίδες, την α και τη β . Έχουν χαρακτηριστεί διάφοροι τύποι α και β αλυσίδων και έχουν περιγραφθεί πάνω από 20 ιντεγκρίνες, που ταξινομούνται σε 8 υποομάδες βάσει του τύπου της β -αλυσίδας. Το εξωτερικό τμήμα της ιντεγκρίνης ενώνεται με συνδετικά μόρια (συνδέτες, ligands), με τα οποία παραλαμβάνουν το «μήνυμα» που θα διαβιβάσουν. Οι συνδέτες βρίσκονται μέσα σε μόρια της εξωκυττάριας ουσίας (φιμπρονεκτίνη, λαμίνη κ.λπ.) ή στη μεμβράνη του κυττάρου. Συχνά, σε κάποιο σημείο των προσδετών υπάρχει η αλληλουχία

αμινοξέων αργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό οξύ (R-G-D). Οι ιντεγκρίνες, εκτός από τις προσκολλητικές ιδιότητες, θεωρείται ότι επιτελούν και άλλες λειτουργίες, όπως την κυτταρική κίνηση, τον πολλαπλασιασμό, τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση), την επέκταση ενός ιστού και την έκφραση των γονιδίων. Έχει δειχθεί ότι πρωτεϊνικά ομόλογα των ιντεγκρινών που περιέχουν την αλληλουχία RGD μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία των νεοπλασμάτων. Τα κυριότερα μέλη της οικογένειας αυτής είναι οι LFA-1, MAC-1 και p150, 95 (287).

Το ICAM-1 κατά κύριο λόγο εκφράζεται σε πολλούς τύπους κυτάρων, αλλά η έκφρασή του ρυθμίζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (320,331), όπου και δείχνει αξιοσημείωτη ετερογένεια μεταξύ των αγγειακών στρωμάτων. Οι πιο σημαντικοί προσδέτες για το ICAM-1 θεωρούνται οι β_2 ιντεγκρίνες LFA-1 and Mac1(CD11B/CD18) που εκφράζονται στα λευκοκύτταρα. Συνεπώς το ICAM διαμεσολαβεί την προσκόλληση λευκοκυττάρου και του κυττάρου που παρουσιάζει το ICAM-1. Το ICAM-1 βρίσκεται στον ορό σε ενεργό βιολογικά μορφή, πιθανώς ως αποτέλεσμα πρωτεολυτικού διαχωρισμού από την κυτταρική επιφάνεια, όντας αυξημένο σε ασθενείς με διάφορα φλεγμονώδη νοσήματα όπως για παράδειγμα σηπτικό shock, LAD, καρκίνος και μεταμοσχεύσεις (323). Το ICAM-1 εκφράζεται στα ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα, λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα, κερατινοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα, αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, ηπατικά κύτταρα και ινοβλάστες. Η αποδιοργάνωση της έκφρασης του ICAM-1 που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ενεργοποιείται από φλεγμονώδεις κυτοκίνες (παράγοντας ιστικής νέκρωσης- α TNF- α , ιντερφερόνη γ , ιντερλευκίνη - 1), ενώ από την άλλη πλευρά μειωμένη έκφραση εμφανίζεται όταν εισέρχονται φλεγμονώδεις παράγοντες όπως τα γλυκοκορτικοειδή. Μέχρι σήμερα η λειτουργία του ICAM-1 που αφορά την κυκλοφορία ανοσολογικών κυττάρων είναι η πιο διαδεδομένα μελετημένη. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες αυξάνουν την έκφραση του ICAM-1 στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και από την άλλη πλευρά ενεργοποιούν τις λευκοκυτταρικές ιντεγκρίνες LFA-1 και Mac-1 στην θέση της φλεγμονής. Συνεπώς αυτό το γεγονός οδηγεί στην λευκοκυτταρική προσκόλληση στο περιοχικό ενδοθήλιο γεγονός που θεωρείται ως απαραίτητο βήμα για την περαιτέρω μετανάστευση των λευκοκυττάρων στην θέση της

φλεγμονής. Γενικά, αυξημένα επίπεδα στον ορό της διαλυτής μορφής του ICAM-1 συσχετίζεται με διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις που προκαλούνται από βακτήρια, ιούς, αυτοάνοσες νόσους και είδη νεοπλασμάτων. Επιπροσθέτως, έχουν καταγραφεί διαφορετικά επίπεδα ICAM-1 σε ασθενείς που πάσχουν από σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (adult respiratory distress syndrome, ARDS). Τα κορτικοστεροειδή που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά στο ARDS αναστέλλουν την έκκριση του ICAM-1 και ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule-1) (335). Πολλές μελέτες παρουσιάζουν ότι σε περιπτώσεις σηψαιμίας, οι διαλυτές μορφές του ICAM-1 παρουσιάζουν διακυμάνσεις οι οποίες σχετίζονται με τα επίπεδα συγκεκριμένων ενδοτοξινών, τον παράγοντα ιστικής νέκρωσης και διάφορους τύπους κυτοκινών (336,337). Επιπροσθέτως, στη διεθνή βιβλιογραφία βρίσκουμε αποδείξεις για τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει το μόριο ICAM στην μετανάστευση των λευκοκυττάρων στους ιστούς του εγκεφάλου εμπλεκόμενο σε περιπτώσεις εγκεφαλίτιδας και άλλες ανοσολογικής φύσεως διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (338).

Το ICAM-2 είναι μια κερματισμένη μορφή του ICAM-1 το οποίο κατά κύριο λόγο εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα (339). Εν αντιθέσει με το ICAM-1, η έκφραση του ICAM-2 δεν είναι ιδιαίτερα αυξημένη στα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα και δεν ερεθίζεται λειτουργικά από την ενεργοποίηση των κυτοκινών (340). Επιπλέον, εμφανίζεται σε χαμηλά επίπεδα στα λευκοκύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα και γενικά στα κύτταρα στην λανθάνουσα κατάσταση ενώ από την άλλη πλευρά διεγείρεται από την IFN- γ , τον TNF- α , την IL-1 and τον LPL (lipopolisaccharide) (341,342).

Το ICAM-3 θεωρείται προσδέτης των λευκοκυτταρικών ιντεγκρινών LFA-1 (CD11a/CD18, $\alpha_L\beta_2$). Το ICAM-3 κατ' ουσία εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα σε όλα τα λευκοκύτταρα που βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας, όπως τα μονοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα, καθώς και τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Συνεπώς το ICAM-3 δείχνει έναν τρόπο έκφρασης καθαρά διαφορετικό από αυτό των μορίων ICAM-1 and ICAM-2 (343). Κατά την διάρκεια της λανθάνουσας κατάστασης των T-κυττάρων το μόριο ICAM-3 θεωρείται ως προσδέτης για το μόριο LFA-1. Είναι πιθανό το μόριο ICAM-3 να διαδραματίζει έναν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στον

καταρράκτη ενεργοποίησης της ανοσολογικής απάντησης, στην κυτταρική προσκόλληση και στην μετάδοση των σημάτων/ερεθισμάτων εάν βέβαια συνυπολογίσουμε και το γεγονός ότι προκαλεί αυξημένη προσκόλληση μέσω των μονοπατιών των $\beta 1$ και $\beta 2$ ιντεγκρινών (338,344). Επιπροσθέτως, έχει τεθεί η υπόθεση ότι το μόριο ICAM-3 σχετίζεται με τα λεμφώματα, τα μυελώματα θεωρώντας ότι σε αυτές τις καταστάσεις το αγγειακό ενδοθήλιο εκκρίνει αυξημένες ποσότητες του ICAM-3 (345,346).

Το VCAM-1, το οποίο παρουσιάζει χαμηλή έως αμελητέα έκφραση στα μη ερεθισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, εύκολα μπορεί να αναβαθμιστεί η έκφραση ύστερα από πρόκληση των κυτοκινών. Αυτό το μόριο εκφράζεται στην επιφάνεια του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου καθώς επίσης και σε μια ποικιλία άλλων τύπων κυττάρων συμπεριλαμβανομένου των ινοβλαστών του μυελού των οστών, των ιστικών μακροφάγων, και των δενδριτικών κυττάρων. Είναι δυνατόν να αναβαθμιστεί από φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως είναι η ιντερλευκίνη (IL) - 1β (IL- 1β), IL-4, CD44, ο παράγοντας ιστικής νέκρωσης tumor necrosis factor- α (TNF α), και η ιντερφερόνη - γ (IFN- γ) (287).

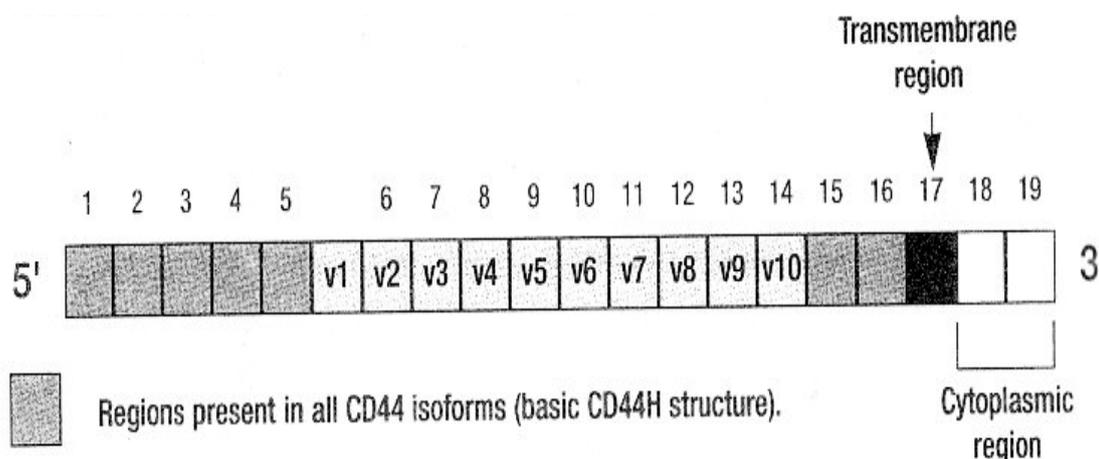
Το μόριο PECAM-1 γνωστό και ως CD31 ή endoCAM ως επί των πλείστων εκφράζεται στα αιμοπετάλια, τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα. Σε μεγάλες ποσότητες εκφράζεται ενδοθηλιακά κύτταρα στις ενδοκυτταρικές συνδέσεις και σε υποσύνολα των T-κυττάρων (347-349). Το PECAM-1 μπορεί να μεσολαβήσει στην προσκόλληση μέσω είτε ομοτυπικών ή ετεροτυπικών αντιδράσεων (350). Σε μικρότερες ποσότητες παράγεται από τα αιμοπετάλια, τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα (348,349). Το PECAM-1 εμπλέκεται ιδιαίτερα στην μετανάστευση των λευκοκυττάρων μέσα από το αγγειακό ενδοθήλιο μέσω των ενδοκυτταρικών συνδέσεων (348). Επιπλέον, εμπλέκεται στις σταυρωτές αντιδράσεις των CD8⁺ και T-κυττάρων με τα μόρια των ενδοκυτταρικών σημείων προσκόλλησης με το να διεγείρουν την μέσω ιντεγκρίνης προσκολλητική διαδικασία (330).

Το MAdCAM-1 βρίσκεται στα HEV (High Endothelial Venules) και κυρίως εκφράζεται στα υψηλά ενδοθηλιακά αγγεία των κηλίδων του Peyer, στα αγγεία του λεπτού εντέρου, στο επιχείλιο κόλπο του σπλήνα και στα απω ενδοθηλιακά φλεβίδια των εμβρυονικών λεμφαδένων (351). Επίσης ενέχεται

στην ιστοσυγκεκριμένη εγκατοίκηση των λεμφοκυττάρων στους λεμφαδένες και στον βλεννογόνο λεμφικό ιστό (295,352).

3.2.3 CD44 κυτταρικό μόριο προσκόλλησης

Οι πρωτεΐνες CD44 ανήκουν σε μια υψηλά ετερογενή οικογένεια χαλαυρόνη-σύνδεση τύπος I διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, οι οποίες ενέχονται σε κύτταρο-κύτταρο και κύτταρο-δίκτυο αλληλεπιδράσεις. Αυτή η κατηγορία διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών αναγνωρίζεται ως ένας μεγάλος αριθμός από ισομορφές με ένα κοινό σταθερό μοριακό κομμάτι. Η κύρια δομή του CD44 μορίου αποτελείται από ένα εξωκυτταρικό κομμάτι N-terminal, μια εγγύς περιοχή στη μεμβράνη, ένα διαμεμβρανικό κομμάτι και μια κυτταροπλασματική ουρά (Εικόνα 11) (304,353).



Εικόνα 11. Η δομή του μορίου CD44

Το εξωκυτταρικό κομμάτι της βασικής μορφής αποτελείται από αλυσίδα 270 αμινοξέων, η οποία αναδιπλώνεται μέσα σε μια σπειροειδή τεταρτογενή δομή από δισουλφιδικούς δεσμούς μεταξύ τριών ζευγαριών υπολειμμάτων κυστεΐνης στο N-terminus. Τα υπολείμματα κυστεΐνης είναι πολύ σημαντικά για την σταθερότητα του μορίου και φαίνεται να είναι απαραίτητο για την ορθή αναδίπλωση και την πρόσδεση της χαλαυρόνης. Το γονίδιο του CD44 είναι μοναδικό για όλες τις διαφορετικές ισομορφές και αποτελείται από 20 exons, εκ των οποίων τα 10 εκφράζονται φυσιολογικά, κωδικοποιώντας το CD44H (αιμοποιητικό) γνωστό και ως CD44s (standard), όντας η πιο «πλούσια»

μορφή (Εικόνα 11). Οι διάφορες περιοχές του μορίου του CD44 εισέρχονται σε μια εναλλακτική διαχωρισμένη περιοχή, κωδικοποιημένη από τα exons ν1-ν10. Το γονίδιο του CD44 έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 11p13. Οι φυσιολογικοί ιστοί στους οποίους έχουν ανιχνευθεί οι διάφορες ισομορφές του CD44 περιέχουν τις αμυγδαλές, τον θυρεοειδή, το μαστό, τον προστάτη, τον τράχηλο, τη γλώσσα, τον οισοφάγο, το επιθήλιο και το δέρμα (304,354). Η πιο κοινή ισομορφή του μορίου CD44s (s for standard) είναι ευρέως παρούσα στον αιμοποιητικό ιστό και το επιθήλιο της γαστρεντερικής οδού. Γενικά, το CD44 έχει εμπλακεί δρώντας σε διαδικασίες όπως λεμφοκυτταρική εγκατοίκηση (αποικισμός), αιμοποίηση, αγγειογένεση, νεοπλασματική πρόοδος, ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων, εμβρυογένεση, μετάδοση σημάτων, παρουσίαση χημικών παραγόντων και ορμονών και φλεγμονή. Το μόριο CD44 έχει βρεθεί ότι εκφράζεται ευρέως σε ποικίλους τύπους κυττάρων, με ιδιαίτερα στα μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, κερατινοκύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες. Επιπροσθέτως, έχει ανιχνευθεί σε ορισμένους τύπους κυττάρων όπως τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα οποία συνήθως απουσιάζει. Περιορισμένος αριθμός κυττάρων όπως τα ηπατοκύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, οι καρδιακές μυϊκές ίνες καθώς επίσης και μερικά κύτταρα του δέρματος και του όρχεως, στερούνται έκφρασης του μορίου CD44 (355,356).

Η υαλουρόνη αναγνωρίζεται ως ένας ευρέως έκφρασης πολυσακχαρίτης, και είναι ο πρωτεύων προσδέτης για το CD44 (357). Επιπροσθέτως, το CD44 και το υαλουρονικό μπορεί να μεσολαβήσουν μια πλειάδα φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών διαδικασιών, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονώδους απάντησης (358-361).

Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό μιας οξείας φλεγμονής είναι η ουδετεροφιλική διήθηση μέσα στους ιστούς: παρόλα αυτά, ένας ρόλος για τα ουδετεροφιλικά CD44 δεν έχει ακόμη διαφωτισθεί. Η «στρατολόγηση» των ουδετερόφιλων στους ιστούς ιδιαίτερα κατά την οξεία φάση της φλεγμονής έχει διεξοδικά μελετηθεί (361,362). Παρακάτω περιγράφεται ο τρόπος δράσης μιας σειράς μορίων προσκόλλησης που δρουν με έναν ανεξάρτητο τρόπο επιτρέποντας στα ταχείας ροής κύτταρα στη ροή του αίματος να αφήσουν την κυκλοφορία και να μπουν στους παρακείμενους ιστούς. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι

σελεκτίνες μεσολαβούν στην αρχική πρόσδεση και κύλιση. Η διαδικασία της πρόσδεσης φέρνει να ουδετερόφιλα πολύ κοντά στις χημειοκίνες στην επιφάνεια του ενδοθηλίου, το οποίο ενεργοποιεί το κύλιση των λευκοκυττάρων έως να προσκολληθούν σταθερά μέσω των ιντεγκρινών και μελών της υπερικογένειας των ανοσοσφαιρινών. Συνεπώς, τα προσκολλημένα ουδετερόφιλα μεταναστεύουν μέσω του ενδοθηλιακού τοίχου με την βοήθεια των PECAM-1, ICAM-1, και πολλών άλλων λιγότερο καθιερωμένων μηχανισμών (363,364). Το CD44 έχει επίσης προταθεί ως ένα πολύ σημαντικό μόριο προσκόλλησης και πρωταρχικά στα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα. Εκτός από την εκτεταμένη έκφραση στα ουδετερόφιλα, ο ρόλος του CD44 σε αυτά τα κύτταρα δεν είναι μέχρι σήμερα απόλυτα αποσαφηνισμένος. Η στρατηγική θέση της χυαλουρόνης στο ενδοθήλιο αυξάνει την πιθανότητα το σύμπλεγμα CD44/hyaluronan να μεσολαβεί στις αντιδράσεις ουδετερόφιλα-ενδοθηλιακά κύτταρα. Πραγματικά ο σταυρωτός συνδυασμός ουδετερόφιλων και CD44 προκαλεί ενεργοποίηση του κυττάρου (365-367) ένα σημαντικό βήμα στην «στρατολόγηση» των λευκοκυττάρων στην φλεγμονή. Για αυτό το λόγο, ένας μεγάλος αριθμός μελετών στη βιβλιογραφία έχουν εμπλέξει έμμεσα το CD44 μόριο θεωρώντας το ως ένα σημαντικό μόριο στην κινητικότητα των ουδετερόφιλων και την στρατολόγηση αυτών (368-370). Συγκεκριμένα μια μελέτη εξέτασε συστηματικά το ρόλο του CD44 στα Europhiles ως μοριακός μεσολαβητής του καταρράκτη της στρατολόγησης. Η ίδια μελέτη παραθέτει ότι το κύλιση των ουδετερόφιλων στα μετατριχοειδικά αγγεία δεν μεσολαβούνταν από το CD44, και τα κυκλοφορόντα ουδετερόφιλα δεν αντιδρούν με τον προσδέτη του CD44, το χυαλουρονικό, *in vitro* (371). Οι ίδιες μελέτες προτείνουν επίσης έναν πολύ περιορισμένο ρόλο για το CD44 στην μετανάστευση των ουδετερόφιλων μέσω των ιστών σε ένα μοντέλο *in vivo*. Ωστόσο, το CD44 βρέθηκε να διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση των ουδετερόφιλων στο ενδοθήλιο, και αυτή η διαδικασία χρειάζεται χυαλουρόνη. Τελικά η μετανάστευση των ουδετερόφιλων μέσα από το αγγειακό ενδοθήλιο είναι εξαρτημένη από το χυαλουρονικό και το CD44 (371). Πολλές άλλες μελέτες μας δείχνουν ότι οι ιντεγκρίνες υπήρξαν τα βασικά μόρια για την «στρατολόγηση» των ουδετερόφιλων. Ο μηχανισμός δράσης με τον οποίο το CD44 συμμετέχει στην

«στρατολόγηση» των ουδετερόφιλων θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένα επικουρικό μόριο για τις ιντεγκρίνες. Για παράδειγμα το μόριο CD44 μπορεί να επηρεάσει την λειτουργία της ιντεγκρίνης: η σταυρωτή αντίδραση του CD44 στα καρκινικά κύτταρα έχει δείξει ότι ενεργοποιεί το LFA-1 (372). Στα T-κύτταρα, τα CD44 έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκονται με την ιντεγκρίνη VLA-4, και αυτή η συσχέτιση είναι σημαντική για την εξαγγείωση των T-κυττάρων στο σημείο της φλεγμονής (373-375). Είναι πιθανό να συμβαίνουν παρόμοιες συσχετίσεις στα ουδετερόφιλα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά την παρούσα μελέτη διερευνήθηκε ο ρόλος διαφόρων διαλυτών μορίων προσκόλλησης σε φλεγμονώδεις παθήσεις της καρδιάς. Για αυτό το λόγο επελέγησαν ασθενείς που έπασχαν από οξεία μυοκαρδίτιδα (κατηγορία I), ενδοκαρδίτιδα (κατηγορία II) και οξεία περικαρδίτιδα (κατηγορία III). Το υλικό της παρούσης μελέτης αποτέλεσαν 30 ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα, 15 ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα και 30 ασθενείς με οξεία περικαρδίτιδα. Το υλικό αυτό προέρχονταν από ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Έδεσσας. Κατά την διάρκεια της μελέτης από όλους τους ασθενείς που εισάγονταν στην αντίστοιχη κλινική του Νοσοκομείου και πριν την οποιαδήποτε θεραπευτική αντιμετώπισή τους, λαμβάνονταν όλα τα απαραίτητα στοιχεία από τον ιατρικό φάκελο του ασθενούς και συλλέγονταν δείγματα ορού αίματος για προσδιορισμό σταθμών μορίων προσκόλλησης στο πλάσμα. Τα δείγματα των ορών, μετά την φυγοκέντρηση του αίματος διατηρούνταν σε κατάψυξη στους -80°C , μέχρι την εκτέλεση της ενζυμοσυνδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay), με την οποία γινόταν ο ποσοτικός προσδιορισμός των σταθμών των διαλυτών μορίων προσκόλλησης. Στο τηρούμενο ερευνητικό πρωτόκολλο καταγράφονταν όλα τα στοιχεία του ιατρικού φακέλου του ασθενούς (ιστορικό, παρούσα νόσος, όλες οι αιματολογικές, βιοχημικές, μικροβιολογικές και απεικονιστικές εξετάσεις, καθώς και η θεραπευτική αγωγή που ακολουθήθηκε). Όλα τα δείγματα των ορών συλλέγονταν πριν την οποιαδήποτε ακολουθούσα θεραπευτική αντιμετώπιση. Ασθενείς με ίδιες διαγνώσεις που όμως είχαν προηγουμένως υποστεί κάποιας φύσεως θεραπευτική αντιμετώπιση, αποκλείονταν από την μελέτη. Επίσης ασθενείς που πραγματοποιούσαν επανεισαγωγή στο νοσοκομείο με την ίδια διάγνωση εξαιρούνταν από την μελέτη για λόγους διπλοεγγραφής. Οροί από είκοσι (20) υγιή άτομα (14 άρρενες και 6 θήλειες) με παρόμοια χαρακτηριστικά (matched control) χρησίμευσαν σαν ομάδα ελέγχου για την συγκριτική στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της στάθμης των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στον ορό. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου είχαν μέση ηλικία τα

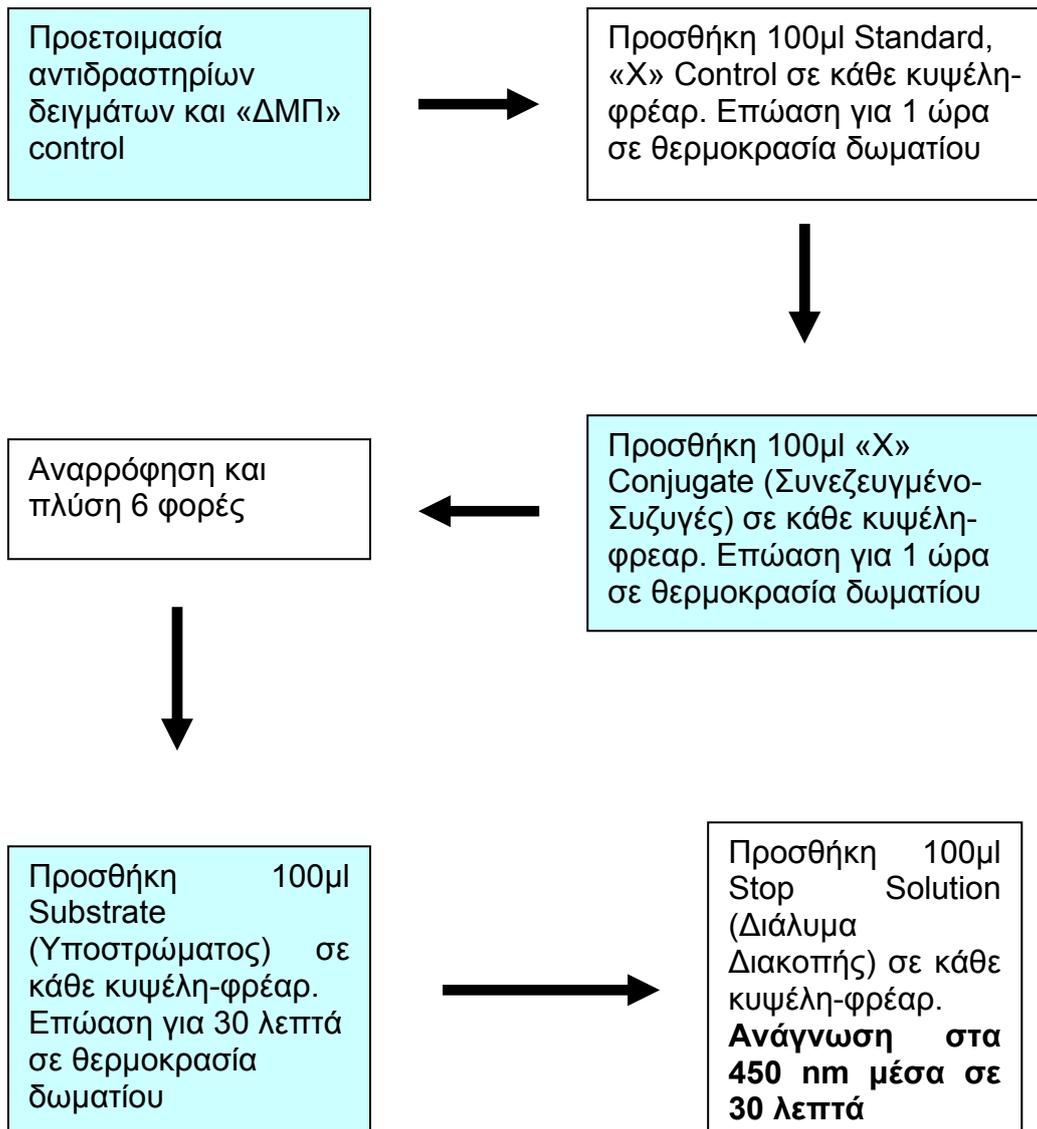
49 έτη και το ηλικιακό τους εύρος κυμαίνονταν από 17 μέχρι 76 έτη. Η ομάδα αυτή ελέγχου χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση των τιμών τόσο στην περίπτωση των ασθενών που έπασχαν από οξεία μυοκαρδίτιδα (μ.ο. ηλικίας 41 έτη), όσο και στην περίπτωση των ασθενών που έπασχαν από ενδοκαρδίτιδα (μ.ο. ηλικίας 58 έτη) και οξεία περικαρδίτιδα (μ.ο. ηλικίας 52 έτη). Οι ομάδες των ασθενών και η ομάδα ελέγχου, ήταν ηλικιακά συμβατές και συγκρίσιμες. Τα μόρια προσκόλλησης που αναζητήθηκαν στον ορό ήταν η L-σελεκτίνη, E-σελεκτίνη, P-σελεκτίνη, τα διακυτταρικά μόρια προσκόλλησης ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων VCAM-1, το PECAM, και το MadCAM. Ο προσδιορισμός των μορίων προσκόλλησης στον ορό έγινε με τη μέθοδο ELISA (ένζυμο-συνδεδετική ανοσολογική δοκιμασία) με τα kit που κυκλοφορούν στο εμπόριο (R&D Systems) με ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των αναζητούμενων μορίων προσκόλλησης. Αυτό έγινε στις τρεις ομάδες ασθενών και στην ομάδα ελέγχου των υγιών εθελοντών. Στη συνέχεια ακολουθεί η περιγραφή της ενζυμοσυνδεδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας που εφαρμόστηκε για τον προσδιορισμό των διαλυτών μορίων προσκόλλησης ενώ μετά την περιγραφή των μεθόδων αυτών, γίνεται στο κείμενο αναφορά σε κάθε ομάδα ασθενών ξεχωριστά.

