

## Οι λοιμώξεις στην παιδική ηλικία ως προδιαθεσικοί παράγοντες χρόνιων νοσημάτων

Η διάκριση μεταξύ λοιμωδών και χρόνιων νοσημάτων δεν μπορεί να γίνει πάντα με σαφήνεια και η σύγχυση των ορίων επιτάθηκε όταν συνειδητοποιήθηκε ότι ορισμένα οξεία λοιμώδη νοσήματα δεν μεταπίπτουν απλώς σε χρόνια, αλλά αυξάνουν τον κίνδυνο νοσολογικών καταστάσεων με τελειώς διαφορετική παθολογοανατομική και κλινική υπόσταση. Η προϊστορία στον τομέα αυτό βρίσκεται στο ρευματικό πυρετό και τις βαλβιδοπάθειες ή την οξεία εγκεφαλίτιδα και τη νόσο του Parkinson, αλλά την τελευταία εικοσαετία μεγάλος αριθμός ερευνητών υποδεικνύει τη συσχέτιση διαφόρων λοιμώξεων στην παιδική ηλικία με χρόνια νοσήματα στη μετέπειτα ενήλικη ζωή. Στο άρθρο αυτό γίνεται μια αναδρομή σε χρόνιες νοσολογικές καταστάσεις που απαρτίζουν το σύγχρονο νοσολογικό φάσμα, για τις οποίες υπάρχουν είτε επαρκής επιστημονική τεκμηρίωση είτε συγκλίνοντα ερευνητικά ευρήματα ότι σχετίζονται με προηγούμενα λοιμώδη σε πρωιμότερη φάση της ζωής. Η σχέση του ιού Epstein-Barr με τη λοιμώδη μονοκυρήνωση είναι τεκμηριωμένη, αλλά θεωρείται εξαιρετικά πιθανό ότι ο ιός αυτός, μετά από κλινική ή υποκλινική οξεία λοιμώδη, μπορεί να προκαλέσει ποικίλες νεοπλασίες, όπως ο καρκίνος του ρινοφάρυγγα, το λέμφωμα του Burkitt ή η νόσος Hodgkin. Ο ρόλος του *Helicobacter pylori* στην αιτιολογία του δωδεκαδακτυλικού έλκους θεωρείται δεδομένος, αλλά μεγάλη μερίδα επιστημόνων θεωρεί ότι η λοιμώδη σε παιδική ηλικία από το βακτηρίδιο αυτό αυξάνει κατά πέντε τουλάχιστον φορές την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του στομάχου. Εκτός από τις κακοήθεις νεοπλασίες, υπάρχουν σήμερα ενεργείς θεωρίες, που συνδέουν ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις της παιδικής ηλικίας με νευρολογικά νοσήματα και ακόμη με την αθηροσκλήρωση. Ειδικότερα, έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί κατά κύριο λόγο τα *Chlamydia pneumoniae* και λιγότερο το *Helicobacter pylori*, ο κυτταρομεγαλοϊός και άλλοι ερπητοϊοί. Στους τομείς αυτούς, όμως, τα δεδομένα είναι σύνθετα και η ερευνητική προσέγγιση εξαιρετικά δυσχερής. Τέλος, για ορισμένα νοσήματα, όπως το βρογχικό άσθμα και η παιδική θευχαιμία, οι σύγχρονες ερευνητικές προσεγγίσεις επικεντρώνονται στην όψιμη εγκατάσταση της συληλογικής ανοσίας. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η πρώιμη έκθεση σε λοιμώδεις παράγοντες ενδέχεται να διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο. Η ειδική επιδημιολογική έρευνα έχει αναπτυχθεί περισσότερο αναφορικά με την παιδική θευχαιμία και στον τομέα αυτό σημαντική υπήρξε και η ελληνική συμβολή.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είθισται να γίνεται αντιδιαστολή μεταξύ των λοιμωδών και των χρόνιων νοσημάτων, αν και πάντα αναγνωρίζεται ότι ορισμένα λοιμώδη νοσήματα, όπως η σύφιλη, η φυματίωση, οι ηπατίτιδες Β και C ή το AIDS, μπορούν να εξελιχθούν σε χρόνιες νοσολογικές καταστάσεις. Αρκετά από τα λοιμώδη αυτά νοσήματα τείνουν να περιοριστούν

τα τελευταία χρόνια, κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες, λόγω της βελτίωσης του βιοτικού επιπέδου, της χρήσης αποτελεσματικών αντιμικροβιακών παραγόντων και των εμβολιασμών, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στον αναπτυσσόμενο κυρίως κόσμο, όπου εξακολουθούν να προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η σύγχυση των ορίων μεταξύ οξέων λοιμωδών και χρόνιων νοσημάτων επιτάθηκε, όταν συνειδητοποιήθη-

Μ. Τσοηλιά,<sup>1</sup> Ε. Πετρίδου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Β' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

<sup>2</sup>Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Childhood infections as antecedents  
of chronic adult diseases

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Λοίμωξη  
Παιδί  
Προσδιοριστικός παράγοντας  
Χρόνιο νόσημα

Υποβλήθηκε 22.2.2002  
Εγκρίθηκε 7.11.2002

κε ότι ορισμένα οξέα λοιμώδη νοσήματα δεν μεταπίπτουν απλώς σε χρονιότητα, αλλά αυξάνουν τον κίνδυνο νοσολογικών καταστάσεων με τελείως διαφορετική παθολογοανατομική και κλινική υπόσταση. Πραγματικά, τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται μια διαχρονική αυξητική τάση της συχνότητας των χρόνιων νοσημάτων, τα οποία διαπιστώνεται ότι συσχετίζονται έμμεσα με κάποιο λοιμώδες αίτιο. Ειδικότερα, στις περιπτώσεις αυτές επισημαίνεται ότι μια οξεία ή χρονία λοίμωξη οδηγεί στην ανάπτυξη νόσου που ανήκει σε διαφορετική κατηγορία, όπως κακοήθεια, αλλεργία ή αθηρωμάτωση. Διάφορες λοιμώξεις, όπως από τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C, τον ιό Epstein-Barr (EBV), τον ιό του παπιλλώματος (HPV), τον ερπητοϊό 8 και το *Helicobacter pylori*, έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη κακοηθειών. Λοιμώξεις από ιογενείς κυρίως παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη ατοπίας και άσθματος, ενώ διάφοροι παθογόνοι μικροοργανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση αθηροσκλήρυνσης. Έχουν περιγραφεί και ταυτοποιήθηκαν νέα χρόνια νοσήματα, κυρίως νευροεκφυλιστικές παθήσεις, που προκαλούνται από prions. Ο αιτιολογικός ρόλος λοιμωδών παραγόντων στην ανάπτυξη του σακχαρώδους διαβήτη επίσης διερευνάται σήμερα. Ο αριθμός των χρόνιων νοσημάτων, που έμμεσα συσχετίζονται με λοιμώξεις, είναι πιθανόν ότι θα αυξηθεί στο εγγύς μέλλον.

Πρόσφατα, έχει επίσης υποστηριχθεί η άποψη ότι η πρόωπη έκθεση αμέσως μετά τη γέννηση σε κοινές λοιμώξεις συμβάλλει στην ωρίμανση του ανοσιακού συστήματος και παρέχει προστασία από την ανάπτυξη χρόνιων νοσημάτων στη μετέπειτα ζωή. Αντίθετα, η περιορισμένη έκθεση σε κοινές ιογενείς κυρίως λοιμώξεις φαίνεται ότι έχει ως συνέπεια τον ανεπαρκή προγραμματισμό του αναπτυσσόμενου ανοσιακού συστήματος. Στην τελευταία περίπτωση, το ανώριμο και μη καλά «εκπαιδευμένο» ανοσιακό σύστημα μπορεί να ανταποκριθεί με ακατάλληλο τρόπο όταν εκτεθεί σε κάποιο λοιμώδη παράγοντα σε μεταγενέστερο χρόνο, με αποτέλεσμα να πυροδοτήσει την ανάπτυξη ενός χρόνιου νοσήματος. Ειδικότερα, υπάρχει έντονος προβληματισμός σχετικά με τον προστατευτικό ρόλο των πρώιμων λοιμώξεων στην ανάπτυξη ατοπίας και άσθματος. Στο ίδιο πλαίσιο, η λευχαιμία της παιδικής ηλικίας και ίσως ένα ποσοστό της νόσου Hodgkin σε νέους ενήλικους θεωρείται πιθανό ότι οφείλονται σε διαταραχή της συλλογικής ανοσίας και εκδηλώνονται μετά από έκθεση σε κάποιον κοινό λοιμώδη παράγοντα.

Στην ανασκόπηση αυτή θα γίνει αναφορά σε ορισμένα από τα χρόνια νοσήματα, τα οποία πρόσφατα έχει διαπιστωθεί ότι σχετίζονται με λοιμώξεις της παιδικής κυρίως ηλικίας.

## 2. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Η οξεία λευχαιμία αποτελεί προοδευτική κλωνική διαταραχή, η οποία προκαλείται από μεταλλάξεις. Οι λευχαιμίες της παιδικής ηλικίας αποτελούν ετερογενή νοσολογική κατηγορία πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Οι διάφοροι υπότυποι είναι πιθανόν ότι προκαλούνται με διαφορετικούς μηχανισμούς και ενδεχομένως οι διάφοροι αιτιολογικοί παράγοντες προκαλούν διαταραχές σε μοριακό επίπεδο. Οι αιτιολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι σχετίζονται με την παραγωγή της αρχικής ή εναρκτηρίας μεταλλάξης, πιθανότατα είναι διαφορετικοί από αυτούς που προκαλούν ή ευνοούν τις επόμενες και ο χρόνος από την έκθεση σε γενεσιουργούς παράγοντες μέχρι τη δημιουργία διαδοχικών μεταλλαγών και την κλινική εκδήλωση νόσου μπορεί να είναι αρκετά μακρός.<sup>1</sup> Επομένως, προκειμένου να διερευνηθεί η αιτιολογία της νόσου, είναι αναγκαίο να εντοπιστούν τα πιθανά αίτια ή οι πολλαπλοί μηχανισμοί μέσω των οποίων συμβαίνουν οι μεταλλάξεις.

Παρά την εντατική έρευνα, πολύ λίγα είναι σήμερα γνωστά για την αιτιολογία της παιδικής λευχαιμίας. Ο ρόλος στη λευχαιμογένεση ορισμένων παραγόντων, όπως της ιονίζουσας ακτινοβολίας και κάποιων χημικών ουσιών (π.χ. των οργανικών διαλυτών), θεωρείται σήμερα τεκμηριωμένος.<sup>1</sup> Αντίθετα, η έκθεση σε φυσική επίγεια ή κοσμική ακτινοβολία και ηλεκτρομαγνητικά πεδία ή σε ουσίες που δρουν ως αναστολείς της τοποϊσομεράσης τύπου II, καθώς και ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων στην αιτιολογία της παιδικής λευχαιμίας, αποτελεί ακόμη αντικείμενο έρευνας.<sup>1-11</sup>

Η συσχέτιση της λευχαιμίας με λοίμωξη είχε γίνει από την εποχή κατά την οποία αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά κλινικά η νόσος. Η ιδέα αυτή εγκαταλείφθηκε μετά από αρκετά χρόνια, όταν αποδείχθηκε ότι η λευχαιμία δεν είναι μεταδοτική. Τα τελευταία χρόνια έχει αναζωπυρωθεί το ενδιαφέρον γύρω από τη σχέση λευχαιμίας και λοίμωξης, ιδιαίτερα μετά την ανακάλυψη ότι οι περισσότερες λευχαιμίες στα κατοικίδια ζώα προκαλούνται από ιούς. Παράλληλα, υπάρχουν σήμερα αρκετές ενδείξεις ότι ο ρετροϊός HTLV-1 σχετίζεται με την εκδήλωση λευχαιμίας από T-λεμφοκύτταρα σε ανθρώπους, ενώ η λοίμωξη από τον EBV με την ανάπτυξη λεμφώματος Burkitt και νόσου Hodgkin.<sup>1</sup>

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει προσπάθεια με αρκετές επιδημιολογικές μελέτες να εξεταστεί ο ρόλος των λοιμώξεων στην εκδήλωση της οξείας λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας και ιδιαίτερα του πιο συχνού υπότυπου, της κοινής οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ).<sup>1</sup>

Μέχρι σήμερα έχουν εξεταστεί διάφοροι δείκτες έκθεσης σε λοιμώξεις κατά την παιδική ηλικία και έχει μελετηθεί η σχέση τους με την εκδήλωση λευχαιμίας. Σύμφωνα με τη θεωρία του Greaves, το είδος και ο χρόνος της έκθεσης σε μη ειδικές λοιμώξεις έχει μεγάλη σημασία.<sup>12</sup> Η πρώιμη έκθεση του βρέφους σε λοιμογόνους παράγοντες παίζει ρόλο στην ανάπτυξη, τη διαμόρφωση και τον προγραμματισμό του ανοσιακού συστήματος. Στο νεογέννητο μεταδίδονται διάφορες λοιμώξεις από τη μητέρα κατά την περιγεννητική περίοδο ή τη βρεφική ζωή με το θηλασμό, καθώς και από τα αδέρφια και άλλα άτομα. Οι λοιμώξεις αυτές συμβαίνουν σε μια εποχή κατά την οποία υπάρχει ακόμα ανοσοπροστασία από τις μητρικές ανοσοσφαιρίνες ή από το θηλασμό και το μικροβιακό ή ιικό φορτίο, με το οποίο μολύνεται το βρέφος, είναι σχετικά περιορισμένο. Οι πρώιμες αυτές λοιμώξεις τροποποιούν και διαμορφώνουν το ανοσιακό σύστημα του νεογέννητου κατά τέτοιο τρόπο, ώστε οι απαντήσεις που παράγονται σε μελλοντικές λοιμώξεις, οι οποίες εκδηλώνονται πιο όψιμα στη ζωή του παιδιού, να είναι περισσότερο ισορροπημένες. Οι μεταβολές που έχουν παρατηρηθεί τα τελευταία χρόνια στον τρόπο ζωής των ανθρώπων στις αναπτυγμένες χώρες, ιδιαίτερα αυτές που σχετίζονται με την ανατροφή των παιδιών και τις πρακτικές του θηλασμού, επηρεάζουν αρνητικά την εξελικτική προσαρμογή του ανοσιακού συστήματος.<sup>1,13</sup> Οι μητέρες μπορεί να μην έχουν εκτεθεί οι ίδιες σε αρκετές λοιμώξεις και επομένως δεν διαθέτουν αντισώματα, τα οποία, όταν μεταβιβάζονται στο βρέφος, του παρέχουν προστασία ή τροποποιούν το ανοσιακό του σύστημα. Κατά δεύτερο λόγο, η έκθεση των παιδιών στις διάφορες λοιμώξεις έχει σήμερα ελαττωθεί σημαντικά λόγω της βελτίωσης των συνθηκών υγιεινής και των μεταβολών που έχουν σημειωθεί στους τρόπους κοινωνικής επαφής. Παράλληλα, έχει περιοριστεί η συχνότητα και η διάρκεια του θηλασμού. Ο περιορισμός της πρώιμης έκθεσης σε λοιμογόνους παράγοντες έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή τροποποίηση του ανοσιακού συστήματος, σύμφωνα με τα προηγούμενα. Έτσι, η λοίμωξη από κοινούς μικροοργανισμούς συμβαίνει σε μεταγενέστερο, βιολογικά μη σωστό χρόνο, κατά τον οποίο το ανοσιακό σύστημα έχει προγραμματιστεί με ακατάλληλο τρόπο.<sup>1,13</sup> Σε ορισμένα άτομα, τα οποία έχουν πιθανόν για άλλους λόγους καταστεί ευαίσθητα ή έχουν γενετική προδιάθεση, αυτός ο ακατάλληλος προγραμματισμός μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσει σε μια διαταραγμένη ανοσιακή απάντηση, που αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λευχαιμίας.

