ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΜΑΡΙΑ-ΣΤΕΛΛΑ Ξ. ΛΑΡΙΟΥ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2013

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχήν των γνωμών του συγγραφέως»

Άρθρο 2002 & 2 του Νόμου 5343/32

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΙΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣΙ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΗΝ ΧΡΗΙΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΤΕ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΓΡΑΣΤΗΡΟΣΙ ΤΟΙΣ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩΙ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΔΙΚΗΙ ΕΞΕΡΕΥΝΗΣΙ ΟΥ ΔΙΔΩΜΙ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΣΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΑΣΙΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣΙΗΣΙ ΧΕΙΡΟΣΟΦΙΗΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΤΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ. ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ Ο,ΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ. ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΔΑΣΚΑΛΙΕΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΑΦΘΕΙ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΣΥΜΦΩΝΗ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΝΩΜΗ ΜΟΥ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ) ΟΥΤΕ ΒΛΑΠΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΜΑΘΗΤΕΥΣΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΠΕΣSΑΡΙ ΓΙΑ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΓΚΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ ΑΥΤΗ ΣΕ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ.

ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΥΣ ΕΜΕΝΑ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Η ΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΖΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.



Στην οικογένεια μου με ευγνωμοσύνη

Τίτλος της διατριβής

Διερεύνηση της σχέσης αλλεργίας και λευχαιμίας στην παιδική ηλικία

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

- **Ημερομηνία αιτήσεως διδακτορικής διατριβής:** 6-10-1999 (Αρ.Πρωτ. 979)
- **Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής επιτροπής:** 18-01-2000

  Τα μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής επιτροπής:

1. ΕΛΕΝΗ ΠΕΤΡΙΔΟΥ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ (Εποπτεύουσα)
2. ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ HARVARD, ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
3. ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΞΗΡΟΥΧΑΚΗ πρώην ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Μέλη 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής

1. ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ HARVARD, ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

2. ΕΛΕΝΗ Θ. ΠΕΤΡΙΔΟΥ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ (ΕΠΟΠΤΕΥΟΥΣΑ)

3. ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΞΗΡΟΥΧΑΚΗ, πρώην ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ & ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

4. ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΓΕΡΜΕΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

5. ΜΑΡΙΑ ΜΟΣΧΟΒΗ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ, ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ, Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

6. ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, Β΄ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΝΟΣΩΝ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

7. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΑΔΙΤΗΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ- ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΛΟΓΙΑΣ, Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ 11

ΠΡΟΛΟΓΟΣ 33

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ..... 37

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΑΙΔΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ..... 41

1.1 Εισαγωγή..... 41

1.2 Δομή ανοσιακού συστήματος..... 42

1.2.1 Όργανα του ανοσιακού συστήματος..... 42

1.2.2 Κύτταρα του ανοσιακού συστήματος..... 44

1.2.3 Αντισώματα-Ανοσοσφαιρίνες..... 47

1.3 Τύποι ανοσιακής απάντησης..... 50

1.4 Παθοφυσιολογία και ανοσοπαθολογία των αλλεργικών παθήσεων..... 52

1.4.1 IgE διαμεσολαβούμενη ανοσιακή απάντηση-αλλεργική φλεγμονή..... 52

1.4.2 Κύτταρα της αλλεργικής φλεγμονής..... 55

1.4.3 Μεσολαβητές της αλλεργικής φλεγμονής..... 58

1.4.4 Κυτταροκίνες..... 63

1.5 Αλλεργιογόνα..... 71

1.5.1 Εισπνεόμενα αλλεργιογόνα..... 71

1.5.2 Τροφικά αλλεργιογόνα..... 76

1.6 Περιγραφική επιδημιολογία αλλεργικών νοσημάτων..... 78

1.7 Αναλυτική επιδημιολογία- παράγοντες κινδύνου..... 95

1.8 Διαγνωστική προσέγγιση αλλεργικών νοσημάτων..... 104

1.9 Αλλεργικές παθήσεις..... 115

1.9.1 Βρογχικό Άσθμα..... 115

1.9.2 Αλλεργική Ρινίτιδα..... 123

1.9.3 Ατοπική δερματίτιδα (Έκζεμα)..... 126

1.9.4 Κνίδωση- Αγγειοοίδημα..... 130

1.9.5 Τροφική αλλεργία..... 132

1.9.6 Φαρμακευτική αλλεργία..... 138
1.9.7 Αναφυλαξία..... 140
1.9.8 Αλλεργία στο νυγμό των υμενοπτέρων..... 143

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΑΙΔΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