4.1.1 Ενζυμοσυνδεδετική Ανοσολογική Δοκιμασία (ELISA) για τον προσδιορισμό των επιπέδων των υπό μελέτη διαλυτών μορίων προσκόλλησης στον ορό

Αρχικά ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος από τους ασθενείς τα οποία φυγοκεντρήθηκαν αμέσως για 3.5 λεπτά στις 3500 rpm. Με τον τρόπο αυτό κατέστη δυνατός ο διαχωρισμός του ορού ο οποίος στη συνέχεια διατηρήθηκε σε βαθιά ψύξη στους -80°C . Πριν από την ανάλυση τα δείγματα ομογενοποιήθηκαν με απαλές κινήσεις. Τα επίπεδα των υπό μελέτη μορίων προσκόλλησης μετρήθηκαν με την μέθοδο ELISA (με τα kit που κυκλοφορούν στο εμπόριο από την R&D Systems). Στην αρχή όλα τα αντιδραστήρια και τα δείγματα ορού τοποθετήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από οποιαδήποτε χρήση τους. Ακολούθως ετοιμάστηκαν όλα τα αντιδραστήρια και τα δείγματα ορού και οι ομάδες ελέγχου για το υπό έλεγχο μόριο

προσκόλλησης. Σε κάθε θήκη φυγοκέντρησης τοποθετήθηκαν 100μl από την ουσία στανταρίσματος, το μόριο προσκόλλησης ελέγχου και το διάλυμα από τον ορό του δείγματος υπό εξέταση. Προηγουμένως είχε εξασφαλιστεί η απρόσκοπτη πρόσθεση του δείγματος μέσα σε δεκαπέντε λεπτά. Κλείστηκε το κάλυμμα και έγινε επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Ακολούθως προστέθηκαν σε κάθε θήκη 100μl συνδεδεμένου μορίου προσκόλλησης με αρκετή δύναμη ώστε να επιτευχθεί ανάμειξη. Κλείστηκε εκ νέου το κάλυμμα και επαναλήφθηκε η επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για τριάντα λεπτά. Μετά έγινε αναρρόφηση του καθαρού υγρού πάνω από το ίζημα και πλύση. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε ακόμα πέντε φορές μέχρι να γίνουν έξι πλύσεις. Η πλύση της κάθε θήκης γινόταν με Wash Buffer (400μl) με πολυκάναλες πιπέτες. Η πλήρης απομάκρυνση του υγρού μετά από κάθε πλύση είναι ουσιώδης για τα καλά αποτελέσματα. Μετά την τελευταία πλύση, αφού απομακρύνθηκαν και τα τελευταία υπολείμματα του καθαριστικού υγρού, αντιστράφηκε η φυγόκεντρος και τινάχτηκε πάνω σε καθαρό χαρτί. Προστέθηκε στη συνέχεια σε κάθε θήκη 100μl υποστρώματος και έγινε επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για τριάντα λεπτά. Προστέθηκαν άλλα 100 μl Stop Solution (11 διαλύματος οξέος) κατά τον ίδιο τρόπο που προστέθηκε και το υπόστρωμα. Η μέθοδος αυτή προσδιορισμού των αντιγόνων, βασίζεται στην ταυτόχρονη αντίδραση των διαλυτών μορίων προσκόλλησης του ορού του δείγματος με δυο αντι-ανθρώπινα αντισώματα μορίων προσκόλλησης. Το ένα από τα αντισώματα αυτά ενώνεται με το ένζυμο υπεροξειδάση του αλόγου (horseradish peroxidase). Η ένωση αυτή προκαλεί την εμφάνιση χρώσης, η πυκνότητα της οποίας είναι ανάλογη με τα επίπεδα των διαλυτών μορίων προσκόλλησης. Η οπτική πυκνότητα αυτών υπολογίστηκε αμέσως στη συνέχεια με την μέθοδο ELISA (MR 5000, Dynatech, West Sussex) χρησιμοποιώντας διπλή διόρθωση του μήκους κύματος ($\lambda=450$ nm , $\lambda= 630$ nm για διόρθωση). Τα ειδικά αντισώματα για κάθε μόριο προσκόλλησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν της εταιρίας R&D Systems και διατηρούνταν σε θερμοκρασία 2°C- 8°C. Στο εύρος αυτό των θερμοκρασιών τα αντιδραστήρια διατηρούνται παραπάνω από ένα μήνα όταν χρησιμοποιούνται. Η χρήση τους κατά την εξέταση γίνονταν φυσικά σε θερμοκρασίες δωματίου. Όλα τα δείγματα ορού απαιτούσαν διάλυση τουλάχιστον εικοσαπλάσια έως

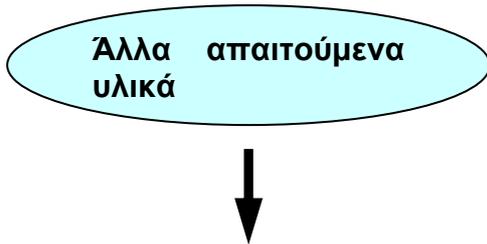
εκατονταπλάσια αραιώση στο δείγμα διαλύτη (sample diluent) ανάλογα με το υπό αναζήτηση μόριο προσκόλλησης σύμφωνα με τις οδηγίες της R&D Systems. Κατά την συλλογή του υλικού των δειγμάτων ορού χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι καταψύκτες (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Εργαστήριο Φυσιολογίας, Τμήμα Αιμοδοσίας Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Έδεσσας), με θερμοκρασίες περίπου στους -80°C ούτως ώστε να διατηρείται αναλλοίωτο το αντιγόνο-μόριο προσκόλλησης. Η μεταφορά από καταψύκτη σε καταψύκτη καθίστατο δυνατή διεκπεραιώνοντας την το δυνατόν συντομότερα με μεταφερόμενο ψυγείο και τη βοήθεια ειδικών παγοκυψελών. Στα σχήματα που ακολουθούν παρουσιάζεται σχηματικά η διαδικασία εκτέλεσης της ενζυμοσυνδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας, καταγράφονται τα χρησιμοποιούμενα υλικά-αντιδραστήρια και ορισμένες οδηγίες που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν.



Σχήμα 5. Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας εκτέλεσης της ενζυμοσυνδεδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας (ELISA – R&D Systems). Όπου «ΔΜΠ» είναι το αντίστοιχο διαλυτό μόριο προσκόλλησης

ΒΑΣΙΚΑ ΥΛΙΚΑ

1. Μη ανοιγμένα kit: αποθηκεύονται για διατήρηση στους 2°- 8°C. δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μετά την ημερομηνία λήξης
2. Διάλυμα «ΔΜΠ» Conjugate (Diluted «ΔΜΠ» Conjugate)
3. Διάλυμα ρυθμιστικού έκπλυσης (Diluted Wash Buffer)
4. Υπόστρωμα (Substrate)
5. Διάλυμα Διακοπής (Stop Solution)
6. Standards
7. «ΔΜΠ» Control
8. Μικροδίσκοι κυψελών-φρεάτων (Microplate Wells)



9. Αναγνώστης μικροδίσκων ικανός να μετρήσει απορρόφηση στα 450 nm με διόρθωση του μήκους κύματος λ στα 620 nm ή στα 650 nm
10. Πιπέττες και tips πιπετών
11. Απιονισμένο ή απεσταγμένο νερό
12. Πολυκαναλική πιπέττα ή αυτόματη συσκευή έκπλυσης των μικροδίσκων
13. Διαβαθμισμένος κύλινδρος 500 ml

Σχήμα 6. Χρησιμοποιούμενα υλικά-αντιδραστήρια για την εκτέλεση της μεθόδου ELISA (R&D Systems) και άλλα απαιτούμενα υλικά. Όπου «ΔΜΠ» είναι το αντίστοιχο διαλυτό μόριο προσκόλλησης.

Τα «ΔΜΠ» Control περιέχουν ανθρώπινο ορό που έχει ελεγχθεί σε επίπεδο δότου σύμφωνα με τις οδηγίες για την παροχή άδειας από τον FDA (Food and Drug Administration) (Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων, ΕΟΦ, με επιπλέον αρμοδιότητα και για τις τροφές) και δεν έχει αντιδραστικότητα για anti-HIV και HBsAg (για AIDS ή Ηπατίτιδα Β). Η αραιώση των δειγμάτων γίνεται σε εικοσαπλάσια διάλυση και είναι 15μl sample (δείγμα) + 285 μl Sample Diluent (Διαλύτης Δείγματος). Όλα τα αντιδραστήρια πριν την χρήση τους μεταφέρονται από το χώρο διατήρησής τους και χρησιμοποιούνται σε θερμοκρασία δωματίου. Για τον υπολογισμό των μετρήσεων χρησιμοποιείται καμπύλη (standard curve), με τη χρήση software υπολογιστή τεσσάρων λογιστικών παραμέτρων (four parameter logistic, 4-PL, curve-fit). Εναλλακτικά σχεδιάζεται καμπύλη με βάση τη μέση απορρόφηση για κάθε Standard στον άξονα των y έναντι της συγκεντρώσεως στον άξονα των x και καταγράφονται οι σημειακές τιμές.

4.1.2 Στατιστικές παράμετροι

Στατιστική ανάλυση αναφορικά με τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης

Οι συσχετίσεις και η στατιστική ανάλυση μεταξύ των τιμών των δειγμάτων του ορού των ασθενών που περιελήφθησαν στη μελέτη έγιναν με την εκτίμηση των συντελεστών συσχέτισης χρησιμοποιώντας το ειδικό λογισμικό “Minitab for Windows” (Release 9). Οι τιμές παρουσιάστηκαν σαν μέσες με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Οι επιμέρους αναλογίες συγκρίθηκαν με το Fisher’s exact test. Τέλος, το επίπεδο σημαντικότητας καθορίστηκε σε $p < 0.05$ σε κάθε περίπτωση. Η στατιστική αυτή μεθοδολογία είναι σήμερα η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη διεθνώς και ακολουθήθηκε για λόγους συγκριτικής αξιολόγησης δημοσιευμένων ήδη ή δημοσιευθεισών στο μέλλον σχετικών με το θέμα εργασιών.

4.1.A. ΟΞΕΙΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Μελετήθηκαν 30 ασθενείς με μη διαγνωσθείσα προηγουμένως στο ιατρικό τους ιστορικό οξεία μυοκαρδίτιδα. Η διάγνωση ετέθη με βάση την κλινική εικόνα, την ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα, τις βιοχημικές εξετάσεις-καρδιακούς βιοδείκτες, την PCR και ανοσολογικές και απεικονιστικές μεθόδους. Βάσει της αιτιολογικής διάγνωσης σε δεκαπέντε (15) ασθενείς το αίτιο ήταν αδενοϊός, σε έξι (6) ασθενείς ήταν mycoplasma, σε πέντε (5) ασθενείς ήταν ο ιός της γρίπης, δύο (2) ασθενείς παρουσίαζαν λοίμωξη από ιό Ebstein-Bar, ένας (1) ασθενής από ρικέτσιες και υπήρχε και ένας (1) ασθενής στον οποίο η νόσος αποδόθηκε σε αυτοάνοση αντίδραση μετά από ιογενή λοίμωξη. Από το σύνολο των ασθενών, 22 ήταν άνδρες και 8 γυναίκες, με μέση ηλικία τα 41 έτη και ηλικιακό εύρος κυμαινόμενο μεταξύ 17 και 74 ετών (πίνακας 9,10). Η αιτιολογική διάγνωση της μυοκαρδίτιδας τέθηκε με την ανίχνευση στον ορό της αύξησης του τίτλου των ειδικών αντισωμάτων στον ορό των πασχόντων. Η ορολογική αναζήτηση των τιμών των διαλυτών μορίων προσκόλλησης έγινε σύμφωνα με την ήδη παραπάνω περιγραφείσα ενζυμοσυνδεδετική ανοσολογική δοκιμασία. Πιο συγκεκριμένα, ελήφθησαν τιμές ορού από 30 ασθενείς με μυοκαρδίτιδα.

	Άρρενες	Θήλειες	(%)
αδενοϊός	11	4	50 (15/30)
mycoplasma	4	2	20 (6/30)
ιός της γρίπης	4	1	16,6 (5/30)
Ebstein-Bar	2		6,6 (2/30)
ρικέτσιες	1		3,3 (1/30)
αυτοάνοση αντίδραση μετά από ιογενή λοίμωξη		1	3,3 (1/30)
Σύνολο	22	8	100

Πίνακας 9. Ταξινόμηση ασθενών με μυοκαρδίτιδα με βάση το φύλο και τον αιτιολογικό παράγοντα.

α/α	Φύλο	Ηλικία	Αίτιο
1	A	36	Μυκόπλασμα
2	A	23	Αδενοϊός
3	A	67	Αδενοϊός
4	Θ	34	Μυκόπλασμα
5	A	47	Ρικέτσιες
6	Θ	55	Ιός γρίπης
7	Θ	28	Μυκόπλασμα
8	Θ	31	Αδενοϊός
9	Θ	36	Αδενοϊός
10	Θ	42	Αυτοάνοση αντίδραση
11	A	48	Αδενοϊός
12	A	74	Μυκόπλασμα
13	A	49	Αδενοϊός
14	A	69	Ιός γρίπης
15	Θ	29	Αδενοϊός
16	A	36	Αδενοϊός
17	A	45	Μυκόπλασμα
18	A	25	Ebstein-Bar
19	Θ	29	Αδενοϊός
20	A	46	Αδενοϊός
21	A	29	Ιός γρίπης
22	A	32	Ebstein-Bar
23	A	49	Ιός γρίπης
24	A	55	Αδενοϊός

25	A	27	Αδενοϊός
26	A	55	Ιός γρίπης
27	A	35	Μυκόπλασμα
28	A	32	Αδενοϊός
29	A	25	Αδενοϊός
30	A	17	Αδενοϊός

Πίνακας 10. Χαρακτηριστικά ασθενών με μυοκαρδίτιδα. (Συντομογραφίες: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ, Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 41 έτη και το ηλικιακό εύρος κυμαίνονταν από 17 έως 74 έτη)

4.1.B. ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Μελετήθηκαν 15 περιπτώσεις ασθενών με μη διαγνωσθείσα προηγουμένως από το ιατρικό τους ιστορικό ενδοκαρδίτιδα. Από αυτούς 9 ασθενείς παρουσίαζαν βλάβη φυσικών βαλβίδων και 6 ασθενείς είχαν προσθετικές βαλβίδες ή/και άλλες ενδοκαρδιακές προσθέσεις (βηματοδότης, απινιδωτής). Η διάγνωση στηρίχθηκε στην κλινική εικόνα, σε βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις, στις θετικές αιμοκαλλιέργειες, στις τεχνικές μοριακής βιολογίας (PCR), και στα ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα (διαθωρακικό, διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα), συνοψιζόμενα στα διαγνωστικά κριτήρια λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας ή κριτήρια Duke (Η διάγνωση τεκμηριώνεται όταν υπάρχουν 2 μείζονα ή 1 μείζον και 3 ελάσσονα ή 5 ελάσσονα). Από τους 15 συνολικά ασθενείς, 10 ήταν άρρενες και 5 θήλειες, με μέσο όρο ηλικίας τα 58 έτη και ηλικιακό εύρος κυμαινόμενο από 35 έτη μέχρι 80 έτη. Σε 6 περιπτώσεις υπεύθυνο μικρόβιο ήταν ο πρασινίζων στρεπτόκοκκος, σε 1 ο εντερόκοκκος, 3 ο επιδερμικός σταφυλόκοκκος, σε 1 μύκητες και σε 4 ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος (πίνακας 11,12).

Στους ασθενείς προσδιορίστηκαν οι στάθμες στον ορό των διαλυτών μορίων προσκόλλησης αμέσως μετά τη διάγνωση και πριν από οποιαδήποτε

θεραπευτική αντιμετώπιση. Ακολουθήθηκαν οι ήδη αναφερθείσες μέθοδοι ενζυμοσυνδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας.

	Φυσική Βαλβίδα	Ενδοκ/κή Πρόθεση	Άρρηνες	Θήλεις
πρασινίζων στρεπτόκοκκος	6		3	3
εντερόκοκκος	1		1	
επιδερμικός σταφυλόκοκκος		3	1	2
μύκητες		1	1	
χρυσίζων σταφυλόκοκκος	2	2	4	
Σύνολο	9	6	10	5

Πίνακας 11. Ταξινόμηση ασθενών με ενδοκαρδίτιδα με βάση το φύλο και τον αιτιολογικό παράγοντα.

α/α	Φύλο	Ηλικία	Ιστολογικός Τύπος
1	A	64	Staph. Aureus
2	Θ	64	Strep. Viridans
3	Θ	35	Staph. Epidermidis
4	A	38	Staph. Aureus
5	Θ	56	Strep. Viridans
6	A	66	Staph. Aureus
7	A	50	Strep. Viridans
8	A	43	Strep. Viridans
9	Θ	44	Strep. Viridans
10	A	80	Staph. Epidermidis
11	A	70	Fungi

12	A	73	Staph. Aureus
13	A	55	Strep. Viridans
14	Θ	68	Staph.Epidermidis
15	A	74	Enteroc.

Πίνακας 12. Χαρακτηριστικά ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα. (Συντομογραφίες: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ. Strep. Viridans = πρασινίζων στρεπτόκοκκος, Enteroc. = εντερόκοκκος, Staph. Epidermidis = επιδερμικός σταφυλόκοκκος, Fung. = μύκητες, Staph. Aureus = χρυσίζων σταφυλόκοκκος. Μέσος όρος ηλικίας ασθενών τα 58 έτη. Ηλικιακό εύρος από 35 έτη μέχρι 80 έτη)

4.1.Γ. ΟΞΕΙΑ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Μελετήθηκαν 30 ασθενείς με οξεία περικαρδίτιδα. Η διάγνωση ετέθη από την κλινική εικόνα, τις βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις, την ηλεκτροκαρδιογραφία και τις υπερηχογραφικές εικόνες της καρδιάς.

Από το σύνολο των ασθενών, 21 ήταν άνδρες και 9 γυναίκες, με μέση ηλικία τα 52 έτη και ηλικιακό εύρος κυμαινόμενο μεταξύ 23 και 75 ετών (πίνακας 13,14). Η ορολογική αναζήτηση των τιμών των διαλυτών μορίων προσκόλλησης έγινε σύμφωνα με την ήδη παραπάνω περιγραφείσα ενζυμοσυνδετική ανοσολογική δοκιμασία.

	Άρρενες	Θήλεις	(%)
Ιδιοπαθής	5	3	26 (8/30)
Coxsackie	6	1	23 (7/30)
Ebstein-Bar	4		14 (4/30)
Μικροβιακή	3	1	14 (4/30)
Κακοήθεια	1		3 (1/30)
Κολ/γόνωση	1	1	6 (2/30)
Μύκητες	2	2	14 (4/30)
Σύνολο	22	8	100

Πίνακας 13. Ταξινόμηση ασθενών με περικαρδίτιδα με βάση το φύλο και τον αιτιολογικό παράγοντα

α/α	Φύλο	Ηλικία	Αίτιο
1	A	39	Epstein-Barr
2	A	42	Μικροβιακή
3	A	27	Coxsackie
4	Θ	66	Κακοήθεια
5	Θ	68	Μικροβιακή
6	Θ	55	Ιδιοπαθής
7	A	23	Coxsackie
8	A	54	Μύκητες
9	A	73	Ιδιοπαθής
10	A	44	Ιδιοπαθής
11	A	38	Coxsackie
12	A	56	Ιδιοπαθής
13	A	56	Epstein-Barr
14	A	66	Ιδιοπαθής
15	Θ	56	Μύκητες
16	A	74	Μικροβιακή
17	Θ	76	Ιδιοπαθής
18	A	75	Ιδιοπαθής
19	A	49	Epstein-Barr
20	A	30	Coxsackie
21	A	34	Coxsackie
22	A	74	Μύκητες
23	A	68	Coxsackie
24	A	32	Epstein-Barr

25	Θ	33	Κολγόνωση (SLE)
26	Θ	52	Ιδιοπαθής
27	A	58	Μικροβιακή
28	Θ	30	Coxsackie
29	A	44	Κολγόνωση (SLE)
30	Θ	70	Μύκητες

Πίνακας 14. Χαρακτηριστικά ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα. (Συντομογραφίες: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ. Μέσος όρος ηλικίας ασθενών τα 52 έτη. Ηλικιακό εύρος από 23 έτη μέχρι 75 έτη)

4.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι τιμές στον ορό των ασθενών, όλων των αναζητηθέντων μορίων προσκόλλησης είναι σε ng/ml. Ο πίνακας 15 παρουσιάζει τις ανευρεθείσες φυσιολογικές μέσες τιμές των υπό διερεύνηση διαλυτών μορίων προσκόλλησης στην ομάδα ελέγχου. Η ομάδα αυτή αποτελούνταν από 20 υγιή άτομα (14 άρρενες και 6 θήλειες) μέσης ηλικίας 50 ετών και ηλικιακού εύρους μεταξύ 17 ετών και 76 ετών και ήταν συμβατή συγκριτικά κατά ηλικία και φύλο και με τις τρεις ομάδες ασθενών (με οξεία μυοκαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα και οξεία περικαρδίτιδα, δηλ. κατηγορίες I II και III, αντίστοιχα) (πίνακας 16). Ο πίνακας 16 παρουσιάζει αναλυτικά τις ανευρεθείσες τιμές σε όλα τα υπό ορολογική διερεύνηση μόρια προσκόλλησης.

Μόριο προσκόλλησης	Στάθμες στον ορό της ομάδας ελέγχου			
	N	Minimum	Maximum	Mean
ICAM-1	20	197	337	277.13
ICAM-2	20	99.8	302	189.07
ICAM-3	20	53	155	99.55

VCAM-1	20	421.3	1007.9	661.55
L-Selectin	20	355	823	555.08
E-Selectin	20	21	93	49.73
P-Selectin	20	97	132.6	116.08
PECAM	20	30	98.6	62.19
MadCAM	20	143.8	312	253.22
Σύνολο	20			

Πίνακας 15. Ανευρεθείσες στάθμες των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στον ορό των υγιών εθελοντών της ομάδας ελέγχου (control group) σε ng/ml

α/α	Φύλο	Ηλικία	ICAM-1	ICAM-2	ICAM-3	VCAM-1	L-sel
1	A	72	242.51	159	60	462.8	388
2	A	74	222	108	73.5	475.9	355
3	Θ	65	297	147.5	93.6	548	556.5
4	Θ	70	208	131.9	58.8	597.82	399
5	Θ	68	262.7	125	86	499	444
6	Θ	76	197	99.8	67	421.3	378.2
7	A	66	227	129	53	527.6	487
8	A	62	269	161.8	89	591.8	511
9	Θ	30	295	181.9	108	607.9	584
10	A	54	305	228.9	98	608	497.8
11	A	35	322	182	125	835	605
12	A	44	288.9	189	89.7	551.9	488
13	Θ	56	315	203	95.1	596	398
14	A	58	285	206	113	700	567
15	A	33	292	195	118	799	698
16	A	17	337	300	129	949	798.2
17	A	38	285.5	174.8	119.6	690	645

18	A	23	272	302	123.8	849	705.4
19	A	27	334.6	269.4	136	913.7	773.7
20	A	25	285.4	287.1	155	1007.9	823

α/α	Φύλο	Ηλικία	E-sel	P-sel	PECAM	MadCAM
1	A	72	21	97	42.4	203
2	A	74	29	101.2	39.4	173
3	Θ	65	43	102.4	62.5	213.2
4	Θ	70	33.3	105.6	32	143.8
5	Θ	68	38	104	30	199
6	Θ	76	27	105.5	44.6	164
7	A	66	37.9	108.8	82.5	276
8	A	62	47.7	113.8	45	255
9	Θ	30	66.1	115.8	63	286
10	A	54	44	117.9	59.4	259.9
11	A	35	59.81	118.9	74.6	262
12	A	44	55	120	54.9	283.2
13	Θ	56	45.9	121.60	62	278
14	A	58	39.9	123.3	58.8	265
15	A	33	48.3	124.8	67.8	306
16	A	17	79.8	125.9	94	312
17	A	38	55	126	65	279
18	A	23	93	127	98.6	305
19	A	27	61	130	91.3	308
20	A	25	71	132.6	77.3	293.1

Πίνακας 16. Ανευρεθείσες τιμές σε όλα τα υπό ορολογική διερεύνηση μόρια προσκόλλησης, στην ομάδα ελέγχου. (Συντομογραφίες: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ. Μέση ηλικία 50 έτη, ηλικιακό εύρος 17 έτη μέχρι 76 έτη)

4.2.A. ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Ι

ΟΞΕΙΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται αναλυτικά και συνοπτικά τα χαρακτηριστικά των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα καθώς και οι μέσες τιμές και το εύρος τιμών των αναζητηθέντων διαλυτών μορίων προσκόλλησης στις ομάδες των ασθενών και ελέγχου.