Δεν είναι γνωστό σήμερα το είδος της λοίμωξης ή των λοιμώξεων αυτών ούτε της φύσης της διαταραγμέ-

νης ανοσιακής απάντησης. Σύμφωνα με τη θεωρία του Greaves, η διαταραχή συνίσταται όχι σε ανεπαρκή, αλλά σε μια υπερβολική ή μη ισορροπημένη απάντηση, η οποία έχει ως συνέπεια την άσκηση έντονου stress πολλαπλασιασμού στα αρχέγονα Β-λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα τη μετατροπή φυσιολογικών κυττάρων σε λευχαιμικά μέσω της δημιουργίας μεταλλαγής ή μέσω της ενίσχυσης προϋπαρχόντων μεταλλαγμένων κλώνων.<sup>1,13</sup>

Η δεύτερη σημαντική θεωρία γύρω από τη σχέση μεταξύ λοιμώξεων και παιδικής λευχαιμίας είναι αυτή του Kinlen.<sup>14</sup> Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η λευχαιμία αναπτύσσεται ως ασυνήθης απάντηση στην έκθεση σε ιογενείς παράγοντες, οι οποίοι έχουν άμεση μετατροπική (transforming) δράση στα κύτταρα, ανάλογη με αυτή του ιού FeLV (Feline Leukemia Virus), που προκαλεί τη λευχαιμία των γαλών.

Στη διαμόρφωση των παραπάνω θεωριών έχουν συμβάλει τα ευρήματα πρόσφατων επιδημιολογικών μελετών, οι οποίες έχουν εξετάσει το ρόλο των λοιμώξεων της παιδικής ηλικίας στην ανάπτυξη λευχαιμίας.<sup>15</sup> Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές προέρχονται από την ομάδα του Kinlen, αλλά και από άλλους ερευνητές και έχουν εξετάσει τη συχνότητα της νόσου σε συνθήκες ανάμιξης διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων.<sup>16,17</sup> Η αύξηση της συχνότητας, που παρατηρήθηκε στις περιπτώσεις αυτές, ερμηνεύθηκε από τον ίδιο τον Kinlen ότι οφείλεται στην απορρύθμιση της συλλογικής ανοσίας λόγω της ανάμιξης των πληθυσμών. Η διαταραχή της αναλογίας των ατόμων που διαθέτουν ανοσία και αυτών που μπορούν να μεταδώσουν μια άγνωστη αλλά κοινή ιογενή λοίμωξη, θα μπορούσε να οδηγήσει στην εκδήλωση μικρο-επιδημιών στην κοινότητα. Σε ορισμένα άτομα μπορεί να προκληθεί τότε μια άτυπη ανοσιακή απάντηση και να εκδηλωθεί νόσος. Τα ευρήματα των παραπάνω ερευνών οδήγησαν κατά κύριο λόγο στη διαμόρφωση της θεωρίας του Kinlen, υποστηρίζουν όμως και τη θεωρία του Greaves.

Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει χωρο-χρονική συσχέτιση περιπτώσεων ΟΛΛ, ιδιαίτερα σε παιδιά κάτω των 5 ετών, εύρημα που επίσης υποστηρίζει τις παραπάνω θεωρίες για τον αιτιολογικό ρόλο κάποιου κοινού λοιμογόνου παράγοντα.<sup>18-21</sup> Η συχνότητα της ΟΛΛ έχει βρεθεί ότι είναι μεγαλύτερη σε περιοχές με υψηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο<sup>12</sup> και στα πρωτότοκα παιδιά,<sup>22</sup> τα οποία εκτίθενται σε ιογενείς παράγοντες σε μεγαλύτερη ηλικία σε σύγκριση με τα μικρότερα αδέρφια τους. Η συχνότητα της νόσου στα πρωτότοκα παιδιά δεν έχει βρεθεί αυξημένη σε όλες τις μελέτες.<sup>23</sup> Η βελτίωση των συνθηκών υγιεινής, όπως διαπιστώνεται από

την ελάττωση της επίπτωσης της ηπατίτιδας Α στον πληθυσμό, έχει επίσης συσχετιστεί με υψηλότερη συχνότητα παιδικής λευχαιμίας.<sup>24</sup> Αντίθετα, η εκδήλωση λοιμώξεων στη νεογνική ηλικία<sup>25</sup> και επεισοδίων οξείας μέσης ωτίτιδας στη βρεφική ηλικία έχει συσχετιστεί με ελάττωση του κινδύνου νόσησης από ΟΛΛ. Η παρακολούθηση παιδικού σταθμού έχει δείχθει σε μια μελέτη ότι έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του κινδύνου εκδήλωσης λευχαιμίας,<sup>26</sup> ενώ σε άλλη μελέτη ο κίνδυνος δεν βρέθηκε μειωμένος.<sup>27</sup> Η χορήγηση του συνεζευγμένου εμβολίου για τον *Haemophilus influenzae* τύπου b, αλλά όχι και άλλων εμβολίων, βρέθηκε σε μια μελέτη ότι προστατεύει από τη νόσο.<sup>28</sup>

Η διερεύνηση της σχέσης συγκεκριμένων λοιμογόνων παραγόντων με την ανάπτυξη λευχαιμίας θα αποτελέσει πεδίο εντατικής έρευνας στο μέλλον. Μικροοργανισμοί για τους οποίους έχει αναφερθεί ότι πιθανόν να υπάρχει κάποια σχέση με την ανάπτυξη λευχαιμίας είναι ο ιός JC, το *Mycoplasma pneumoniae* και ο ιός της γρίπης.<sup>29</sup> Δεν έχουν όμως μέχρι σήμερα συγκεντρωθεί ούτε καν ενδείξεις για τη συσχέτιση με κάποιο συγκεκριμένο παράγοντα.

Σε πρόσφατη εργασία, που διεξήχθη στη χώρα μας, έγινε σύγκριση των αντισωματικών τίτλων ανάμεσα σε παιδιά που ανέπτυξαν λευχαιμία και σε υγιή παιδιά για μια σειρά από συνήθεις λοιμογόνους παράγοντες της παιδικής ηλικίας. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα παιδιά με λευχαιμία παρουσίαζαν, στο σύνολό τους, σε μικρότερο ποσοστό αντισώματα κατά των κοινών λοιμογόνων παραγόντων που ελέγχθηκαν, δεδομένο που υποστηρίζει τη μη ειδική λοιμώδη αιτιολογία της παιδικής λευχαιμίας.<sup>30</sup>

Τα αποτελέσματα των περισσότερων επιδημιολογικών μελετών που αναφέρθηκαν είναι συμβατά και σε μεγάλο βαθμό υποστηρίζουν τη συσχέτιση της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας με λοιμογόνους παράγοντες. Μέχρι σήμερα όμως δεν έχει αποδειχθεί η ύπαρξη σχέσης αιτίου και αποτελέσματος και τα ευρήματα αυτά μπορούν να δεχθούν και άλλες ερμηνείες.

### 3. ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ EPSTEIN-BARR (EBV) ΚΑΙ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

#### 3.1. Λοίμωξη από τον EBV και κακοήθειες

Η ογκογόνος δράση του EBV είναι γνωστή εδώ και αρκετά χρόνια και η λοίμωξη από τον ιό αυτόν έχει συσχετιστεί με διάφορες κακοήθειες. Ο EBV έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί το κύριο αίτιο του καρκίνου του

ρινοφάρυγγα και του λεμφώματος Burkitt στην Αφρική.<sup>31</sup> Λεμφοπολλαπλασιαστικές διαταραχές εκδηλώνονται μετά από λοίμωξη με τον EBV σε ασθενείς που πάσχουν από το φυλοσύνδετο λεμφοπολλαπλασιαστικό σύνδρομο. Ο ιός προκαλεί επίσης λεμφοπολλαπλασιαστικές διαταραχές, όπως είναι τα λεμφώματα Β-λεμφοκυττάρων, σε ανοσοκατασταλμένα άτομα.<sup>31</sup> Τις διαταραχές αυτές εμφανίζουν συχνότερα μεταμοσχευμένοι ασθενείς, καθώς και όσοι πάσχουν από το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας. Στους τελευταίους, ο EBV αποτελεί το κύριο αίτιο του πρωτοπαθούς λεμφώματος του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενώ μπορεί ακόμη να προκαλέσει την ανάπτυξη λεμφώματος μη-Hodgkin ή και Hodgkin. Η λοίμωξη από τον ιό έχει συσχετιστεί στους ασθενείς αυτούς και με την ανάπτυξη λεμφωμάτων στις κοιλότητες του σώματος, όπως στην περιτοναϊκή, στην υπεζωκοτική και στην περικαρδιακή. Σε παιδιά με σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, η λοίμωξη έχει ενοχοποιηθεί και για την ανάπτυξη λειομυοσαρκωμάτων.

Τα τελευταία 15 περίπου χρόνια, από επιδημιολογικές αλλά και μοριακές μελέτες, έχουν συσσωρευθεί ενδείξεις για τον αιτιολογικό ρόλο της λοίμωξης από τον EBV στην ανάπτυξη ενός σημαντικού ποσοστού των περιπτώσεων της νόσου Hodgkin.

#### 3.2. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου Hodgkin

Η νόσος Hodgkin έχει διαπιστωθεί ότι εμφανίζει διφασική ηλικιακή κατανομή.<sup>32,33</sup> Στις αναπτυγμένες χώρες, η πρώτη αιχμή εκδηλώνεται σε νεαρούς ενήλικους και η δεύτερη στις μεγαλύτερες ηλικίες. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η πρώτη αιχμή εμφανίζεται στην παιδική ηλικία και η δεύτερη στις μεγαλύτερες ηλικίες. Ενδιάμεσοι τύποι έχουν επίσης παρατηρηθεί και η μετατόπιση από τον πρώτο προς τον ενδιάμεσο τύπο έχει συσχετιστεί με την οικονομική ανάπτυξη μιας περιοχής. Η νόσος Hodgkin με οζώδη σκλήρυνση είναι ο συχνότερος ιστολογικός τύπος στις αναπτυγμένες χώρες και ευθύνεται για την αιχμή που εμφανίζεται στους νέους ενήλικους. Αντίθετα, η νόσος Hodgkin μικτού κυτταρικού τύπου είναι συχνότερη στα παιδιά και τους μεγαλύτερους ενήλικους και εμφανίζεται συχνότερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ο κίνδυνος εκδήλωσης νόσου Hodgkin έχει δείχθει ότι είναι μεγαλύτερος, όσο υψηλότερο είναι το βιοτικό επίπεδο κατά την πρώιμη παιδική ηλικία.

Χαρακτηριστικά όπως η διαβίωση σε μονοκατοικία, το υψηλό επίπεδο μόρφωσης της μητέρας και η μικρή οικογένεια αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου σε νεαρούς ενήλικους. Έχει δοθεί

η ερμηνεία ότι όλοι αυτοί οι παράγοντες σχετίζονται με όψιμη έκθεση σε κάποιον κοινό λοιμογόνο παράγοντα, που έχει αιτιολογικό ρόλο στην πρόκληση της νόσου. Αντίθετα, η νόσος Hodgkin σε παιδιά και σε μεγάλης ηλικίας ενήλικους εκδηλώνεται συχνότερα σε άτομα χαμηλότερης κοινωνικοοικονομικής τάξης.<sup>32,33</sup> Έχει επίσηςδειχθεί ότι υπάρχει θετική σχέση μεταξύ υψηλής κοινωνικής τάξης και εμφάνισης του υπότυπου της οζώδους σκλήρυνσης, ενώ για τον υπότυπο με μικτή κυτταροβρίθεια η σχέση αυτή είναι αρνητική.