2.1 Ορισμός..... 145
2.2 Ταξινόμηση παιδικής λευχαιμίας..... 146
2.2.1 Μορφολογική ταξινόμηση..... 146
2.2.2 Κυτταροχημική ταξινόμηση..... 148
2.2.3 Ανοσοφαινοτυπική ταξινόμηση..... 149
2.2.4 Κυτταρογενετική ταξινόμηση..... 152
2.3 Επιδημιολογία παιδικής λευχαιμίας..... 154
2.3.1 Περιγραφική επιδημιολογία..... 154
2.3.2 Αναλυτική επιδημιολογία..... 167
2.4 Κλινική και εργαστηριακή διάγνωση παιδικής λευχαιμίας..... 177

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

3.1 Ερευνητικά δεδομένα..... 181
3.2 Αλλεργία και συσχέτιση με τύπους καρκίνου..... 186
3.2.1 Καρκίνος πνεύμονα..... 186
3.2.2 Καρκίνος παγκρέατος..... 189
3.2.3 Καρκίνος μαστού..... 194
3.2.4 Καρκίνος παχέος εντέρου..... 197
3.2.5 Καρκίνος εγκεφάλου..... 200
3.2.6 Λεμφώματα..... 203
3.2.7 Καρκίνοι γεννητικών οργάνων..... 208
3.2.8 Άλλοι τύποι καρκίνου..... 210

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

4.1 Ερευνητικά δεδομένα..... 213
4.2 Πιθανοί αιτιολογικοί μηχανισμοί..... 230

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός - Ερευνητική υπόθεση…… 241

Υλικό και Μέθοδοι…… 244

Αποτελέσματα…… 249

Δημοσίευση…… 259

Δημοσιευμένη περίληψη…… 291

Επίκριση…… 297

ΠΕΡΙΛΗΨΗ …… 303

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ (SUMMARY)…… 305

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ…… 307

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ…… 371

Α. Δημοσιεύσεις - Ανακοινώσεις σε Συνέδρια…… 371

Β. Ερωτηματολόγιο κλινικής εκτίμησης αλλεργίας στην παιδική ηλικία…… 373

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ : ΜΑΡΙΑ –ΣΤΕΛΛΑ ΛΑΡΙΟΥ

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΕΡΑ : ΞΕΝΟΦΩΝ

ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ : 05.08.1969

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ : ΑΘΗΝΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: ΙΕΡΩΝΟΣ 13 ΠΑΓΚΡΑΤΙ, ΑΘΗΝΑ Τ.Κ.11634

ΤΗΛΕΦΩΝΟ: 210 -7514680/ 6977702881

E-MAIL: marialariou@yahoo.gr

ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ / ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- **Πτυχίο Ιατρικής**: 21/7/1995
  Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Αθηνών Βαθμός πτυχίου: Λίαν Καλώς
- **Άδεια Άσκησης Ιατρικού Επαγγέλματος**, Νο:18821 από τη Νομαρχία Αθηνών
- **Πιστοποιητικό Εκπλήρωσης Υπηρεσίας Υπαίθρου** (Αγροτικό), από το Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας
- **Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας στην Παιδιατρική** - Νομαρχία Αθηνών
  Νο: 4682 (27/1/2003)
- **Μεταπτυχιακό δίπλωμα στη βιοιατρική έρευνα** με ειδίκευση
  στην ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ
  Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστήμιου Αθηνών
  Βαθμός Άριστα - Μάιος 2005
- **Εξειδίκευση στην Παιδοπνευμονολογία**
  - **Παιδοπνευμονολογικό Τμήμα στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο St George's** Healthcare NHS Trust, London
    Ιανουάριος 2004 - Ιούλιος 2004
  - **Asthma & Pediatric Lung Center Children's Hospital. Medical Center of Central Georgia Mercer University, USA**
    Μάιος 2006 - Νοέμβριος 2006
  - **Παιδοπνευμονολογικό Τμήμα Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Νοσοκομείο Π & Α Κυριακού** Ιανουάριος 2003 - Ιανουάριος 2004
  - **Παιδιατρικό - Αναπνευστικό –** Αλλεργιολογικό -Ανοσολογικό ιατρείο Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου
    Μάιος 1999 - Οκτώβριος 1999