ΔΙΑΛΥΤΑ ΜΟΡΙΑ

α/α	Φύλο	Ηλικία	ICAM-1	ICAM-2	ICAM-3	VCAM-1	L-sel
1	A	36	325	257	67.3	948	623
2	A	23	531	154	88.9	1537	774
3	A	67	476	148	101	1234	779
4	Θ	34	452	135	76.4	1184	867
5	A	47	598	318	121	1602	854
6	Θ	55	361	133	69.0	890	748
7	Θ	28	287	144	131	1070	413
8	Θ	31	376	215	124	1048	345
9	Θ	36	466	95.8	113	1482	468
10	Θ	42	498	125	89.0	1105	402
11	A	48	389	169	54.9	745	506
12	A	74	443	154	110	1379	660
13	A	49	504	215	143	1260	622
14	A	69	528	191	147	1357	523
15	Θ	29	490	246	92.8	1199	441
16	A	36	499	193	65.8	1413	587
17	A	45	296	161	78.2	968	388
18	A	25	513	226	64.5	1098	672

19	Θ	29	522	239	87.9	1279	587
20	A	46	494	195	115	1160	401
21	A	29	609	179	107	1303	553
22	A	32	427	267	76.3	1270	624
23	A	49	355	107	62.6	676	378
24	A	55	477	140	88.9	1218	903
25	A	27	303	278	152	913	815
26	A	55	384	132	83.5	1239	736
27	A	35	380	206	80.0	902	688
28	A	32	407	281	91.6	843	725
29	A	25	440	177	131	1205	687
30	A	17	392	312	71.7	1063	658

α/α	Φύλο	Ηλικία	E-sel	P-sel	PECAM	MadCAM
1	A	36	88.0	213	49.3	254
2	A	23	85.5	208	52.6	248
3	A	67	78.4	82.1	115	302
4	Θ	34	113	222	76.3	386
5	A	47	144	219	63.4	198
6	Θ	55	126	256	65.9	222
7	Θ	28	103	153	109	223
8	Θ	31	58.4	186	78.0	197
9	Θ	36	67.4	199	107	203
10	Θ	42	109	224	64.1	213
11	A	48	116	192	71.2	154
12	A	74	135	220	97.8	187
13	A	49	120	159	58.3	157
14	A	69	98.4	205	59.7	268

15	Θ	29	79.1	126	41.6	279
16	A	36	151	135	44.8	288
17	A	45	168	154	52.5	267
18	A	25	145	93.7	42.7	278
19	Θ	29	127	213	46.0	268
20	A	46	90.3	180	75.5	312
21	A	29	79.8	149	104	316
22	A	32	132	241	65.8	344
23	A	49	105	217	34.4	265
24	A	55	157	139	60.5	311
25	A	27	137	168	57.3	259
26	A	55	94.6	194	47.3	185
27	A	35	151	174	41	318
28	A	32	121	134	64.4	361
29	A	25	163	231	76.0	339
30	A	17	143	159	93.1	265

Πίνακας 17. Τιμές διαλυτών μορίων προσκόλλησης στον ορό ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα (Συντομογραφίες: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ. Μέσος όρος ηλικίας ασθενών 41 έτη. Ηλικιακό εύρος 17 μέχρι 74 έτη)

ICAM-1:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης ICAM-1 στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα ήταν 440,7 ng/ml (287 – 609) και για την ομάδα ελέγχου 277.1 ng/ml (197-337). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$)

ICAM-2

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης ICAM-2 στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα ήταν 193.2 ng/ml (95.8-318) και για την

ομάδα ελέγχου 185 ng/ml (95.8-302). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p>0.05$)

ICAM-3

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης ICAM-3 στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα ήταν 96.1 ng/ml (54.9-152) και για την ομάδα ελέγχου 99.55 ng/ml (53-155). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p>0.05$)

VCAM-1:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης VCAM-1 στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα ήταν 1153 ng/ml (676-1602) και για την ομάδα ελέγχου 661.55 ng/ml (421.3-1007.9). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p<0.05$)

L-σελεκτίνη

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης L-σελεκτίνη στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα ήταν 614 ng/ml (345-903) και για την ομάδα ελέγχου 555 ng/ml (355-823). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p>0.05$)

E-σελεκτίνη:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης E-σελεκτίνη στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα ήταν 116.2 ng/ml (58.4-168) και για την ομάδα ελέγχου 49.7 ng/ml (21-93). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p<0.05$)

P-σελεκτίνη

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης P-σελεκτίνη στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα ήταν 181.5 ng/ml (82.1-256) και για την ομάδα ελέγχου 116 ng/ml (97-132.6). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p<0.05$)

PECAM

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης PECAM στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα ήταν 67 ng/ml (34.4-115) και για την ομάδα ελέγχου 62.19 ng/ml (30-98.6). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p>0.05$)

MadCAM

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης MadCAM στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα ήταν 262.3 ng/ml (157-386) και για την ομάδα ελέγχου 253.22 ng/ml (143.8-312). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p>0.05$)

Διαλυτό μόριο προσκόλλησης	Ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα	Ομάδα ελέγχου	p-value
ICAM-1	440.7(287-609)	277.1(197-337)	$p<0.05$
ICAM-2	193.2(95.8-318)	185(95.8-302)	$p>0.05$
ICAM-3	96.1(54.9-152)	99.55(53-155)	$p>0.05$
VCAM-1	1153(676-1602)	661.55(421.3-1007.9)	$p<0.05$
L-σελεκτίνη	614(345-903)	555(355-823)	$p>0.05$
E-σελεκτίνη	116.2(58.4-168)	49.7(21-93)	$p<0.05$
P-σελεκτίνη	181.5(82.1-181.5)	116(97-132.6)	$p<0.05$
PECAM	67(34.4-115)	62.19(30-98.6)	$p>0.05$
MadCAM	262.3(157-386)	253.22(143.8-312)	$p>0.05$

Πίνακας 18. Μέσες τιμές και εύρος τιμών αναζητηθέντων διαλυτών μορίων προσκόλλησης στην ομάδα των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα και στην ομάδα ελέγχου (ng/ml)

4.2.B. ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ II

ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Στους πίνακες 19, 20 και 21 παρουσιάζονται αναλυτικά και συνοπτικά τα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα καθώς και οι μέσες τιμές και το εύρος τιμών των αναζητηθέντων διαλυτών μορίων προσκόλλησης στις ομάδες των ασθενών και ελέγχου.

ΔΙΑΛΥΤΑ ΜΟΡΙΑ

Μόριο προσκόλλησης	Στάθμες στον ορό της ομάδας ελέγχου			
	N	Minimum	Maximum	Mean
ICAM-1	20	197	337	277.13
ICAM-2	20	99.8	302	189.07
ICAM-3	20	53	155	99.55
VCAM-1	20	421.3	1007.9	661.55
L-Selectin	20	355	823	555.08
E-Selectin	20	21	93	49.73
P-Selectin	20	97	132.6	116.08
PECAM	20	30	98.6	62.19
MadCAM	20	143.8	312	253.22
Σύνολο	20			

Πίνακας 19. Ανευρεθείσες φυσιολογικές στάθμες στον ορό των υγιών εθελοντών της ομάδας ελέγχου (control group) σε ng/ml

α/α	Φύλο	Ηλικία	ICAM-1	ICAM-2	ICAM-3	VCAM-1	L-sel
1	A	64	587	173	77.4	1558	879
2	Θ	64	427	136	124	1485	1132
3	Θ	35	688	227	155	2646	1235
4	A	38	883	261	131	2076	1057
5	Θ	56	1067	233	133	1919	988
6	A	66	697	204	102	1703	1002
7	A	50	576	242	98.0	1797	946
8	A	43	553	279	86.2	1534	821
9	Θ	44	474	254	112	1545	898
10	A	80	487	170	125	1698	832
11	A	70	752	186	112	1955	911
12	A	73	621	175	90.3	1876	876
13	A	55	542	245	64.8	1628	766
14	Θ	68	202	222	74.4	1280	667
15	A	74	449	189	63.5	824	605

α/α	Φύλο	Ηλικία	E-sel	P-sel	PECAM	MadCAM
1	A	64	158	291	73.4	435
2	Θ	64	95.4	366	56.9	599
3	Θ	35	214	303	107	535
4	A	38	190	280	78	478
5	Θ	56	195	357	107	450
6	A	66	144	287	66.1	506
7	A	50	168	274	71.2	397
8	A	43	164	264	87.9	384
9	Θ	44	155	279	55.9	378
10	A	80	153	270	59.7	408

11	A	70	186	296	40.6	385
12	A	73	172	284	44.8	422
13	A	55	161	273	62.5	396
14	Θ	68	64.6	188	52.8	299
15	A	74	148	241	36	268

Πίνακας 20. Γενικά χαρακτηριστικά και στάθμες διαλυτών μορίων προσκόλλησης στον ορό ασθενών με ενδοκαρδίτιδα (τιμές ορού από 15 ασθενείς (Συντομογραφίες: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ. Μέσος όρος ηλικίας ασθενών 58 έτη. Ηλικιακό εύρος 35 έτη μέχρι 80 έτη)

ICAM-1:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης ICAM-1 στον ορό των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα ήταν 600 ng/ml (202 – 1067) και για την ομάδα ελέγχου 277.1 ng/ml (197-337). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$)

ICAM-2

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης ICAM-2 στον ορό των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα ήταν 213 ng/ml (136-279) και για την ομάδα ελέγχου 185 ng/ml (95.8-302). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0.05$)

ICAM-3

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης ICAM-3 στον ορό των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα ήταν 103 ng/ml (63.5-155) και για την ομάδα ελέγχου 99.55 ng/ml (53-155). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0.05$)

VCAM-1:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης VCAM-1 στον ορό των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα ήταν 1702 ng/ml (824-2646) και για την ομάδα

ελέγχου 661.55 ng/ml (421.3-1007.9). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$)

L-σελεκτίνη

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης L-σελεκτίνη στον ορό των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα ήταν 908 ng/ml (605-1235) και για την ομάδα ελέγχου 555 ng/ml (355-823). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$)

E-σελεκτίνη:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης E-σελεκτίνη στον ορό των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα ήταν 158 ng/ml (64.6-195) και για την ομάδα ελέγχου 49.7 ng/ml (21-93). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$)

P-σελεκτίνη

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης P-σελεκτίνη στον ορό των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα ήταν 283.5 ng/ml (188-366) και για την ομάδα ελέγχου 116 ng/ml (97-132.6). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$)

PECAM

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης PECAM στον ορό των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα ήταν 66.6 ng/ml (36-107) και για την ομάδα ελέγχου 62.19 ng/ml (30-98.6). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0.05$)

MadCAM

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης MadCAM στον ορό των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα ήταν 422.8 ng/ml (268-599) και για την ομάδα ελέγχου 253.22 ng/ml (143.8-312). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$)

Διαλυτό μόριο προσκόλλησης	Ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα	Ομάδα ελέγχου	p-value
ICAM-1	600 (202-1067)	277.1 (197-337)	p<0.05
ICAM-2	213 (136-279)	185 (95.8-302)	p>0.05
ICAM-3	103 (63.5-155)	99.55 (53-155)	p>0.05
VCAM-1	1702 (824-2646)	661.55 (421.3-1007.9)	p<0.05
L-σελεκτίνη	908 (605-1235)	555 (355-823)	p<0.05
E-σελεκτίνη	158 (64.6-195)	49.7 (21-93)	p<0.05
P-σελεκτίνη	283.5 (188-366)	116 (97-132.6)	p<0.05
PECAM	66.6 (36-107)	62.19 (30-98.6)	p>0.05
MadCAM	422.8 (268-599)	253.22 (143.8-312)	p<0.05

Πίνακας 21. Μέσες τιμές και εύρος τιμών αναζητηθέντων διαλυτών μορίων προσκόλλησης στην ομάδα των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα και στην ομάδα ελέγχου (ng/ml)

4.2.Γ. ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΙΙΙ ΟΞΕΙΑ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Στους παρακάτω πίνακες (22,23,24) παρουσιάζονται αναλυτικά και συνοπτικά τα χαρακτηριστικά των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα καθώς και οι μέσες τιμές και το εύρος τιμών των αναζητηθέντων διαλυτών μορίων προσκόλλησης στις ομάδες των ασθενών και ελέγχου.

ΔΙΑΛΥΤΑ ΜΟΡΙΑ

Μόριο προσκόλλησης	Στάθμες στον ορό της ομάδας ελέγχου			
	N	Minimum	Maximum	Mean
ICAM-1	20	197	337	277.13
ICAM-2	20	99.8	302	189.07
ICAM-3	20	53	155	99.55
VCAM-1	20	421.3	1007.9	661.55
L-Selectin	20	355	823	555.08
E-Selectin	20	21	93	49.73
P-Selectin	20	97	132.6	116.08
PECAM	20	30	98.6	62.19
MadCAM	20	143.8	312	253.22
Σύνολο	20			

Πίνακας 22. Ανευρεθείσες φυσιολογικές στάθμες στον ορό των υγιών εθελοντών της ομάδας ελέγχου (control group) σε ng/ml

α/α	Φύλο	Ηλικία	ICAM-1	ICAM-2	ICAM-3	VCAM-1	L-sel
1	A	39	591	181	125	1289	658
2	A	42	395	204	95.7	1223	508
3	A	27	644	281	139	1454	709
4	Θ	66	308	139	88.4	1150	580
5	Θ	68	592	143	90.4	1199	431
6	Θ	55	606	196	107	1295	413
7	A	23	527	194	158	1722	785
8	A	54	706	235	109	1407	689
9	A	73	422	123	77.4	994	391

10	A	44	569	193	80.6	1331	495
11	A	38	458	191	115	1224	630
12	A	56	628	209	82.6	1301	504
13	A	56	542	214	78.2	1211	490
14	A	66	487	139	124	1110	453
15	Θ	56	582	218	87.5	1489	388
16	A	74	452	149	78.5	1084	501
17	Θ	76	401	160	46.9	1028	390
18	A	75	428	148	59.0	981	388
19	A	49	659	204	108	1385	498
20	A	30	507	200	128	1155	705
21	A	34	582	209	113	1540	683
22	A	74	494	228	88.4	1371	389
23	A	68	458	140	80.6	1227	505
24	A	32	607	229	120	1640	679
25	Θ	33	634	196	122	1690	605
26	Θ	52	530	219	97.1	1442	422
27	A	58	517	226	106	1353	428
28	Θ	30	642	204	98.4	1624	622
29	A	44	527	195	94.4	1529	540
30	Θ	70	461	143	77.3	1302	422

α/α	Φύλο	Ηλικία	E-sel	P-sel	PECAM	MadCAM
1	A	36	108	142	78.8	313
2	A	23	139	138	61.9	261
3	A	67	150	104	85.6	248
4	Θ	34	105	108	78.5	208
5	A	47	129	107	34.7	217

6	Θ	55	109	129	64.1	293
7	Θ	28	174	145	99.4	207
8	Θ	31	120	114	54.7	280
9	Θ	36	54.1	88.4	34.4	242
10	Θ	42	136	165	62.4	275
11	A	48	113	129	69.9	273
12	A	74	98.6	114	49.1	290
13	A	49	94.4	117	55.3	276
14	A	69	89.1	109	104	180
15	Θ	29	107	124	60.1	189
16	A	36	103	109	38.6	203
17	A	45	105	113	98.7	301
18	A	25	90.6	104	48.6	220
19	Θ	29	124	114	50.0	273
20	A	46	138	131	58.4	172
21	A	29	156	130	60.3	259
22	A	32	101	128	44.2	261
23	A	49	99.1	138	88.1	147
24	A	55	142	110	69.3	269
25	A	27	160	105	60.6	287
26	A	55	132	128	65.2	275
27	A	35	115	132	77.0	243
28	A	32	140	120	71.3	282
29	A	25	136	111	55.6	281
30	A	17	96.6	117	41.7	301

Πίνακας 23. Τιμές διαλυτών μορίων προσκόλλησης στον ορό ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα (Συντομογραφίες: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ. Μέσος όρος ηλικίας ασθενών 52 έτη. Ηλικιακό εύρος 23 μέχρι 75 έτη)

ICAM-1:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης ICAM-1 στον ορό των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα ήταν 532 ng/ml (308 – 659) και για την ομάδα ελέγχου 277.1 ng/ml (197-337). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$)

ICAM-2

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης ICAM-2 στον ορό των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα ήταν 190.3 ng/ml (123-281) και για την ομάδα ελέγχου 185 ng/ml (95.8-302). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0.05$)

ICAM-3

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης ICAM-3 στον ορό των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα ήταν 99.2 ng/ml (46.9-158) και για την ομάδα ελέγχου 99.55 ng/ml (53-155). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0.05$)

VCAM-1:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης VCAM-1 στον ορό των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα ήταν 1325 ng/ml (981-1722) και για την ομάδα ελέγχου 661.55 ng/ml (421.3-1007.9). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$)

L-σελεκτίνη

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης L-σελεκτίνη στον ορό των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα ήταν 530 ng/ml (388-709) και για την ομάδα ελέγχου 555 ng/ml (355-823). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0.05$)

E-σελεκτίνη:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης E-σελεκτίνη στον ορό των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα ήταν 118.9 ng/ml (54.1-174) και για την ομάδα ελέγχου 49.7 ng/ml (21-93). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$)

P-σελεκτίνη

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης P-σελεκτίνη στον ορό των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα ήταν 120.9 ng/ml (88.4-165) και για την ομάδα ελέγχου 116 ng/ml (97-132.6). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0.05$)

PECAM

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης PECAM στον ορό των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα ήταν 64 ng/ml (34.4-98.7) και για την ομάδα ελέγχου 62.19 ng/ml (30-98.6). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0.05$)

MadCAM

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης MadCAM στον ορό των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα ήταν 251 ng/ml (147-313) και για την ομάδα ελέγχου 253.22 ng/ml (143.8-312). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0.05$)

Διαλυτό μόριο προσκόλλησης	Ασθενείς με οξεία περικαρδίτιδα	Ομάδα ελέγχου	p-value
ICAM-1	532 (308-659)	277.1(197-337)	p<0.05
ICAM-2	190.3 (123-281)	185(95.8-302)	p>0.05
ICAM-3	95.2 (46.9-158)	99.55(53-155)	p>0.05
VCAM-1	1325 (981-1722)	661.55(421.3-1007.9)	p<0.05
L-σελεκτίνη	530 (388-709)	555(355-823)	p>0.05
E-σελεκτίνη	118.9 (54.1-174)	49.7(21-93)	p<0.05
P-σελεκτίνη	120.9 (88.4-165)	116(97-132.6)	p<0.05
PECAM	64 (34.4-98.7)	62.19(30-98.6)	p>0.05
MadCAM	251 (147-313)	253.22(143.8-312)	p>0.05

Πίνακας 24. Μέσες τιμές και εύρος τιμών αναζητηθέντων διαλυτών μορίων προσκόλλησης στην ομάδα των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα και στην ομάδα ελέγχου (ng/ml)

Στατιστική ανάλυση σταθμών διερευνηθέντων διαλυτών μορίων προσκόλλησης στις ομάδες ασθενών και των τριών κατηγοριών νόσων

Η στατιστική ανάλυση με το ίδιο ειδικό λογισμικό πακέτο χρήσης (“Minitab for Windows” (Release 9)) μεταξύ των ασθενών – και για κάθε ένα αναζητηθέν και προσδιορισθέν διαλυτό μόριο προσκόλλησης – δεν έδειξε την ύπαρξη στατιστικώς σημαντικής διαφοράς μεταξύ των τριών νοσολογικών οντοτήτων ($p>0.05$). Κατ’ ακολουθίαν οι αυξημένες στάθμες ορού των υπό συζήτηση διαλυτών μορίων προσκόλλησης, ενώ είναι σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο, δεν είναι διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο για τις τρεις συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις.

4.3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η έννοια της προσκόλλησης αποτελεί ιδιότητα σημαντική, ζωτικής σημασίας για τα κύτταρα. Η έννοια αυτή προσφέρει μέσα από τις ιδιότητες που αντιπροσωπεύει ένα περιβάλλον σταθερό και ιδανικό για την ανάπτυξη και την διαφοροποίηση των κυττάρων, ενώ παράλληλα διαδραματίζει ιδιαίτερο ρυθμιστικό ρόλο στην μετανάστευση των κυττάρων. Η ρύθμιση εναπόθεσης των πρωτεϊνών στα κύτταρα ελέγχεται μεταξύ άλλων από πολύ σημαντικούς παράγοντες όπως είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων και η αλληλεπίδραση αυτών με τον εξωκυττάριο ιστό. Κατά αυτόν τον τρόπο, οι πρωτεΐνες του ιστού μπορούν και επηρεάζουν την λειτουργία του κυττάρου δημιουργώντας ένα πολυσύνθετο μηχανισμό παλίνδρομης ρύθμισης. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις διαμεσολαβούνται από μόρια τα οποία ονομάζονται μόρια προσκόλλησης. Πειραματικά δεδομένα και παθολογικές παρατηρήσεις υποστηρίζουν την υπόθεση ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στην ανάπτυξη διαφόρων ερεθισμάτων και φλεγμονωδών διεργασιών καταλήγοντας στην ενεργοποίηση του ενδοθηλίου καθώς και σε αντιδράσεις μεταξύ ενδοθηλίου και λευκοκυττάρων συμπεριλαμβανομένων των διεργασιών της προσκόλλησης και της εξαγγείωσης. Αυτές οι αντιδράσεις μεσολαβούνται από την αυξημένη έκφραση μερικών μορίων προσκόλλησης, όπως π.χ. η E-σελεκτίνη, το ICAM-1, και το VCAM-1 (376-380). Η πρόσφυση των παθογόνων μικροοργανισμών στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα ή στα σημεία της αγγειακής βλάβης θεωρείται ένα πολύ κριτικής σημασίας γεγονός από το οποίο ξεκινούν πολλοί τύποι ενδοαγγειακών φλεγμονών. Η ικανότητα των κυττάρων να προσκολλώνται μεταξύ τους, με τους εξωκυττάρους χώρους τους καθώς και με τις ενδοθηλιακές επιφάνειες, γίνεται με τη μεσολάβηση μίας πλειάδας πρωτεϊνών της μεμβράνης που συλλεκτικά είναι γνωστές ως κυτταρικά μόρια προσκόλλησης (CAMs, cell adhesion molecules) (Σχήμα 1). Τα τελευταία χρόνια με πρωτοποριακές μελέτες πολλά και σημαντικά βήματα έχουν γίνει στην ταυτοποίηση, περιγραφή και κατηγοριοποίηση διαφόρων ξεχωριστών συστημάτων κυτταρικής προσκόλλησης (285,286). Όπως ήδη προαναφέρθηκε τα συστήματα αυτά επιτρέπουν στα κύτταρα την δυναμική αλληλεπίδραση με τα γειτονικά προς αυτά κύτταρα (CAMs, cell-cell adhesion

molecules) και με συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (SAMs, substrate adhesion molecules). Μέχρι σήμερα πάνω από εκατό τέτοια μόρια έχουν ταυτοποιηθεί. Γενικά, η κυτταρική προσκόλληση συμβαίνει όταν ένας υποδοχέας προσκόλλησης της κυτταρικής μεμβράνης ενός κυττάρου, αλληλεπιδρά με κάποιο μόριο της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας ή του γειτονικού κυττάρου, μέσω της αλληλεπίδρασης ενός άλλου μορίου που αναφέρεται ως προσδέτης (ligand) και όταν ο προσδεμένος αυτός υποδοχέας αλληλεπιδρά με τον κυτταροσκελετό του ίδιου κυττάρου. Η αναστρεψιμότητα της διαδικασίας αυτής, η οποία μπορεί να ταλαντεύεται μέσω κύκλων προσκόλλησης και απόσπασης, δίνει την δυνατότητα στα κύτταρα να μετακινούνται το ένα σε σχέση με το άλλο ή σε σχέση με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Η πολικότητα των κυττάρων, η ανάπτυξη φιλοποδίων και η κινητικότητα κατ' επέκταση αυτών σαφώς επηρεάζεται από μόρια προσκόλλησης. Έτσι η όλη διαδικασία ελέγχεται από την έκφραση και λειτουργία υποδοχέων προσκόλλησης και από την σύνδεση τους με τους αντίστοιχους προσδέτες. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι προσδέτες είναι και αυτοί μόρια προσκόλλησης, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση της οικογένειας των σελεκτινών, των οποίων οι προσδέτες είναι μέλη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών, αλλά και αντίστροφα. Το ίδιο φαινόμενο μπορεί να παρατηρηθεί και μεταξύ μερικών τύπων ιντεγκρινών και μελών της υπεροικογενείας των ανοσοσφαιρινών. Τα τελευταία χρόνια, λόγω του σημαντικού ρόλου των υποδοχέων προσκόλλησης στη διαδικασία της φλεγμονής, έχει παρατηρηθεί σχετική έκρηξη μελετών και νέων γνώσεων, όσον αφορά τους υποδοχείς αυτούς. Στην παρούσα μελέτη γίνεται προσπάθεια ανάδειξης του ρόλου και της μεταβολής ορισμένων μορίων προσκόλλησης σε φλεγμονώδεις καταστάσεις της καρδιάς. Στην υπάρχουσα διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει ένας αριθμός μελετών που αναφέρονται στη σχέση μορίων προσκόλλησης και κάποιας φλεγμονής της καρδιάς, όμως ο αριθμός των διερευνηθέντων μορίων προσκόλλησης είναι πολύ περιορισμένος και στις περισσότερες φορές αναφέρεται σε ένα ή δύο μόρια. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη κατά την οποία ένας μεγάλος αριθμός μορίων προσκόλλησης, συγκεκριμένα εννέα (9), διερευνώνται ταυτόχρονα σε τρεις διαφορετικές φλεγμονώδεις καταστάσεις της καρδιάς. Τα αποτελέσματα από

το πάνελ αυτό των μορίων είναι αφ' εαυτών σημαντικά, αναδεικνύουν όμως ταυτόχρονα και την ανάγκη ύπαρξης περισσότερων μελλοντικών μελετών επί του θέματος των φλεγμονωδών καταστάσεων της καρδιάς, όχι μόνο κατά νοσολογική οντότητα, αλλά και σε υποκατηγορίες αυτών ανάλογα με την αιτιολογία και την παθογένεσή τους. Βεβαίως συγκριτική στατιστική αξιολόγηση ενδεχομένως να παρέξει νέους τρόπους διαγνωστικής και αιτιολογικής προσέγγισης. Έτσι διανοίγονται καινούργιοι ερευνητικοί άξονες για εφαρμογή στο άμεσο μέλλον.

Στην παρούσα διατριβή, γίνεται διερεύνηση του ρόλου εννέα (9) διαλυτών μορίων προσκόλλησης, προσδιορισθέντων στον ορό των ασθενών σε τρεις διαφορετικές κατηγορίες ασθενών. Ειδικότερα μελετήθηκαν ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα, με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα και με οξεία περικαρδίτιδα. Τα διαλυτά μόρια που μελετήθηκαν είναι το ICAM-1, το ICAM-2, ICAM-3, το VCAM-1, η P-σελεκτίνη, η E-σελεκτίνη, η L-σελεκτίνη, το PECAM και το MadCAM. Οι ανευρεθείσες τιμές των υπό αναζήτηση διαλυτών μορίων προσκόλλησης και στις τρεις αυτές ομάδες (πίνακες 17,20,23), συγκρίνονται με τις ανευρεθείσες τιμές των μορίων προσκόλλησης της ομάδας ελέγχου (πίνακες 15,18,21,24) καθώς επίσης συγκρίνονται και οι τιμές για το ίδιο μόριο προσκόλλησης και στις τρεις κατηγορίες ασθενών.