### 3.3. Ο αιτιολογικός ρόλος της λοίμωξης από τον EBV στη νόσο Hodgkin

Οι πρώτες ενδείξεις για τη συσχέτιση της λοίμωξης από EBV με τη νόσο Hodgkin προήλθαν από τη διαπίστωση ότι ασθενείς που είχαν ιστορικό λοιμώδους μονοκυττάρωσης εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου Hodgkin, ενώ άλλες μελέτες είχαν δείξει ότι οι πάσχοντες είχαν αυξημένο τίτλο αντισωμάτων κατά των αντιγόνων του EBV.<sup>34</sup> Οι αρχικές μελέτες δεν κατάφεραν να δείξουν την παρουσία του γονιδιώματος του EBV στα κύτταρα του όγκου, αλλά οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν δεν ήταν αρκετά ευαίσθητες. Στη συνέχεια, το 1985, διαπιστώθηκε με ανοσοϊστοχημική μέθοδο η παρουσία πυρηνικού αντιγόνου του ιού (Epstein-Barr nuclear antigen, EBNA) σε βλάβη ασθενούς με νόσο Hodgkin.<sup>35</sup> Με τη χρήση Southern blot διαπιστώθηκε η παρουσία του γονιδιώματος του EBV στη βλάβη ενός ασθενούς με χρόνια λοίμωξη από EBV και νόσο Hodgkin. Οι μελέτες που ακολούθησαν, ανέδειξαν την παρουσία του ιού στο 17–40% των περιπτώσεων νόσου Hodgkin.<sup>35,36</sup> Η κλωνικότητα (clonality) των γονιδιωμάτων του EBV στις βλάβες έδειξε ότι τα κύτταρα που έφεραν τον ιό είχαν προέλθει από τον πολλαπλασιασμό ενός και μόνο αρχικού μολυνθέντος κυττάρου. Η εντόπιση γονιδιωμάτων του EBV σε κύτταρα Hodgkin και Reed-Sternberg (HRS) έγινε με τη χρήση υβριδισμού του DNA *in situ*.<sup>37</sup> Διαπιστώθηκε ότι όλα τα κύτταρα HRS φέρουν τον ιό, ακόμα και αυτά που βρίσκονται σε πολλαπλές θέσεις ή όταν εκδηλώνεται υποτροπή. Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν την παρουσία μορίων EBNA –που είναι μη πολυαδενυλιωμένα μόρια RNA– στα κύτταρα HRS με υβριδισμό *in situ*, καθώς και πρωτεΐνης LMP1 του ιού με ανοσοϊστοχημεία.<sup>39,40</sup> Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι, εκτός από την πρωτεΐνη LMP1, στα κύτταρα HRS εκφράζονται το αντιγόνο EBNA1 και η πρωτεΐνη LMP2.<sup>41,42</sup> Η έκφραση της πρωτεΐνης LMP1, η οποία θεωρείται ότι έχει ογκογόνο δράση, από τα κύτταρα HRS ενισχύει την άποψη ότι ο ιός παίζει ρόλο στην παθογένεση της νόσου. Τα ευρή-

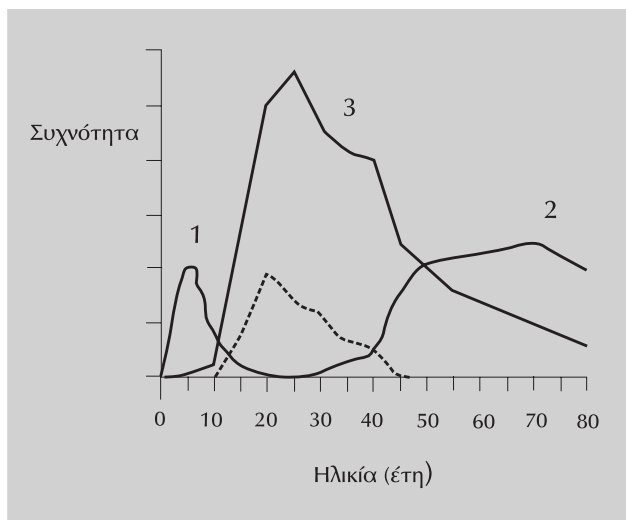
ματα αυτά θεωρήθηκαν αποδεικτικά για την παρουσία του EBV στα κακοήθη κύτταρα και για τον αιτιολογικό του ρόλο στη νόσο Hodgkin.

### 3.4. Ιστολογικός τύπος της νόσου Hodgkin και συσχέτιση με λοίμωξη από τον EBV

Έχει υπολογιστεί ότι ο EBV σχετίζεται με ποσοστό των περιπτώσεων νόσου Hodgkin, που κυμαίνεται μεταξύ 26% και 50% στη Β. Αμερική και τη Δυτική Ευρώπη και εξαρτάται από τον ιστολογικό υπότυπο, την ηλικία εκδήλωσης, το φύλο, τη γεωγραφική προέλευση και την εθνικότητα.<sup>32</sup> Στη Β. Αμερική και τη Δυτική Ευρώπη, ο υπότυπος με μικτή κυτταροβρίθεια έχει κύτταρα Reed Sternberg θετικά για EBV σε ποσοστό που συνήθως ξεπερνά το 50% (32–96%). Αντίθετα, το αντίστοιχο ποσοστό για τον υπότυπο με οζώδη σκλήρυνση κυμαίνεται μεταξύ 10% και 50%.<sup>32</sup> Ο ιστολογικός υπότυπος που χαρακτηρίζεται από επικράτηση λεμφοκυττάρων δεν σχετίζεται με τον EBV. Σε ορισμένες μελέτες έχει βρεθεί ότι κύτταρα Hodgkin και Reed-Sternberg θετικά για EBV βρίσκονται συχνότερα στις περιπτώσεις της νόσου όπου η διάγνωση γίνεται στην παιδική ηλικία ή σε μεγαλύτερους ενήλικους σε σύγκριση με τους νεότερους (15–35 ετών). Το χαμηλότερο ποσοστό διαπιστώνεται σε νέους ενήλικους με τον υπότυπο της οζώδους σκλήρυνσης. Με βάση τα ευρήματα αυτά, έχει διατυπωθεί από ορισμένους ερευνητές η υπόθεση ότι η νόσος Hodgkin μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις κλινικές οντότητες<sup>32</sup> (εικ. 1). Η πρώτη σχετίζεται με τον EBV, είναι συχνότερη σε παιδιά κάτω των 10 ετών, εμφανίζει τον ιστολογικό τύπο της μικτής κυτταροβρίθειας και είναι συχνότερη στα αγόρια και σε χώρες με χαμηλές κοινωνικοοικονομικές συνθήκες. Η δεύτερη επίσης σχετίζεται με τον EBV, επικρατεί σε μεγαλύτερης ηλικίας ενήλικους, είναι συνήθως μικτής κυτταροβρίθειας, είναι συχνότερη στους άρρενες και δεν εμφανίζει διαφορές στη γεωγραφική κατανομή. Ο τρίτος τύπος δεν σχετίζεται με τον EBV και είναι συχνότερος σε νέους ενήλικους ηλικίας 15–35 ετών, που κατά την παιδική τους ηλικία διαβιούσαν υπό συνθήκες υψηλού βιοτικού επιπέδου, και προσβάλλει εξίσου τα δύο φύλα. Η θεωρία αυτή, που περιγράφει την ύπαρξη τριών κλινικών οντοτήτων της νόσου, έχει αμφισβητηθεί από άλλες μελέτες.<sup>43</sup>

### 3.5. Ο ρόλος άλλων λοιμώξεων στη νόσο Hodgkin

Στις ΗΠΑ και την Ευρώπη, ένας μεγάλος αριθμός περιπτώσεων νόσου Hodgkin δεν σχετίζεται με λοίμωξη από τον EBV, ιδιαίτερα στην ομάδα των νέων ενήλικων, στους οποίους μόνο το 20% των περιπτώσεων νόσου



**Εικόνα 1.** Νόσος Hodgkin: Η θεωρία των τριών νόσων. Ο αριθμός των περιπτώσεων σε καθεμιά από τις κλινικές αυτές οντότητες διαφέρει στις διάφορες χώρες. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, το ποσοστό περιπτώσεων της ομάδας 1 είναι μεγαλύτερο και αυτό της ομάδας 3 μικρότερο. Πρόσφατα, ορισμένοι υποστηρίζουν ότι υπάρχει και τέταρτη κατηγορία (διακεκομμένη γραμμή), που ευθύνεται για μια μικρή αιχμή στους νέους ενηλίκους και πιθανόν σχετίζεται με όψιμη λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (δανεισμένο από τη βιβλιογραφική αναφορά 41).

Hodgkin εμφανίζει κύτταρα HRS θετικά για τον ιό. Ακόμη και σ' αυτές όμως τις περιπτώσεις, τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η όψιμη έκθεση σε κάποιον κοινό λοιμώδη παράγοντα πιθανότατα παίζει αιτιολογικό ρόλο στην εκδήλωση της νόσου, όπως συμβαίνει αντίστοιχα και με τη λευχαιμία. Είναι πιθανό ότι κάποιος άλλος λοιμώδης παράγοντας, που προς το παρόν τουλάχιστον δεν έχει ταυτοποιηθεί, σχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου στις αρνητικές για τον EBV περιπτώσεις της νόσου.

Σε αρκετές μοριακές μελέτες έχει αναζητηθεί η παρουσία ερπητοϊών, όπως ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ανθρώπινος ερπητοϊός 6 (HHV-6), ο ερπητοϊός 7 (HHV-7) και ο ερπητοϊός 8 (HHV-8), στα κύτταρα HRS, αλλά δεν έχει διαπιστωθεί η παρουσία κάποιου από τους ιούς αυτούς.<sup>44,45</sup> Έχει επίσης αναζητηθεί σε λίγες μελέτες ο αιτιολογικός ρόλος άλλων ιών, όπως του ιού JC, του λεμφοτροπικού παποβαϊού και του SV-40, με αρνητικά αποτελέσματα.<sup>46</sup>

#### 4. ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟ *HELICOBACTER PYLORI* ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, αφού από τη λοίμωξη

αυτή προσβάλλεται μεγάλο μέρος ή και το σύνολο σχεδόν του πληθυσμού, σε ορισμένες δε χώρες προκαλεί σημαντική νοσηρότητα ή και θνητότητα. Η σημασία της λοίμωξης αυτής είναι μεγάλη, αφού έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη πεπτικού έλκους και καρκίνου του στομάχου.

#### 4.1. Επιδημιολογία της λοίμωξης από *Helicobacter pylori*

Αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η λοίμωξη από το μικροοργανισμό *Helicobacter pylori* μεταδίδεται στην παιδική ηλικία και μάλιστα κατά τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής σε πληθυσμούς με υψηλή επίπτωση.<sup>47,48</sup> Στις αναπτυσσόμενες χώρες, το σύνολο σχεδόν του πληθυσμού προσβάλλεται, ενώ στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ ποσοστό 30–50% των ενηλίκων έχουν μολυνθεί από το μικροοργανισμό.<sup>49,50</sup> Παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση της λοίμωξης είναι η διαβίωση υπό συνθήκες συγχρωτισμού στην οικογένεια και κυρίως η ύπαρξη μεγαλύτερων αδελφών, καθώς και η σειρά γέννησης, η ενδημικότητα του οργανισμού σε μια συγκεκριμένη χώρα, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και η εθνικότητα ή η γενετική προδιάθεση. Ο τρόπος μετάδοσης του *Helicobacter pylori* δεν είναι ακριβώς γνωστός, πιθανολογείται όμως ότι γίνεται μέσω της εντερο-στοματικής ή στοματο-στοματικής ή ακόμα και μέσω της στομαχο-στοματικής οδού (έμετος). Οι άνθρωποι αποτελούν την κύρια πηγή μετάδοσης της νόσου.<sup>49,50</sup>

#### 4.2. Συσχέτιση της λοίμωξης με χρόνιες παθήσεις του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος

Η λοίμωξη από το *Helicobacter pylori* έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση γαστρίτιδας, πεπτικού έλκους, γαστρικού λεμφώματος και γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Γαστρίτιδα αναπτύσσεται στο σύνολο των ατόμων που μολύνονται, ακόμη και σε παιδιά ή εφήβους, όμως λίγοι από αυτούς θα εκδηλώσουν συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ζωής τους και οι περισσότεροι θα παραμείνουν ασυμπτωματικοί. Έχει εκτιμηθεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης πεπτικού έλκους καθόλη τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου που έχει μολυνθεί από το μικροοργανισμό είναι 10–15% περίπου, ενώ ο αντίστοιχος για την ανάπτυξη γαστρικού λεμφώματος ή αδενοκαρκινώματος είναι 0,1%.<sup>47,49,50</sup> Λοίμωξη από *Helicobacter pylori* διαπιστώνεται σε ποσοστό 92% των ενηλίκων που εμφανίζουν έλκος δωδεκαδακτύλου και στο 70–75% αυτών με έλκος στομάχου.<sup>47,49</sup> Παρόμοια υψηλά ποσοστά συσχέτισης μεταξύ έλκους δωδεκαδακτύλου και λοίμωξης έχουν διαπιστωθεί στα παιδιά, στα οποία όλα σχεδόν τα πεπτι-

κά έλκη εντοπίζονται στο δωδεκαδάκτυλο, ενώ τα έλκη του στομάχου είναι εξαιρετικά σπάνια και υπολογίζεται ότι 25% από αυτά συσχετίζονται με τη λοίμωξη.<sup>47</sup> Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ελάττωση της συχνότητας της λοίμωξης από *Helicobacter pylori*, σε συνδυασμό με την ευρεία χρήση των αντιβιοτικών και, επομένως, αυξάνεται το ποσοστό του έλκους του δωδεκαδακτύλου που δεν σχετίζεται με λοίμωξη από το μικροοργανισμό αυτόν.<sup>51</sup>

Η συσχέτιση της λοίμωξης από *Helicobacter pylori* με την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του στομάχου προήλθε από μελέτες που έδειξαν παράλληλα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της λοίμωξης με την ανάπτυξη καρκίνου,<sup>52</sup> από άλλες που εξέτασαν τη λοίμωξη από *Helicobacter pylori* σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα,<sup>53</sup> καθώς και από μελέτες που ερεύνησαν μακροχρόνια και προγραμματισμένα τη λοίμωξη αυτή.<sup>54,55</sup> Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου βρέθηκε ότι ήταν υψηλότερος σε ασθενείς που μολύνθηκαν στην πρώιμη παιδική ηλικία. Η διαπίστωση ότι με τη χορήγηση θεραπείας αναστρέφονται οι παρανεοπλασματικές μεταβολές του βλεννογόνου, αποτελεί πρόσθετη ένδειξη για τη σχέση της λοίμωξης με τον καρκίνο του στομάχου.<sup>56</sup> Τέλος, η χρόνια λοίμωξη από *Helicobacter pylori* σε πειραματόζωα έχει δείχθει ότι αυξάνει τη συχνότητα ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου.<sup>57</sup>

Τα ευρήματα πρόσφατης μελέτης, που διεξήχθη στην Ιαπωνία, ενισχύουν το ρόλο της λοίμωξης αυτής στην ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του στομάχου.<sup>58</sup> Παρακολούθησαν 1.526 ασθενείς, που έπασχαν από δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρικό έλκος, γαστρική υπερπλασία ή δυσπεψία χωρίς έλκος, από τους οποίους οι 1.246 είχαν λοίμωξη από *Helicobacter pylori* ενώ οι υπόλοιποι δεν είχαν. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 7,8 έτη. Διαπιστώθηκε ότι γαστρικός καρκίνος αναπτύχθηκε στο 2,9% όσων είχαν λοίμωξη από *Helicobacter pylori*, ενώ κανένας από τους ασθενείς χωρίς λοίμωξη δεν ανέπτυξε τη νόσο. Από τους ασθενείς με έλκος δωδεκαδακτύλου κανένας δεν ανέπτυξε γαστρικό καρκίνο και φαίνεται ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν κάποια προστασία, για λόγους που δεν είναι ακριβώς γνωστοί. Τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισαν ασθενείς με δυσπεψία χωρίς πεπτικό έλκος, που ανέπτυξαν γαστρικό καρκίνο σε ποσοστό 4,7%, ενώ αυτοί με γαστρικό έλκος και υπερπλαστικούς γαστρικούς πολύποδες ανέπτυξαν γαστρικό καρκίνο σε ποσοστό 3,4% και 2,2%, αντίστοιχα. Αυξημένο κίνδυνο εμφάνισαν όσοι είχαν ιστολογικές αλλοιώσεις σοβαρής γαστρικής ατροφίας, γαστρίτιδας, κυρίως στο σώμα του στομάχου, ή εντερικής μεταπλασίας. Σημαντικό

εύρημα της μελέτης αποτελεί η διαπίστωση ότι γαστρικό καρκίνο δεν ανέπτυξε κανένας από τους 253 ασθενείς με λοίμωξη από *Helicobacter pylori*, στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία. Τα ευρήματα της μελέτης αυτής ενισχύουν το ρόλο του μικροοργανισμού στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου και το ρόλο της θεραπείας στην πρόληψη, ωστόσο θα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε πληθυσμούς όπου η συχνότητα της νόσου είναι χαμηλότερη.<sup>59</sup>

Ο αιτιολογικός ρόλος του μικροοργανισμού αυτού θα αποδειχθεί οριστικά, όταν γίνει κατανοητός ο παθογενετικός μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλείται ο καρκίνος του στομάχου και όταν δειχθεί με προοπτικές μελέτες ότι η πρόληψη ή η εκρίζωση της λοίμωξης προφυλάσσει από τη νόσο.