- **Σεμινάριο Εντατικής** Εκπαίδευσης στην Εφηβική Ιατρική
  Ελληνική Εταιρεία Ιατρικής με τη συνεργασία της American Academy of Pediatrics, Section of Adolescent Care. Αθήνα, 13-14 Οκτωβρίου 2000
- **European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Winter School 2002**.
  Σμύρνη (Τουρκία), 1- 6 Μαρτίου2002
- **Εκπαιδευτικό Σεμινάριο** για τη δημιουργία στελεχών εκπαίδευσης στο μητρικό θηλασμό (40 Ώρες). Υπουργείο Υγείας- Μονάδα Προαγωγής Μητρικού Θηλασμού του Π.Γ. Νοσοκομείου-Μαιευτηρίου "Έλενα Βενιζέλου".
  Αθήνα, 7-12 Μαίου2002
- **Advanced Paediatric Life Support Course (APLS)** σε συνεργασία με το John Hopkins Hospital, Baltimore. Αθήνα, 25-28 Σεπτεμβρίου 2003
- **Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης Εξειδικευμένη Υποστήριξη της ζωής νεογνών (ΚΑΡΠΑ)** Γ.Ν. Μαιευτηρίου "Έλενα Βενιζέλου" και Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Αθήνα, 21 Οκτωβρίου - 4 Νοεμβρίου 2004
- **Paediatric Advanced Life Support (PALS)**
  St George's Healthcare NHS Trust Medical School.
  Λονδίνο, 10 Φεβρουαρίου 2004
- **Special interest in Paediatric Rescuscitation**
  Great Ormond Street Hospital and Institute of Child Health.
  Λονδίνο, 1 Ιουνίου 2004
- **Update in Paediatric Respiratory Medicine**
  Great Ormond Street Hospital and Institute of Child Health.
  London, 9-10 Ιουνίου 2004
- **American Academy of Pediatrics / American Heart Association Neonatal Resuscitation Program (NRP).** Macon ΗΠΑ, 7 Νοεμβρίου 2006.
- **Pediatric Advanced Life Support Provider Course (PALS).**
  Macon ΗΠΑ, 8-9 Νοεμβρίου 2006
- **European Respiratory Society Hands-on Course on Paediatric Bronchoscopy.**
  Παρίσι, 5-7 Μαρτίου 2007
- **European Respiratory Society Web-Based Course**
  "Growing Points in Paediatric Respiratory Medicine". Απρίλιος-Ιούνιος 2007
- **European Respiratory Society Web-Based Course " Spirometry**"
  Απρίλιος-Μάιος 2008
- **International course Pediatric Pulmonology (ICPP4).**
  Πορτοφίνο (Ιταλία), 12-14 Ιουνίου 2008
- **International course Pediatric Pulmonology (ICCP5).**
  Αθήνα, 28-30 Ιουνίου 2009
- **ESPGHAN Gastroenterology Summer School Hot Spots.**
  "News And Controversies in Pediatric Gastroenterology".
  Αθήνα, Σεπτέμβριος 2010
- **Πιστοποιητικό Συνεχιζόμενης Παιδιατρικής Εκπαίδευσης** (ΣΠΕ) 2000-2006

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Προϋπηρεσία μέχρι τη λήψη της ειδικότητας

- Υποχρεωτική Υπηρεσία Υπαίθρου Π. Ι. Αγκουσελιανών του Κέντρου Υγείας Σπηλίου Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ρεθύμνης (30/10/1995 - 24/4/1997)
  Απόσπαση στην Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου Ρεθύμνης (3/9/1996 - 23/4/1997)
- Ειδικευόμενη βοηθός, Παιδιατρική Κλινική Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ρεθύμνης (24/4/1997-23/4/1999)
- Υπεράριθμη ειδικευόμενη βοηθός, Παιδιατρική Κλινική Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ρεθύμνης (24/4/1997 - 30/10/1999)
  Εκπαίδευση στο τακτικό Παιδιατρικό Αναπνευστικό/ Αλλεργιολογικό/ Ανοσολογικό ιατρείο του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ)
- Ειδικευόμενη βοηθός, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Νοσοκομείο Παίδων «Π& Α Κυριακού» (18/9/2000 - 3/10/2002)

Υπηρεσία μετά τη λήψη Τίτλου Ειδικότητας - Εξειδίκευση

- **Μετεκπαίδευση** στο Πνευμονολογικό Ιατρείο της Β΄ Παιδιατρικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π&Α Κυριακού» (1/2003 - 1 /2004)
- **Μετεκπαίδευση** στο Παιδοπνευμονολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου **St George's** Healthcare NHS Trust στο Λονδίνο **(Special Registrar)** (1/2004 - 7/2004)
- **Επιμελήτρια Β** στην Παιδιατρική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Ελευσίνας «Θριάσιο» 'επί θητεία' κλάδου ιατρών ΕΣΥ (8/2004 - 10/2009)
- **Εξειδίκευση** στην Παιδοπνευμονολογία στο Children's Hospital. Medical Center of Central Georgia, Mercer University, Macon Georgia, Αμερική (5/2006 - 11/2006) (Εκπαιδευτική άδεια από το Κ.Ε.Σ.Υ. αρ. αποφ.588/23-03-2006)
- **Επιμελήτρια Β** στην Β΄ Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων «Π & Α Κυριακού» (10/2008 - 7/2009)
- **Επιμελήτρια Β** στην Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων «Π & Α Κυριακού» (7/2009 - 5/2011)
- **Επιμελήτρια Α** στην Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων «Π & Α Κυριακού» (5/2011 – σήμερα)
- **Υπεύθυνη του Ιατρείου Αναπνευστικών Παθήσεων** της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων «Π & Α Κυριακού»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Α. Φοίτηση, με υποτροφία από το Πανεπιστήμιο Αθηνών, στο διετές Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Κοινωνική και Προληπτική Ιατρική» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών για το χρονικό διάστημα 1999-2001.
Μεταπτυχιακή εργασία: «Περιγραφική ανάλυση των ατυχημάτων που προκαλούν κατάγματα στα παιδιά»