Στη βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα (bacterial endocarditis, BE), η μικροβιακή λοίμωξη εντοπίζεται στην ενδοθηλιακή επιφάνεια των καρδιακών βαλβίδων και, σύμφωνα με το είδος του βακτηρίου, μπορεί να προκληθεί μια φλεγμονώδης αντίδραση που στις περισσότερες των περιπτώσεων επηρεάζει το τοιχωματικό ενδοκάρδιο, την μιτροειδή και την αορτική βαλβίδα (381). Συνοπτικά η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα είναι μια μικροβιακή λοίμωξη της ενδοθηλιακής επιφάνειας της καρδιάς. Το χαρακτηριστικό της είναι μια βλάβη, η εκβλάστηση, που είναι μια άμορφη μάζα διάφορου μεγέθους που αποτελείται από αιμοπετάλια και ινική, στην οποία εμπλέκονται μέτρια φλεγμονώδη κύτταρα και μικροοργανισμοί. Η οξεία λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα τυπικά προκαλείται, αν και όχι αποκλειστικά, από σταφυλόκοκκο (*staphylococcus aureus*), ενώ το υποξύ σύνδρομο προκαλείται περισσότερο από οργανισμούς όπως οι πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι, οι εντερόκοκκοι, οι αρνητικοί - κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι, και μερικοί gram αρνητικοί

κοκκοβάκιλοι (viridans streptococci, enterococci, coagulase-negative staphylococci, gram negative coccobacilli). Στην κατηγορία των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα που διεξήλθαμε, από πλευράς αιτιολογίας έξι (6) περιπτώσεις οφείλονταν σε πρασινίζοντα στρεπτόκοκκο, τρεις (3) σε επιδερμικό σταφυλόκοκκο, τέσσερις (4) σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, μία (1) σε εντερόκοκκο και μία (1) σε μύκητα (πίνακας 11). Η αιτιολογική αυτή διάγνωση επιβεβαιώνονταν με αντίστοιχες καλλιέργειες αίματος.

Η «εγκατοίκηση» των μονοκυττάρων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο κατά την δημιουργία της βαλβιδικής εκβλάστησης και της ενδοκαρδιακής φλεγμονής στην παθοφυσιολογία της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. Τα βακτηριακά αντιγόνα ενεργοποιούν τα επιθηλιακά κύτταρα μέσω της έκφρασης κυτοκινών ή των χημοκινών ή μορίων προσκόλλησης, καθοδηγώντας έτσι την λευκοκυτταρική εγκατοίκηση. Έχει αναφερθεί η υπόθεση ότι οι γλυκοτρανσφεράσες, στοιχεία της ομάδας του πρασινίζοντος στρεπτόκοκκου, είναι δυνατόν να δράσουν άμεσα ενισχύοντας την έκφραση μερικών μορίων προσκόλλησης καθώς και της IL-6 διεγείροντας την πρόσδεση των μονοκυττάρων στα επιθηλιακά κύτταρα (382). Η ενδοθηλιακή ενεργοποίηση συνεισφέρει σημαντικά στην συστηματική φλεγμονώδη απάντηση και στη βακτηριαιμία. Επιπλέον έχει διαπιστωθεί αυξημένη έκφραση και απελευθέρωση διαλυτών ενδοθηλιακών μορίων στην κυκλοφορία σε ανάλογες περιπτώσεις. Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1 (ICAM-1) και το αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1 (VCAM-1) είναι γλυκοπρωτεΐνες, μέλη της γονιδιακής υπερικογένειας των ανοσοσφαιρινών. Το ICAM-1 εκφράζεται ανελλιπώς αλλά ασθενώς στα λευκοκύτταρα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, όπως τα κύτταρα Langerhans, ενώ το VCAM-1 παρουσιάζει πιο περιορισμένη κατανομή, ανευρισκόμενο κυρίως στα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς επίσης και στα δενδριτικά κύτταρα αλλά και στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου. Και τα δύο μόρια υφίστανται ρύθμιση προς τα πάνω (up regulation) από κυτταροκίνες της φλεγμονής, όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων άλφα (TNF-α) και η ιντερφερόνη γάμμα (IF-γ). Τόσο το ICAM-1, όσο και το VCAM-1 μεσολαβούν κυρίως στις λευκοκύτταρο-ενδοθηλιακές προσκολλήσεις, με τους προσδέτες τους να αποτελούν το LFA-1 και η Mac-1

για το ICAM-1, και το VLA-4 για το VCAM-1. Εμπλέκονται έτσι στη φλεγμονώδη διαδικασία που προκαλείται από βακτήρια, ιούς και αυτοάνοσες νόσους (π.χ εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων-ARDS κ.α.), πιθανώς διαμεσολαβώντας σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ φλεγμονωδών κυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι τρεις ισότυποι του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης – και κατά πλειοψηφία το ICAM-1 (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3) και το αγγειακό μόριο προσκόλλησης VCAM-1 είναι τα δύο σημαντικότερα και καλύτερα μελετηθέντα μόρια σε διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις διαφόρων οργάνων και οργανικών συστημάτων του ανθρωπίνου οργανισμού. Για αυτό τον λόγο επελέγησαν να διερευνηθούν αυτά τα μόρια στην παρούσα μελέτη.

Οι σελεκτίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που περιέχουν τμήμα ομοιάζον με λεκτίνη, ένα τμήμα ομοιάζον με τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα και ένα τμήμα που αποτελείται από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες αμινοξέων, παρόμοιες με αυτές που ανευρίσκονται στις πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Οι σελεκτίνες μεσολαβούν στις κύτταρο-κύτταρο συνδέσεις, μέσω ασβεστιοεξαρτώμενων αλληλεπιδράσεων με υδατάνθρακες της κυτταρικής επιφάνειας. Η ενδοθηλιακή σελεκτίνη (E-σελεκτίνη) εκφράζεται στο ενεργοποιημένο από κυτταροκίνες ενδοθήλιο και προκαλεί έναρξη της μετακίνησης των λευκοκυττάρων προς το τοίχωμα του αγγείου. Αυτό ακολουθείται από ισχυρή προσκόλληση των λευκοκυττάρων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα (μέσω ιντεγκρινών εξαρτώμενης αναγνώρισης των υποδοχέων της σελεκτίνης). Η E-σελεκτίνη (ενδοθηλιακή) και η L-σελεκτίνη (λευκοκυτταρική) είναι οι δύο σημαντικότερες σελεκτίνες επειδή το ενδοθήλιο (προκειμένου για την E-σελεκτίνη) και τα λευκοκύτταρα (προκειμένου για την L-σελεκτίνη) είναι οι σημαντικότεροι ιστοί που εμπλέκονται αμεσότητα στην διαδικασία της φλεγμονής. Για αυτό το λόγο και αναζητήθηκαν στη μελέτη μας. Η P-σελεκτίνη (αιμοπεταλιακή) έχει μικρότερο ποσοστό συνεισφοράς, μελετήθηκε όμως λόγω (οικογενειακής) συνάφειας. Επιπλέον η συμμετοχή των αιμοπεταλίων στην θρομβωτική διαδικασία, στη συσσώρευση καθώς και στην διαδικασία της ινικής, είναι κατά τα γνωστά σημαντικότερη, ενισχύοντας έτσι τους λόγους διερεύνησης των σταθμών ορού της P-σελεκτίνης.

Τα μόρια PECAM και MadCAM της υπεροικογενείας των ανοσοσφαιρινών διερευνήθηκαν τόσο για την άμεση συσχέτισή τους με τη λειτουργία του ενδοθηλίου, όσο όμως και για λόγους ερευνητικής πρωτοτυπίας. Ειδικότερα για το PECAM μόριο είναι απαραίτητο να τονισθεί στο σημείο αυτό ότι ο χρόνος ημιζωής του στη κυκλοφορία του αίματος είναι πολύ μικρός (λίγα λεπτά) και έτσι είναι πολύ πιθανόν να “χαθούν” οι αυξημένες στάθμες ορού του μορίου αυτού μετά την απελευθέρωσή του από τα αιμοπετάλια.

Στη εργασία μας αναφέρονται τα αποτελέσματα των συγκεντρώσεων των διαλυτών μορφών των μορίων προσκόλλησης ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1, L-selectin, E-selectin, P-selectin, PECAM και MadCAM σε ασθενείς με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα, οξεία μυοκαρδίτιδα και οξεία περικαρδίτιδα μετά από αιμοληψία που έγινε πριν από οποιαδήποτε θεραπεία και χωρίς να συσχετίζεται ο διαπιστωθείς αιτιολογικός παράγοντας με τις κλινικές, εργαστηριακές και ανευρεθείσες αναφορικά με τα διερευνούμενα μόρια προσκόλλησης, παραμέτρους.

Αναφερόμενοι στα αποτελέσματα που προέκυψαν από τον προσδιορισμό των σταθμών των διαλυτών μορίων προσκόλλησης και στις τρεις υπό διερεύνηση κατηγορίες ασθενών, έχουμε να παρατηρήσουμε τα παρακάτω:

Οι συγκεντρώσεις στον ορό του ICAM-1, του VCAM-1, της L-selectin, της E-selectin, P-selectin και MadCAM ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και πριν από την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας ($p < 0.05$). (πίνακας 21) Στην ομάδα των ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα η μέση τιμή του ICAM-1 ήταν 600(202-1067) ng/ml, του VCAM-1 ήταν 1702(824-2646) ng/ml, της L-selectin ήταν 908(605-1235) ng/ml, της E-selectin ήταν 158(64.6-195) ng/ml, της P-selectin ήταν 283.5(188-366) ng/ml ενώ του MadCAM ήταν 422.8(268-599) ng/ml συγκρινόμενη με τις τιμές 277.1(197-337) ng/ml, 661.55(421.3-1007.9) ng/ml, 555(355-823) ng/ml, 49.7(21-93) ng/ml, 116(97-132.6) ng/ml και 253.22(143.8-312) ng/ml αντίστοιχα, της ομάδας ελέγχου (πίνακας 21). Ιδιαίτερα αυξημένες τιμές του ICAM-1, του VCAM-1, της L-selectin, της E-selectin, P-selectin στον ορό των ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα σχετίζονται με θετικές σε βακτήρια καλλιέργειες αίματος. Πράγματι, υψηλά επίπεδα σελεκτινών στον ορό του αίματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με

βακτηραιμία (383,384). Οι Chiou-Yueh Yeh και συνεργάτες περιγράφουν μηχανισμό σύμφωνα με τον οποίο οι στρεπτοκοκκικές γλυκοσυλοτρανσφεράσες είναι δυνατόν να ενεργοποιήσουν ενδοθηλιακά κύτταρα που με την σειρά τους εντείνουν την έκφραση της IL-6 και των μορίων προσκόλλησης όπως η E-σελεκτίνη, το VCAM-1 και το ICAM-1 τα οποία τελικά δρούν συνεργικά στην προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Μια τέτοια αντίδραση είναι δυνατόν να συμβεί in vivo στην λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα καταλήγοντας σε φλεγμονή και βλάβη του υποκείμενου ενδοκαρδίου (382). Στη μελέτη μας βρήκαμε ότι οι ασθενείς με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα παρουσίασαν ιδιαίτερα αυξημένες τιμές αυτών των διαλυτών μορίων προσκόλλησης. Η πορεία και ο χρόνος νόσησης δεν φάνηκε να επηρεάζουν τα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης κατά την εισαγωγή. Όσο ο μικροοργανισμός είναι παρών, το ενδοθηλιακό κύτταρο θα εκτίθεται συνεχώς στα βακτηριδιακά παράγωγα και θα διεγείρεται από τις κυτοκίνες. Έχει ήδη επίσης προταθεί ότι η απελευθέρωση της E-σελεκτίνης σχετίζεται με τον βαθμό αγγειακής ή ενδοθηλιακής βλάβης που προκαλείται από την σήψη (383,384). Κανένας από τους μελετηθέντες ασθενείς μας δεν ήταν σε κατάσταση σηπτικού shock. Επιπροσθέτως, από μελέτες στο παρελθόν έχει αναφερθεί στους βακτηριαιμικούς ασθενείς να εμφανίζονται ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα του VCAM-1 και του ICAM-1. Η E-σελεκτίνη καθώς επίσης και το ICAM-1 έχουν συσχετισθεί επίσης με την ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, το σηπτικό shock και τον θάνατο (385), περιπτώσεις που δεν παρατηρήθηκαν σε κανένα ασθενή της μελέτης μας. Στο σημείο αυτό αξίζει να τονισθεί ότι θα είχαν πολύ ενδιαφέρον μελέτες με σαφώς μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και με ευρύ φάσμα τόσο σε ότι αφορά τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων, όσο και την αιτιολογία πρόκλησης της συγκεκριμένης νοσηράς κατάστασης. Έχει προταθεί ότι λοίμωξη στα ενδοθηλιακά κύτταρα από *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sanguis*, ή *Staphylococcus epidermidis* προκαλεί επιφανειακή έκφραση του ICAM-1 και του VCAM-1 καθώς επίσης και μονοκυτταρική προσκόλληση (386). Έτσι, αυξημένη έκφραση ICAM-1, του VCAM-1 και των σελεκτινών στα φλεγμονώδη κύτταρα και η πιθανή «κυκλοφορία» τους στην συστηματική κυκλοφορία, ίσως να αποτελεί έναν πιθανό μηχανισμό που να

δικαιολογεί τα σημαντικά αυξημένα επίπεδα των μορίων αυτών στον ορό των ασθενών της μελέτης μας.

Μερικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι κατά την ενδοκαρδίτιδα ο σχηματισμός κυκλοφορούντων ανοσολογικών συμπλεγμάτων που περιέχουν αποδεδειγμένα βακτηριακά στοιχεία, πως μπορεί να συμβάλλει άμεσα ή έμμεσα στον ερεθισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και στην πρόκληση από αυτά της συγκεκριμένης “καταρρακτοειδούς” αντίδρασής τους. Η έκφραση μερικών μορίων προσκόλλησης *in vivo* μπορεί να διατηρηθεί για πολλές ημέρες μετά την διέγερση (383-388). Έχει προταθεί στην βιβλιογραφία ότι ασθενείς με βακτηριακία από *Staphylococcus aureus* και ενδοκαρδίτιδα, η οποία εμφανίζει επίμονη ενδοθηλιακή εμπλοκή, εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη συγκέντρωση E-σελεκτίνης και VCAM-1 συγκριτικά με εκείνους που έχουν βακτηριακία από *Staphylococcus aureus* χωρίς ενδοκαρδίτιδα. Το γεγονός αυτό μπορεί να αντανάκλα μια περισσότερο εκτενή ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων (387-389). Είναι γνωστό ότι στην βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα με ενδοαγγειακή λοίμωξη από *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sanguis*, ή *Staphylococcus epidermidis* δυνατόν να οδηγηθεί η διαδικασία στον σχηματισμό ενός ινώδους θρόμβου στην έσω επιφάνεια της καρδιάς προκαλώντας έτσι και καρδιακή υπολειτουργία (385). Επιπροσθέτως, στην ίδια μελέτη δείχθηκε ότι η φλεγμονή των ενδοθηλιακών κυττάρων με αυτά τα τρία παθογόνα προκαλεί επιφανειακή έκφραση του ICAM-1 και του VCAM-1 καθώς επίσης και μονοκυτταρική προσκόλληση (385). Με τη χρήση ανοσοϊστοχημείας, χαρακτηρίστηκε η έκφραση μερικών κυτταρικών μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στις εκφυλισμένες και ιδιαίτερα ασβεστοποιημένες βαλβίδες. Όπως ήταν αναμενόμενο τα συνεχώς εκφραζόμενα μόρια (ICAM-1, CD34 (προσδέτης της L-σελεκτίνης), PECAM) βρέθηκαν και στις εκφυλισμένες και στις φλεγμονώδεις βαλβίδες. Επιπλέον αξιοσημείωτη έκφραση της E-σελεκτίνης και του VCAM-1 βρέθηκε όχι μόνον στις φλεγμίνουσες βαλβίδες, αλλά επίσης και στις περισσότερες περιπτώσεις εκφυλιστικών βαλβίδων που δεν εμφάνιζαν κάποια μορφολογική απόδειξη φλεγμονής. Το εντυπωσιακό αυτό εύρημα μπορεί να βοηθήσει στην εξήγηση γιατί ασθενείς με ινωτικές καρδιακές βαλβίδες είναι επιρρεπείς σε υποτροποιάζουσες ενδοκαρδίτιδες (390). Μια άλλη προοπτική δόθηκε από μια

σχετικά πρόσφατη μελέτη όσον αφορά το ρόλο των διαλυτών μορίων προσκόλλησης E- και P- σελεκτίνη (391). Συγκεκριμένα, οι μέσες συγκεντρώσεις του ορού της P-σελεκτίνης ήταν υψηλές σε ασθενείς με εμβολικά επεισόδια συγκρινόμενες με ασθενείς χωρίς εμβολικά επεισόδια και υγιείς ασθενείς. Ομοίως, οι ασθενείς με εμβολικά επεισόδια είχαν αυξημένα επίπεδα ορού σε E-σελεκτίνη συγκρινόμενα με αυτά χωρίς επεισόδια εμβολικά και τους υγιείς ασθενείς (391). Αυτή η υπόθεση αντανάκλασε μια αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, που έχει απευθείας αποτέλεσμα στον μηχανισμό της δημιουργίας του θρόμβου. Η αυξημένη έκφραση των μορίων E-σελεκτίνης και VCAM-1 υποδηλώνουν ενεργοποίηση του ενδοθηλίου στην εκφυλισμένη καρδιά και έκφραση των CAMs στα ενδοθηλιακά κύτταρα των εκφυλισμένων και έντονα ασβεστοποιημένων καρδιακών βαλβίδων καθώς και στις φλεγμαίνουσες βαλβίδες. Σύμφωνα λοιπόν με την βιβλιογραφία έχει τεθεί η υπόθεση ότι τα μόρια προσκόλλησης μεσολαβούν στην λευκοκυτταρική εγκατοίκηση και την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου γεγονός που μπορεί να επιτελεί σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ενδοκαρδίτιδας και στην εκδήλωση μειζόνων επιπλοκών όπως η θρομβοεμβολή (385,387,388,390). Παρόλα αυτά, παραμένει να αποσαφηνισθεί σε μελλοντικές έρευνες το εάν τα αυξημένα επίπεδα μορίων προσκόλλησης είναι αποτέλεσμα εστιακής αποδέσμευσης μορίων προσκόλλησης στην περιοχή της ενδοκαρδιακής εμπλοκής στη λοίμωξη ή είναι αποτέλεσμα συστηματικής απάντησης σε βακτηριαμικούς ασθενείς.

Αντίθετα οι συγκεντρώσεις του ICAM-2, του ICAM-3 και του PECAM στον ορό των ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα δεν έδειξαν καμία στατιστικώς σημαντική αύξηση, σε σχέση με τις συγκεντρώσεις του ICAM-2, του ICAM-3 και του PECAM στον ορό των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($p > 0.05$) στη μελέτη μας. Η μέση τιμή του ICAM-2 ήταν 213(136-279) ng/ml, του ICAM-3 ήταν 103(63.5-155) ng/ml και του PECAM ήταν 66.6(36-107) ng/ml στην ομάδα των ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα, σε σχέση με την μέση τιμή του ICAM-2 185(95.8-302) ng/ml, του ICAM-3 99.55(53-155) ng/ml και του PECAM ήταν 62.1(30-98.6) ng/ml των ατόμων στην ομάδα ελέγχου, δεν υπήρχε δηλαδή στατιστική σημαντικότητα ($p > 0.05$). Στην πράξη αυτό σημαίνει ότι ο προσδιορισμός στον ορό των σταθμών των τριών αυτών μορίων είτε

κατά μόνας, είτε σε συνδυασμό δεν αποδεικνύεται χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για οποιαδήποτε από τις τρεις συζητούμενες παθολογικές καταστάσεις. Έχει ήδη διατυπωθεί παραπάνω μια σχετική επιφύλαξη τεχνοκρατικής διάστασης προκειμένου για το PECAM μόριο προσκόλλησης. Το PECAM και το ICAM-2 αποτελούν πρωτεΐνες εμπλεκόμενες στην διαδικασία της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων. Επίσης έχουν την ικανότητα να αντιδρούν ομοφιλικά και ετεροφιλικά διατηρώντας τις διενδοθηλιακές συνδέσεις ή τις λευκοκύτταρο-ενδοθηλιακές διασυνδέσεις ανέπαφες, συμβάλλοντας αποφασιστικά στην φλεγμονώδη διαδικασία. Επιπρόσθετα μελέτη έχει δείξει ότι οι τιμές του PECAM στον ορό των ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα έχουν βρεθεί σημαντικά υψηλότερες από τους αντίστοιχους υγιείς γεγονός που όμως δεν επιβεβαιώθηκε από την δικιά μας μελέτη (388). Πιθανώς λόγω του ήδη αναφερθέντος λόγου του χρονικού περιορισμού της κυκλοφορίας του συγκεκριμένου μορίου στο πλάσμα.

Ο προσδιορισμός των μορίων προσκόλλησης σε δείγματα ορού κατά την οξεία φάση ενός σηπτικού γεγονότος θα μπορούσε να προσθέσει σημαντικές διαγνωστικές πληροφορίες ιδιαίτερα όταν στην διαφορο-διαγνωστική φαρέτρα του κλινικού ιατρού βρίσκεται και η ενδοκαρδίτιδα. Σε ενδοκαρδίτιδα σημαντικά αυξημένα επίπεδα E-selectin, ICAM-1 και VCAM-1 καταδεικνύουν μια εκτενή ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, αποτέλεσμα ίσως της έκθεσης των καρδιακών ιστών σε μέσα όπως τα βακτηριακά αντιγόνα, οι κυτοκίνες και τα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα (388). Το εύρημα αυτό συμβαδίζει και με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη δική μας μελέτη καθώς τα τρία αυτά μόρια (E-selectin, ICAM-1 και VCAM-1) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα και στη δική μας κατηγορία ασθενών με ενδοκαρδίτιδα (πίνακας 21). Επιπρόσθετα, ένα νέο δεδομένο που προέκυψε από τη μελέτη μας είναι ότι το συγκεκριμένο αυτό πάνελ των τριών διαλυτών μορίων προσκόλλησης, βρέθηκε να είναι αυξημένο σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα και στις άλλες δύο κατηγορίες ασθενών (πίνακας 18,24). Τα υπόλοιπα (από τα εννέα) αναζητηθέντα και προσδιορισθέντα ορολογικά μόρια προσκόλλησης, βρέθηκαν να είναι στατιστικώς σημαντικά αυξημένα σε κάποια (μια)/κάποιες(δύο) παθολογικές καταστάσεις, ποτέ όμως και στις τρεις (πίνακες 18,21,24). Σε δύο παθολογικές καταστάσεις (οξεία μυοκαρδίτιδα και

ενδοκαρδίτιδα) βρέθηκε αυξημένη η P-σελεκτίνη (πίνακας 18,21). Το MadCAM και η L-σελεκτίνη βρέθηκαν αυξημένα στατιστικά σημαντικά μόνο στη κατηγορία της ενδοκαρδίτιδας (πίνακας 21). Κατά αυτό τον τρόπο προκύπτει ότι τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης ICAM-1, VCAM-1, L-selectin, E-selectin, P-selectin και MadCAM αποτελούν δυνητικώς ισχυρούς διαγνωστικούς δείκτες για την λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα, ενώ από την άλλη μεριά ο ρόλος του ICAM-2, του ICAM-3 και του PECAM χρήζει περαιτέρω διερεύνησης με μελλοντικές μελέτες για να αποτυπωθεί ο πιθανός τους ρόλος ως διαγνωστικών δεικτών φλεγμονής σε ασθενείς με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα. Καθίσταται περισσότερο από σαφές ότι τα συγκεκριμένα CAMs αποτελούν ένα σχετικά καλό διαγνωστικό εργαλείο. Απαιτούνται και άλλες μελέτες για να ισχυροποιηθούν στο άμεσο μέλλον ως ένα από τα διαθέσιμα διαγνωστικά κριτήρια της ενδοκαρδίτιδας.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε επίσης ο ρόλος των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στις άλλες δυο φλεγμονώδεις καταστάσεις της καρδιάς την οξεία μυοκαρδίτιδα και την περικαρδίτιδα. Τα μόρια που μελετήθηκαν ήταν όμοια με αυτά της κατηγορίας των ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα δηλαδή τα ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1, L-selectin, E-selectin, P-selectin, PECAM και MadCAM. Η μυοκαρδίτιδα αποτελεί πολύ ενδιαφέρουσα διαγνωστική πρόκληση από τις νοσολογικές οντότητες με τις οποίες ασχολείται η καθημερινή ιατρική πρακτική. Η οντότητα αυτή σπάνια αναγνωρίζεται, η παθοφυσιολογία της δε δεν έχει απολύτως διευκρινισθεί μέχρι σήμερα. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν κοινά αποδεκτοί κανόνες διάγνωσης ή βασικά («χρυσά») κριτήρια, ενώ όλες οι θεραπείες που προτείνονται μέχρι σήμερα είναι αντικρουόμενες. Υπάρχει η υπόθεση ότι η πρωτοπαθής μυοκαρδίτιδα οφείλεται είτε σε μια οξεία ιογενή λοίμωξη (π.χ. Coxsackie, Cytomegalovirus, Adenovirus, Influenza, Rubella virus κ.τ.λ) ή σε μια μετα-αυτοάνοση απάντηση. Η δευτεροπαθής μυοκαρδίτιδα είναι μια φλεγμονή του μυοκαρδίου που προκαλείται από συγκεκριμένα παθογόνα συμπεριλαμβάνοντας τα βακτήρια, τα πρωτόζωα, τις ρικέτσιες, τις σπιροχαίτες, τους μύκητες, τα φάρμακα, χημικούς και φυσικούς παράγοντες και άλλες φλεγμονώδεις νόσους όπως για παράδειγμα ο ερυθρηματώδης λύκος (302). Εν συντομία, στην ιογενή μυοκαρδίτιδα ο ιός εισέρχεται στο σώμα μέσω της αναπνευστικής ή της

γαστρεντερικής οδού ερεθίζοντας την έναρξη μιας συστηματικής ανοσολογικής απάντησης. Τα κύτταρα της ανοσολογικής απάντησης όπως τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα απελευθερώνουν κυτοκίνες, ιντερλευκίνες, περφορίνη, παράγοντα ιστικής νέκρωσης και αυξητικούς ρυθμιστικούς παράγοντες. Αμέσως μόλις αυτά τα προϊόντα ενεργοποιήσουν τον πυρηνικό παράγοντα B προκαλείται η παραγωγή των κυτοκινών, του ICAM, και του επηρεάσιμου νιτρικού οξέος. Παράλληλα, τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα που εκφράζουν το μεγάλο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας και τα συναφή με τους συν-υποδοχείς CD4⁺ (σημαντική πρωτεΐνη ενεργοποίησης των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων) και ICAM συνδυάζονται με τα μολυσμένα μυοκύτταρα προβάλλοντας αντιγόνα (επίτοπο) στην επιφάνειά τους (392-394). Η επιφανειακή έκφραση του ICAM-1 μπορεί να διεγερθεί και σε πολλούς άλλους κυτταρικούς τύπους μέσω της δράσης των κυτταροκινών που παράγονται κατά τη φλεγμονώδη διαδικασία. Τα κύτταρα που εκφράζουν το ICAM-1 βοηθούν στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων μέσω ειδικών αλληλεπιδράσεων με την β2 υποοικογένεια των ιντεγκρινών. Αυτή η εμπλοκή των CAMs στην παθοφυσιολογία της μυοκαρδίτιδας υποστηρίζεται και εμπλουτίζεται περαιτέρω από πολλαπλές αναφορές στη βιβλιογραφία. Από την άλλη πλευρά η οξεία περικαρδίτιδα αποτελεί συχνή και ως επί το πλείστον χωρίς ιδιαίτερους διαγνωστικούς σκοπέλους νοσολογική οντότητα με σχετικά εύκολη μεν τεκμηρίωση της διάγνωσης δύσκολη δε όμως αναζήτηση της αιτιολογίας της περικαρδίτιδας.