Κατά τη διάρκεια της λοίμωξης από *Helicobacter pylori* έχει διαπιστωθεί ότι σε ορισμένους ενήλικους σημειώνονται μεταβολές στο βλεννογόνο, που αρχικά χαρακτηρίζονται από γαστρίτιδα, στη συνέχεια από γαστρική ατροφία, εντερική μεταπλασία, δυσπλασία και, τελικά, από κακοήγη εξαλλαγή.<sup>59</sup> Θα πρέπει όμως να επισημανθεί ότι σε πολλούς ασθενείς με καρκίνο του στομάχου δεν συνυπάρχει λοίμωξη από *Helicobacter pylori*. Είναι πιθανόν ότι και άλλοι παράγοντες, που έχουν σχέση με τον ξενιστή ή το περιβάλλον, παίζουν ρόλο στην καρκινογένεση.

Η ανάπτυξη λεμφώματος από Β-λεμφοκύτταρα ή μαλτώματος επίσης θεωρείται επιπλοκή της λοίμωξης από *Helicobacter pylori*.<sup>49,60</sup> Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες δεν υπάρχει λεμφοειδικός ιστός στο γαστρικό βλεννογόνο. Η λοίμωξη όμως από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού προκαλεί τη συσσώρευση λεμφοειδικού ιστού (mucosa associated lymphoid tissue, MALT), που περιέχει Β-λεμφοκύτταρα. Από το λεμφοειδικό αυτόν ιστό, υπό την επίδραση της χρόνιας λοίμωξης, είναι δυνατό να πολλαπλασιαστούν κάποιοι κλώνοι Β-λεμφοκυττάρων και να αναπτυχθεί λέμφωμα χαμηλής διαφοροποίησης. Η χορήγηση αντιβιοτικών και η εκρίζωση της λοίμωξης έχουν ως αποτέλεσμα την υποχώρηση των αυτών των χαμηλής διαφοροποίησης MALT-λεμφωμάτων.

#### 4.3. Ο μικροοργανισμός και η παθογένεια των αλλοιώσεων του βλεννογόνου του στομάχου

Το *Helicobacter pylori* είναι μικροαεροφιλικός, αρνητικός κατά Gram μικροοργανισμός και έχει ελικοειδή συνθήως ή και κοκκώδη μορφή, που εμφανίζει μικρότερη λοιμογόνο δράση. Ο μικροοργανισμός παράγει διάφορα ένζυμα, τα οποία αυξάνουν την ικανότητά του να αποικίζει το βλεννογόνο του στομάχου καθώς και τη

λοιμογόνο δράση του. Το σημαντικότερο είναι η ουρεάση, η οποία διασπά την ουρία, με αποτέλεσμα την παραγωγή αμμωνίας, που είναι θρεπτική ουσία για τα βακτήρια, και διττανθρακικών, που ελαττώνουν το pH του περιβάλλοντος.<sup>47,49</sup> Η ουρεάση, που μπορεί να λειτουργεί και ως προσκολλητική, προκαλεί την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών.<sup>61</sup>

Το *Helicobacter pylori* έχει την ικανότητα να προκαλεί το σχηματισμό κενωτοπίων στην κυτταρική μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων. Πολλά στελέχη, τα οποία παράγουν μια τοξίνη που προκαλεί το σχηματισμό κενωτοπίων, διαθέτουν το αντίστοιχο γονίδιο, *VacA*. Έχει επίσης ταυτοποιηθεί ένα άλλο γονίδιο, το *cag A*, που περιέχει τις γενετικές πληροφορίες για την παραγωγή μιας κυτταροτοξίνης. Η έκφραση των γονιδίων *vacA* και *cagA* συσχετίστηκε αρχικά με αύξηση της λοιμογόνου δύναμης των στελεχών του μικροοργανισμού και συχνότερη ανάπτυξη γαστρικής ατροφίας, πεπτικού έλκους και καρκίνου του στομάχου.<sup>62</sup> Διαπιστώθηκε όμως στη συνέχεια ότι αν και μεγάλος αριθμός στελεχών διαθέτει τα γονίδια αυτά, μικρό ποσοστό των μολυνθέντων ατόμων αναπτύσσουν πεπτικό έλκος και ακόμα μικρότερο γαστρικό καρκίνο. Άλλα γονίδια, που έχουν συσχετιστεί με αύξηση της λοιμογόνου δύναμης του μικροοργανισμού, είναι το *iceA1* και το *narA*. Μέχρι σήμερα δεν έχει αποδειχθεί ότι η έκφραση κάποιου συγκεκριμένου γονιδίου ή συνδυασμού από αυτά αποτελεί δείκτη αυξημένου κινδύνου για την ανάπτυξη νόσου. Είναι πολύ πιθανό ότι οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ των στελεχών που διαθέτουν τα γονίδια αυτά, και ιδιαίτερα την περιοχή *cag PAI* (*cag* pathogenicity island region), και νόσου εξαρτάται από τη διαφοροποίηση της απάντησης του ξενιστή στις λοιμώξεις γενικότερα και στα στελέχη αυτά ειδικότερα.<sup>49</sup>

Το *Helicobacter pylori* συνδέεται με μόρια της επιφάνειας των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων και προκαλεί κυτταρικό θάνατο μέσω του μηχανισμού της απόπτωσης και είναι πιθανό, μέσω διέγερσης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στις κρύπτες, να αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης μεταλλάξεων.<sup>63</sup> Έχει επίσης δειχθεί ότι ο μικροοργανισμός προκαλεί την παραγωγή κυτταροκινών και χημειοκινών από το γαστρικό επιθήλιο.<sup>62,64</sup> Η παραγωγή ιντερλευκίνης-8 επάγεται από κάποιο γονίδιο, που βρίσκεται στην περιοχή *cag PAI*. Πιθανολογείται ότι ορισμένα βακτηριακά παράγωγα έχουν τη δυνατότητα να εισέρχονται στα κύτταρα του ξενιστή και να ασκούν επίδραση στα μονοπάτια αγωγής σημάτων (signal transduction pathways), με αποτέλεσμα να τροποποιούν την απάντηση του ξενιστή και να ενεργοποιούν τα ανοσιακά κύτταρα, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη γαστρίτιδας.

Ένας ακόμη τρόπος, μέσω του οποίου το *Helicobacter pylori* προκαλεί γαστρίτιδα, είναι η δυνατότητά του να παρουσιάζει στον ξενιστή βακτηριακούς επίτοπους, οι οποίοι αναγνωρίζονται ως όμοιοι με αυτούς του γαστρικού επιθηλίου. Παράγονται τότε αυτοαντισώματα, που αναγνωρίζουν το γαστρικό βλεννογόνο και προκαλούν γαστρίτιδα.<sup>47,49</sup>

Στη φλεγμονή που προκαλείται από τη λοίμωξη με το *Helicobacter pylori* υπάρχει συμμετοχή Τ-λεμφοκυττάρων, με επικράτηση του Th<sub>1</sub> τύπου. Πιστεύεται ότι τα Th<sub>1</sub>-κύτταρα αυξάνουν τη δέσμευση του ελικοβακτηριδίου από τα επιθηλιακά κύτταρα, ευοδώνοντας έτσι την απόπτωση.<sup>49,63</sup> Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα γαστρικά Τ-λεμφοκύτταρα ενισχύουν άμεσα την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων.<sup>65</sup> Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν ότι η διαφορετική εκδήλωση νόσου στη λοίμωξη από το μικροοργανισμό μπορεί να αποδοθεί στο μέγεθος της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή και στην ισορροπία προ- και αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών, που ρυθμίζονται από τα Τ-λεμφοκύτταρα.<sup>49</sup>

Εκτός από τα Τ-λεμφοκύτταρα, στη φλεγμονή και στην ιστική βλάβη συμμετέχουν τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και τα ιστιοκύτταρα. Συγκέντρωση ουδετεροφίλων στο βλεννογόνο παρατηρείται κυρίως στους ενήλικους και λιγότερο στα παιδιά.<sup>49</sup> Οι κυτταροκίνες, ιντερφερόνη-γ και TNF-α, που παράγονται από τα Th<sub>1</sub>-λεμφοκύτταρα, ενισχύουν την παραγωγή ιντερλευκίνης-8 από το γαστρικό επιθήλιο, που είναι χημειοκίνη ειδική για τα πολυμορφοπύρνα. Τα πολυμορφοπύρνα μεταναστεύουν στο επιθήλιο και κατά τη διαδικασία αυτή αυξάνουν τη διαβατότητά του, ενώ παράλληλα εκκρίνουν μεσολαβτικές και υπεροξειδίου. Οι οξειδωτικοί μεταβολίτες, που παράγονται από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, επίσης προκαλούν κυτταρική βλάβη με το μηχανισμό της απόπτωσης και της βλάβης του DNA λόγω οξειδωτικού stress.<sup>49</sup> Το οξειδωτικό περιβάλλον στο γαστρικό βλεννογόνο επηρεάζεται από την παρουσία αντιοξειδωτικών ουσιών και από το αυξημένο οξειδωτικό stress, που προκαλείται από τα φλεγμονώδη κύτταρα. Η διαρκής έκθεση των επιθηλιακών κυττάρων στη φλεγμονή έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση βλαβών στο DNA. Εάν αυτές οι βλάβες συμβούν σε ένα σημαντικό γονίδιο, όπως το γονίδιο *p53*, το οποίο περιέχει τις πληροφορίες για την παραγωγή μιας πρωτεΐνης που περιορίζει την αύξηση των κυττάρων, μπορεί να προκύψει ένας κλώνος που αυξάνεται παθολογικά, με δυνητικό αποτέλεσμα την ανάπτυξη καρκίνου.<sup>49</sup>

Η ατροφική γαστρίτιδα και η υποχλωρυδρία, που αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα της λοίμωξης από το



*Helicobacter pylori*, έχουν ως αποτέλεσμα τον αποικισμό του βλεννογόνου με βακτήρια του εντέρου.<sup>59</sup> Τα βακτήρια αυτά ανάγουν τα νιτρικά, με αποτέλεσμα την παραγωγή νιτροζαμινών, που επίσης εμφανίζουν καρκινογόνο δράση. Το υψηλό περιεχόμενο της δίαιτας σε αλάτι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, ενώ τα β-καρωτένια τον μειώνουν.<sup>59</sup>

Συμπερασματικά, οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της λοίμωξης από *Helicobacter pylori* δεν έχουν χαρακτηριστεί, δεδομένου ότι πολλά άτομα δεν εμφανίζουν νόσο για όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Η σημασία της λοίμωξης για την όψιμη ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου πρέπει να μελετηθεί περισσότερο. Από την απάντηση στο ερώτημα αυτό θα κριθεί η ανάγκη καθολικής εφαρμογής προσυμπτωματικού ελέγχου στον πληθυσμό και χορήγησης θεραπείας για λόγους πρόληψης. Θα πρέπει επίσης να μελετηθεί περισσότερο η επιδημιολογία και, συγκεκριμένα, οι παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση του μικροοργανισμού, τη μακροχρόνια επιμονή της λοίμωξης και την έκβαση των νόσων που προκαλεί. Οι γνώσεις αυτές θα επιτρέψουν την εφαρμογή μέτρων πρόληψης και ελέγχου της λοίμωξης από το *Helicobacter pylori* στα παιδιά και τους ενήλικους.

## 5. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

### 5.1. Ο προστατευτικός ρόλος των λοιμώξεων στην ανάπτυξη αλλεργίας

Τα τελευταία 20 χρόνια, η επίπτωση των αλλεργικών παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος έχει αυξηθεί σημαντικά και πιστεύεται ότι γι' αυτό ευθύνονται κυρίως περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η βελτίωση των συνθηκών υγιεινής, με την έκθεση σε λιγότερες λοιμώξεις κατά την παιδική ηλικία, πιθανολογείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση αυτή.