Β. **Διδακτορική Διατριβή**: "Η διερεύνηση της σχέσης αλλεργίας και λευχαιμίας στην παιδική ηλικία " Έχει ολοκληρωθεί το ερευνητικό μέρος, έχουν δημοσιευθεί τα αποτελέσματα σε επιστημονικό περιοδικό, ολοκληρώθηκε η συγγραφή και εκκρεμεί η υποστήριξη

Γ. Ερευνητικό έργο – Συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα

1. Συμμετοχή σε Ερευνητικά προγράμματα του Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και του Κέντρου Έρευνας και Πρόληψης παιδικών ατυχημάτων (CEREPRI).

2. Συμμετοχή στο πρόγραμμα «προάσπιση-προαγωγή υγείας και κοινωνική ένταξη των ελλήνων τσιγγάνων» της Γενικής Γραμματείας Πρόνοιας του Υπουργείου Υγείας. Περιλάμβανε καταγραφή των συνθηκών διαβίωσης, του επιπέδου εμβολιασμού, λοιπών επιδημιολογικών δεδομένων και των σωματομετρικών στοιχείων των αθίγγανων παιδιών πανελλαδικά. Υπό το συντονισμό και την εποπτεία του Καθηγητή κ. Κωνσταντόπουλου και του Αν. Καθηγητή κ. Σπυρίδη.

3. Συμμετοχή σε ερευνητικό πρωτόκολλο της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων Π & Α Κυριακού σε συνεργασία με το Τμήμα Τοξικολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα: Μέτρηση της Inhibin B, FSH, LH, οιστραδιόλης και τεστοστερόνης παιδιών από τη γέννηση έως την αρχή της εφηβείας.

4. Συμμετοχή σε ερευνητικό πρωτόκολλο της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων «Π & Α Κυριακού» σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού με θέμα: Επίδραση συστηματικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών στο μεταβολισμό των οστών σε βρέφη και μεγαλύτερα παιδιά.

5. Συμμετοχή σε ερευνητικό πρωτόκολλο της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Παίδων «Π & Α Κυριάκου» σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού με θέμα: Μελέτη της επίδρασης των βραχείας διάρκειας εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στον οστικό μεταβολισμό νηπίων με επεισόδια υποτροπιάζοντα συριγμού (Υπό εξέλιξη).

Δ. Επιστημονικές Εργασίες

Ι. Πλήρεις δημοσιεύσεις & δημοσιεύσεις περιλήψεων σε τόμους ξενόγλωσσων και ελληνικών επιστημονικών περιοδικών

Πλήρεις

1. Moustaki M, **Lariou M**, Petridou E.
   Cross country variation of fractures in the childhood population. Is the origin biological or "accidental"? Injury Prevention 2001; 7:77.

2. Fotis L, Nicorellou S, **Lariou MS**, Delis D, Stamoyannou L.
   Acute hemorrhagic edema of infancy: A frightening but benign Disease. Clin Pediatr (Phila). 2012; 51: 391-393.

3. **Lariou MS**, Dikalioti SK, Dessypris N, Baka M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, Kalmanti M, Fragandrea I, Moschovi M, Germenis A, Petridou E.
   Allergy and risk of acute lymphoblastic leukemia among children: a nationwide case control study in Greece. Cancer Epidemiology 2013; 37: 146–151.

4. Σπυρίδης Π, Αττιλάκος Α, Δογάνης Δ, **Λαρίου ΜΣ**, Χανταρεάν Μ, Αλέστας Κ, Σωτηροπούλου Ε, Πεπελάσης Δ, Κωσταντόπουλος Α.
   Πρόγραμμα προάσπισης της υγείας των τσιγγανόπαιδων.
   Πλήρες άρθρο-Βραβείο της Κοινωνικής Παιδιατρικής στο 42ο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και πρόκειται να δημοσιευτεί στο περιοδικό Παιδιατρική.

5. **Λαρίου ΜΣ**, Σταμογιάννου Λ. Η Ιδιοπαθής Έλλειψη Αυξητικής Ορμόνης κάτω από το πρίσμα Νέων Ερευνητικών Δεδομένων. Παιδιατρική 2003; 66:89-96.

Δημοσιεύσεις περιλήψεων

1. **Lariou MS**, Neou P, Doganis D, Maravelias K, Fotinou A, Stamoyannou L, Koutselinis A. Developmental changes in the production of inhibin b and its relationship with FSH,LH and testosterone in boys and estradiol levels in girls during infancy, childhood and puberty. Hormone Research 2002; 58 suppl2:82.