Στην μελέτη μας οι συγκεντρώσεις στον ορό του ICAM-1, VCAM-1, E-selectin και P-selectin ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα και οξεία περικαρδίτιδα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και πριν από οποιοδήποτε είδος θεραπείας ($p < 0.05$) (πίνακες 18,24). Στην ομάδα των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα η μέση τιμή του ICAM-1 ήταν 440.7(287-609) ng/ml, του VCAM-1 ήταν 1153(676-1602) ng/ml, της E-selectin ήταν 116.2(58.4-168) ng/ml και της P-selectin ήταν 181.5(82.1-181.5) ng/ml (πίνακας 18). Στην ομάδα ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα η μέση τιμή του ICAM-1 ήταν 532(308-659) ng/ml, του VCAM-1 ήταν 1325(981-1722) ng/ml, της E-selectin ήταν 118.9(54.1-174) ng/ml και της P-selectin ήταν 120.9(88.4-165) ng/ml (πίνακας 24) συγκρινόμενη με τις τιμές 277.1(197-337) ng/ml,

661.5(421.3-1007.9) ng/ml, 49.7(21-93) ng/ml, 116(97-132.6) ng/ml αντίστοιχα (πίνακας 15), της ομάδας ελέγχου.

Συγκεκριμένα, η κυτταρομεσολαβητική αυτοανοσία έχει στενά συνδυαστεί με την παθογένεση τις βλάβες του μυοκαρδιακού κυττάρου η οποία λαμβάνει χώρα στην ιογενή μυοκαρδίτιδα. Οι επιστήμονες , προκειμένου να μελετήσουν την μοριακή και κυτταρική βάση των κυττάρων στόχων και των ενεργών κυττάρων όσον αφορά την κυτταρομεσολαβητική κυτταροτοξικότητα που εμφανίζεται στην ιογενή μυοκαρδίτιδα, εξήγαγαν ιδιαίτερα σημαντικά αποτελέσματα αφού επιχείρησαν να εκτιμήσουν την έκφραση των αντιγόνων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας και των αντιγόνων του ICAM-1 στα μυοκαρδιακά κύτταρα μοντέλων τρωκτικών με ιογενή μυοκαρδίτιδα και σε ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα και διατακτική καρδιομυοπάθεια. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τόσο το MHC όσο και το ICAM-1 ξεκάθαρα εκφραζόταν στους καρδιακούς ιστούς αυτών των μοντέλων τρωκτικών και των ασθενών (395,396). Γενικά, έχει αποδειχθεί σε σημαντικό βαθμό η σημασία του VCAM-1 και ICAM-1 στον έλεγχο της κυτταρικής προσκόλλησης και μετανάστευσης (397). Επιπροσθέτως, μελέτες έχουν προτείνει ξεκάθαρα ότι τα αυξημένα επίπεδα ICAM-1 και VCAM-1 συχνά βρίσκονται στον ορό ασθενών με μη-ισχαιμικής αιτιολογίας ανεπάρκεια. Αυτά τα αυξημένα επίπεδα συσχετίζονται με φλεγμονώδη διηθήματα του μυοκαρδιακού ιστού (398). Η έκφραση του ICAM-1 και VCAM-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών του μυοκαρδίου αυξάνεται σε ασθενείς που πάσχουν από ηωσινοφιλική μυοκαρδίτιδα η οξεία μυοκαρδίτιδα οφειλόμενη σε ιό Coxsackie B3 (395,398,399). Στην ίδια σκέψη κινούμενοι οι ερευνητές έδειξαν ότι η έκφραση του ενδοθηλιακού ICAM-1 αποτελεί προϋπόθεση για την αναγνώριση του οργάνου στόχου από τα αυτοαντιδρώντα T-κύτταρα (392). Επιπροσθέτως, η έκφραση του VCAM-1 έχει καταδειχθεί σε επίμυες οι οποίοι ανέπτυξαν μωσίνη-προκαλούμενη CD4-μεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα (400,401). Κατά συνέπεια, η θετική ρύθμιση της έκφρασης του VCAM-1 έχει παρατηρηθεί από την έναρξη μιας οξείας τρυπανοσωμιακής (*Trypanosoma Cruzi*) λοίμωξης του μυοκαρδίου (402, 403). Σχετικά πρόσφατα στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι κατά την διάρκεια της χρόνιας λοίμωξης με *Trypanosoma cruzi* υπάρχει μια αξιοπρόσεκτη αύξηση

στην έκφραση του VCAM-1 στο καρδιακό αγγειακό ενδοθήλιο (404). Το ίδιο φαινόμενο, όπως περιγράφεται και παραπάνω, υπάρχει στην μυοκαρδίτιδα που προκαλείται από Coxsackie virus B3 (395,404). Ιδιαίτερα σημαντικό θεωρείται το γεγονός στα αιμοφόρα αγγεία συσχετίζονται τα ICAM-1 και VCAM-1 με τα CD8⁺ διηθημένα T-κύτταρα και μπορούν να ανιχνευθούν στον καρδιακό ιστό ασθενών που πάσχουν από την νόσο του Chagas με βαριά καρδιομυοπάθεια (405).

Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις των μορίων προσκόλλησης ICAM-2, ICAM-3, L-selectin, PECAM και MadCAM στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα και οξεία περικαρδίτιδα, δεν έδειξαν καμία στατιστικώς σημαντική αύξηση, σε σχέση με τις συγκεντρώσεις των μορίων αυτών στον ορό των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($p > 0.05$) (πίνακες 15, 18, 24). Η μέση τιμή του ICAM-2 ήταν 190.2(95.8-318) ng/ml, του ICAM-3 ήταν 96.1(54.9-152) ng/ml, της L-selectin ήταν 614(345-903) ng/ml, του PECAM ήταν 67(34.4-115) ng/ml και του MadCAM ήταν 262.3(157-386) ng/ml στην ομάδα των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα (πίνακας 18) και 190.3(123-281) ng/ml, 95.2(46.9-158) ng/ml, 530(388-709) ng/ml, 64(34.2-98.7) ng/ml, 251(147-313) ng/ml αντίστοιχα στην ομάδα των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα (πίνακας 24), σε σχέση με την μέση τιμή 185(95.8-302) ng/ml, 99.5(53-155) ng/ml, 555(355-823) ng/ml, 62.1(30-98.6) ng/ml, 253.2(143.8-312) ng/ml αντίστοιχα των ατόμων της ομάδας ελέγχου (πίνακας 15). Σε ιστολογικές εξετάσεις μετά από βιοψία μυοκαρδίου έχει προταθεί η συμμετοχή και έχει αναφερθεί σημαντικά υψηλή έκφραση του ICAM-2, της L-selectin και του PECAM γεγονός που δεν επιβεβαιώθηκε από την μελέτη μας (406). Είναι περισσότερο από εμφανές ότι αποτελεί πεδίο λαμπρής έρευνας - όπως ήδη έχουμε αναφερθεί και παραπάνω - η συμμετοχή των CAMs στην εγκατάσταση της αυτοάνοσης και της λοιμώδους μυοκαρδίτιδας προσφέροντας πολλά υποσχόμενες μελλοντικές διαγνωστικές και θεραπευτικές προεκτάσεις όσον αφορά την μυοκαρδίτιδα. Αν και είναι προφανές από την γενική μας γνώση επί του θέματος ότι τα CAMs πιθανώς διαδραματίζουν ρόλο στην μοριακή παθολογία της φλεγμονώδους περικαρδίτιδας, δεν υπάρχει ακόμη μέχρι σήμερα απευθείας απόδειξη στην βιβλιογραφία που να αφορά αυτό το θέμα. Είναι περισσότερο από σίγουρο ότι μελλοντικές έρευνες είναι υπό εξέλιξη ή πρόκειται να βρεθούν προς αυτή την

κατεύθυνση μελέτης για την περαιτέρω μελέτη και γνώση της λειτουργίας των CAMs και την συμμετοχή αυτών στην ανάπτυξη της φλεγμονώδους περικαρδίτιδας.

Η πρόοδος όσον αφορά την γνώση μας σχετικά με τους μοριακούς μηχανισμούς της κυτταρικής μετανάστευσης και του καταρράκτη της εξαγγείωσης, επιτρέπει σε σημαντικό βαθμό να αναγνωρισθούν μοριακοί στόχοι για την εφαρμογή στη φλεγμονή μιας αντιπροσκολλητικής θεραπείας. Από τις μέχρι σήμερα γνώσεις μας μονοκλωνικά αντισώματα ενάντια στις αλυσούς α_4 και α_L έχουν επιδείξει σημαντικά οφέλη σε μοντέλα ζώων με διάφορες φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες καταστάσεις καθώς και σε ανθρώπους που πάσχουν από σκλήρυνση κατά πλάκας, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και ψωρίαση. Επίσης έχουν διερευνηθεί μια μεγάλη σειρά αντιφλεγμονωδών θεραπειών που στοχεύουν μόρια του ενδοθηλίου. Κατά την διαδικασία της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης έχει μελετηθεί η πιθανή δυνατότητα αποκλεισμού της P-σελεκτίνης προς αποφυγή της ιστικής ζημιάς που προκαλείται. Επιπροσθέτως, έχουν διερευνηθεί τα ευεργετικά αποτελέσματα των αντι-ICAM-1 αντισωμάτων σε ζώα μοντέλα και συμπερασματικά αναδύονται ως δυνητικά πιθανές θεραπευτικές στρατηγικές και για τους ανθρώπους. Υπάρχουν αρκετές μελέτες στην διεθνή βιβλιογραφία που καθιστούν το αντι-TNF, , αντι-VCAM-1, αντι-ICAM-1, δυνητικά σημαντικές στρατηγικές θεραπείας για χρόνιες αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις νόσους (407,408).

Συμπερασματικά, από όσο μπορούμε να γνωρίζουμε από την διεθνή βιβλιογραφία (έρευνα στο PubMed) η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που προσπαθεί να αποσαφηνίσει συνολικά, τον ρόλο διαλυτών μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1, E-σελεκτίνη, P-σελεκτίνη, L-σελεκτίνη, PECAM και MadCAM) που εκφράζονται κατά την φλεγμονώδη διαδικασία σε φλεγμονές του ενδοκαρδίου, του μυοκαρδίου και του περικαρδίου. Αποδείχθηκε ότι η χρήση του πάνελ τριών μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνη) βρίσκεται πάντοτε αυξημένη σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα και στις τρεις φλεγμονώδεις καταστάσεις της καρδιάς που συζητήθηκαν. Επομένως ο συνδυασμός αυτός είναι ένα ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο στις φλεγμονώδεις καταστάσεις της καρδιάς. Δεν

αποτελεί όμως διαφοροδιαγνωστικό εργαλείο μεταξύ των τριών αυτών παθολογικών οντοτήτων. Επιπρόσθετα στη μελέτη μας περιγράφηκαν μοντέλα έκφρασης και άλλων συγκεκριμένων αναζητηθέντων μορίων προσκόλλησης και συζητήθηκε για αυτά η πιθανή συμμετοχή τους στην φλεγμονώδη διαδικασία και ο ενδεχόμενος διαγνωστικός τους ρόλος. Σαφώς απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες, με κλινικοπαθολογοανατομικές και αιτιολογικές παραμέτρους, ώστε να διαφωτισθεί το σημαντικό θέμα της έγκαιρης και απρόσκοπτης διάγνωσης και πρόγνωσης των φλεγμονωδών διαδικασιών που προσβάλλουν τους ιστούς της καρδιάς.

4.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. α) Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης ICAM-1 είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένο στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα (440.7 ng/ml), συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (277.1 ng/ml) ($p < 0.05$)
β) Στατιστική σημαντικότητα διαπιστώθηκε επίσης αναφορικά με το ίδιο μόριο προσκόλλησης και στις περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας (600 ng/ml vs 277.1 ng/ml ομάδας ελέγχου)
γ) Στατιστικώς σημαντικά αυξημένο ευρέθη το ICAM-1 στην ομάδα των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (532 ng/ml vs 277.1 ng/ml)
δ) Δεν ανευρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα ορού του ICAM-1 στους ασθενείς των τριών νοσολογικών οντοτήτων συγκρινόμενων μεταξύ τους, δεν είναι δηλαδή διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο μεταξύ των διαφόρων φλεγμονωδών καταστάσεων της καρδιάς.
Συγκεντρωτικά για το ICAM-1 είναι δυνατόν να λεχθεί ότι είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένο και στις τρεις φλεγμονώδεις οντότητες που ελέγχθηκαν. Αυτό συμβαδίζει με την γενική αρχή αναφορικά με το υπό αναζήτηση μόριο που αναφέρει ότι το μόριο αυτό ανευρίσκεται σε αυξημένες στάθμες σε διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις του ανθρωπίνου οργανισμού.
2. Τα διακυτταρικά διαλυτά μόρια προσκόλλησης ICAM-2 και ICAM-3 παρουσίασαν συγκεντρωτικά αυξημένες τιμές και στις τρεις νοσολογικές φλεγμονώδεις οντότητες που δεν ήταν όμως στατιστικώς σημαντικά διαφορετικές σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αυτό συμβαδίζει με μερικές μελέτες που αναφέρουν ότι τα μόρια αυτά δεν ανευρίσκονται πάντοτε σε αυξημένες στάθμες σε διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις του ανθρωπίνου οργανισμού. Το γεγονός αυτό τα καθιστά μη αξιοποιήσιμα στην διάγνωση της οξείας μυοκαρδίτιδας, της ενδοκαρδίτιδας και της οξείας περικαρδίτιδας.

3. α) Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης VCAM-1 είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένο στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα (1153 ng/ml), συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (661.55 ng/ml) ($p < 0.05$)
- β) Στατιστική σημαντικότητα διαπιστώθηκε επίσης αναφορικά με το ίδιο μόριο προσκόλλησης και στις περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας (1702 ng/ml vs 661.55 ng/ml ομάδας ελέγχου)
- γ) Στατιστικώς σημαντικά αυξημένο ευρέθη το VCAM-1 στην ομάδα των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (1325 ng/ml vs 661.55 ng/ml)
- δ) Δεν ανευρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα ορού του VCAM-1 στους ασθενείς των τριων νοσολογικών οντοτήτων συγκρινόμενων μεταξύ τους, δεν είναι δηλαδή διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο μεταξύ των διαφόρων φλεγμονωδών καταστάσεων της καρδιάς.
- Συγκεντρωτικά για το VCAM-1 είναι δυνατόν να λεχθεί ότι είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένο και στις τρεις φλεγμονώδεις οντότητες που ελέγχθηκαν.
4. α) Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης E-σελεκτίνη είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένο στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα (116.2 ng/ml), συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (49.7 ng/ml) ($p < 0.05$)
- β) Στατιστική σημαντικότητα διαπιστώθηκε επίσης αναφορικά με το ίδιο μόριο προσκόλλησης και στις περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας (158 ng/ml vs 49.7 ng/ml ομάδας ελέγχου)
- γ) Στατιστικώς σημαντικά αυξημένο ευρέθη η E-σελεκτίνη στην ομάδα των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (118.9 ng/ml vs 49.7 ng/ml)
- δ) Δεν ανευρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα ορού της E-σελεκτίνης στους ασθενείς των τριων νοσολογικών οντοτήτων συγκρινόμενων μεταξύ τους, δεν είναι δηλαδή διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο μεταξύ των διαφόρων φλεγμονωδών καταστάσεων της καρδιάς.

Συγκεντρωτικά για την E-σελεκτίνη είναι δυνατόν να λεχθεί ότι είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένο και στις τρεις φλεγμονώδεις οντότητες που ελέγχθηκαν.

5. α) Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης P-σελεκτίνη είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένο στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα (181.5 ng/ml), συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (116 ng/ml) ($p < 0.05$)
 β) Στατιστική σημαντικότητα διαπιστώθηκε επίσης αναφορικά με το ίδιο μόριο προσκόλλησης και στις περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας (283.5 ng/ml vs 116 ng/ml ομάδας ελέγχου)
 γ) Δεν ανευρέθει στατιστικώς σημαντικά αυξημένη η P-σελεκτίνη στην ομάδα των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (120.9 ng/ml vs 116 ng/ml)
 δ) Δεν ανευρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα ορού της P-σελεκτίνης στους ασθενείς των δύο νοσολογικών οντοτήτων, οξείας μυοκαρδίτιδας και ενδοκαρδίτιδας, συγκρινόμενων μεταξύ τους. Δεν είναι δηλαδή διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο μεταξύ των δύο αυτών φλεγμονωδών καταστάσεων της καρδιάς.
6. α) Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης L-σελεκτίνη είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένο στον ορό των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα (908 ng/ml), συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (555 ng/ml) ($p < 0.05$)
 β) Δεν ανευρέθη στατιστικώς σημαντικά αυξημένη η L-σελεκτίνη στην ομάδα των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (614 ng/ml και 530 ng/ml αντίστοιχα vs 555 ng/ml)
 Συμπερασματικά η L-σελεκτίνη αποτελεί δυνητικώς ισχυρό διαγνωστικό δείκτη για την λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα.
7. α) Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης MadCAM είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένο στον ορό των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα (422.8 ng/ml), συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (253.22 ng/ml) ($p < 0.05$)
 β) Δεν ανευρέθη στατιστικώς σημαντικά αυξημένο το MadCAM στην ομάδα των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (262.3 ng/ml και 251 ng/ml αντίστοιχα vs 253.22 ng/ml)

Συμπερασματικά το MadCAM αποτελεί δυνητικώς ισχυρό διαγνωστικό δείκτη για την λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα.

8. Τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης μπορεί να χρησιμοποιηθούν σαν διαγνωστικοί δείκτες για να επισφραγίσουν την διάγνωση μιας από τις φλεγμονώδεις καταστάσεις, αλλά δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για την τεκμηρίωση διαφοροδιάγνωσης μεταξύ των διαφόρων αυτών παθολογικών οντοτήτων της καρδιάς.
9. Συνδυαστικά και στις τρεις διερευνηθείσες νοσολογικές οντότητες τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης ICAM1, VCAM-1, E-σελεκτίνη ευρίσκονται στατιστικά αυξημένα στον ορό. Δηλαδή η χρήση του συγκεκριμένου πάνελ των τριών αυτών διαλυτών μορίων προσκόλλησης, δύναται να υποβοηθήσει σημαντικά την κλινική διάγνωση της φλεγμονής της καρδιάς.
10. Τα υπόλοιπα αναζητηθέντα και προσδιορισθέντα μόρια προσκόλλησης (P-σελεκτίνη, L-σελεκτίνη, MadCAM) από μόνα τους δεν προσφέρουν ικανή βοήθεια σαν διαφοροδιαγνωστικά εργαλεία.
11. Το διαλυτό μόριο προσκόλλησης PECAM στον ορό δεν παρουσίασε στατιστικώς σημαντική αύξηση στον ορό σε καμία από τις τρεις φλεγμονώδεις καταστάσεις. Το γεγονός συμβαδίζει με την διεθνή βιβλιογραφία και θα μπορούσε να αποδοθεί στον ιδιαίτερα χαμηλό χρόνο ημίσειας ζωής – παραμονής του στον ορό μετά την διέγερση και πρόκληση της φλεγμονώδους διαδικασίας.

III. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Η έννοια της προσκόλλησης θεωρείται ζωτικής σημασίας για τα κύτταρα. Η έννοια αυτή παρέχει το σταθερό εκείνο περιβάλλον για την ανάπτυξη και διαφοροποίηση και επιτρέπει στα κύτταρα να μεταναστεύουν. Στους πολυκύτταρους οργανισμούς, η ανάπτυξη προσκολλητικών δεσμών, είτε μεταξύ των κυττάρων είτε μεταξύ των κυττάρων και της θεμέλιας ουσίας είναι μια πολύ κρίσιμη διαδικασία. Η προσκόλληση των κυττάρων μεταξύ τους, με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και τις ενδοθηλιακές επιφάνειες επιτυγχάνεται με την διαμεσολάβηση μιας ποικιλίας πρωτεϊνών της μεμβράνης που αθροιστικά ονομάζονται μόρια προσκόλλησης (cell adhesion molecules, CAMs). Συνεπώς τα μόρια αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στα αρχικά στάδια της διατήρησης των ιστών και αργότερα. Εκτός από τον ρόλο τους σε φυσιολογικές καταστάσεις τα κυτταρικά μόρια προσκόλλησης διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως ο καρκίνος και η φλεγμονή. Συνεπώς, τα CAMs είναι υπεύθυνα για όλες αυτές τις ιδιότητες αλληλεπίδρασης των κυττάρων ανήκοντας μάλιστα σε έναν ιδιαίτερα σύνθετο μηχανισμό ο οποίος βρίσκει σημαντική δράση στους υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας. Στον μηχανισμό αυτό διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο εκτός από τα κυτταρικά μόρια προσκόλλησης και πολλοί άλλοι διαλυτοί κυτταρικοί διαμεσολαβητές όπως οι κυτοκίνες και άλλα συστατικά της ουσίας των ιστών όπως η φιβρονεκτίνη, το κολλαγόνο κ.τ.λ. Η οποιαδήποτε διαταραχή σε ένα από τα παραπάνω συστήματα μπορεί να προκαλέσει σημαντικές παθολογικές καταστάσεις. Είναι προφανές λοιπόν ότι γενικά η φυσιολογική κατάσταση ενός ατόμου βασίζεται στην ισορροπία όλων αυτών των στοιχείων – παραγόντων. Τα κυτταρικά μόρια προσκόλλησης είναι ουσίες πρωτεϊνικού χαρακτήρα οι οποίες εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων όλων των ιστών. Λειτουργούν ως υποδοχείς προκαλώντας την έναρξη ενδοκυττάρων οδών και συμμετέχουν στον έλεγχο βασικών ζωτικών διεργασιών όπως είναι η εμβρυογένεση, η κυτταρική μετανάστευση, η κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση, τον κυτταρικό θάνατο ενώ παράλληλα καθίστανται εγγυητές της αλληλεπίδρασης-αντίδρασης των κυττάρων με το περιβάλλον. Τα μόρια προσκόλλησης είναι ιδιαίτερα σημαντικά

για την διατήρηση της ομοιόστασης, της ανοσολογικής απάντησης, την διατήρηση της ακεραιότητας του αγγειακού τοιχώματος καθώς και για την μεσολάβηση στις αντιδράσεις στην αιματική κυκλοφορία μεταξύ κυττάρων (λευκοκύτταρο, αιμοπετάλιο) και ενδοθηλιακό κύτταρο που λαμβάνουν χώρα σε όλους τους τομείς της μικροκυκλοφορίας. Γενικότερα, έχει αποδειχθεί ότι τα κυτταροπροσκολλητικά μόρια συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία των νόσων του καρδιαγγειακού συστήματος, των φλεγμονωδών και των καρκινικών νόσων, των νόσων του δέρματος. Μερικές νόσοι του καρδιαγγειακού συστήματος έχουν σχέση με παθολογικές διαφοροποιήσεις της δομής και λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων προβάλλοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Συγκεκριμένα, τα CAMs σχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την διαδικασία της κυτταρικής ενεργοποίησης και έχουν άμεση εμπλοκή στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης, της στεφανιαίας νόσου, της τραυματικής επανέγχυσης (reperfusion injury), της μυοκαρδίτιδας, της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, ενδοκαρδίτιδας, κ.τ.λ. Στις μέρες μας οι κύριες κατηγορίες των κυτταροπροσκολλητικών μορίων συμπεριλαμβάνουν τις καντερίνες (cadherins), που δρουν ως μεσολαβητές στις αλληλεπιδράσεις γειτονικών κυττάρων, τις ιντεγκρίνες (integrins), που δρουν ως μεσολαβητές σε αλληλεπιδράσεις κυττάρων με την θεμέλια εξωκυττάρια ουσία, τις σελεκτίνες (selectins), που ανευρίσκονται στα λευκά αιμοσφαίρια και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μέλη της γονιδιακής υπερικογένειας ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin gene -IgG- superfamily) και την οικογένεια του CD44. Πιο συγκεκριμένα, μεταξύ αυτών οι καντερίνες, οι σελεκτίνες, το μόριο CD44 και τα μόρια που ανήκουν στην υπερικογένεια των ανοσοσφαιρινών διαμεσολαβούν στα διάφορα στάδια της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων από την αιματική ροή προς στις περιοχές που φλεγμαίνουν. Οι σελεκτίνες η υπερικογένεια των ανοσοσφαιρινών και το CD44 διαθέτουν διαλυτές μορφές που καθίστανται δυνατή η ανίχνευσή τους στον ορό του αίματος. Οι αντιδράσεις των λευκοκυττάρων με το αγγειακό ενδοθήλιο είναι αρκετά καλά ενορχηστρωμένες διαδικασίες που συμπεριλαμβάνουν την αιχμαλωσία των ελεύθερων στην κυκλοφορία λευκοκυττάρων, την κύλιση αυτών στην επιφάνεια του ενδοθηλίου, την στενή προσκόλληση και την μετανάστευση στο εσωτερικό των ιστών –διαπίδυση- που θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική για την γένεση μιας

ικανής φλεγμονώδους απάντησης ή την δημιουργία μιας ανοσολογικής αντίδρασης. Το αγγειακό ενδοθήλιο, αποτελεί τον κυρίαρχο φραγμό μεταξύ του αίματος και των ιστών και έχει ενεργό ρόλο στην ρύθμιση της τριχοειδικής διαπερατότητας, στον έλεγχο του πολλαπλασιασμού των αιμοποιητικών κυττάρων και στις διάφορες φάσεις της φλεγμονώδους απάντησης. Υπάρχουν διαλυτές μορφές των CAMs που απελευθερώνονται στην αιματική κυκλοφορία. Συνεπώς, τα επίπεδα αυτών των μορίων στον ορό μπορεί να αποδειχθούν σημαντικοί δείκτες ύπαρξης συστηματικής ενδοθηλιακής βλάβης.

Στην παρούσα μελέτη μελετήθηκε ο ρόλος των διαλυτών μορίων προσκόλλησης που εκφράζονται στην φλεγμονώδη διαδικασία. Οι συγκεντρώσεις στον ορό μετρήθηκαν με την χρήση ELISA. Το υλικό αποτελούνταν από 15 ασθενείς που έπασχαν από λοιμώδη νδοκαρδίτιδα (κατηγορία I), 30 ασθενείς που έπασχαν από οξεία μυοκαρδίτιδα (κατηγορία II) και 30 ασθενείς που έπασχαν από οξεία περικαρδίτιδα (κατηγορία III). Σε όλες της παραπάνω κατηγορίες οι διαλυτές μορφές των μορίων προσκόλλησης το ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1, L-selectin, E-selectin, P-selectin και MadCAM, PECAM προσδιορίστηκαν και συγκρίθηκαν με 20 ασθενείς που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου.