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι κοινές λοιμώξεις της παιδικής ηλικίας συμβάλλουν στην ωρίμανση και την εκπαίδευση του ανοσιακού συστήματος του ανθρώπου, ώστε να ανταποκρίνεται στα εξωτερικά ερεθίσματα με κατάλληλο τρόπο και όχι με την εκδήλωση αλλεργικών αντιδράσεων. Κατά την εμβρυϊκή ζωή επικρατούν οι ανοσιακές απαντήσεις τύπου Th<sub>2</sub> και για το λόγο αυτό γεννιούνται παιδιά με τάση ανάπτυξης αλλεργικών αντιδράσεων. Κατά τη διάρκεια όμως των πρώτων ετών της ζωής το ανοσιακό σύστημα ωριμάζει και στα άτομα που δεν έχουν ατοπία επικρατεί τελικά ο φαινότυπος Th<sub>1</sub>, με επαρκή παραγωγή ιντερφερόνης-γ και αναστολή των Th<sub>2</sub>-

κυττάρων.<sup>66</sup> Η ωρίμανση αυτή μπορεί να καθυστερήσει ή να μην επέλθει ποτέ σε άτομα με προδιάθεση σε αλλεργίες, στα οποία η έκθεση σε «καθαρό» περιβάλλον, με λιγότερες λοιμώξεις από μικροβιακούς παράγοντες στην παιδική ηλικία, εμποδίζει την ωρίμανση και οδηγεί στην ανάπτυξη αλλεργίας. Η υπόθεση αυτή είναι γνωστή στη βιβλιογραφία ως «υπόθεση υγιεινής» (εικ. 2).<sup>67</sup>

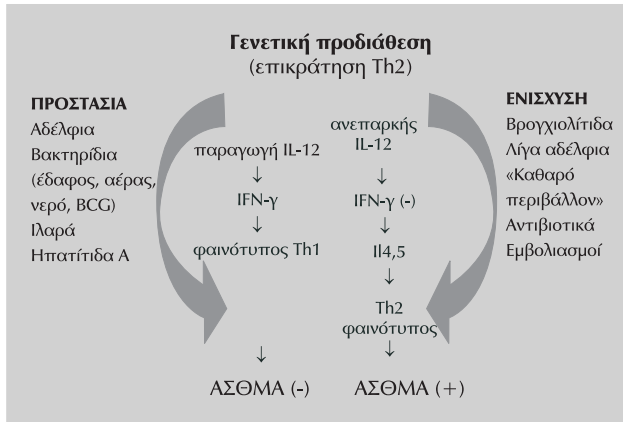
Η υπόθεση αυτή έχει υποστηριχθεί από μελέτες, στις οποίες έχει δειχθεί ότι η σειρά γέννησης έχει σημασία και ότι η ύπαρξη μεγαλύτερων αδελφών αποτρέπει την ανάπτυξη ατοπίας.<sup>68</sup> Η συχνότητα της ατοπίας έχει βρεθεί ότι είναι χαμηλότερη σε άτομα που έχουν νοσήσει από ιλαρά, ηπατίτιδα Α ή έχουν ευαισθητοποιηθεί στη φυματίνη.<sup>69-71</sup> Έχει ακόμη δειχθεί ότι ιογενείς λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος που δεν προκαλούν εκπνευστικό συριγμό, συνοδεύονται από επικράτηση των Th<sub>1</sub>-κυττάρων και καταστολή των Th<sub>2</sub>.<sup>72</sup>

### 5.2. Λοίμωξη από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό και ανάπτυξη ατοπίας

Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η λοίμωξη από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (respiratory syncytial virus, RSV) προκαλεί διαταραχή στην ισορροπία του ανοσιακού συστήματος, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ατοπίας. Μελέτες σε βρέφη με οξεία λοίμωξη από RSV έχουν δείξει ότι ο ιός προκαλεί απαντήσεις που χαρακτηρίζονται από το φαινότυπο Th<sub>2</sub>, με αύξηση της ιντερλευκίνης-4 και ελάττωση της ιντερφερόνης-γ.<sup>73,74</sup> Σε πρόσφατη μελέτη, εξετάστηκε *in vitro* η διέγερση με διάφορα αντιγόνα των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος ασθενών 7,5 χρόνια μετά από βρογχιολίτιδα από RSV. Διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα των RSV ειδικών κυττάρων, που παράγουν ιντερλευκίνη-4 (κυτταροκίνη Th<sub>2</sub>), είναι υψηλότερη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.<sup>75</sup> Άλλες μελέτες όμως έδειξαν ότι, μετά από οξεία βρογχιολίτιδα, κυρίαρχη κυτταροκίνη είναι η ιντερφερόνη-γ, που χαρακτηρίζει την Th<sub>1</sub>-απάντηση και όχι την Th<sub>2</sub>.<sup>76</sup> Το ερώτημα που παραμένει είναι εάν η λοίμωξη από τον RSV πράγματι προδιαθέτει στην ανάπτυξη ατοπίας ή οι σοβαρές αντιδράσεις σε ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος στην παιδική ηλικία χαρακτηρίζουν τα άτομα που έχουν γεννηθεί με την προδιάθεση να αναπτύξουν στο μέλλον ατοπία.<sup>75</sup>

### 5.3. Ιογενείς λοιμώξεις και ανάπτυξη άσθματος

Έχει διαπιστωθεί ότι οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν το συχνότερο αίτιο εξάρσεων βρογχικού άσθματος, κυρίως στα παιδιά αλλά και στους ενήλικους.



**Εικόνα 2.** Προστατευτικές και ενισχυτικές επιδράσεις στην ανάπτυξη του άσθματος (δανεισμένο από τη βιβλιογραφική αναφορά 57).

Η έξαρση του άσθματος μετά από ιογενή λοίμωξη μπορεί να οφείλεται στην επιδείνωση της φλεγμονής, η οποία προκαλείται σε ένα βλεννογόνο που ήδη φλεγμαίνει, και κατά δεύτερο λόγο στην απώλεια του επιθηλίου. Αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών είναι η ελαττωμένη απομάκρυνση εκκρίσεων και των νεκρωμένων κυττάρων και κυρίως η αυξημένη διαπερατότητα του διαταραγμένου βλεννογόνου στα αντιγόνα.<sup>67</sup>

Εκτός όμως από την έξαρση του άσθματος, οι ιογενείς λοιμώξεις και ιδιαίτερα ο RSV συχνά προκαλούν την εκδήλωση εκπνευστικού συριγμού σε προηγουμένως υγιή άτομα. Η φλεγμονή που προκαλείται μετά από ιογενείς λοιμώξεις μοιάζει αρκετά με εκείνη του άσθματος.<sup>77</sup> Οι ιογενείς λοιμώξεις έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή από τα επιθηλιακά κύτταρα προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών, όπως IL-1β, IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF, TNF-α, RANTES. Προκαλούν επίσης την έκφραση του μορίου ICAM-1, με επακόλουθο την αύξηση της έκφρασης του μορίου σύνδεσής του. Εκτός από τα επιθηλιακά κύτταρα, στη φλεγμονή συμμετέχουν τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, τα οποία εκκρίνουν κυτταροκίνες. Η απελευθέρωση κυτταροκινών και χημειοκινών έχει ως αποτέλεσμα την κινητοποίηση των πολυμορφοκυττάρων, των οποίων ο ρόλος στην πρόκληση εκπνευστικού συριγμού μετά από ιογενή λοίμωξη δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

Κοινό χαρακτηριστικό της φλεγμονής που προκαλείται από ιογενείς λοιμώξεις, όσο και αυτής που χαρακτηρίζει το άσθμα, αποτελεί η διήθηση των αεροφόρων οδών από T-λεμφοκύτταρα.<sup>67,77</sup> Η ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων βοηθά στην αντιμετώπιση της λοίμωξης και τη διακοπή του πολλαπλασιασμού του ιού, ωστόσο είναι πιθανό ότι επιδεινώνει τη φλεγμονή και συμβάλλει στην εκδήλωση συριγμού. Τα κύτταρα αυτά εκκρί-

νουν μεγάλο αριθμό κυτταροκινών, όπως IFN-γ, RANTES, MIP-1α κ.ά., οι οποίες προσελκύουν και ενεργοποιούν μαστοκύτταρα, βασεόφιλα και ηωσινόφιλα και συμβάλλουν στην ενίσχυση της φλεγμονής. Εκτός από τα T-λεμφοκύτταρα, υπάρχουν ενδείξεις ότι κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων ενεργοποιούνται και τα ηωσινόφιλα, πιθανότατα από τις κυτταροκίνες που προαναφέρθηκαν, τα οποία συμμετέχουν στη φλεγμονή.

Κατά τη διάρκεια της λοίμωξης από RSV, στα βρέφη που εμφανίζουν εκπνευστικό συριγμό παράγεται ειδική για τον ιό IgE, η οποία πιθανώς δρα σε βασεόφιλα και μαστοκύτταρα, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών (ισταμίνης, λευκοτριενών κ.ά.), που συμβάλλουν στην απόφραξη των αεραγωγών.<sup>77</sup>

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι, μετά από RSV-λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος στη βρεφική ηλικία, αυξάνεται η συχνότητα εκδήλωσης υποτροπών επεισοδίων εκπνευστικού συριγμού. Η επίδραση αυτή έχει παρατηρηθεί ότι διαρκεί μέχρι 8–13 χρόνια, ενώ η υπεραπαντητικότητα στη χορήγηση ισταμίνης διαρκεί 10 χρόνια.<sup>67</sup> Άλλες όμως μελέτες υποστηρίζουν ότι προϋπάρχουσες διαταραχές στη δομή των αεραγωγών, όπως το μικρό μέγεθος, ευθύνονται περισσότερο για την εκδήλωση των επεισοδίων αυτών, παρά η προηγηθείσα ιογενής λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού.<sup>78</sup> Άλλοι παράγοντες, που έχουν σχέση με τον ξενιστή, όπως το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, αλλά και εξωγενείς, όπως η έκθεση σε καπνό ή η ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα, θεωρούνται σημαντικοί και είναι αρκετά πιθανό ότι παίζουν ρόλο στην εκδήλωση υπεραπαντητικότητας των αεραγωγών κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής.<sup>78,79</sup>

Μελέτες που έγιναν πρόσφατα σε πειραματόζωα ενισχύουν την υπόθεση για την ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ βροχιολίτιδας από RSV και βρογχικού άσθματος.<sup>67</sup> Έχει δειχθεί ότι η λοίμωξη από RSV προκαλεί σε ινδικά χοιρίδια ευαισθησία στην ισταμίνη, που διαρκεί για τουλάχιστον 6 εβδομάδες. Άλλα πειραματόζωα αναπτύσσουν χρόνια και υποτροπιάζοντα επεισόδια απόφραξης των αεραγωγών, που συνοδεύονται από επικράτηση CD4+ T-λεμφοκυττάρων και ελαττωμένη παραγωγή ιντερφερόνης-γ. Άλλος μηχανισμός, μέσω του οποίου οι ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να προκαλούν την ανάπτυξη άσθματος, περιλαμβάνουν τη μετάπτωση μιας ιογενούς λοίμωξης σε χρόνια, επιμένουσα ή λανθάνουσα.<sup>80</sup>

Υπάρχουν επίσης αρκετές ενδείξεις από πειραματικές μελέτες ότι οι ιογενείς λοιμώξεις έχουν συνεργική δράση με εισπνεόμενα αλλεργιογόνα για την ανάπτυξη-

φλεγμονής των αεραγωγών και ατοπίας. Μελέτες σε ατοπικούς ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα<sup>81</sup> έδειξαν ότι, με την πρόκληση λοίμωξης από ρινοϊούς, ενισχύεται η τυπική αλλεργική αντίδραση που προκαλείται μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνα. Πιθανολογείται ότι η φλεγμονή που προκαλείται από τις ιογενείς λοιμώξεις επιτρέπει σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα να διέλθουν ευκολότερα το φραγμό του βλεννογόνου και να προκαλέσουν συστηματική ευαισθητοποίηση.

Συμπερασματικά, δεν έχει αποσαφηνιστεί ο ρόλος των ιογενών λοιμώξεων και ιδιαίτερα του RSV στην πρόκληση ατοπίας και άσθματος. Ο προστατευτικός ρόλος ορισμένων λοιμώξεων, όπως αυτές από τα μυκοβακτηρίδια, και η δυνατότητα πρόληψης της ατοπίας διερευνώνται σήμερα. Θα πρέπει ακόμη να εξεταστούν με μελέτες σε πειραματόζωα οι ακριβείς ανοσιακοί μηχανισμοί, μέσω των οποίων οι λοιμώξεις της παιδικής ηλικίας προκαλούν όψιμες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Σημαντικά συμπεράσματα θα εξαχθούν όταν γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα της προληπτικής χορήγησης αντισωμάτων κατά του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού. Θα δοθεί τότε απάντηση στο ερώτημα εάν η πρόληψη της λοίμωξης από RSV στη βρεφική ηλικία ελαττώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης υποτροπών εκπνευστικού συριγμού και άσθματος στη μετέπειτα ζωή.

## 6. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Αν και η διερεύνηση της παθογένειας της αθηροσκλήρυνσης αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας, κυριαρχεί σήμερα η εντύπωση ότι πρόκειται για χρόνια φλεγμονώδη νόσο. Η έναρξη και η επιδείνωση της αθηροσκλήρυνσης φαίνεται ότι συσχετίζονται με την εντόπιση και την έκταση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Αρκετές πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι λοιμώδεις παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ανάπτυξης της αθηροσκλήρυνσης. Η τοπική λοίμωξη μπορεί να έχει άμεση αλληλεπίδραση με το αγγειακό τοίχωμα ή να δρα έμμεσα μέσω της κινητοποίησης της φλεγμονώδους αντίδρασης.<sup>82</sup>

Μέχρι σήμερα έχουν συσχετιστεί με την αθηροσκλήρυνση βακτηριακές λοιμώξεις, όπως κατά κύριο λόγο τα *Chlamydia pneumoniae* και λιγότερο το *Helicobacter pylori*. Από τις ιογενείς λοιμώξεις, αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει το ρόλο του κυτταρομεγαλοϊού και λιγότερες τη σχέση της αθηροσκλήρυνσης με τον EBV, τον ιό του απλού έρπητα, της ηπατίτιδας Α, της ιλαράς, τον ιό Coxsackie Β και τον HIV. Από όλους τους ως άνω μι-

κροοργανισμούς, οι περισσότερες ενδείξεις υποστηρίζουν κυρίως το ρόλο των *Chlamydia pneumoniae* και την πιθανή ύπαρξη σχέσης με τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, ενώ για τα άλλα παθογόνα υπάρχουν λιγότερα δεδομένα και μικρότερος αριθμός μελετών.