2. **Lariou MS**, Pouliasi A.
   Variations in paediatric pneumonia and bronchitis/asthma hospitalizations in Rethymnon- Crete. Allergy 2002;57 suppl 73:204.

3. **MS Lariou**, Pateraki I, Groutsi O, Margietakis A, Polychroni I, Stamoyiannou L
   Predictive factors of response to growth hormone therapy in children with growth hormone deficiency. Hormone Research 2002; 58suppl2:159.

4. Touloupi E, Thimelli I, **Lariou MS**, Mavrikou M, Margetakis A, Stamoyiannou L.
Final height of patients treated for isolated GH-deficiency.
Hormone Research 2002; 58 suppl2:57.

5. Neou P, **Lariou MS**, Deliprimou A, Maravelias K, Fotinou A, Androulakakis E, Stamoyannou L, Koutselinis A.
Differences in inhibin B secretion between healthy boys and Cryptorchid
Hormone Research 2002; 58 suppl2:82.

6. **Lariou MS**, Marias V, Dimosthenous V, Stamoyiannou L.
Characteristics of asthmatic children in Athens.: Allergy 2003;58suppl 74:161

7. **Lariou MS**, Doganis D, Fiolitakis N, Neou P, Voskaki I, Lela Stamoyianou.
Changes in bone markers in asthmatic children during short-term treatment with corticosteroids therapy Allergy 2003;58 suppl 74:174.

8. Xatzipsalti M, **Lariou MS**, Stamoyanou L. Effect of body mass index
on peak growth hormone response to stimulation testing in Growth Hormone Deficient children. Horm Res Paed 2010;74 suppl 3:202.

9. **Lariou MS,** Dikalioti SK, Dessypris N, Pourtsidis A, Baka M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, Moschovi M, Fragandrea I, Kalmanti M, Germenis A, Petridou E. Country specific serum IgE reactivity profile and concordance with allergic history among Acute Lymphoblastic Leukemia children and controls. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr e20002).

II. Ανακοινώσεις (**Σύνολο 117** : Διεθνή Συνέδρια 54 & Ελληνικά 63)

ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ: 54
(1ο Όνομα: 19, 2ο Όνομα : 14, 3ο Όνομα: 11, 4ο -5ο Όνομα: 10)

1. Pouliasi A, **Lariou MS**, Stephanopoulou C, Melidoniotis A, Kazakou G.
Admissions of children with Bronchial Asthma in Rethymno - Crete.
Experience of 11 years. XXV Congress of the Middle - Eastern and Mediterranean Paediatric Societies. Βηρυτός, 15 - 17 Απριλίου 1999.

2. Pouliasi A, **Lariou MS**, Melidoniotis A, Stephanopoulou C, Bagaki A.
Paediatric Admissions to General Hospital , Rethymno, Crete. Greece .
XXV Congress of the Middle - Eastern and Mediterranean Paediatric Societies.
Βηρυτός, 15-17 Απριλίου 1999.

3. Pouliasi A, Graphakou O, **Lariou MS**, Giannousi E, Pateraki I.
Prevalence of Moderate Bronchial Asthma in Rethymno, Crete.
XXV Congress of the Middle -Eastern and Mediterranean Paediatric Societies.
Βηρυτός, 5-17 Απριλίου 1999.

4. Pouliasi A, Pateraki I, Giannousi E, **Lariou MS**, Bagaki A.
Prevalence of Atopy in Rethymno, Crete.
XXV Congress of the Middle - Eastern and Mediterranean Paediatric Societies.
Βηρυτός, 15-17 Απριλίου 1999.

5. Pouliasi A, Bagaki A, **Lariou MS**, Pateraki I, Giannousi E, Varakis N.
Bronchial Asthma and Atopy in childhood.
Europaediatrics 2000, 18-21 Μαρτίου 2000.

6. **Lariou MS**, Dessypris N, Petridou E. Frequency and risk factors for childhood skull fractures. 6th World Conference Injury prevention and control
Montreal, Canada 12-15 Μαίου 2002.

7. **Lariou MS**, Pouliasi A. Variations in paediatric pneumonia and bronchitis/asthma hospitalizations in Rethymnon- Crete. XXI Congress of European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Νάπολη, 1- 5 Ιουνίου 2002.

8. Pateraki I, Bagaki A, **Lariou MS**, Varakis N, Pouliasi A.
Twelve years of Paediatric experience on infantile and children spasms.
Mediterranean Child Neurology Meeting. Κρήτη, 10-13 Ιουνίου 1999.

9. **Lariou MS**, Neou P, Doganis D, Maravelias K, Fotinou A, Stamoyannou L, Koutselinis A. Developmental changes in the production of inhibin b and its relationship with FSH,LH and testosterone in boys and estradiol levels in girls during infancy, childhood and puberty. 41st Annual Meeting for European Society for Paediatric Endocrinology. Μαδρίτη, 25-28 Σεπτεμβρίου 2002.