Οι συγκεντρώσεις του ICAM-1, του VCAM-1, της L-selectin, της E-selectin, P-selectin και MadCAM ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και πριν από την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας ($p < 0.05$). Στην ομάδα των ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα η μέση τιμή του ICAM-1 ήταν 600(202-1067) ng/ml, του VCAM-1 ήταν 1702(824-2646) ng/ml, της L-selectin ήταν 908(605-1235) ng/ml, της E-selectin ήταν 158(64.6-195) ng/ml, της P-selectin ήταν 283.5(188-366) ng/ml ενώ του MadCAM ήταν 422.8(268-599) ng/ml συγκρινόμενη με τις τιμές 277.1(197-337) ng/ml, 661.55(421.3-1007.9) ng/ml, 555(355-823) ng/ml, 49.7(21-93) ng/ml, 116(97-132.6) ng/ml και 253.22(143.8-312) ng/ml αντίστοιχα, της ομάδας ελέγχου. Αντίθετα οι συγκεντρώσεις του ICAM-2, του ICAM-3 και του PECAM στον ορό των ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα δεν έδειξαν καμία στατιστικώς σημαντική αύξηση, σε σχέση με τις συγκεντρώσεις του ICAM-2, του ICAM-3 και του PECAM στον ορό των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($p > 0.05$). Η μέση τιμή του

ICAM-2 ήταν 213(136-279) ng/ml, του ICAM-3 ήταν 103(63.5-155) ng/ml και του PECAM ήταν 66.6(36-107) ng/ml στην ομάδα των ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα, σε σχέση με την μέση τιμή του ICAM-2 185(95.8-302) ng/ml, του ICAM-3 99.55(53-155) ng/ml και του PECAM ήταν 62.1(30-98.6) ng/ml που ήταν των ατόμων στην ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, στην μελέτη μας οι συγκεντρώσεις στον ορό του ICAM-1, VCAM-1, E-selectin και P-selectin ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα και οξεία περικαρδίτιδα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και πριν από οποιοδήποτε είδος θεραπείας ($p < 0.05$). Στην ομάδα των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα η μέση τιμή του ICAM-1 ήταν 440.7(287-609) ng/ml, του VCAM-1 ήταν 1153(676-1602) ng/ml, της E-selectin ήταν 116.2(58.4-168) ng/ml και της P-selectin ήταν 181.5(82.1-181.5) ng/ml. Στην ομάδα ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα η μέση τιμή του ICAM-1 ήταν 532(308-659) ng/ml, του VCAM-1 ήταν 1325(981-1722) ng/ml, της E-selectin ήταν 118.9(54.1-174) ng/ml και της P-selectin ήταν 120.9(88.4-165) ng/ml συγκρινόμενη με τις τιμές 277.1(197-337) ng/ml, 661.5(421.3-1007.9) ng/ml, 49.7(21-93) ng/ml, 116(97-132.6) ng/ml αντίστοιχα, της ομάδας ελέγχου. Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις των μορίων προσκόλλησης ICAM-2, ICAM-3, L-selectin, PECAM και MadCAM στον ορό των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα και οξεία περικαρδίτιδα, δεν έδειξαν καμία στατιστικώς σημαντική αύξηση, σε σχέση με τις συγκεντρώσεις των μορίων αυτών στον ορό των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($p > 0.05$). Η μέση τιμή του ICAM-2 ήταν 190.2(95.8-318) ng/ml, του ICAM-3 ήταν 96.1(54.9-152) ng/ml, της L-selectin ήταν 614(345-903) ng/ml, του PECAM ήταν 67(34.4-115) ng/ml και του MadCAM ήταν 262.3(157-386) ng/ml στην ομάδα των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα και 190.3(123-281) ng/ml, 95.2(46.9-158) ng/ml, 530(388-709) ng/ml, 64(34.2-98.7) ng/ml, 251(147-313) ng/ml αντίστοιχα στην ομάδα των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα, σε σχέση με την μέση τιμή 185(95.8-302) ng/ml, 99.5(53-155) ng/ml, 555(355-823) ng/ml, 62.1(30-98.6) ng/ml, 253.2(143.8-312) ng/ml αντίστοιχα των ατόμων της ομάδας ελέγχου. Παρόλο που μέχρι σήμερα υπάρχουν κάποιες σποραδικές μελέτες που αφορούν τα μόρια προσκόλλησης και την εμπλοκή τους στην διαδικασία της φλεγμονής του ενδοκαρδίου και του περικαρδίου δεν υπάρχουν όμως άλλες που να τα εμπλέκουν την οξεία περικαρδίτιδα. Συμπερασματικά, τα διαλυτά μόρια

προσκόλλησης ICAM-1, VCAM-1, L-selectin, E-selectin, P-selectin και MadCAM αποτελούν δυναμικά σημαντικούς διαγνωστικούς και προγνωστικούς δείκτες για τους ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα ενώ ο ρόλος των μορίων ICAM-2, ICAM-3 και PECAM χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση με μελλοντικές μελέτες ώστε να καταδειχτεί ο πιθανός ή μη ρόλος τους στην διαδικασία της φλεγμονής σε πάσχοντες από λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα. Επιπλέον από την παρούσα μελέτη καταδείχτηκε ότι ο συνδυασμός αυξημένων επιπέδων των διαλυτών μορίων προσκόλλησης ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, χαρακτηρίζει και τις τρεις φλεγμονώδεις καταστάσεις της καρδιάς, ήτοι την ενδοκαρδίτιδα, την οξεία μυοκαρδίτιδα και την οξεία περικαρδίτιδα. Από την άλλη πλευρά, ο δυναμικά σημαντικός ρόλος των ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin στην διαδικασία ανάπτυξης της οξείας μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας καταδεικνύεται σαφώς δίνοντας σε αυτά τα μόρια κατά την μελέτη μας το ποιοτικό πλεονέκτημα χρήσης τους στο μέλλον ως διαγνωστικών ή/και προγνωστικών παραγόντων/δεικτών. Αντιθέτως, περισσότερες έρευνες ίσως διευκύνουν το αν ή όχι τα μόρια ICAM-2, ICAM-3, L-selectin, PECAM και MadCAM αποτελούν μόρια με σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της οξείας μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι τα υπό διερεύνηση διαλυτά μόρια προσκόλλησης διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της φλεγμονής των καρδιακών ιστών. Αυτά τα μόρια δύναται στο μέλλον να καταστούν χρήσιμοι διαγνωστικοί και προγνωστικοί βιοδείκτες, οδηγοί μιας ακόμα αποτελεσματικότερης και ταχύτερης θεραπευτικής στρατηγικής.

IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ

Adhesion is a vital property of cells. It provides a stable environment for cell growth and differentiation and allows cells to migrate. In multicellular organisms, the development of adhesion bonds, either among cells or among cells and components of the extracellular matrix, is a crucial process. The adherence of cells to each other, their extracellular matrices and endothelial surfaces is mediated by a variety of membrane proteins collectively known as cell adhesion molecules (CAMs). Thus, these molecules play a main role both at the early stages of tissue consistency and later on. Apart from their role in normal, cell adhesion molecules have a key role in several pathologies like cancer and the inflammatory diseases. Thus, CAMs are responsible for those cellular interactions belonging to a complex mechanism which come into play at the receptors on the cell surface. In this mechanism apart from cell adhesion molecules, many other soluble cell mediators like cytokines and components of the tissue matrix like fibronectin, collagen, etc. play a crucial role. Disturbance of one of these systems may induce a pathological condition. The physiological state of the individual therefore depends on the balance of all these components. Cell adhesion molecules are substances with a protein character expressed on the cell surface of all tissues. They function as receptors that trigger intracellular pathways and participate in the control of basic vital processes such as embryogenesis, migration, cellular growth and differentiation, cell death, ensuring the interaction of cells with the environment. They are critical for normal homeostasis, immune surveillance, and vascular wall integrity and to mediate blood cell (leukocyte, platelet)-endothelial cell interactions that can occur in all segments of the microvasculature. In general, cytoadhesion molecules play an important role in the pathophysiology of cardiovascular, neoplastic, infectious and skin diseases. Particularly, they are related to the pathogenesis of atherosclerosis, coronary artery disease, reperfusion injury, allograft vasculopathy, myocarditis, hypertrophic cardiomyopathy, etc. At present, the main classes of cytoadhesion molecules known are integrins, cadherins, selectins, members of the immunoglobulin gene superfamily (IgSF), and CD44. Among them

selectins, integrins, CD44, and immunoglobulin (Ig) gene superfamily of adhesion receptors (IgSF) mediate the different steps of the migration of leucocytes from the blood-stream towards inflammatory foci. Selectins, immunoglobulin (Ig) gene superfamily and CD 44 possess soluble forms that could be detected in serum. Leukocyte interactions with vascular endothelium are highly orchestrated processes that include the capture of free-flowing leukocytes from the blood with subsequent leukocyte rolling, arrest, firm adhesion, and ensuing diapedesis. These cascades thereby direct leukocyte migration, which is essential for the generation of effective inflammatory responses and the development of rapid immune responses. The vascular endothelium, a governing barrier for the exchanges between blood and tissues, plays an active part in regulation of the transcapillary permeability, control of proliferation of haematopoietic cells and the phases of the inflammatory response. Soluble forms of the adhesion molecules are released into the circulating blood. Thus, plasma levels of soluble adhesion molecules may be a diagnostic marker of the systemic endothelial injury.

In the present study the role of soluble adhesion molecules that are expressed during the inflammatory process is studied. They are measured by ELISA. The material of this study included 15 patients with infectious endocarditis (group I), 30 patients with acute myocarditis (group II) and 30 patients with acute pericarditis (group III). In all three categories of patients, soluble forms of adhesion molecules expressed on the inflammatory process were studied. These were ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1, L-selectin, P-selectin, E-selectin, PECAM and MadCAM. As a control group 20 healthy volunteers were used.

Serum levels of ICAM-1, VCAM-1, L-selectin, E-selectin, P-selectin and MadCAM were significantly higher in patients with infectious endocarditis, in comparison to the control group and before any kind of treatment ($p < 0.05$). In the group of endocarditis the mean value of ICAM-1 was 600(202-1067) ng/ml, VCAM-1 was 1702(824-2646) ng/ml, L-selectin was 908(605-1235) ng/ml, E-selectin was 158(64.6-195) ng/ml, P-selectin was 283.5(188-366) ng/ml while MadCAM was 422.8(268-599) ng/ml. In comparison to the values 277.1(197-337) ng/ml, 661.55(421.3-1007.9) ng/ml, 555(355-823) ng/ml,

49.7(21-93) ng/ml, 116(97-132.6) ng/ml and 253.22(143.8-312) ng/ml of the control group respectively. On the other hand, serum levels of ICAM-2, ICAM-3 and PECAM in the endocarditis group did not show any statistically significant increase, in comparison to ICAM-2, ICAM-3 and PECAM serum levels in the control group ($p>0.05$). Mean value of ICAM-2 was 213(136-279) ng/ml, ICAM-3 was 103(63.5-155) ng/ml and PECAM was 66.6(36-107) ng/ml in the endocarditis group in comparison to the mean value of ICAM-2 185(95.8-302) ng/ml, ICAM-3 99.55(53-155) ng/ml and PECAM 62.1(30-98.6) ng/ml respectively of the control group. In addition, serum levels of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and P-selectin were significantly higher in patients with infectious endocarditis, in comparison to the control group and before any kind of treatment ($p<0.05$). In the group of acute myocarditis the mean value of the soluble forms of ICAM-1 was 440.7(287-609) ng/ml, VCAM-1 was 1153(676-1602) ng/ml, E-selectin was 116.2(58.4-168) ng/ml and P-selectin was 181.5(82.1-181.5) ng/ml. In the group of patients with acute Pericarditis the mean value of ICAM-1 was 532(308-659) ng/ml, VCAM-1 was 1325(981-1722) ng/ml, E-selectin was 118.9(54.1-174) ng/ml and P-selectin was 120.9(88.4-165) ng/ml in comparison to the values 277.1(197-337) ng/ml, 661.5(421.3-1007.9) ng/ml, 49.7(21-93) ng/ml, 116(97-132.6) ng/ml respectively of the control group. On the other hand serum levels of ICAM-2, ICAM-3, L-selectin, PECAM and MadCAM in the acute myocarditis and pericarditis groups did not show any statistically significant increase, in comparison to ICAM-2, ICAM-3, L-selectin, PECAM and MadCAM serum levels in the control group ($p>0.05$). Mean value of ICAM-2 was 190.2(95.8-318) ng/ml, ICAM-3 was 96.1(54.9-152) ng/ml, L-selectin was 614(345-903) ng/ml, PECAM was 67(34.4-115) ng/ml and MadCAM was 262.3(157-386) ng/ml in the acute myocarditis group of patients and 190.3(123-281) ng/ml, 95.2(46.9-158) ng/ml, 530(388-709) ng/ml, 64(34.2-98.7) ng/ml, 251(147-313) ng/ml respectively in the acute pericarditis patient group in comparison to the control group with mean values of ICAM-2 185(95.8-302) ng/ml, ICAM-3 99.5(53-155) ng/ml, L-selectin 555(355-823) ng/ml, PECAM 62.1(30-98.6) ng/ml, MadCAM 253.2(143.8-312) ng/ml. Although until today there is enough evidence concerning our general knowledge about cell adhesion molecules

and their involvement in the development of infective endocarditis and myocarditis there are far more less studies concerning infective pericarditis. In conclusion, the soluble adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, L-selectin, E-selectin, P-selectin and MadCAM consist potential strong diagnostic and prognostic markers for the endocarditis patients, while the role of ICAM-2, ICAM-3 and PECAM needs further investigation with future studies so as to establish a possible role in the inflammatory process of infectious endocarditis group of patients. Furthermore, by the present study, it was clearly shown that the combination of elevated levels of the soluble adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, characterize all three inflammatory heart diseases (endocarditis, acute myocarditis, and acute pericarditis) On the other hand the potential crucial role of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and P-selectin in the development of acute myocarditis and pericarditis is clearly demonstrated giving to these soluble adhesion molecules an additional advantage on serving as diagnostic or prognostic markers in the future. Contrary, more studies need to be conducted in order to specify whether or not ICAM-2, ICAM-3, L-selectin, PECAM and MadCAM are molecules with an important role in the pathogenesis of acute myocarditis and pericarditis. The findings of this study illustrate that the examined adhesive molecules play an important role in the pathogenesis of the inflammatory process at the heart tissue foci. These molecules may be used in the future as useful diagnostic and prognostic biomarkers, which will guide a more successive therapeutic strategy.

V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Snell R.S. Clinical anatomy for medical students. pp 101-107, 1992.
2. Standring S. Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice. 39th ed. pp 150-152, 995-1010, 2005.
3. Staubesand J. Sobotta: Atlas of human anatomy. pp 93-108, 1992.
4. Lee MC, Fung YC, Shabetai R, LeWinter MM. Biaxial mechanical properties of the human pericardium and canine comparisons. Am J Physiol 1987; 22:H75.
5. Slinker BK, Bell S, Ditchey R, LeWinter MM. Pericardial pressure does not equal right heart pressure in the dog. Circulation 1987; 76: 357.
6. Hamilton DR, Dani RS, Semlacher RA, Smith ER, Kieser TM, Tyberg JV. Right atrial and right ventricular transmural pressures in dogs and humans. Effects of the pericardium. Circulation 1994; 90: 2492.
7. Guyton A. Hall J. Human physiology and mechanisms of disease. 6th ed. 1997.
8. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Pathologic basis of disease. 5th ed., pp 566-569, 1994.
9. Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas, 5th Edition 2000.
10. Abelmann WH. Virus and the heart. Circulation 1971; 44: 950.
11. Woodruff JF. Viral myocarditis. A review. Am J Pathol 1980; 101:425
12. Bowles NE, Olsen EGJ, Richardson PJ et al. Detection of coxsackie B virus specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. Lancet 1986; 1: 1120-1123.
13. Tam PE. Coxsackie virus myocarditis: interplay between virus and host in the pathogenesis of heart disease. Viral Immunol 2006; 19(2):133-146.
14. Lu JC, Koay KW, Ramers CB, Milazzo AS. Neonate with coxsackie B1 infection, cardiomyopathy and arrhythmias. J Natl Med Assoc 2005; 97(7):1028-1030.
15. Matsumori A. Role of hepatitis C virus in cardiomyopathies. Ernst Schering Res Found Workshop 2006; (55):99-120.

16. Fairweather D, Lawson C, Brown C et al. Wild isolates of murine cytomegalovirus induce myocarditis and antibodies that cross-react with virus and cardiac myocin. *Immunology* 1998; 94(2):263-270.
17. Barbaro G. HIV-associated myocarditis. *Heart Fail Clin* 2005;1(3):439-448.
18. Pisani B, Taylor DO, Mason JW. Inflammatory myocardial diseases and cardiomyopathies. *Am J Med* 1997; 102; 459.
19. Hyypia T. Etiological diagnosis of viral heart disease. *Scand J Infect Dis* 1993; 88:25.
20. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: Mechanisms of inflammation and cell death: Learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99: 1091.
21. Leonard EG. Viral myocarditis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(7):665-666.
22. Maisch B, Alter P, Karatolius K, Ruppert V, Pankuweit S. The heart in cases of viral, bacterial and parasitic infections. *Internist (Berl)* 2007; 48(3):255-267.
23. Knowlton KU. Unsolved medical issues and new targets for further research in viral myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2006; (55):19-35.
24. Pena LA, Fishbein MC. Fatal myocarditis related to *Campylobacter jejuni* infection: a case report. *Cardiovasc Pathol* 2007; 16(2):119-121.
25. Carrada-Bravo T. Cardiovascular syphilis: diagnosis, treatment. *Arch Cardiol Mex* 2006; 76 Suppl 4:S189-196.
26. Ma M, Boyd JT, Trinh HT, Coombs JW, Fermann GJ. Fatal myocarditis due to *Clostridium novyi* type B in a previously healthy woman: case report and literature review. *Scand J Infect Dis* 2007; 39(1):77-80.
27. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001; 345: 351.
28. Razminia M, Salem Y, Devaki S, Shah N, Khosla S. Clozapine induced myopericarditis: early recognition improves clinical outcome. *Am J Ther* 2006; 13(3):274-276.
29. Cooper LT. Giant cell and granulomatous myocarditis. *Heart Fail Clin* 2005; 1(3):431-437.

30. Ginsberg F, Parrillo JE. Eosinophilic myocarditis. *Heart Fail Clin* 2005; 1(3):419-429.
31. Al Ali AM, Straatman LP, Allard MF, Ignaszewski AP. Eosinophilic myocarditis: case series and review of literature. *Can J Cardiol* 2006; 22(14):1233-1237.
32. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, Bader-Meunier B, Manceron V, Goujard C et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85(3):169-182.
33. Doria A, Laccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14(9):683-6.
34. Donal E, Piriou N, Nanadoumgar H, Mignot A, Bressolette C, Toquet C et al. Viral cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98(10):984-991.
35. Lundberg IE. Cardiac involvement in autoimmune myositis and mixed connective tissue disease. *Lupus* 2005; 14(9):708-712.
36. Caforio AL, Daliento L, Angelini A, Bottaro S, Vinci A, Dequal G et al. Autoimmune myocarditis and dilated cardiomyopathy: focus on cardiac autoantibodies. *Lupus* 2005; 14(9):652-655.
37. Afanasyeva M, Georgakopoulos D, Rose NR. Autoimmune myocarditis: cellular mediators of cardiac dysfunction. *Autoimmun Rev* 2004; 3(7-8):476-486.
38. Regnante R, Poppas A. Giant cell myocarditis presenting as isolated right ventricular dysfunction. *Med Health R I*. 2007; 90(2):50-51.
39. Olinde KD, O'Connell JB. Inflammatory heart disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of myocarditis. *Annu Rev Med* 1994;45:481.
40. Peters NS, Poole-Wilson PA. Myocarditis continuing clinical and pathologic confusion. *Am Heart J* 1991;121:942.
41. Ellis CR, Di Salvo T. Myocarditis: basic and clinical aspects. *Cardiol Rev* 2007; 15(4):170-177.
42. Marboe CC, Fenoglio JJ. Pathology and natural history of human myocarditis. *Pathol Immunopathol Res* 1988; 7:226.

43. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114(15):1581-1590.
44. Tam PE. Coxsackievirus myocarditis: interplay between virus and host in the pathogenesis of heart disease. *Viral Immunol* 2006 ;19(2):133
45. Fairweather D, Rose NR. Inflammatory heart disease: a role for cytokines. *Lupus* 2005; 14(9):646-651.
46. Afanasyeva M, Georgakopoulos D, Rose NR. Autoimmune myocarditis: cellular mediators of cardiac dysfunction. *Autoimmun Rev* 2004; 3(7-8):476-486.
47. Maisch B, Alter P, Karatolius K, Ruppert V, Pankuweit S. The heart in cases of viral, bacterial and parasitic infections. *Internist (Berl)* 2007;48(3):255-267.
48. Herzum M, Maisch B. Humoral and cellular immune reactions to the myocardium in myocarditis. *Herz* 1992; 17:91.
49. Leslie KO, Schwarz J, Simpson K, Huber SA. Progressive interstitial collagen deposition in Coxsackievirus B3-induced murine myocarditis. *Am J Pathol* 1990; 136:683
50. Seko Y, Matsuda H, Kato K et al.: Expression of intercellular adhesion molecule-1 in murine hearts with acute myocarditis caused by coxsackievirus B3. *J Clin Invest* 1993; 91:1327.
51. Herzum M, Maisch B. Humoral and cellular immune reactions to the myocardium in myocarditis. *Herz* 1992; 17:91.
52. Herskowitz A, Ahmed-Ansari A, Neumann DA et al. Induction of major histocompatibility complex antigens within the myocardium of patients with active myocarditis: A nonhistologic marker of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:624.
53. Pauschinger M, Noutsias M, Lassner D, Schultheiss HP, Kuehl U. Inflammation, ECG changes and pericardial effusion: whom to biopsy in suspected myocarditis? *Clin Res Cardiol* 2006; 95(11):569-583.
54. Kingman A, Van Bakel AB. Myocarditis. *J S C Med Assoc* 2001; 97(10):421-423.

55. Davies MJ, Ward DE. How can myocarditis be diagnosed and should it be treated? *Br Heart J* 1992; 68:346.
56. Laissy JP, Hyafil F, Feldman LJ, Juliard JM, Schouman-Claeys E, Steg PG et al. Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: diagnostic value of early- and delayed-perfusion cardiac MR imaging. *Radiology* 2005; 237(1):75-82.
57. Cooper LT. Acute heart failure due to fulminant and giant cell myocarditis. *Herz* 2006; 31(8):767-770.
58. Abelmann WH.: Myocarditis and dilated cardiomyopathy. *West J Med* 1989; 150:458.
59. Lemaitre F, Close L, Plein D, Silance PG, Vandebossche JL. Acute myocarditis: from chest pain to cardiogenic shock. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2005; 54(2):97-102.
60. Baughman KL. Clinical presentations of myocarditis. *Heart Fail Clin* 2005; 1(3):363-376.
61. Gowrishankar K, Rajajee S. Varied manifestations of viral myocarditis. *Indian J Pediatr* 1994; 61:75.
62. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: Clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J* 1992; 124:455.
63. Friedman RA, Kearney DL, Moak J P et al. Persistence of ventricular arrhythmia after resolution of occult myocarditis in children and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:780.
64. Matsuura H, Palacios IF, Dec GW, et al. Intraventricular conduction abnormalities in patients with clinically suspected myocarditis are associated with myocardial necrosis. *Am Heart J* 1994; 127:1290.
65. Peters, NS, Poole-Wilson PA. Myocarditis a controversial disease. *J R Soc Med* 1991; 84:1.
66. Durakovic Z, Misigoj-Durakovic M, Vuori I, Skavic J, Belicza M. Sudden cardiac death due to physical exercise in male competitive athletes. A report of six cases. *J Sports Med Phys Fitness* 2005; 45(4):532-536.
67. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated

- cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105:1453.
68. Braunwald E: The cardiomyopathies, in Braunwald's Heart Disease, 7th ed. D Zipes et al (Eds). Philadelphia, Saunders, 2005.
69. Badorff C, Zeiher AM, Hohnloser SH. Torsade de pointes tachycardia as a rare manifestation of acute enteroviral myocarditis. *Heart* 2001; 86(5):489-490.
70. Osman R, L'Allier PL, Elgharib N, Tardif JC. Critical appraisal of C-reactive protein throughout the spectrum of cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2(3):221-237.
71. James KB, Lee K, Thomas JD, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in lymphocytic myocarditis as assessed by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1994; 73: 282.
72. Narula N, MacNamara DM. Endomyocardial biopsy and natural history of myocarditis. *Heart Fail Clin* 2005; 1(3):391-406.
73. Dec GW. Noninvasive imaging techniques for the diagnosis of myocarditis. *Heart Fail Clin* 2005; 1(3):377-389.
74. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28(11):1326-1333.
75. Τουτουζας Π.Κ. Καρδιολογία. Έκδοση Γ'. 1999
76. Harisson's Internal Medicine. 16th Eds 2005.
77. Sack M. Tumor necrosis factor-alpha in cardiovascular biology and the potential role for anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in heart disease. *Pharmacol Ther* 2002; 94(1-2):123-135.
78. Kingman A, Van Bakel AB. Myocarditis. *J S C Med Assoc* 2001; 97(10):421-423.
79. Maisch B, Richter A, Koelsch S, Alter P, Funck R, Pankuweit S. Management of patients with suspected (peri-)myocarditis and inflammatory dilated cardiomyopathy. *Hertz* 2006; 31(9):881-890.
80. Yasukawa H, Yajima T, Duplain H, Iwatate M, Kido M, Hoshijima M et al. The suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS1) is a novel therapeutic

- target for enterovirus-induced cardiac injury. *J Clin Invest* 2003;111(4):469-478.
81. Nishio R, Shioi T, Sasayama S, Matsumori A. Carvedilol increases the production of interleukin-12 and interferon-gamma and improves the survival of mice infected with the encephalomyocarditis virus. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(2):340-345.
 82. Levi D, Alejos J. An approach to the treatment of pediatric myocarditis. *Paediatr Drugs* 2002;4(10):637-647.
 83. Shiono T, Kodama M, Hanawa H, Fuse K, Yamamoto T, Aizawa Y. Suppression of myocardial inflammation using suramin, a growth factor blocker. *Circ J* 2002; 66(4):385-389.
 84. Watanabe K, Takahashi T, Nakazawa M, Wahed MI, Fuse K, Tanabe N et al. Effects of carvedilol on cardiac function and cardiac adrenergic neuronal damage in rats with dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2002; 43(4):531-535.
 85. Bohn D, Benson L. Diagnosis and management of pediatric myocarditis. *Paediatr Drugs* 2002;4(3):171-181.
 86. Young JB. Healing the heart with ventricular assist device therapy: mechanisms of cardiac recovery. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S210-219.
 87. Mendes LA, Picard MH, Dec GW, Hartz VL, Palacios IF, Davidoff R. Ventricular remodeling in active myocarditis. *Myocarditis Treatment Trial. Am Heart J* 1999; 138(2 Pt 1):303-308.
 88. Arteaga E, Barretto AC, Mady C. The dilemma of myocarditis treatment. *Arq Bras Cardiol* 1994; 62(4):281-283.
 89. Balaji S, Wiles HB, Sens MA, Gillette PC. Immunosuppressive treatment for myocarditis and borderline myocarditis in children with ventricular ectopic rhythm. *Br Heart J* 1994; 72(4):354-359.
 90. Matthews PC, Missouriis CG, Jordaan J, Lessing MP. *Staphylococcus lugdunensis* endocarditis following cardiac catheterisation. *Int J Cardiol* 2007

91. Kida K, Osada N, Isahaya K, Mikami T, Yoneyama K, Kongoji K et al. *Listeria* endocarditis with acute thoracoabdominal aortic dissection. *Intern Med* 2007; 46(15):1209-1212.
92. Navarrete N, Tapia Gomez A, Lopez-Gomez M, Lopez-Ruz MA, Jimenez Alonso J. A rare case of *Pseudomonas aeruginosa* endocarditis. Review of the literature. *An Med Interna* 2007; 24(2):99-100.
93. Ledina D, Karanovic J, Ivic I, Karanovic N, Ledina D. *Haemophilus parainfluenzae*; a rare cause of endocarditis. *Acta Med Croatica* 2007; 61(2):219-222.
94. Murillo Valles M, Canadas Palazon S, Dominguez Sampedro P, Soler Palacin P, Bonjoch Mari C, Roqueta Mas J. Pneumococcal endocarditis in a previously healthy 17-month-old boy. *An Pediatr* 2007; 66(6):615-618.
95. Kamalakannan D, Pai RM, Johnson LB, Gardin JM, Saravolatz LD. Epidemiology and clinical outcomes of infective endocarditis in hemodialysis patients. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(6):2081-2086.
96. Delahaye F, Wong J, Mills PG. Infective endocarditis: a comparison of international guidelines. *Heart* 2007; 93(4):524-527.
97. Cohen E, Bishara J, Medalion B, Sagie A, Garty M. Infective endocarditis due to *Actinomyces neuii*. *Scand J Infect Dis* 2007; 39(2):180-183.
98. Cecchi E, Imazio M, Tidu M, Forno D, De Rosa FG, Dal Conte I et al. Infective endocarditis in drug addicts: role of HIV infection and the diagnostic accuracy of Duke criteria. *J Cardiovasc Med* 2007; 8(3):169-175.
99. Siciliano RF, Strabelli TM, Zeigler R, Rodrigues C, Castelli JB, Grinberg M et al. Infective endocarditis due to *Bartonella* spp. and *Coxiella burnetii*: experience at a cardiology hospital in Sao Paulo, Brazil. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078:215-222.
100. Zhang LJ, Fu XP, Zhang JS. Q fever endocarditis with multi-organ complication: a case report. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119(18):1580-1582.
101. Hidalgo-Tenorio C, Pasquau J, Lopez-Checa S, Lopez-Ruz MA. Endocarditis due to *Mycoplasma hominis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(7):470-471.