### 6.1. *Chlamydia pneumoniae*

Οι ορολογικές μελέτες και η ανεύρεση χλαμυδίων στις αθηρωματικές βλάβες αποτέλεσαν τις πρώτες ενδείξεις για τη συσχέτιση της λοίμωξης αυτής με την αθηροσκλήρυνση. Η παρουσία αντισωμάτων κατά των *Chlamydia pneumoniae* δείχθηκε ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για τη μελλοντική ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, όπως αγγειακού εγκεφαλικού εμφράκτου, πάχυνσης του έσω τοιχώματος της καρωτίδας και στεφανιαίας νόσου.<sup>83,84</sup> Υπάρχουν όμως και μελέτες, οι οποίες δεν επιβεβαίωσαν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της παρουσίας IgG αντισωμάτων και αύξησης του κινδύνου εμφάνισης οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου στο μέλλον ή άλλων οξειών αγγειακών επιπλοκών.<sup>85,86</sup>

Η παρουσία των *Chlamydia pneumoniae* σε αθηρωματικές πλάκες, ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και λεία μυϊκά κύτταρα έχει διαπιστωθεί με ανοσοϊστοχημεία ή μεθόδους που βασίζονται στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR).<sup>87</sup> Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι τα χλαμύδια είναι πιθανό να έχουν άμεση σχέση με την αθηρογένεση. Με τις ως άνω μεθόδους έχει διαπιστωθεί η παρουσία τους σε βιοψίες αρτηριών από πολλά σημεία του αγγειακού συστήματος.<sup>88</sup> Άλλοι ερευνητές καλλιέργησαν *Chlamydia pneumoniae* από αθηρωματικές πλάκες, όπως δείγματα ενδαρτηριακτομής καρωτίδων.<sup>89</sup> Υπάρχουν όμως και άλλες μελέτες, στις οποίες οι μικροοργανισμοί δεν βρέθηκαν σε αντίστοιχες βλάβες.<sup>90</sup>

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα *Chlamydia pneumoniae* μπορούν να μολύνουν τα μακροφάγα *in vitro* και να προκαλέσουν σχηματισμό αφρωδών κυττάρων μέσω ενός λιποπολυσακχαρίτη που διαθέτουν.<sup>91</sup> Έχει επίσης βρεθεί ότι μπορούν να μολύνουν ενδοθηλιακά κύτταρα και κύτταρα λείων μυϊκών ινών.<sup>92</sup> Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος, κοινά για όλα τα χλαμύδια, μπορούν να διεγείρουν την κυτταρική ανοσία και την παραγωγή κυτταροκινών, όπως ιντερλευκίνης-8, του μορίου ICAM-1 και άλλων.<sup>93</sup>

Η ενδορρινική χορήγηση *Chlamydia pneumoniae* σε πειραματόζωα επιταχύνει την πάχυνση του έσω χιτώνα και την εμφάνιση φλεγμονωδών αθηροσκληρωματικών βλαβών στην αορτή. Η χορήγηση αζιθρομυκίνης είχε

ανασταλτική δράση στη δημιουργία των βλαβών αυτών.<sup>94</sup> Η χορήγηση των μικροοργανισμών σε πειραματόζωα, στα οποία είχε προκληθεί η δημιουργία παρόμοιων βλαβών, είχε ως αποτέλεσμα την εντόπισή τους στις αθηρωματικές πλάκες, αποδεικνύοντας ότι τα χλαμύδια εμφανίζουν τροπισμό για τις ανωτέρω βλάβες.<sup>95</sup>

Αρχικές μελέτες, που εξέτασαν τη χορήγηση αζιθρομυκίνης και ροξιθρομυκίνης σε μικρό αριθμό ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και στεφανιαία νόσο, έδειξαν βελτίωση της κλινικής έκβασης.<sup>96</sup> Πρόσφατα, βρέθηκε ότι το κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροξιθρομυκίνης διαρκεί τουλάχιστον 6 μήνες μετά από την αρχική χορήγηση της θεραπείας και συστήνεται για την πρόληψη του θανάτου και την επανεμφάνιση του εμφράγματος.<sup>97</sup> Αντίθετα, σε άλλη μελέτη, ο ενοφθαλμισμός με *Chlamydia pneumoniae* πειραματοζώων, στα οποία είχε προηγουμένως προκληθεί σχηματισμός αθηρωματικών πλακών, προκάλεσε αύξηση του μεγέθους τους, αλλά η χορήγηση αζιθρομυκίνης δεν επέφερε ελάττωση του μεγέθους των αορτικών βλαβών.<sup>98</sup> Πιθανολογείται, επομένως, ότι η χορήγηση αντιβιοτικού θα πρέπει να γίνεται αμέσως μετά την οξεία λοίμωξη, ώστε να αποτρέπονται οι αθηρογενετικές συνέπειες της λοίμωξης. Σήμερα διεξάγονται μεγάλες μελέτες, που εξετάζουν το ρόλο της χορήγησης αντιβιοτικών στη στεφανιαία νόσο και θα δώσουν σαφέστερες απαντήσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους. Μέχρις ότου γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα αυτά, δεν συνιστάται η χορήγηση αντιβιοτικών για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση των επιπλοκών της αθηροσκλήρυνσης.

Συμπερασματικά, τα ως άνω ευρήματα αποτελούν ισχυρές ενδείξεις για τη συσχέτιση της λοίμωξης από *Chlamydia pneumoniae* με την αθηρογένεση, όμως ο αιτιολογικός ρόλος των μικροοργανισμών αυτών δεν έχει αποδειχθεί. Αρκετές μελέτες είχαν αρνητικά αποτελέσματα και δεν είναι γνωστό εάν αυτό οφείλεται σε τεχνικά προβλήματα ή σε διαφορές στη γεωγραφική κατανομή της λοίμωξης. Δεν είναι επίσης γνωστό εάν τα χλαμύδια προκαλούν τη δημιουργία των αθηρωματικών πλακών, ενισχύουν την αύξηση αυτών που ήδη έχουν σχηματιστεί ή απλά αποικίζουν τις ήδη σχηματισμένες πλάκες.

## 6.2. *Helicobacter pylori*

Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε ότι άνδρες, στον ορό των οποίων υπήρχαν αντισώματα IgG και IgA κατά του *Helicobacter pylori*, είχαν υψηλότερη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων και ολικής χοληστερόλης. Θεωρήθηκε, επομένως, ότι η χρόνια λοίμωξη από το μικροοργανισμό

αυτόν τροποποιεί το λιπιδαιμικό προφίλ με τέτοιο τρόπο, ώστε να αυξάνεται ο κίνδυνος αθηροσκλήρυνσης. Διαπιστώθηκε ακόμη ότι η χρόνια λοίμωξη από *Helicobacter pylori* αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένου κινδύνου για την εμφάνιση εγκεφαλικής ισχαιμικής αγγειακής νόσου.<sup>99</sup> Αντίθετα, σε άλλη μελέτη, η παρουσία αντισωμάτων στον ορό μεσπλικών γυναικών και ανδρών δεν συσχετίστηκε με την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου.<sup>100</sup> Σε ασθενείς με αορτικά ανευρύσματα βρέθηκε υψηλό ποσοστό οροθετικότητας, η εξέταση όμως με PCR των ανευρυσμάτων ήταν αρνητική.<sup>101</sup> Αντίθετα, σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε η παρουσία DNA του *Helicobacter pylori* σε ποσοστό 37% των δειγμάτων ενδοαρτηριοεκτομής και *Chlamydia pneumoniae* σε ποσοστό 26%. Ένας από τους δύο μικροοργανισμούς βρέθηκε στο 50% των δειγμάτων. Η εξέταση δειγμάτων από υγιείς περιοχές αγγείων, που χρησιμοποιήθηκαν για σύγκριση, ήταν σε όλες τις περιπτώσεις αρνητική.<sup>102</sup>

Συμπερασματικά, αν και υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις για την πιθανή σχέση του *Helicobacter pylori* με την αθηροσκλήρυνση λόγω της ανεύρεσης του μικροοργανισμού στις πλάκες, οι οροεπιδημιολογικές μελέτες είναι αντικρουόμενες. Θα πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες στο μέλλον, ώστε να διερευνηθεί ο αιτιολογικός ρόλος του μικροοργανισμού.

## 6.3. Κυτταρομεγαλοϊός

Έχει δείχθει από *in vitro* μελέτες ότι ο κυτταρομεγαλοϊός μπορεί να προσβάλλει το ενδοθήλιο προκαλώντας βλάβη σ' αυτό και, ακόμη, να μολύνει τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων.<sup>103</sup> Τα ως άνω ευρήματα αποτελούν ενδείξεις ότι ο ιός μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην αθηρογένεση. Σε καλλιέργειες λείων μυϊκών ινών από αθηρωματικές πλάκες της καρωτίδας βρέθηκε με ανοσοϊστοχημεία κυτταρομεγαλοϊός, αλλά όχι ιός του απλού έρπητα, σε ποσοστό 25% των κυττάρων. Κατά την εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο δεν βρέθηκε πολλαπλασιαζόμενος ιός και επομένως είναι πιθανό ότι μπορεί να παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στα αρτηριακά τοιχώματα.<sup>103</sup>

Ο ενοφθαλμισμός πειραματοζώων με κυτταρομεγαλοϊό είχε ως αποτέλεσμα την πρόκληση ενεργού λοίμωξης των λείων μυϊκών ινών των αρτηριών *in vivo*.<sup>104</sup>

Τα αποτελέσματα αρκετών ορολογικών μελετών υποστηρίζουν τη σχέση της λοίμωξης από τον ιό αυτόν με την αθηρογένεση. Θετική σχέση μεταξύ τίτλου αντισωμάτων στον ορό και πάχους έσω και μέσου χιτώνα της καρωτίδας έχει διαπιστωθεί σε μια μελέτη.<sup>105</sup> Ο επιπο-

λασμός της οροθετικότητας για τον κυτταρομεγαλοϊό βρέθηκε υψηλότερος σε άνδρες που χειρουργήθηκαν για αθηροσκλήρυνση, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.<sup>106</sup> Υπάρχουν όμως και επιδημιολογικές μελέτες που έδειξαν ότι η λοίμωξη από τον κυτταρομεγαλοϊό δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αγγείων.<sup>107</sup> Έχει θεωρηθεί επίσης πιθανό ότι η ενεργοποίηση πολλών ιών, που βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση, είναι το αποτέλεσμα και όχι η αιτία της αθηροσκλήρυνσης.

Με τη χρήση της PCR διαπιστώθηκε η παρουσία του DNA του κυτταρομεγαλοϊού σε υψηλό ποσοστό δειγμάτων από ασθενείς με αθηροσκλήρυνση και το ποσοστό αυτό ήταν τόσο υψηλότερο, όσο μεγαλύτερος ήταν ο βαθμός της αθηροσκλήρυνσης.<sup>108</sup> Ο ιός όμως έχει βρεθεί με υβριδισμό και ανοσοϊστοχημεία όχι μόνο σε αθηροσκληρωτικές αλλά και σε υγιείς περιοχές πολλών αγγείων, γεγονός που υποσημαίνει ότι ο ιός είναι πιθανό να παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στο ενδοθήλιο των αγγείων, όπως και σε άλλους ιστούς του σώματος.<sup>109</sup>

Συμπερασματικά, τα ευρήματα των μέχρι σήμερα μελετών σχετικά με το ρόλο του κυτταρομεγαλοϊού στην αθηρογένεση είναι αντικρουόμενα και η συνεχιζόμενη έρευνα θα δώσει σαφέστερες απαντήσεις στο μέλλον.

#### 6.4. Άλλα παθογόνα

Ο ιός του απλού έρπητα έχει δείχθει ότι μπορεί να προσβάλλει ενδοθηλιακά κύτταρα *in vitro* και λείες μυϊκές ίνες αγγείων και να προκαλέσει συσσώρευση λιπιδίων στα αγγειακά κύτταρα.<sup>110,111</sup> Η λοίμωξη των ενδοθηλιακών κυττάρων από τον ιό μπορεί ακόμη να προσελκύσει λευκοκύτταρα και να προκαλέσει φλεγμονώδεις βλάβες.<sup>112</sup> Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν, επίσης, ότι ο ιός μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία αθηρωμάτωσης.<sup>113</sup> Εξέταση με υβριδισμό *in situ* νέων ατόμων, θυμάτων τραυματισμού, κατέδειξε την παρουσία του ιού σε πρώιμες και προχωρημένες αθηρωματικές αλλοιώσεις των στεφανιαίων αγγείων και σε προσβεβλημένες αλλά και σε υγιείς περιοχές της θωρακικής αορτής.<sup>114</sup> Ο ιός του απλού έρπητα 2, αλλά και 1, έχει βρεθεί με υβριδισμό *in situ* και ανοσοϊστοχημεία σε βιοψίες στεφανιαίων κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων.<sup>115</sup>

Συμπερασματικά, τα ευρήματα κλινικών, επιδημιολογικών και μοριακών μελετών έχουν δείξει ότι ο ιός του απλού έρπητα ενδεχόμενα σχετίζεται με την αθηρογένεση. Είναι όμως επίσης πιθανό ότι η μηχανική βλάβη σε περιοχές των αγγείων, τα οποία δέχονται ισχυρές

αποσχιστικές δυνάμεις, όπως είναι τα σημεία διχασμού, μπορεί να προκαλεί ενεργοποίηση του ιού του απλού έρπητα (και του κυτταρομεγαλοϊού), που βρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση. Ο μηχανισμός αυτός είναι δυνατό να ευθύνεται για τη βλάβη των αγγείων, την ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης και το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών.

Σχετικά με τον EBV, ορισμένες οροεπιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν τη σχέση του ιού με την αθηρογένεση, δεν έχει όμως μέχρι σήμερα αποδειχθεί η παρουσία του στις αθηρωματικές πλάκες. Περισσότερες μελέτες πρέπει να γίνουν σχετικά με το ρόλο των ιών της ηπατίτιδας A, Cocksackie B και ιλαράς στην αθηρογένεση. Σχετικά με τον HIV, δεν είναι γνωστό εάν η αυξημένη συχνότητα αθηρωμάτωσης στους ασθενείς με HIV-λοίμωξη οφείλεται στον ίδιο τον ιό ή σε άλλη ευκαιριακή λοίμωξη ή και στα δύο.

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με σύγχρονες θεωρίες, που βασίζονται σε επιδημιολογικά δεδομένα, η περιορισμένη έκθεση σε λοιμώξεις σε πρώιμη ηλικία έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή ωρίμανση του ανοσιακού συστήματος. Η έκθεση σε κάποιον κοινό, μη ταυτοποιημένο, λοιμώδη παράγοντα σε μεγαλύτερη ηλικία μπορεί να προκαλέσει μια ακατάλληλη ανοσιακή απάντηση, με αποτέλεσμα την εκδήλωση λευχαιμίας. Οι θεωρίες αυτές έχουν διαμορφωθεί με βάση επιδημιολογικές παρατηρήσεις και μέχρι σήμερα δεν έχει αποδειχθεί ο αιτιολογικός ρόλος των λοιμώξεων στη λευχαιμία της παιδικής ηλικίας ούτε έχει ενοχοποιηθεί συγκεκριμένος λοιμογόνος παράγοντας.