10. Neou P, **Lariou MS**, Deliprimou A, Maravelias K, Fotinou A, Androulakakis E, Stamoyannou L,Koutselinis A.
Differences in inhibin B secretion between healthy boys and Cryptorchid
41st Annual Meeting for European Society for Paediatric Endocrinology.
Μαδρίτη, 25-28 Σεπτεμβρίου 2002.

11. Touloupi E, Thimelli I, **Lariou MS**, Mavrikou M, Margetakis A, Stamoyiannou L.
Final height of patients treated for isolated GH-deficiency.
41st Annual Meeting for European Society for Paediatric Endocrinology.
Μαδρίτη, 25-28 Σεπτεμβρίου 2002.

12. **Lariou MS**, Pateraki I, Groutsi O, Margietakis A, Polychroni I, Stamoyiannou L.
Predictive factors of response to growth hormone therapy in children with growth hormone deficiency. 41st Annual Meeting for European Society for Paediatric Endocrinology. Μαδρίτη, 25-28 Σεπτεμβρίου 2002.

13. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, **Lariou M-S**, Martirosova A, Sinaniotis K.
Selective or complete urological imaging of children after urinary tract infection ?
21st Annual meeting of the European society for paediatric infectious disease.
Σικελία, 9-11 Απριλίου 2003.

14. Doganis D, Mavrikou M, Siafas K, Martirosova A, **Lariou MS**, Sinaniotis K Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography in infants with urinary Infection. 21st Annual meeting of the European society for paediatric infectious disease. Σικελία, 9-11 Απριλίου 2003.

15. Doganis D, Mavrikou M, Martirosova A, **Lariou MS**, Stamoyannou L, Siafas K, Sinaniotis K. Predictive factors associated with the site of urinary tract infection in infants. 21st Annual meeting of the European society for paediatric infectious disease. Σικελία, 9-11 Απριλίου 2003.

16. **Lariou MS**, Polichroni I, Thymeli I, Fotinou A, Stamoyiannou L. A case of pituitary hyperplasia secondary to thyroid failure. 12th Balkan congress of endocrinology. Θεσσαλονίκη, 21-25 Μαΐου 2003.

17. **Lariou MS**, Doganis D, Neou P, Maravelias K., Fotinou A, Stamoyiannou L, Koutselinis A. Dimeric inhibins in girls from birth to early puberty:Relationship with gonadotropins and estradiol. 12th Balkan congress of endocrinology. Θεσσαλονίκη, 21-25 Μαΐου 2003.

18. **Lariou MS**, Neou P, Doganis D, Maravelias K, Fotinou A, Stamoyiannou L, Koutselinis A. Plasma inhibin in boys during childhood. 12th Balkan congress of endocrinology. Θεσσαλονίκη, 21-25 Μαΐου 2003.

19. Lariou MS, Marias V, Dimosthenous V, Stamoyiannou L Characteristics of asthmatic children in Athens. XXII Congress of European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Παρίσι, 7-11 Ιουνίου 2003.

20. Mavrikou M, Doganis D, Issaris G, Martirosova A, **Lariou MS**, Siafas K, Sinaniotis K. Does early administration of antibiotics in infants with urinary tract infection prevent renal damage? 28th UMEMPS Congress Union of Middle Eastern and Mediterranean Societies. Marrakech, 18-21 Σεπτεμβρίου 2003.

21. Doganis D, Mavrikou M, **Lariou MS**, Koumanzeli H, Stamoyannou L, Siafas K, Sinaniotis K. Dmsa as predictive factor for vesicouteral reflux in infants. Diferrences between left and right kidney. 28th UMEMPS Congress Union of Middle Eastern and Mediterranean Societies. Marrakech, 18-21 Σεπτεμβρίου 2003.

22. Stenou A, Radiotis A, **Lariou MS**, Martirosova A, Boka P, Stamoyannou L, Apostolopoulos N. Foreign body aspiration in children. 28th UMEMPS Congress Union of Middle Eastern and Mediterranean Societies. Marrakech, 18-21 Σεπτεμβρίου 2003.

23. Avanidi M, Amanatidou V, Tsitsoni A, **Lariou MS**, Pouliassi A. Acute urticaria in childhood: clinical aspects and etiology. 28th UMEMPS Congress Union of Middle Eastern and Mediterranean Societies. Marrakech, 18-21 Σεπτεμβρίου 2003.

24. Delis D, **Lariou MS**, Marias V, Kotsonis C, Togka S, Gourgioti G, Maurikou M, Stamoyannou L.
Viral upper respiratory tract infections (urti) and asthma exacerbations in hospitalized children. Europaediatics 2003. Πράγα, 19-22 Οκτωβρίου 2003.

25. Marias V, Dimosthenous V, Neou P, Koumanzeli X, **Lariou MS**, Tsoumakas K, Stamoyannou L. Assessment of nutritional disorders in children.
Europaediatics 2003. Πράγα, 19-22 Οκτωβρίου 2003.