102. Sunbul M, Demirag MK, Yilmaz O, Yilmaz H, Ozturk R, Leblebicioglu H. Pacemaker lead endocarditis caused by *Staphylococcus hominis*. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29(5):543-545.
103. Carozza A, De Santo LS, Romano G, Della Corte A, Ursomando F, Scardone M et al. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: patterns of presentation and long-term outcomes of surgical treatment. *J Heart Valve Dis* 2006; 15(1):125-131.
104. Duharte Vidaurre LA, Ramirez-Ronda CH, Gonzalez Claudio G, Vicenty Rivera S, Aviles Rivera E, Rodriguez Ospina L et al. Prosthetic valve endocarditis. *Bol Asoc Med P R* 2005; 97(3 Pt 2):168-177.
105. Gosbell IB. Diagnosis and management of catheter-related bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus*. *Intern Med J* 2005; 35 Suppl 2:S45-62.
106. Anaya JM. Severe rheumatoid valvular heart disease. *Clin Rheumatol* 2006; 25(5):743-745.
107. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(3):1151-1158.
108. Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15(5):256-263.
109. Beynon RP, Bahl VK, Prendergast BD. Infective endocarditis. *BMJ* 2006; 333(7563):334-339.
110. Greig J. Intraaortic vegetations and infective endocarditis. *N Engl J Med* 2007; 356(23):2430-2431;
111. Jegatheeswaran A, Butany J. Pathology of infectious and inflammatory diseases in prosthetic heart valves. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15(5):252-255.
112. Ngatchou W, Stefanidis C, Ramadan AS, De Canniere D. Recurrent endocarditis of a bicuspid aortic valve due to Q fever. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6(6):815-817.
113. Madronero AB, Porcel JM, Bielsa S, Pallares J. [Mitral endocarditis due to *Escherichia coli*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25(2):162-163.

114. Rios-Blanco JJ, Robles-Marhuenda A, Perez-Valero I, Pelaez-Restrepo N. Streptococcus Viridans emboligen endocarditis. *Med Clin* 2006; 127(9):360.
115. Suzuki Y, Daitoku K, Minakawa M, Fukui K, Fukuda I. Infective endocarditis with congenital heart disease. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54(7):297-300.
116. Amonkar GP, Deshpande JR. Infective endocarditis of bicuspid pulmonary valve. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15(2):119-120.
117. Winston LG, Bolger AF. Modern epidemiology, prophylaxis, and diagnosis and therapy for infective endocarditis. *Curr Cardiol Rep* 2006; 8(2):102-108.
118. Lester SJ, Wilansky S. Endocarditis and associated complications. *Crit Care Med* 2007; 35(8 Suppl):S384-391.
119. Hoyer A, Silberbach M. Infective endocarditis. *Pediatr Rev* 2005; 26(11):394-400.
120. Marin M, Munoz P, Sanchez M, del Rosal M, Alcala L, Rodriguez-Creixems M et al. Group for the Management of Infective Endocarditis of the Gregorio Maranon Hospital. Molecular diagnosis of infective endocarditis by real-time broad-range polymerase chain reaction (PCR) and sequencing directly from heart valve tissue. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(4):195-202.
121. Chu VH, Bayer AS. Use of echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9(4):283-290.
122. Mahlab K, Katz M, Shimoni S, Zborovsky M, Sthoeger ZM. Diagnosis of candida endocarditis by computed tomography scanning. *Isr Med Assoc J* 2006; 8(6):443-444.
123. Haldar SM, O'Gara PT. Infective endocarditis: diagnosis and management. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(6):310-317.
124. Murray RJ. Staphylococcus aureus infective endocarditis: diagnosis and management guidelines. *Intern Med J* 2005; 35 Suppl 2:S25-44.
125. Pacemaker endocarditis: clinical features and management of 60 consecutive cases. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30(1):12-19.

126. Ruotsalainen E, Sammalkorpi K, Laine J, Huotari K, Sarna S, Valtonen V et al. Clinical manifestations and outcome in *Staphylococcus aureus* endocarditis among injection drug users and nonaddicts: a prospective study of 74 patients. *BMC Infect Dis* 2006; 6:137.
127. Ben Khalfallah A, Ousji M, Annabi N, Ajili F, Tlili R. *Brucella* endocarditis: clinical particularities and therapeutic modalities. *Ann Cardiol Angeiol* 2006; 55(3):157-160.
128. Dragojlovic J, Milosevic B, Sasic N, Pelemis M, Sasic M. *Streptococcus suis* infection--clinical manifestations. *Med Pregl* 2005; 58(5-6):236-239.
129. Gotsman I, Meirovitz A, Meizlish N, Gotsman M, Lotan C, Gilon D. Clinical and echocardiographic predictors of morbidity and mortality in infective endocarditis: the significance of vegetation size. *Isr Med Assoc J* 2007; 9(5):365-369.
130. Tekin A, Tekin G, Turunc T, Demiroglu Z, Kizilkilic O. Infective endocarditis and spondylodiscitis in a patient due to *Aerococcus urinae*: first report. *Int J Cardiol* 2007; 115(3):402-403.
131. Holcomb SS. Infective endocarditis guidelines assist in early identification. *Nurse Pract* 2005; 30(11):7, 11, 16-17.
132. Cecchi E, Imazio M, Tidu M, Forno D, De Rosa FG, Dal Conte I et al. Infective endocarditis in drug addicts: role of HIV infection and the diagnostic accuracy of Duke criteria. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8(3):169-175.
133. De Rosa FG, Cicalini S, Canta F, Audagnotto S, Cecchi E, Di Perri G. Infective Endocarditis in Intravenous Drug Users from Italy: the Increasing Importance in HIV-infected Patients. *Infection* 2007; 35(3):154-160.
134. Karavidas A, Halapas A, Zacharoulis A, Matsakas E, Zacharoulis A. A subacute bacterial endocarditis in a patient with aortic prosthetic valve due to *Listeria monocytogenes* presenting with perivalvular leak. *Int J Cardiol* 2007; 118(3):106-107.
135. Lalani T, Kanafani ZA, Chu VH, Moore L, Corey GR, Pappas P et al. The International Collaboration on Endocarditis Merged Database Study Group. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the International Collaboration on

- Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(6):365-368.
136. Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29(6):615-616.
137. Naber CK, Erbel R. Infectious endocarditis. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(38):2091-2094.
138. Deyell MW, Chiu B, Ross DB, Alvarez N. Q fever endocarditis: a case report and review of the literature. *Can J Cardiol* 2006; 22(9):781-785.
139. Al Dahouk S, Schneider T, Jansen A, Nockler K, Tomaso H, Hagen RM et al. Brucella endocarditis in prosthetic valves. *Can J Cardiol* 2006; 22(11):971-974.
140. Landais C, Fenollar F, Thuny F, Raoult D. From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44(10):1337-1340.
141. Abrams ML, Levy RM, Chamlin SL. A 10-year-old boy with skin lesions, fever, and hip pain. *Pediatr Ann* 2006; 35(6):436-438.
142. Panou F, Papadopoulos C, Kolokathis F, Gannitsioti E, Tsiodras S, Giamarellou E, Kremastinos DT. Infective aortic valve endocarditis from *Coxiella burnetii*. *Hellenic J Cardiol* 2007; 48(3):177-180.
143. Oteo JA, Castilla A, Arosey A, Blanco JR, Ibarra V, Morano LE. Endocarditis due to *Bartonella* spp. Three new clinical cases and Spanish literature review *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(5):297-301.
144. Mitsunari H, Nomura M. A case of infective endocarditis diagnosed by transesophageal but not transthoracic echocardiography. *J Anesth* 2006; 20(4):354.
145. Huttemann E. Transoesophageal echocardiography in critical care. *Minerva Anesthesiol* 2006
146. Kneeshaw JD. Transoesophageal echocardiography (TOE) in the operating room. *Br J Anaesth* 2006; 97(1):77-84.
147. Marijon E, Ou P, Jani D, Aubert S. Echocardiography of acute mitral prosthesis dehiscence. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8(1):15-16.

148. Vijayakumar V, Shah RK. Role of delayed Tc-99m HMPAO labeled leukocyte scintigraphy in the diagnosis of coronary mycotic aneurysm. *Clin Nucl Med* 2005; 30(10):682-684.
149. Morris AM. How best to deal with endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8(1):14-22.
150. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92(1):124-130.
151. Kazar J. Coxiella burnetii infection. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1063:105-114.
152. Abrutyn E, Cabell CH, Fowler VG, Hoen B, Miro JM, Mestres CA et al. Medical treatment of endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9(4):271-282.
153. Kanafani ZA, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus infections: new challenges from an old pathogen. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2006; 24(3):182-193.
154. Sherwood M, Smith D, Crisel R, Veledar E, Lerakis S. Staphylococcus aureus endocarditis: The Grady Memorial Hospital Experience. *Am J Med Sci* 2006; 331(2):84-87.
155. Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2006; 42 Suppl 1:S51-57.
156. Chambers ST. Diagnosis and management of staphylococcal infections of pacemakers and cardiac defibrillators. *Intern Med J* 2005; 35 Suppl 2:S63-71.
157. Tugtekin SM. Surgical therapy of infective endocarditis. *Z Kardiol* 2005; 94 Suppl 4: IV/97-99.
158. Yamaguchi H, Eishi K. Surgical treatment of active infective mitral valve endocarditis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13(3):150-155.
159. Tugtekin S, Matschke K, Daubner D, Kappert U, Schueler S, Wilbring M et al. Prosthetic valve endocarditis: importance of surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55(2):94-98.
160. Jassal DS, Hassan A, Buth KJ, Neilan TG, Koilpillai C, Hirsch GM. Surgical management of infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2006; 15(1):115-121.

161. Brown PD. Surgery for infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9(4):291-296.
162. Horstkotte D, Piper C. Management of active infective endocarditis complicated by large vegetations. *J Heart Valve Dis* 2006; 15(4):563-566.
163. Remadi JP, Habib G, Nadji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP et al. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(4):1295-1302.
164. Seto TB. The case for infectious endocarditis prophylaxis: time to move forward. *Arch Intern Med* 2007; 167(4):327-330.
165. Siu CW, Cheng LC, Woo PC, Lau CP, Tse HF. A patient with relapsing pacemaker infection due to "Gram-positive bacilli". *Int J Cardiol* 2007; 114(2):E40-41.
166. Pai RK, Wall TS, Macgregor JF, Abedin M, Freedman RA. *Klebsiella pneumoniae*: a rare cause of device-associated endocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29(5):540-542.
167. Rheuban KS. Pericarditis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2005; 7(5):419-427.
168. Oyama N, Komuro K, Nambu T, Manning WJ, Miyasaka K. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the pericardium: anatomy and pathology. *Magn Reson Med Sci* 2004; 3(3):145-152.
169. Rashed A, Vigh A, Alotti N, Simon J. The etiology, differential diagnosis and therapy of pericardial effusion. *Orv Hetil* 2007; 148(33):1551-1555.
170. Sagrista Sauleda J, Permanyer Miralda G, Soler Soler J. Diagnosis and management of acute pericardial syndromes. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(7):830-841.
171. Butler KH, Swencki SA. Chest pain: a clinical assessment. *Radiol Clin North Am* 2006; 44(2):165-179.
172. Winters ME, Katzen SM. Identifying chest pain emergencies in the primary care setting. *Prim Care* 2006; 33(3):625-642.
173. Fernandez Fernandez FJ. Acute pericarditis. *Med Clin* 2005; 124(13):518.
174. Mumoli N, Mancini A, Cei M. Acute pericarditis. *N Engl J Med* 2005; 352(11):1154-1155.

175. Levy PY, Khan M, Raoult D. Acute pericarditis. *N Engl J Med* 2005;352(11):1154-1155.
176. Pankuweit S, Ristic AD, Seferovic PM, Maisch B. Bacterial pericarditis: diagnosis and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5(2):103-112.
177. Lorbar M, Spodick DH. 'Idiopathic' pericarditis--the clinician's challenge [nothing is idiopathic]. *Int J Clin Pract* 2007; 61(1):138-142.
178. Cubero GI, Rubin J, Martin M, Rondan J, Simarro E. Pericardial effusion: clinical and analytical parameters clues. *Int J Cardiol* 2006; 108(3):404-405.
179. Futterman LG, Lemberg L. Pericarditis. *Am J Crit Care* 2006; 15(6):626-630.
180. Hoit BD. Pericardial disease and pericardial tamponade. *Crit Care Med* 2007; 35(8 Suppl):S355-364.
181. Lou E, Adams GL. A case of tuberculous pericarditis: a rare but deadly disease. *Am J Med* 2006; 119(8):e1-2.
182. Bock J, Doenitz A, Andreesen R, Reichle A, Hennemann B. Pericarditis after high-dose chemotherapy: more frequent than expected? *Onkologie* 2006; 29(7):321-324.
183. Barrett J, Satz W. Traumatic, pericardio-diaphragmatic rupture: an extremely rare cause of pericarditis. *J Emerg Med* 2006; 30(2):141-145.
184. Weich HS, Burgess LJ, Reuter H, Brice EA, Doubell AF. Large pericardial effusions due to systemic lupus erythematosus: a report of eight cases. *Lupus* 2005; 14(6):450-457.
185. Shimizu T, Murata M, Tomizawa H, Mitsuhashi T, Katsuki T, Shimada K. Systemic lupus erythematosus initially manifesting as acute pericarditis complicating with cardiac tamponade: a case report. *J Cardiol* 2007; 49(5):273-276.
186. Esposito S, Colombo C, Ravaglia R, Faelli N, Tagliabue C, Corti F et al. Principi N. *Mycoplasma pneumoniae* pericarditis and cardiac tamponade in a 7-year-old girl with cystic fibrosis. *Infection* 2006; 34(6):355-356.
187. Reuter H, Burgess L, van Vuuren W, Doubell A. Diagnosing tuberculous pericarditis. *QJM* 2006; 99(12):827-839.

188. Najam F, Fuchs HA. Cardiac Tamponade: A Life-Threatening Complication of Still's Disease. *J Clin Rheumatol* 2001; 7(2):97-101.
189. Garg P, Gupta R, Szalados JE. Bacterial pericarditis and tamponade due to nonencapsulated *Haemophilus influenzae* complicating a case of adult community-acquired pneumonia. *Med Gen Med* 2006;8(4):48.
190. Schuett AB, Davis M, Ray T, Granato JE. Pericardial tamponade masquerading as septic shock. *J Gen Intern Med* 2007; 22(2):269-271.
191. Blanco Ramos M, Canizares Carretero MA, Garcia-Fontan EM, Rivo Vazquez JE. Pericardial effusion as the only first clinical manifestation of systemic lupus erythematosus. *An Med Interna* 2006; 23(2):80-82.
192. Swart S, Tiffen J. Acute pericarditis. *AAOHN J* 2007; 55(2):44-46.
193. Ariyarajah V, Spodick DH. Acute pericarditis: diagnostic cues and common electrocardiographic manifestations. *Cardiol Rev* 2007; 15(1):24-30.
194. Falcao SN, Tsutsui JM, Ramires FJ, de Oliveira TD, Mady C, Ramires JA et al. The role of echocardiography in diagnosis and management of isolated meningococcal pericarditis. *Echocardiography* 2007; 24(3):263-266.
195. Williamson K, Mattu A, Plautz CU, Binder A, Brady WJ. Electrocardiographic applications of lead aVR. *Am J Emerg Med* 2006; 24(7):864-874.
196. Burrows DR, Smith ES 3rd. Pericarditis: guidelines and management. *J Ark Med Soc* 2006; 103(4):89-90.
197. Mascitelli L, Pezzetta F. Electrocardiography in acute pericarditis. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(8):705.
198. Mansi IA, Rizk S. ST-segment elevation of the ECG as pericarditis. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(8):706, 710.
199. Pepi M, Muratori M. Echocardiography in the diagnosis and management of pericardial disease. *J Cardiovasc Med* 2006; 7(7):533-544.
200. Ho KW, Hsu LF. Electrocardiographical case. A young man with chest pain. *Singapore Med J*. 2006;47(5):431-434;

201. Humphreys M. Pericardial conditions: signs, symptoms and electrocardiogram changes. *Emerg Nurse* 2006; 14(1):30-36.
202. Demangone D. ECG manifestations: noncoronary heart disease. *Emerg Med Clin North Am* 2006; 24(1):113-131
203. Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation* 2006; 113(12):1622-1632.
204. Adams MS, Alston TA. Echocardiographic reflections on a pericardium. *Anesth Analg* 2007; 104(3):506.
205. Seidenberg PH, Haynes J. Pericarditis: diagnosis, management, and return to play. *Curr Sports Med Rep* 2006; 5(2):74-79.
206. Maksimovic R, Dill T, Seferovic PM, Ristic AD, Alter P, Simeunovic DS et al. Magnetic resonance imaging in pericardial diseases. Indications and diagnostic value. *Herz* 2006; 31(7):708-714.
207. Ben-Horin S, Bank I, Shinfeld A, Kachel E, Guetta V, Livneh A. Diagnostic value of the biochemical composition of pericardial effusions in patients undergoing pericardiocentesis. *Am J Cardiol* 2007; 99(9):1294-1297.
208. Shurlock B. Viewpoint: Pericardiocentesis--is it undervalued? *Circulation* 2006; 114(17):f165-166.
209. Seferovic PM, Ristic AD, Imazio M, Maksimovic R, Simeunovic D, Trincheri R et al. Management strategies in pericardial emergencies. *Herz* 2006; 31(9):891-900.
210. Bhaduri-McIntosh S, Prasad M, Moltedo J, Vazquez M. Purulent pericarditis caused by group a streptococcus. *Tex Heart Inst J* 2006; 33(4):519-522.
211. Cornily JC, Le Gal G, Tram-Lebaillif TN, Gilard M, Boschat J, Blanc JJ. Acute pericarditis: results of a survey of treatment practices of cardiologists. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006; 99(1):61-64.
212. Schoen SP, Zimmermann TF, Boscheri A, Schmeisser A, Strasser RH. Bacterial pericarditis. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130(39):2198-2202.
213. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demichelis B, Pomari F et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis:

- results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005; 112(13):2012-2016.
214. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005; 165(17):1987-1991.
215. Louw A, Tikly M. Purulent pericarditis due to co-infection with *Streptococcus pneumoniae* and *Mycobacterium tuberculosis* in a patient with features of advanced HIV infection. *BMC Infect Dis* 2007; 7:12.
216. Iyoda M, Ajiro Y, Sato K, Kuroki A, Shibata T, Kitazawa K et al. A case of refractory uremic pleuropericarditis--successful corticosteroid treatment. *Clin Nephrol* 2006; 65(4):290-293.
217. Sweet DD, Isac G, Morrison B, Fenwick J, Dhingra V. Purulent pericarditis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept and methotrexate. *CJEM* 2007; 9(1):40-42.
218. Ivens EL, Munt BI, Moss RR. Pericardial disease: what the general cardiologist needs to know. *Heart* 2007; 93(8):993-1000.
219. Imazio M, Trincheri R, Shabetai R. Pathogenesis, management, and prevention of recurrent pericarditis. *J Cardiovasc Med* 2007; 8(6):404-410.
220. Martin y Porras M, Waleffe A, Pierard L. Treatment of recurrent pericarditis: case report and review of literature. *Rev Med Liege* 2007; 62(1):21-24.
221. Brucato A, Brambilla G, Adler Y, Spodick DH, Canesi B. Therapy for recurrent acute pericarditis: a rheumatological solution? *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(1):45-50.
222. Brenner M, Safani M. Critical care and cardiac medicine. Eds 2005, pp 22-23
223. Aaronson P, Ward J, Wiener C, Schuleman S, Gill J. The cardiovascular system at a glance. Eds 2003, pp 10-13
224. Kuehel W. Color atlas of cytology, histology and microscopic anatomy. 4th Eds, pp. 206-211
225. Videla LA, Arisi AC, Fuzaro AP, Koch OR, Junqueira VB. Prolonged phenobarbital pretreatment abolishes the early oxidative stress

- component induced in the liver by acute lindane intoxication. *Toxicol Lett* 2000; 115(1):45-51.
226. Mathavan A, Shankar KJ, Misra KP. The enigma of the endothelium. *J Assoc Physicians India* 1999; 47(10):998-1002.
227. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol* 2003; 196(3):430-443.
228. Vallance P. Nitric oxide synthesised from L-arginine mediates endothelium dependent dilatation in human veins in vivo. *Cardiovasc Res* 2000; 45(1):143-147.
229. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789):373-376.
230. Vapaatalo H, Mervaala E. Clinically important factors influencing endothelial function. *Med Sci Monit* 2001; 7(5):1075-1085.
231. Golias Ch, Charalabopoulos A, Stagikas D, Charalabopoulos K, Batistatou A. The kinin system-bradykinin : biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system-bradykinin. *Hippokratia* 2007 ; 11(3) : 124-128.
232. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90(10C):40L-48L.
233. Russo G, Leopold JA, Loscalzo J. Vasoactive substances: nitric oxide and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol* 2002; 38(5):259-269.
234. Pesić S, Radenković M, Grbović L. Endothelial dysfunction: mechanisms of development and therapeutic options. *Med Pregl* 2006; 59(7-8):335-341.
235. Gewaltig MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc Res* 2002; 55(2):250-260.
236. Dimmeler S, Zeiher AM. Nitric oxide-an endothelial cell survival factor. *Cell Death Differ* 1999; 6(10):964-968.
237. Maruyama I. Biology of endothelium. *Lupus* 1998; 7 Suppl 2:S41-3.
238. Bachetti T, Morbidelli L. Endothelial cells in culture: a model for studying vascular functions. *Pharmacol Res* 2000; 42(1):9-19.

239. Pearson JD. Endothelial cell biology. *Radiology* 1991; 179(1):9-14.
240. Urakami-Harasawa L, Shimokawa H, Nakashima M, Egashira K, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *J Clin Invest* 1997; 100(11):2793-2799.
241. Amoroso G, Mariani MA, Tio RA, Grandjean JG. Continued cigarette smoking after coronary artery bypass surgery reduces endothelium-dependent vasodilation in internal thoracic artery grafts. *Ital Heart J* 2001; 2(2):139-141.
242. Inokuchi K, Hirooka Y, Shimokawa H, Sakai K, Kishi T, Ito K et al. Role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human forearm circulation. *Hypertension* 2003; 42(5):919-924.
243. Takamura Y, Shimokawa H, Zhao H, Igarashi H, Egashira K, Takeshita A. Important role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in shear stress-induced endothelium-dependent relaxations in the rat mesenteric artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34(3):381-387.
244. Zygmunt PM, Edwards G, Weston AH, Larsson B, Högestätt ED. Involvement of voltage-dependent potassium channels in the EDHF-mediated relaxation of rat hepatic artery. *Br J Pharmacol* 1997; 121(1):141-149.
245. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and vascular pathology. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2006;161(10-12):529-536
246. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Verh K Acad Geneeskdg Belg* 1998; 60(3):251-266.
247. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000; 32(5):293-304.
248. Noll G, Lüscher TF The endothelium in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl C: C30-38.
249. Masaki T. Possible role of endothelin in endothelial regulation of vascular tone. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35:235-255.
250. Champion HC, Hare JM. Emerging therapeutic targets in nitric oxide-dependent cardiac disease. *Expert Opin Ther Targets* 2001; 5(5):547-556.
251. Schächinger V, Zeiher AM. Atherosclerosis-associated endothelial dysfunction. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 9: IX/70-4.

252. Katusic ZS, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent contractions to calcium ionophore A23187, arachidonic acid, and acetylcholine in canine basilar arteries. *Stroke* 1988; 19(4):476-479.
253. Lüscher TF. Endothelin. Key to coronary vasospasm? *Circulation* 1991; 83(2):701-703.
254. Noll G, Lüscher TF. The endothelium in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl C: C30-38.
255. Taddei A, Emdin M, Varanini M, Nassi G, Bertinelli M, Picano E et al. Imaging-documented cardiovascular signal database for assessing methods for ischaemia analysis. *J Med Eng Technol* 1997; 21(5):169-173.
256. Trepakova ES, Cohen RA, Bolotina VM. Nitric oxide inhibits capacitative cation influx in human platelets by promoting sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase-dependent refilling of Ca²⁺ stores. *Circ Res* 1999; 84(2):201-209.
257. Kishimoto C, Hiraoka Y, Takada H. T cell-mediated immune response enhances the severity of myocarditis in secondary cardiotropic virus infection in mice. *Basic Res Cardiol* 2001; 96(5):439-445.
258. Golino P, Ravera A, Ragni M, Cirillo P, Piro O, Chiariello M. Involvement of tissue factor pathway inhibitor in the coronary circulation of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108(23):2864-2869.
259. Long JL, Blanchfield DS. *The Gale Encyclopedia of Medicine*. Farmington Hills, MI: Gale Group 2002, pp. 2288-2291.
260. McEver RP. GMP-140: a receptor for neutrophils and monocytes on activated platelets and endothelium. *J Cell Biochem* 1991; 45:156-161.
261. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med* 1999; 107: 85-97.
262. Maruyama I. Biology of endothelium. *Lupus* 1998; 7 Suppl 2:S41-3.
263. Levin RM, Hypolite JA, Broderick GA. Evidence for a role of intracellular-calcium release in nitric oxide-stimulated relaxation of the rabbit corpus cavernosum. *J Androl* 1997; 18(3):246-249.
264. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997; 100: 2153-2157.

265. Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF- κ B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J* 1995; 9: 899–909.
266. Eriksson EE, Werr J, Guo Y, Thoren P, Lindbom L. Direct observations in vivo on the role of endothelial selectins and alpha(4) integrin in cytokine-induced leukocyte-endothelium interactions in the mouse aorta. *Circ Res* 2000; 86: 526–533.
267. Eppihimer MJ, Russell J, Anderson DC, Epstein CJ, Laroux S, Granger DN. Modulation of P-selectin expression in the post-ischemic intestinal microvasculature. *Am J Physiol* 1997; 273: G1326–G1332.
268. Woo KS, Robinson JT, Chook P, Adams MR, Yip G, Mai ZJ et al. Differences in the effect of cigarette smoking on endothelial function in Chinese and white adults. *Ann Intern Med* 1997 S;127(5):372-375.
269. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Libby Jr and P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 197–204.
270. Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, Donald AE, Henry RM, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* 1997;96(10):3378-3383.
271. Salas A, Panes J, Elizalde JI, Casadevall M, Anderson DC, Granger DN et al. Mechanisms responsible for enhanced inflammatory response to ischemia-reperfusion in diabetes. *Am J Physiol* 1998; 275:H1773–H1781.
272. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87(5):1468-1474.
273. Suzuki H, Schmid-Schonbein GW, Suematsu M, DeLano FA, Forrest MJ, Miyasaka M et al. Impaired leukocyte-endothelial cell interaction in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1994; 24: 719–727.

274. Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, Johnson A, Cronin J, Baron AD. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation* 1997; 96: 3287–3293.
275. Salas A, Panes J, Elizalde JI, Granger DN, Pique JM. Reperfusion-induced oxidative stress in diabetes: cellular and enzymatic sources. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 59–66.
276. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med* 1999; 107: 85–97.
277. Barton M, Cosentino F, Brandes RP, Moreau P, Shaw S, Lüscher TF. Anatomic heterogeneity of vascular aging: role of nitric oxide and endothelin. *Hypertension* 1997; 30(4):817-824.
278. Britten M, Schächinger V. The role of endothelial function for ischemic manifestations of coronary atherosclerosis. *Herz* 1998; 23(2):97-105.
279. Hartge MM, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(2):84-88.
280. Pardi R, Inveradi L, Bender JR. Regulatory mechanism in leucocyte adhesion: flexible receptors for sophisticated travellers. *Immunol Today* 1992; 13:224–230.
281. Roth GJ. Platelets and blood vessels: the adhesion event. *Immunol Today* 1992; 13:100–105 .
282. Χαραλαμπόπουλος Κ. Πρωτεΐνες της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας με αντιπροσκολητική δράση. *Ιατρική* 1998; 74:151– 154.
283. Golias Ch, Charalabopoulos A, Peschos D, Charalabopoulos K. Adhesion molecules in cancer invasion and metastasis. *Hippokratia* 2005; 9 (3): 106-114.
284. Springer TA. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte migration. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 827-872.
285. Moscona A. Blastokinesis and embryonic development in a phasmid. *Experientia* 1950 15;6(11):425-6.
286. Bécam I, Huynh JR. Genetic control of intercellular adhesion or how cadherins shape the fruitfly *Drosophila melanogaster*. *Med Sci (Paris)* 2007 ;23(3):285-290.

287. Golias Ch, Tsoutsis E, Matziridis A, Makridis P, Batistatou A, Charalabopoulos K. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules in the inflammation process. Application of their soluble forms in inflammatory heart diseases. *In Vivo* 2007; 21(5):757-769.
288. Carreno MP, Rousseau Y, Haeffner-Cavaillon N. Cell adhesion molecules and the immune system. *Allerg Immunol (Paris)* 1995; 27(4):106-10.
289. Hillis GS, MacLeod AM. Integrins and disease. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91(6):639-50
290. Mareckova Z, Heller S, Horky K. Cell adhesion molecules and their role in pathophysiologic processes. *Vnitr Lek* 1999; 45(1):46-50.
291. Rojas AI, Ahmed AR. Adhesion receptors in health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999; 10(3):337-58.
292. Jaitovich A, Etcheverry GJ. Adhesion molecules. Their role in cardiovascular physiopathology. *Medicina (B Aires)* 2004; 64(5):455-462.
293. Charalabopoulos K, Binolis J, Karkabounas S. Adhesion molecules in carcinogenesis. *Exp Oncol* 2002; 24:249-257.
294. Batistatou A, Makrydimas G, Zagoriannakou N, Zagoriannakou P, Nakanishi Y, Agnantis N et al. Expression of dysadherin and E-cadherin in trophoblastic tissue in normal and abnormal pregnancies. *Placenta* 2006; (1-3).
295. Kriegelstein CF, Granger DN. Adhesion molecules and their role in vascular disease. *Amer J Hypertens*, 2001; 14(6 Pt 2):44S-54S.
296. Takahashi K, Noto K, Okumura K and Kira S. Structures and functions of adhesion molecules--involvement of adhesion molecules in the pathogenesis. *Nippon Rinsho* 1992; 50(11):2816-2823.
297. Pafilis J, Batistatou A, Iliopoulou A, Tsanou E, Bakogiannis A, Dassopoulos D et al. Expression of adhesion molecules during the normal pregnancy. *Cell Tissue Res* 2007; 329(1):1-11.
298. Batistatou A, Charalabopoulos A, Scopa C, Nakanishi Y, Kappas A, Hirohashi S et al. Expression patterns of dysadherin and E-cadherin in lymph node metastases of colorectal carcinoma. *Virchows Archiv* 2006; 448(6):763-767.

299. Kyzas P, Batistatou A, Stefanou D, Nakanishi Y, Agnantis NJ, Hirohashi S et al. Dysadherin expression in head and neck squamous cell carcinoma: association with lymphangiogenesis and prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:185-193.
300. Horvathova M, Ferencik M. The role of adhesion molecules in the immune system. *Bratisl Lek Listy* 2000; 101(3):138-145.
301. Jang Y, Lincoff AM, Plow EF, Topol EJ. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(7):1591-1601.
302. Hope SA, Meredith IT. Cellular adhesion molecules and cardiovascular disease. Part I. Their expression and role in atherogenesis. *Intern Med J* 2003; 33(8):380-386.
303. Georgolios A, Batistatou A, Charalabopoulos K. Integrins in head and neck squamous cell carcinoma. A review article of the current literature. *Cell Adhesion Commun* 2005; 12-18.
304. Georgolios A, Batistatou A, Charalabopoulos A, Manolopoulos L, Charalabopoulos K. The role of CD44 adhesion molecule in oral cavity cancer. *Exp Oncol* 2006; 28(2): 94-98.
305. Gonzalez-Amaro R, Diaz-Gonzalez F, Sanchez-Madrid F. Adhesion molecules in inflammatory diseases. *Drugs* 1998; 56(6):977-988.
306. Belohlavkova S, Simak J. Adhesion receptors of the vascular endothelium and their role in acute inflammation. *Cesk Fysiol* 1999; 48(2):51-61.
307. Yong K, Khwaja A. Leucocyte cellular adhesion molecules. *Blood Rev* 1990; 4(4):211-225.
308. Spertini O. Regulation of leukocyte migration by adhesion molecules. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126(45):1926-1934.
309. Granger DK, Kubes P. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *J Leukoc Biol* 1994; 55: 662-675.
310. Lawrence MB, Springer TA. Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell* 1991; 65:859-873.

311. Lefer AM. Significance of lipid mediators in shock states. *Circ Shock* 1989; 27: 3–12.
312. Eriksson EE, Wer Jr Guo, Thoren P, Lindbom L. Direct observations in vivo on the role of endothelial selectins and alpha(4) integrin in cytokine-induced leukocyte-endothelium interactions in the mouse aorta. *Circ Res* 2000; 86: 526–533.
313. Tailor A, Granger DN. Role of adhesion molecules in vascular regulation and damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2(1):78-83.
314. Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectins. *J Clin Invest* 1993; 91: 379–387.
315. Rosen ND, Bertozzi CR. The selectins and their ligands. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 6:663-673.
316. Tedder T F, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB* 1995; 9:866-873.
317. Von Adrian UH, Berger EM, Ramezani L, Chambers JD, Ochs HD, Harlan JM et al. In vivo behavior of neutrophils from two patients with distinct inherited LAD syndromes. *J Clin Invest* 1993; 91:2893-2897.
318. Gearing AJ, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993; 14: 506–512.
319. McEver RP. GMP-140: a receptor for neutrophils and monocytes on activated platelets and endothelium. *J Cell Biochem* 1991; 45:156–161.
320. Bevilacqua MP, Pober JS, Mendrick DL, Cotran RS, Gimbrone MJ. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9238–9242.
321. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB* 1995; 15:551-556.
322. Gearing AJH, Hemingway I, Pigott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM -1, and VCAM-1: pathological significance. *Annals N Y Acad Sci* 1992; 667:324-331.
323. Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunology Today* 1993; 14: 506-512.

324. Fries JW, Williams AJ, Atkins RC, Newman W, Lipscomb MF, Collins T. Expression of VCAM-1 and E-selectin in an in vivo model of endothelial activation. *Am J Pathol* 1993; 143: 725–737.
325. Foxall C, Watson SR, Dowbenko D, Fennie C, Lasky LA, Kiso M et al. The three members of the selectin receptor family recognize a common carbohydrate epitope, the sialyl Lewis(x) oligosaccharide. *J Cell Biol* 1992; 117: 895–902.
326. Patel KD, Moore KL, Nollert MU, McEver RP. Neutrophils use both shared and distinct mechanisms to adhere to selectins under static and flow conditions. *J Clin Invest* 1995; 96: 1887–1896.
327. Holness C and Simmons D.L. Structural motifs for recognition and adhesion in members of the Immunoglobulin superfamily. *J Cell Sci* 1994; 107: 2065-2070.
328. Klein RM, Breuer R, Mundhenke M, Schwartzkopff B, Strauer BE. Circulating adhesion molecules (cICAM-1, lVCAM-1) in patients with suspected inflammatory heart muscle disease. *Z Kardiol* 1998; 87(2):84-93.
329. Zimmermann GA, Prescott SM, McIntyre TM. Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Immunol Today* 1992; 13(3):93-100.
330. Shimizu Y. Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol Today* 1992; 13:106-112.
331. Dustin ML, Rothlein R, Bhan AF, Dinarello CA, Springer TA. A natural adherence molecule (ICAM-1): induction by IL-1 and IFN-, tissue distribution, biochemistry, and function. *J Immunol* 1986; 137: 245–254.
332. Panés J, Perry MA, Anderson DC, Manning A, Leone B, Cepinskas G et al. Regional differences in constitutive and induced ICAM-1 expression in vivo. *Am J Physiol* 1995; 269: H1955–H1964.
333. Henninger DD, Panés J, Eppihimer M, Russell J, Gerritsen M, Anderson DC et al. Cytokine-induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in different organs of the mouse. *J Immunol* 1997; 158: 1825–1832.

334. Georgolios A, Batistatou N, Bonitsis N, Stagikas D, Manolopoulos L, Charalabopoulos K. The role of intercellular adhesion molecule-1 in head and neck cancer. *Exp Oncol* 2006; 28(4): 270-274.
335. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(21): 9991–9995.
336. Chyczewski L, Debek W. Endothelial cell activation in shock. *Rocz Akad Med Bialymst* 1995; 40(1):1-12.
337. Nakae H, Endo S, Inada K, Takakuwa T, Kasai T. Changes in adhesion molecule levels in sepsis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996; 91(3):329-338.
338. Hess DC, Bhutwala T, Sheppard JC, Zhao W, Smith J. ICAM-1 expression on human brain microvascular endothelial cells. *Neurosci Lett* 1994; 168(1-2):201-204.
339. De Fougerolles A.R, Stacker S.A, Schwarting R and Springer T.A. Characterization of ICAM-2 and evidence for a third counter-receptor for LFA-1. *J Exp Med* 1991; 174: 253–267.
340. Nortamo P, Renkonen R, Li R, Timonen T, Pieta J, Patarroyo M et al. The expression of human intercellular adhesion molecule 2 is refractory to inflammatory cytokines. *Eur J Immunol* 1991; 21: 2629–2632.
341. Cartwright JE, Whitley GS, Johnstone A. The expression and release of adhesion molecules by human endothelial cell lines and their consequent binding of lymphocytes. *Exp Cell Res* 1995; 217:329-335.
342. Cunningham AC, Kirby JA. Regulation and function of adhesion molecules expression by human alveolar epithelial cells. *Immunology* 1995; 86:279-286.
343. Holness C, Bates PA, Little AJ, Buckley CD, McDowall A, Bossy D et al. Analysis of the binding site on ICAM-3 for the leukocyte integrin LFA-1. *J Biol Chem* 1995; 220: 877-884.

344. Acevedo A, del Pozo MA, Arroyo AG, Sanchez-Mateos P, Gonzalez-Amaro R, Sanchez-Madrid F. Distribution of ICAM-3-bearing cells in normal human tissues. Expression of a novel counter-receptor for LFA-1 in epidermal Langerhans cells. *Am J Pathol* 1993; 143(3):774-783.
345. Campanero MR, del Pozo MA, Arroyo AG, Sanchez-Mateos P, Hernandez-Caselles T, Craig A et al. ICAM-3 interacts with LFA-1 and regulates the LFA-1/ICAM-1 cell adhesion pathway. *J Cell Biol* 1993; 123(4):1007-1016.
346. Doussis-Anagnostopoulou I, Kaklamanis L, Cordell J, Jones M, Turley H, Pulford K et al. ICAM-3 expression on endothelium in lymphoid malignancy. *Am J Pathol* 1993; 143(4):1040-1043.
347. Albelda SM, Muller WA, Buck CA, Newman PJ. Molecular and cellular properties of PECAM-1 (endoCAM/CD31): a novel vascular cell-cell adhesion molecule. *J Cell Biol* 1991; 114: 1059–1068.
348. Muller WA, Weigl SA, Deng X, Phillips DM. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J Exp Med* 1993; 178(2):449-460.
349. Vaporciyan A. Involvement of PECAM-1 in neutrophil recruitment in vivo. *Science* 1993; 262:1580-1582.
350. De Lisser HM, Newman PJ, Albelda SM. Molecular and functional aspects of PECAM-1/CD31. *Immunol Today* 1994; 15:490–495.
351. Streete PR, Berg EL, Rouse BTN, Bargatze RF, Butcher EC. A tissue-specific endothelial cell molecule involved in leukocyte homing. *Nature* 1988; 331: 41–46.
352. Briskin MJ, McEvoy LM, Butcher EC. MadCAM-1 has homology to immunoglobulin and mucin-like adhesion receptors and to IgA. *Nature* 1993; 363:461-464.
353. Stauder R, Gunthert U. CD 44 isoforms. Impact on lymphocyte activation and differentiation. *The Immunologist* 1995; 3:78-83.
354. Fox SB, Fawcett J, Jackson DG, Collins I, Gatter KC, Harris AL et al. Normal human tissues, in addition to some tumors, express multiple different CD44 isoforms. *Cancer Res* 1994; 54: 4539-4546.

355. Guntert U, Stauder R, Mayer B, Terpe HJ, Finke L, Friedrichs K. Are CD44 variant isoforms involved in human tumor progression? *Cancer Surveys* 1995 ; 24:19-42.
356. Ruiz P, Schwarzler C, Gunthert U. CD 44 isoforms during differentiation and development. *BioEssays* 1995; 17:17-24.
357. Naot D, Sionov RV, Ish-Shalom D. CD44: structure, function, and association with the malignant process. *Adv Cancer Res* 1997; 71:241.
358. Camp RL, Scheynius A, Johansson C, Pure E. CD44 is necessary for optimal contact allergic responses but is not required for normal leukocyte extravasation. *J Exp Med* 1993; 178:497.
359. Mikecz K, Brennan FR, Kim JH, Glant T. T Anti-CD44 treatment abrogates tissue oedema and leukocyte infiltration in murine arthritis. *Nat Med* 1995; 1:558.
360. DeGrendele HC, Estess P, Siegelman MH. Requirement for CD44 in activated T cell extravasation into an inflammatory site. *Science* 1997; 278:672.
361. Stoop R, Kotani H, McNeish JD, Otterness G, Mikecz K. Increased resistance to collagen-induced arthritis in CD44-deficient DBA/1 mice. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2922.
362. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-Endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84:2068.
363. Khan AI, Landis RC, Malhotra R. L-selectin ligands in lymphoid tissues and models of inflammation. *Inflammation* 2003; 27:265.
364. Ebnet K, Vestweber D. Molecular mechanisms that control leukocyte extravasation: the selectins and the chemokines. *Histochem Cell Biol* 1999; 112:1.
365. Siegelman MH, DeGrendele HC, Estess P. Activation and interaction of CD44 and hyaluronan in immunological systems. *J Leukocyte Biol* 1999; 66:315.
366. Sconocchia G, Titus JA, Segal DM. CD44 is a cytotoxic triggering molecule in human peripheral blood NK cells. *J Immunol* 1994; 153:5473.

367. Pericle F, Sconocchia G, Titus JA, Segal DM. CD44 is a cytotoxic triggering molecule on human polymorphonuclear cells. *J Immunol* 1996; 157:4657.
368. Si-Tahar M, Sitaraman S, Shibahara T, Madara JL. Negative regulation of epithelium-neutrophil interactions via activation of CD44. *Am. J. Physiol. Cell Physiol* 2001; 280:C423.
369. Reinhardt PH, Kubes P. Differential leukocyte recruitment from whole blood via endothelial adhesion molecules under shear conditions. *Blood* 1998; 92:4691.
370. Teder P, Vandivier RW, Jiang D, Liang J, Cohn L, Pure E et al. Resolution of lung inflammation by CD44. *Science* 2002; 296:155.
371. Khan AI, Kerfoot SM, Heit B, Liu L, Andonegui G, Ruffell B et al. Role of CD44 and Hyaluronan in Neutrophil Recruitment. *The Journal of Immunology* 2004; 173: 7594-7601.
372. Fujisaki T, Tanaka Y, Fujii K, Mine S, Saito K, Yamada S et al. CD44 stimulation induces integrin-mediated adhesion of colon cancer cell lines to endothelial cells by up-regulation of integrins and c-Met and activation of integrins. *Cancer Res* 1999; 59:4427.
373. Kubes P, Niu XF, Smith CW, Kehrli ME Jr, Reinhardt PH, Woodman RC. A novel β 1-dependent adhesion pathway on neutrophils: a mechanism invoked by dihydrocytochalasin B or endothelial transmigration. *FASEB J* 1995; 9:1103.
374. Steeber DA, Venturi GM, Tedder TF. A new twist to the leukocyte adhesion cascade: intimate cooperation is key. *Trends Immunol* 2005; 26(1):9-12.
375. Nandi A, Estess P, Siegelman M. Bimolecular complex between rolling and firm adhesion receptors required for cell arrest; CD44 association with VLA-4 in T cell extravasation. *Immunity* 2004; 20(4):455-65.
376. Gearing AJH, Hemingway I, Pigott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathologic significance. *Ann NY Acad Sci* 1992; 667:324 - 331.

377. Leewenberg JFM, Smeets EF, Neefjes J, Shaffer MA, Cinek T, Jeunhomme TM et al. E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *J Immunol* 1992; 77:543- 549.
378. Newman W, Beall LD, Carson CW, Hunder GG, Graben N, Randhawa ZI et al. Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock. *J Immunol* 1993; 150:644- 654.
379. Pigott R, Dillon LP, Hemingway IH, Gearing AJH. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine-activated endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187:584-589.
380. Gearing AJ, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993; 14:506 -512.
381. Chiou-Yueh Yeh, Jen-Yang Chen, Jean-San Chia. Glucosyltransferases of Viridans Group Streptococci Modulate Interleukin-6 and Adhesion Molecule Expression in Endothelial Cells and Augment Monocytic Cell Adherence . *Infect Immun* 2006; 74(2): 1273–1283.
382. Bayer AS, Scheld W M. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin M, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principals and practices of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone 2000; 857–902.
383. Cowley HC, Heney D, Gearing AJH, Hemingway I, Webster NR. Increased circulating adhesion molecule concentrations in patients with systemic inflammatory response syndrome: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 1994; 22:651-657.
384. Sessler CN, Windsor AC, Schwartz M. Circulating ICAM-1 is increased in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1420-1427.
385. Veltrop MH, Thompson J, Beekhuizen H. Monocytes augment bacterial species- and strain-dependent induction of tissue factor activity in bacterium-infected human vascular endothelial cells. *Infect Immun* 2001; 69 (5):2797-2807.

386. Norris P, Poston RN, Thomas DS, Thornhill M, Hawk J, Haskard DO. The expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in experimental cutaneous inflammation: a comparison of ultraviolet B erythema and delayed hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 1991; 96:763-770.
387. Söderquist B, Sundqvist KJ, Vikerfors T. Adhesion molecules (E-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)) in sera from patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia with or without endocarditis. *Clin Exp Immunol* 1999; 118 (3):408-411.
388. Muller AM, Cronen C, Kupferwasser LI, Oelert H, Muller KM, Kirkpatrick CJ. Expression of endothelial cell adhesion molecules on heart valves: up-regulation in degeneration as well as acute endocarditis. *J Pathol* 2000; 191 (1):54-60.
389. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-2101.
390. Korkmaz S, Ileri M, Hisar I, Yetkin E, Kosar F. Increased levels of soluble adhesion molecules, E-selectin and P-selectin, in patients with infective endocarditis and embolic events. *Eur Heart J* 2001; 22(10):811-812.
391. Woodruff JF. Viral myocarditis: A review. *Am J Pathol* 1980; 101:425.
392. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001; 104:1076.
393. Liu PP, Opavsky MA. Viral myocarditis: Receptors that bridge the cardiovascular with the immune system? *Circ Res* 2000; 86:850.
394. Lange LG, Schreiner GF. Immune mechanisms of cardiac disease. *N Engl J Med* 1994; 112:1076.
395. Seko Y, Yamazaki T, Shinkai Y, Yagita H, Okumura K, Naito S et al. Cellular and molecular bases for the immunopathology of the myocardial cell damage involved in acute viral myocarditis with special reference to dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1992; 56(10):1062-1072.

396. Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP, Kühl U. Expression of Cell Adhesion Molecules in Dilated Cardiomyopathy Circulation 1999; 99:2124-2131.
397. Sprent J, Thounthong DF, Sun S. Factors controlling the turnover of T memory cells. Immunol Rev 1997; 156:79-85.
398. Klein RM, Breuer R, Mundhenke M, Schwartzkopff B, Strauer BE. Circulating adhesion molecules (cICAM-1, IcVCAM-1) in patients with suspected inflammatory heart muscle disease. Z Kardiol 1998; 87(2):84-93.
399. Hokibara S, Takamoto M, Isobe M, Sugane K. Effects of monoclonal antibodies to adhesion molecules on eosinophilic myocarditis in *Toxocara canis*-infected CBA/J mice. Clin Exp Immunol 1998; 114(2):236-244.
400. Pummerer CL, Grassl G, Sailer M, Bachmaier KW, Penninger JM, Neu N. Cardiac myosin-induced myocarditis: target recognition by autoreactive T cells requires prior activation of cardiac interstitial cells. Lab Invest 1996; 74: 845-852.
401. Wang Y, Afanasyeva M, Hill SL, Rose NR. Characterization of murine autoimmune myocarditis induced by self and foreign cardiac myosin. Autoimmunity 1999; 31: 151-162.
402. Camacho SA, Heath WR, Carbone FR, Sarvetnick N, LeBon A, Karlsson L et al. A key role for ICAM-1 in generating effector cells mediating inflammatory responses. Nat Immunol 2001; 2: 523-529.
403. Dos Santos PVA, Roffê E, Santiago HC, Torres RA, Marino APMP, Paiva CN et al. Prevalence of CD8 T-cells in *Trypanosoma cruzi*-elicited myocarditis is associated with acquisition of CD62LLowLFA-1HighVLA-4High activation phenotype and expression of IFN-g-inducible adhesion and chemoattractant molecules. Microbes Infect 2001; 3: 971-984.
404. Seko Y, Yagita H, Okumura K, Yazaki Y. Expression of vascular cell adhesion molecule-1 in murine hearts with acute myocarditis caused by coxsackievirus B3. J Pathol 1996; 180: 450-454.
405. Benvenuti LA, Higuchi ML, Reis MM. Upregulation of adhesion molecules and class I HLA in the myocardium of chronic chagasic

- cardiomyopathy and heart allograft rejection, but not in dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9: 111-111.
406. Wozniewicz B, Czarnowska E, Kubicka K, Ziółkowska L, Cielecka-Kuszyk J, Zaleska T. Coexistence of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and chronic myocarditis in children. *Ann Diagn Paediatr Pathol* 1998; 2 :13–17
407. Chamoun F, Burne M, O'Donnell M, Rabb H. Pathophysiologic role of selectins and their ligands in ischemia reperfusion injury. *Front Biosci* 2000;5:E103-109
408. Kollum M, Hoefler I, Schreiber R, Bode C, Hehrlein C. Systemic application of anti-ICAM-1 monoclonal antibodies to prevent restenosis in rabbits: an anti-inflammatory strategy. *Coron Artery Dis* 2007; 18:117-123

VI. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ
CAR	Coxsackie Adenovirus Receptor
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule - 1
ICAM-2	Intercellular Adhesion Molecule – 2
ICAM-3	Intercellular Adhesion Molecule – 3
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
PECAM	Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule
MadCAM	Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule
MHC	Major Histocompatibility Complex
TNF	Tumor Necrosis Factor
DAF	Degenerative Adhesive Factor
APC	Antigen Presenting Cell
IL-6	Intereukin – 6
NK	Natural Killer
NVE	Natural Valve Endocarditis
EF	Ejection Fraction
CAMs	Cell Adhesion Molecules
PCR	Polymerase Chain Reaction
VLA-4	Very Late Antigen - 4
PSGL-1	P-Selectin Glycoprotein Ligant
ELAM-1	Endothelial cell Leucocyte Adhesion Molecule – 1
LECAM-1	Lectin Adhesion Molecule – 1
LAM-1	Leukocyte Adhesion Molecule - 1
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
LFA-1	Lymphocyte Function Associated antigen – 1
MAC-1	Monoclonal Antibody Conjugated
IFN- γ	Interferon – γ

HEV

High Endothelial Venules

SLE

Systematic Lupus Erythematosus

(Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος)