Ο αιτιολογικός ρόλος της λοίμωξης από τον EBV στην ανάπτυξη ενός σημαντικού ποσοστού της νόσου Hodgkin έχει υποστηριχθεί από τα αποτελέσματα όχι μόνο επιδημιολογικών αλλά και μοριακών μελετών. Το γονιδίωμα καθώς και διάφορες πρωτεΐνες του ιού έχει αποδειχθεί ότι βρίσκονται και εκφράζονται στα κύτταρα Reed Sternberg. Με τη λοίμωξη από EBV συσχετίζεται συχνότερα ο ιστολογικός υπότυπος που χαρακτηρίζεται από μικτή κυτταροβρίθεια. Ένα σημαντικό ποσοστό της νόσου Hodgkin δεν μπορεί να αποδοθεί στη λοίμωξη αυτή, ενώ δεν έχουν επιτύχει οι ερευνητικές προσπάθειες για αιτιολογική συσχέτιση με κάποιο άλλο λοιμώδες αίτιο.

Η λοίμωξη από *Helicobacter pylori* προκαλεί γαστρίτιδα και είναι το συχνότερο αίτιο του έλκους του δωδεκαδακτύλου σε παιδιά και ενήλικους. Το αδενοκαρκίνωμα

του στομάχου είναι πολυπαραγοντική νόσος, όμως τα τελευταία χρόνια έχει βρεθεί ότι η λοίμωξη από *Helicobacter pylori* αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνισή του. Η συσχέτιση της λοίμωξης με το γαστρικό καρκίνο προήλθε αρχικά από επιδημιολογικές παρατηρήσεις. Ακολούθησαν κλινικές μελέτες, που εξέτασαν τη λοίμωξη από *Helicobacter pylori* σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα, καθώς και άλλες, που μελέτησαν μακροχρόνια τη λοίμωξη αυτή. Η διαπίστωση ότι με τη χορήγηση θεραπείας αναστρέφονται οι παρανεοπλασματικές μεταβολές του βλεννογόνου και ελαττώνεται η συχνότητα του καρκίνου αποτέλεσαν πρόσθετες ενδείξεις για το ρόλο του μικροοργανισμού. Τέλος, η ανάπτυξη και η χρήση ενός πειραματικού προτύπου για τη μελέτη της λοίμωξης αυτής *in vitro* θα διευκολύνει αρκετά τη μελλοντική έρευνα. Ο αιτιολογικός ρόλος του *Helicobacter pylori* θα αποσαφηνιστεί, όταν γίνει κατανοητός ο παθογενετικός μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλείται ο καρκίνος του στομάχου.

Η συσχέτιση των ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος και ιδιαίτερα αυτής από RSV

στη βρεφική ηλικία με την ανάπτυξη βρογχικού άσθματος και ατοπίας βασίζεται στα ευρήματα επιδημιολογικών αλλά και εργαστηριακών και πειραματικών μελετών. Παραμένει, πάντως, το ερώτημα εάν η λοίμωξη από RSV πράγματι προδιαθέτει στην ανάπτυξη ατοπίας ή οι σοβαρές αντιδράσεις σε ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος στην παιδική ηλικία χαρακτηρίζουν τα άτομα που έχουν γεννηθεί με αυτή την προδιάθεση.

Αρκετοί λοιμώδεις παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης. Οι περισσότερες ενδείξεις υπάρχουν σήμερα για τη σχέση της λοίμωξης από *Chlamydia pneumoniae* με την αθηρογένεση. Οι ενδείξεις αυτές προέρχονται από επιδημιολογικές, μοριακές, αλλά και πειραματικές μελέτες, των οποίων όμως τα αποτελέσματα συχνά είναι αντικρουόμενα. Ο αιτιολογικός ρόλος των μικροοργανισμών αυτών δεν έχει αποδειχθεί και δεν είναι γνωστό εάν προκαλούν τη δημιουργία των αθηρωματικών πλακών ή αποικίζουν τις ήδη σχηματισμένες.

## ABSTRACT

### Childhood infections as antecedents of chronic adult diseases

M. TSOLIA,<sup>1</sup> E. PETRIDOU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Second Pediatric Department, University of Athens, Medical School, <sup>2</sup>Department of Hygiene and Epidemiology, University of Athens, Medical School, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(3):251-268*

The distinction between infectious and chronic diseases is not always clear and these groups of diseases frequently overlap. Confusion between them became even greater when it was shown that some acute infections may not only become chronic but may also be associated with increased risk for other diseases characterized by different histological and clinical manifestations. The link between rheumatic fever and valvular heart disease and that of acute encephalitis with Parkinson's disease are old paradigms of such an association. During the past two decades further evidence has accumulated from scientific research about the role of childhood infections in the development of chronic diseases later in life. In this article, a wide spectrum of chronic illnesses are reviewed for which the causative role of an infection earlier in life is either proven or strongly supported by scientific data. Epstein-Barr virus is well known as the cause of infectious mononucleosis; however, infection by this virus has been also associated with malignancies such as Burkitt's lymphoma, nasopharyngeal carcinoma and Hodgkin's disease. *Helicobacter pylori* infection has been recognized as the most common cause of peptic ulcer in adults and children. Infection by this microorganism is nowadays regarded as a strong risk factor for the development of gastric carcinoma. In addition to their relationship with neoplasms, bacterial and viral infections have been associated with the development of atherosclerosis. Several studies support the role of *Chlamydia pneumoniae* in atherogenesis and to a lesser degree that of other pathogens such as *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, and hepatitis A. Ongoing research will give clearer answers about the causative role of these pathogens in the near future. Finally, regarding the pathogenesis of certain chronic diseases such as bronchial asthma and childhood leukemia recent research has focused on the role of the delayed development of herd immunity. The protective effect of early exposure to common infections has been supported by these theories. The contribution of research conducted in Greece to the epidemiological investigation of childhood leukemia and its association with infections has been substantial.

**Key words:** Antecedent, Child, Chronic disease, Infection

## Βιβλιογραφία

1. GREAVES MF. Aetiology of acute leukemia. *Lancet* 1997, 349:344–349
2. PETRIDOU E, SKALKIDOU A, DESSYPRIS N, MOUSTAKI M, MANTZOROS C, SPANOS E ET AL. Insulin-like growth factor binding protein-3 predicts survival from acute childhood leukemia. *Oncology* 2001, 60:252–257
3. ALEXANDER FE, PATHEAL SL, BIONDI A, BRANDALISE S, CABRERA ME, CHAN LC ET AL. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res* 2001, 61:2542–2546
4. PETRIDOU E. Is chemical pollution responsible for childhood tumors? *Epidemiology* 2001, 12:4–6
5. PETRIDOU E, SKALKIDOU A, DESSYPRIS N, MOUSTAKI M, MANTZOROS C, SPANOS E ET AL. Endogenous risk factors for childhood leukemia in relation to the IGF system (Greece). The Childhood Haematologists-Oncologists Group. *Cancer Causes Control* 2000, 11:765–771
6. PETRIDOU E, DESSYPRIS N. Maternal pesticide exposure and childhood leukemia. *Epidemiology* 2000, 11:230
7. PETRIDOU E, DESSYPRIS N, SPANOS E, MANTZOROS C, SKALKIDOU A, KALMANTI M ET AL. Insulin-like growth factor-I and binding protein-3 in relation to childhood leukaemia. *Int J Cancer* 1999, 80:494–496
8. SALI D, CARDIS E, SZTANYIK L, AUVINEN A, BAIRAKOVA A, DON-TAS N ET AL. Cancer consequences of the Chernobyl accident in Europe outside the former USSR: a review. *Int J Cancer* 1996, 67:343–352
9. PETRIDOU E, TRICHOPOULOS D, DESSYPRIS N, FLYTZANI V, HAIDAS S, KALMANTI M ET AL. Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* 1996, 382:352–353
10. PETRIDOU E. Fallout from Chernobyl. Leukaemia in Greece did not rise. *Br Med J* 1994, 309:1299
11. PETRIDOU E, HSIEH CC, SKALKIDIS Y, TOUPADAKI N, ATHANASSOPOULOS Y. Suggestion of concomitant changes of electric power consumption and childhood leukemia in Greece. *Scand J Soc Med* 1993, 21:281–285
12. GREAVES MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1986, 2:120–125
13. GREAVES MF, ALEXANDER FE. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Leukemia* 1993, 7:349–360
14. KINLEN KL. Evidence for an infectious cause of childhood leukemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet* 1988, ii:1323–1327
15. KINLEN LJ. High-contact paternal occupations, infection and childhood leukaemia: five studies of unusual population-mixing of adults. *Br J Cancer* 1997, 76:1539–1545
16. PETRIDOU E, REVINTHI K, ALEXANDER F, HAIDAS S, KOLIOUSKAS D, KOSMIDIS H ET AL. Space-time clustering of childhood leukemia in Greece: Evidence supporting a viral etiology. *Br J Cancer* 1996, 73:1278–1283
17. KINLEN LJ, PETRIDOU E. Childhood leukemia and rural population movements: Greece, Italy, and other countries. *Cancer Causes Control* 1995, 6:445–450
18. BIRCH JM, ALEXANDER FE, BLAIR V, EDEN OB, TAYLOR GM, McNALLY RJQ. Space-time clustering in childhood leukaemia support a role for infection. *Br J Cancer* 2000, 82:1571–1576
19. ALEXANDER FE, BOYLE P, CARLI PM, COEBERGH JW, DRAPER GJ, EKBOM A ET AL. Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the EUROCLUS project. *Br J Cancer* 1998, 77:818–824
20. ALEXANDER FE, BOYLE P, CARLI PM, COEBERGH JW, DRAPER GJ, EKBOM A ET AL. Spatial temporal patterns in childhood leukaemia: Further evidence for an infectious origin. EUROCLUS project. *Br J Cancer* 1998, 77:812–817
21. PETRIDOU E, ALEXANDER FE, TRICHOPOULOS D, REVINTHI K, DESSYPRIS N, WRAY N ET AL. Aggregation of childhood leukemia in geographic areas of Greece. *Cancer Causes Control* 1997, 8:239–245
22. ROSS JA, DAVIES SM, POTTER JD, ROBINSON LL. Epidemiology of childhood leukemia with a focus on infant. *Epidemiol Rev* 1994, 16:243–272
23. WESTERGAARD T, ANDERSEN PK, PEDERSEN JB, OLSEN JH, FRISCH M, SORENSEN HT ET AL. Birth characteristics, sibling patterns and acute leukemia risk in childhood: A population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89:939–947
24. SMITH MA, SIMON R, STRICKLER HD, McQUILLAN G, GLOECKLER RIES LA, LINET MS. Evidence that childhood acute lymphoblastic leukemia is associated with an infectious agent linked to hygiene conditions. *Cancer Causes Control* 1998, 9:285–298
25. McKINNEY PA, JUSZCZAK E, FINDLAY E, SMITH K, THOMPSON CS. Pre- and perinatal risk factors for childhood leukaemia and other malignancies: A Scottish case control study. *Br J Cancer* 1999, 80:1844–1851
26. PETRIDOU E, KASSIMOS D, KALMANTI M, KOSMIDIS H, HAIDAS S, FLYTZANI V ET AL. Age of exposure to infections and risk of childhood leukemia. *Br Med J* 1993, 307:774
27. NEGLIA JP, LINET MS, SHU XO, SEVERSON RK, POTTER JD, MERTENS AC ET AL. Patterns of infection and daycare utilization and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br J Cancer* 2000, 82:234–240
28. GROVES FD, GRIDLEY G, WACHOLDER S, SHU XO, ROBISON LL, NEGLIA JP ET AL. Infant vaccinations and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in the USA. *Br J Cancer* 1999, 81:175–178
29. SEVERSON RK, ROSS JA. The causes of acute leukemia. *Curr Opin Oncol* 1999, 11:20–24
30. PETRIDOU E, DALAMAGA M, MENTIS A, SKALKIDOU A, MOUSTAKI M, KARPATHIOS T ET AL. Evidence on the infectious etiology of childhood leukemia: the role of low herd immunity (Greece). *Cancer Causes Control* 2001, 12:645–652
31. SCHOOLEY RT. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). In: Mandell, Douglas and Benett's (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000:1599–1613
32. JARRETT RF, MACKENZIE J. Epstein-Barr virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 1999, 36:260–269