26. Delis D, Marias V, **Lariou MS**, Gardelis I, Maurikou M, Kallergi D, Stamoyannou L.
Clinical and epidemiological aspects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants Europaediatics 2003. Πράγα, 19-22 Οκτωβρίου, 2003.

27. Stenou A, **Lariou MS**, Doganis D, Marias V, Groutsi O, Pateraki I, Stamoyannou L.
Assessment of parent's awareness and understanding of common paediatric infectious diseases Europaediatics 2003. Πράγα, 19-22 Οκτωβρίου 2003.

28. **Lariou MS**, Doganis D, Fiolitakis N, Neou P, Voskaki I, Lela Stamoyianou.
Changes in bone markers in asthmatic children during short-term treatment with corticosteroids therapy.
XXII Congress of European Academy of Allergology and Clinical Immunology.
Παρίσι, 7-11 Ιουνίου 2003.

29. Dedoukou X, **Lariou MS**, Larios G, Matzavakis I,Androulakakis E, Aivazoglou T, Lioupis A,Kodoulis M, Petridou E. Household electrical injuries in children in Greece. Epidemiology and identification of avoidable hazards.
Europaediatics 2003. Πράγα, 19-22 Οκτωβρίου 2003.

30. **Lariou MS**, Larios G, Dedoukou X, Dessypris N, Petridou E.
Frequency and risk factors for childhood fractures occurring at school.
Europaediatics 2003. Πράγα, 19-22 Οκτωβρίου 2003.

31. **Lariou MS**, Dedoukou X, Larios G, Dessypris N, Petridou E. Five year review of childhood poisoning from ingestion of cigarettes in
Greece. Europaediatics 2003. Πράγα, 19-22 Οκτωβρίου 2003.

32. Delis D, **Lariou MS**, Marias V, Kotsonis C, Togka S, Gourgioti G, Maurikou M, Stamoyannou L. Bronchial asthma and viral infections in childhood.
Allergy Week. European Academy of Allergology and Clinical Immunology-Section ENT- meeting. Βέλγιο, 15-18 Νοεμβρίου 2003.

33. Delis D, **Lariou MS**, Marias V, Gardelis I, Maurikou M, Kallergi D, Stamoyannou L. The clinical spectrum of bronchiolitis in children.
Allergy Week. European Academy of Allergology and Clinical Immunology-Section ENT- meeting. Βέλγιο, 15-18 Νοεμβρίου 2003.

34. Larios G, Frigas A, **Lariou MS**, Konstantinou E. Teledermatology standards and services. EFMI Special Topic Conference; Αθήνα, 20-21 Μαρτίου 2005.

35. **Lariou MS**, Vontzalidis A, Papadea HS, Psalti M, Papadakis E. Anaphylactic reaction and hemolysis following oral trimethoprim-sulfamethoxazole in a child: case report. 29th UMEMPS Congress Union of Middle Eastern and Mediterranean Societies. Κωνσταντινούπολη, 14-17 Σεπτεμβρίου 2005.

36. **Lariou MS**, Korovessi P, Psalti M, Vassilopoulou V, Manti C, Georgoutsou P, Papadakis E. Clinical and epidemiological features of Visceral Leishmaniasis in hospitalized children from the West Suburbs of Athens. 29th UMEMPS Congress Union of Middle Eastern and Mediterranean Societies. Κωνσταντινούπολη, 14-17 Σεπτεμβρίου 2005.

37. Kambouropoulou G, Antonopoulou H, **Lariou MS**, Psalti M, Poukoulidou T, Stamou A, Karvouniaris P, Papadakis E. The diagnostic value of chest x-ray in febrile children. 29th UMEMPS Congress Union of Middle Eastern and Mediterranean Societies. Κωνσταντινούπολη, 14-17 Σεπτεμβρίου 2005.

38. **Lariou MS**, Papadea H, Korovessi P, Kitsopoulou A, Vassiliadis E, Papadakis E. Validity of tachypnoea and other clinical signs for the identification of pneumonia in children. 29th UMEMPS Congress Union of Middle Eastern and Mediterranean Societies. Κωνσταντινούπολη, 14-17 Σεπτεμβρίου 2005.

39. Korovessi P, **Lariou MS**, Vassilopoulou V, Ximitiri M, Psalti M, Zoidou A, Papadakis E. Viral Hepatitis markers and vaccination status of a selected paediatric population in Athens, Greece. 29th UMEMPS Congress Union of Middle Eastern and Mediterranean Societies. Κωνσταντινούπολη, 14-17 Σεπτεμβρίου 2005.

40. Korovessi P, Vontzalidis A, **Lariou MS**, Stephanoglou N, Tibisranis M, Papadakis E Pleural effusion in a 4-year-old female child with hepatitis A: case report. World Congress for Pediatric Infectious disease. Πολωνία, Σεπτέμβριος 2005.