33. STILLER CA. What causes Hodgkin's disease in children? *Eur J Cancer* 1998, 34:523–528
34. LEVINE PH, ABLASHI DV, BERARD CW, CARBORNE PP, WAGGONER DE, MALAN L. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. *Cancer* 1971, 27:416–421
35. POPPEMA S, VAN IMHOFF G, TORENSMA R, SMITH J. Lymphadenopathy morphologically consistent with Hodgkin's disease associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol* 1985, 84:385–390
36. ANAGNOSTOPOULOS I, HERBST H, NIEDOBITEK G, STEIN H. Demonstration of monoclonal EBV genomes in Hodgkin's disease and KI-1-positive anaplastic large cell lymphoma by combined Southern blot and *in situ* hybridization. *Blood* 1989, 74:810–816
37. STAAL SP, AMBINDER R, BESCHORNER WE, HAYWARD GS, MANN K. A survey of Epstein-Barr virus in lymphoid tissue. Frequent detection in Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1989, 91:1–5
38. WEISS LM, MOVAHED LA, WARNKE RA, SKLAR J. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cell of Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1989, 320:502–506
39. PALLESEN G, HAMILTON-DUTOIT SJ, ROWE M, YOUNG LS. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. *Lancet* 1991, 337:320–322
40. WU T, MANN RB, CHARACHE P, HAYWARD SP, STAAL S, LAMBE SC ET AL. Detection of EBV gene expression in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1990, 46:801–804
41. GRASSER FA, MURRAY PG, KREMMER E, KLEIN REMBERGER K, FEIDEN W, REYNOLDS G ET AL. Monoclonal antibodies directed against the Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen 1 (EBNA 1): Immunohistologic detection of EBNA 1 in the malignant cells of Hodgkin's disease. *Blood* 1994, 84:3792–3798
42. NIEDOBITEK G, KREMMER E, HERBST H, WHITEHEAD L, DAWSON CV, NIEDOBITEK E ET AL. Immunohistochemical detection of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 2A in Hodgkin's disease and infectious mononucleosis. *Blood* 1997, 90:1664–1672
43. FLAVELL KJ, BIDDULPH JP, CONSTANDINOU CM, LOWE D, SCOTT K, CROCKER J ET AL. Variation in the frequency of Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease with age. *Leukemia* 2000, 14:748–753
44. ARMSTRONG AA, SHIELD L, GALLAGHER A, JARRETT RF. Lack of involvement of known oncogenic DNA viruses in Epstein-Barr virus-negative Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1998, 77:1045–1047
45. BERNEMAN ZN, TORELLI G, LUPPI M, JARRETT RF. Absence of a directly causative role for a human herpesvirus 7 in human lymphoma and a review of human herpesvirus 6 in human malignancy. *Ann Hematol* 1998, 77:275–278
46. PERRONS CJ, FOX JD, LUCAS SB, BRINK NS, TEDDER RS, MILLER RF. Detection of polyomaviral DNA in clinical samples from immunocompromise patients – Correlation with clinical disease. *J Infect* 1996, 32:205–209
47. VANDENPLAS Y, BLECKER U. *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr* 1998, 87:1105–1112
48. ROTHENBACHER D, INCEOGLU J, BODE G, BRENNER H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life. *J Pediatr* 2000, 136:744–748
49. ERNST PB, GOLD BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol* 2000, 54:615–640
50. GOLD BD, COLLETTI RB, ABBOTT M, CZINN SJ, ELITSUR Y, HASSAL E ET AL. *Helicobacter pylori* infection in children: Recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 3:490–497
51. TYTGAT GNJ. *Helicobacter pylori*—reflections for the next millennium. *Gut* 1999, 45:145–147
52. CORREA P, FOX JG, FONTHAM E, RUIZ B, LIN YP, ZAVAL MACKINLEY D ET AL. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma: serum antibody prevalence in populations with contrasting risks. *Cancer* 1990, 66:2569–2574
53. PARSONNET J, VANDERSTEEN D, GOATES J, SIBLEY RK, PRITIKIN J, CHANG Y. *Helicobacter pylori* infection in intestinal and diffuse type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991, 83:640–643
54. FORMAN D, NEWELL DG, FULLERTON F, YARNELL JW, STACEY AR, WALD N ET AL. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 1991, 302:1302–1305
55. PARSONNET J, FRIEDMAN GD, VANDERSTEEN DP, CHANG Y, VOGELMAN JH, ORENTREICH N ET AL. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991, 325:1127–1131
56. OHKUSA T, FUJIKI K, TAKASHIMIZU I, KUMOGAI J, TANIZAWA T, EISHI Y ET AL. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001, 134:380–386
57. WATANABE T, TADA M, NAGAI H, SASAKI H, NAKAO M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998, 115:642–648
58. UEMURA N, OKAMOTO S, YAMAMOTO S, MATSUMURA N, YAMAGUCHI S, YAMAKIDO M ET AL. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001, 345:784–789
59. FOX JG, WANG TC. *Helicobacter pylori* – not a good bug after all. *N Engl J Med* 2001, 345:829–831
60. OHASHI S, SEGAWA K, OKAMURA S, URANO H, KANAMORI S, ISHIKAWA H ET AL. A clinicopathologic study of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer* 2000, 88:2210–2219
61. HARRIS PR, MOBLEY HLT, PEREZ-PEREZ GI, BLASER MJ, SMITH PD. *Helicobacter pylori* urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production. *Gastroenterology* 1996, 111:419–425
62. SHIMOYAMA T, EVERETT SM, DIXON MF, AXON AT, GABTREE JE. Chemokine mRNA expression in gastric mucosa associated with *Helicobacter pylori* *cagA* positivity and severity of gastritis. *J Clin Pathol* 1998, 51:765–770
63. FAN XJ, CROWE SE, BEHAR S, GUNASENA H, YE G, HAEBERLE H ET AL. The effect of class II MHC expression on adherence of *Helicobacter pylori* and induction of apoptosis in gastric epithelial cells: a mechanism for Th<sub>1</sub> cell-mediated damage. *J Exp Med* 1998, 187:1659–1669



64. CROWE SE, ALVAREZ L, DYTOC M, HANT RH, MULLER M, SHERMAN PM ET AL. Expression of interleukin-8 and CD54 by human gastric epithelium after *Helicobacter pylori* infection *in vitro*. *Gastroenterology* 1995, 108:65–74
65. JONES NL, DAY AS, JENNINGS HA, SHERMAN PM. *Helicobacter pylori* induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infect Immun* 1999, 67:4237–4242
66. RESCOTT SL, MACAUBAS BJ, HOLT TB, SMALLACOMBE R, LOH R, SLY PD ET AL. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th<sub>2</sub> cytokine profile. *J Immunol* 1998, 160:4730–4737
67. OPENSHAW PJM, HEWITT C. Protective and harmful effects of viral infections in childhood wheezing disorders and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162:40–43
68. STRACHAN DP. Is allergic disease programmed early in life? *Exp Allergy* 1994, 24:603–605
69. SHAHEEN SO, AABY P, HALL AJ, BARKER DJ, HEYES CB, SHIELL AW ET AL. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996, 347:1792–1796
70. MATRICARDI PM, ROSMINI F, FERRIGNO L, NISINI R, RAPICETTA M, CHIPPNE P ET AL. Cross-sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *Br Med J* 1997, 314:999–1003
71. SHIRAKAWA T, ENOMOTO T, SHIMAZU S, HOPKIN JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997, 265:77–79
72. MARTINEZ FD, STERN DA, WRIGHT AL, TAUSSIG LM, HALONEN M. Association of non-wheezing lower respiratory tract illnesses in early life with persistently diminished serum IgE levels. Group Health Medical Associates. *Thorax* 1995, 50:1067–1072
73. ROMAN M, CALHOUN WJ, HINTON KL, AVENDANO LF, SIMON V, ESCONAR AM ET AL. Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th<sub>2</sub> like response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:190–195
74. RENZI P, TURGEON JP, YANG JP, DRBLIK SP, MARCOTTE JE, PEDNEAULT L ET AL. Cellular immunity is activated and a Th<sub>2</sub> response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J Pediatr* 1977, 130:584–593
75. FOLKERTS G, WALZL G, OPENSHAW PJM. Do common childhood infections “teach” the immune system not to be allergic? *Immunol Today* 2000, 21:118–120
76. VAN SCHAIK SM, TRISTAM DA, NAGPAL IS, HINTZ K, WELLIVER RC II, WELLIVER RC. Increased production of interferon gamma and cysteinyl leukotrienes in virus induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103:630–636
77. WELLIVER RC. Immunologic mechanisms of virus induced wheezing and asthma. *J Pediatr* 1999, 135:14–20
78. MARTINEZ FD, MORGAN WJ, WRIGHT AL, HOLBRG CJ, TAUSSIG LM, THE GROUP HEALTH MEDICAL ASSOCIATES PERSONNEL. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988, 319:1112–1117
79. MARTINEZ FD, WRIGHT AL, TAUSSIG LM, HOLBERG CJ, HALONEN M, MORGAN WJ ET AL. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995, 332:133–138
80. DAKHAMA A, VITALIS TZ, HEGELE RG. Persistence of respiratory syncytial virus (RSV) infection and development of RSV specific IgG1 response in a guinea-pig model of acute bronchiolitis. *Eur Respir J* 1997, 10:20–26
81. CALHOUN WJ, SWENSON CA, DICK EC, SCHWARTZ LB, LEMANSKE RF Jr, BUSSE WW. Experimental rhinovirus 16 infection potentiates histamine release after antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991, 144:1267–1273
82. MUHLESTEIN JB. Bacterial infections and atherosclerosis. *J Invest Med* 1998, 46:396–402
83. FAGREBERG B, GNARPE J, GNARPE H, AGEWALL S, WIKSTRAND J. *Chlamydia pneumoniae* but not cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease. *Stroke* 1999, 30:299–305
84. MELNICK SL, SHAHAR E, FOLSOM AR, GRAYSTON JT, SORLIE PD, WANG SP ET AL. Past infection by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR and asymptomatic carotid atherosclerosis. Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study investigators. *Am J Med* 1993, 95:499–504
85. RIDKER PM, KUNDSIN RB, STAMPFER MJ, POULIN S, HENNEKENS CH. Prospective study of *Chlamydia pneumoniae* IgG seropositivity and risk of future myocardial infarction. *Circulation* 1999, 99:1161–1164
86. ALTMAN R, ROUVIER J, SCAZZIOTA A, ABSI RS, GONZALEZ C. Lack of association between prior infection with *Chlamydia pneumoniae* and acute or chronic coronary disease. *Clin Cardiol* 1999, 22:85–90
87. YAMASHITA K, OUCHI K, SHIRAI M, GONDO T, NAKAZAWA T, ITO H. Distribution of *Chlamydia pneumoniae* infection in the atherosclerotic carotid artery. *Stroke* 1998, 29:773–778
88. DAVIDSON M, KUO CC, MIDDGAUGH JP, CAMPBELL LA, WANG SP, NEWMAN WP ET AL. Confirmed previous infection with *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) and its presence in early atherosclerosis. *Circulation* 1998, 98:628–633
89. JACKSON LA, CAMPBELL LA, KUO CC, RODRIGUEZ DI, LEE A, GRAYSTON T. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from a carotid endarterectomy specimen. *J Infect Dis* 1997, 176:292–295
90. PATERSON DL, HALL J, RASMUSSEN SJ, TIMMS P. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic plaques of Australian patients. *Pathology* 1998, 30:169–172
91. KALAYOGLU MV, BYRNE GI. Induction of macrophage foam cell formation by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 1998, 177:725–729
92. GODZIC KL, O'BRIEN ER, WANG SK, KUO CC. *In vitro* susceptibility of human vascular wall cells to infection with *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1995, 33:2411–2414
93. MOLESTINA RE, DEAN D, MILLER RD, RAMIREZ JA, SUMMERSGILL JT. Characterization of a strain of *Chlamydia pneumoniae* isolated from a coronary atheroma by analysis of the *OMP1* gene and biological activity in human endothelial cells. *Infect Immun* 1998, 66:1370–1376
94. MUHLESTEIN JB, ANDERSON JL, HAMMOND EH, ZHAO L, TREHAN S, SCHWOBE EP ET AL. Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in the rabbit model. *Circulation* 1998, 97:633–636

95. MOAZED TC, KUO C, GRAYSTON JT, CAMPBELL LA. Murine models of *Chlamydia pneumoniae* infection and atherosclerosis. *J Infect Dis* 1997, 175:883–890
96. GURFINKEL E, BOZOVICH G, BECK E, TESTA E, LIVELLARA B, MAUTNER B, FOR THE ROXIS STUDY GROUP. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS study. *Eur Heart J* 1999, 20:121–127
97. ANDERSON JL, MUHLESTEIN JB, CARLQUIST J, ALLEN A, TREHAN S, NIELSON C ET AL. Randomized secondary prevention of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection. *Circulation* 1999, 99:1540–1547
98. ROTHSTEIN NM, QUINN TC, MADICO G, GAYDO SCA, LOWENSTEIN CJ. Effect of azithromycin on murine arteriosclerosis exacerbated by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 2001, 183:232–238
99. MARKUS HS, MENDALL MA. *Helicobacter pylori* infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 64:104–107
100. OSSEI-GERNING N, MOAYYEDI P, SMITH S, BRAUNHOLTZ D, WILSON JJ, AXON AT ET AL. *Helicobacter pylori* infection is related to atheroma in patients undergoing coronary angiography. *Cardiovasc Res* 1997, 35:120–124
101. FOLSOM AR, NIETO FJ, SORLIE P, CHAMBLESS LE, GRAHAM DY, FOR THE ARIC STUDY INVESTIGATORS. *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study investigators. *Circulation* 1998, 98:845–850
102. FARSAK B, YILDIRIR A, AKYON Y, PINAR A, OC M, BOKE E ET AL. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* DNA in atherosclerotic plaques by PCR. *J Clin Microbiol* 2000, 38:44408–44411
103. MELNICK JL, PETRIE BL, DREESMAN GR, BUREK J, McCOLLUM CH, DEBAKEY ME. Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells. *Lancet* 1983, ii:644–647
104. PERSOONS MC, DAEMEN MJ, BRUNING JH, BRUGGEMAN CA. Active cytomegalovirus infection of arterial smooth muscle cells in immunocompromised rats. A clue to herpesvirus associated atherogenesis? *Circ Res* 1994, 75:214–220
105. SORLIE PD, ADAM E, MELNICK SL, FOLSOM A, SKELTON T, CHAMBLESS LE ET AL. Cytomegalovirus/herpesvirus and carotid atherosclerosis: The ARIC study. *J Med Virol* 1994, 42:33–37
106. ADAM E, MELNICK JL, PROBTSELD JL, PETRIE BL, BUREK J, BAILEY KR ET AL. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987, ii:291–293
107. ADLER SP, HUR JK, WNG JB, VETROVEC GW. Prior infection with cytomegalovirus is not a major risk factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis. *J Infect Dis* 1998, 177:209–212
108. HENDRIX MG, SALIMANS MM, VAN BOVEN CP, BRUGGEMAN CA. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 1990, 136:23–28
109. HENDRIX MG, DORMANS PH, KITSLAAR P, BOSMAN F, BRUGGEMAN CA. The presence of cytomegalovirus nucleic acids in arterial walls of atherosclerotic and non atherosclerotic patients. *Am J Pathol* 1989, 134:1151–1157
110. KEY NS, VERCELLIOTI GM, WINKELMANN JC, MOLDOW CF, GOODMAN JL, ESMAN NL ET AL. Infection of vascular endothelial cells with herpes simplex virus enhances tissue factor activity and reduces thrombomodulin expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87:7095–7099
111. KANER RJ, MEDINA J, NICHOLSON AC, URSEA R, SCHWARTZ SM, HAJJAR DP. Developmentally regulated herpesvirus plaque formation in arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1993, 73:10–14
112. HAJJAR DP, POMERANZ KB, FALCONE DJ, WEKSLER BB, GRANT AJ. Herpes simplex virus infection in human arterial cells. Implications in arteriosclerosis. *J Clin Invest* 1987, 80:1317–1321
113. MATTILA KJ, VALTONEN VV, NIEMINEN MS, ASIKAINEN S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction and stroke. *Clin Infect Dis* 1998, 26:719–734
114. YAMASHIROYA HM, GHOSH L, YANG R, ROBERTSON AL. Herpesviridae in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. *Am J Pathol* 1988, 130:71–79
115. RAZA-AHMAD A, KLASSEN GA, MURPHY DA, SULLIVAN JA, KNLEY CE, LANDYMORE RW ET AL. Evidence of type 2 herpes simplex virus infection in human coronary arteries at the time of coronary artery bypass surgery. *Can J Cardiol* 1995, 11:1025–102

*Corresponding author:*

E. Petridou, Department of Hygiene and Epidemiology, University of Athens, Medical School, 75 M. Asias street, GR-115 27 Athens, Greece, e-mail: epetrid@med.uoa.gr