41. **Lariou MS**, Korovessi P, Papadea I, Vassiliadis E, Kitsopoulou A, Papadakis E. Respiratory rate as a useful sign for identifying pneumonia in children. World Congress for Pediatric Infectious disease. Πολωνία, Σεπτέμβριος 2005.

42. **Lariou MS**, Korovessi P, Vassilopoulou V, Ximitiri M, Psalti M, Zoidou A, Papadakis E. A seroepidemiological study of hepatitis A and B in children living in West Athens World Congress for Pediatric Infectious disease. Πολωνία, Σεπτέμβριος 2005.

43. Korovessi P, **Lariou MS**, Psalti M, Vassilopoulou V, Papadakis E. Visceral Leishmaniasis in a new pediatric department of West Athens: a seven year retrospective Study. World Congress for Pediatric Infectious disease. Πολωνία, Σεπτέμβριος 2005.

44. Korovessi P, Papaevangelou A, Psalti M, **Lariou MS**, Tibisranis M, Papadakis E Renal Abscess in Children. Report of 2 cases. Southern Pediatric Radiology Society 2006 Annual Meeting. Χαλκιδική, 2-5 Ιουλίου 2006.

45. P Korovessi, **Lariou MS**, Psalti M, Natsiopoulou A, Tibisranis A, Papadakis E. Atypical Kawasaki presenting as pneumonia. A case report Europaediatrics 2006. Βαρκελώνη, 7-10 Οκτωβρίου 2006.

46. Alevizos A, **Lariou MS**, Larios G, Mihas C, Aivaliotis I, Spentzos C, Fanou D, Papathanasiou M, Lentzas I, Mariolis A.
Efficiency and level of knowledge on pediatric first aid among parents
25th International Congress Of Pediatrics. Αθήνα, 25-30 Αυγούστου 2007.

47. Larios G, Alevizos A, **Lariou MS**, Mihas C, Aliferis D., Kintzoglanakis K, Fanou D, Papathanasiou M, Maragiannis K, Mariolis A.
Attitudes and beliefs of young parents on skin malignancies and their children's exposure to solar radiation (UV).
25th International Congress Of Pediatrics. Αθήνα, 25-30 Αυγούστου 2007.

48. Mihas C, Alevizos A, Larios G, Aliferis D, Kintzoglanakis K, **Lariou MS**, Fanou D, Papathanasiou M, Maragiannis K, Mariolis A.
Obesity of parents as a risk factor for obesity in adolescence in an urban area of Europe.
25th International Congress Of Pediatrics. Αθήνα, 25-30 Αυγούστου 2007.

49. Mihas C, Alevizos A, Larios G, Aliferis D, Kintzoglanakis K, **Lariou MS**, Fanou D, Papathanasiou M, Maragiannis K, Mariolis A. Dietary and lifestyle attributes of urban greek youth. Results of the vyronas study.
25th International Congress Of Pediatrics. Αθήνα 25-30 Αυγούστου 2007.

50. Xatzipsalti M, **Lariou MS**, Stamoyanou L.
Effect of body mass index on peak growth hormone response to stimulation testing in Growth Hormone Deficient children.
Annual Meeting for European Society for Paediatric Endocrinology.
ESPE 2010. Πράγα, 22-25 Σεπτεμβρίου2010.

51. Dikalioti S, **Lariou MS**, Papadopoulou C, Childhood Hematology Oncology Group, Petridou E. Allergy-associated symptoms in relation to childhood non-Hodgkin lymphomas: a nationwide study and meta- analysis.
Pediatric Allergy and Asthma Meeting 2011. Βαρκελώνη, 13-15 Οκτωβρίου 2011.

52. **Lariou MS**, Dikalioti S, Germenis A, Dessypris N, Childhood Hematology Oncology Group, Petridou E. Atopy and risk of Acute Lymphoblastic Leukemia among children. Pediatric Allergy and Asthma Meeting 2011. EAACI Βαρκελώνη, 13-15 Οκτωβρίου 2011.

53. **Lariou MS**, Dikalioti SK, Baka Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, Kalmanti M, Fragandrea I, Moschovi M, Germenis A, Petridou E. Using allergic history and biomarkers of atopic sensitization in exploring he increasing trends of atopy and childhood leukemia: results from a case control study in Greece.
International scientific conference on Early Exposures and Childhood Cancer (CLIC). Λονδίνο, Απρίλιος 2012.

54. **Lariou MS**, Dikalioti S, Dessypris N, Pourtsidis A, Baka M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, Moschovi M, Fragandrea I, Kalmanti M, Germenis A, Petridou E. Country specific serum IgE reactivity profile and concordance with allergic history among Acute Lymphoblastic Leukemia children and controls. 2012 ASCO Annual Meeting. Σικάγο, 5-12 Ιουνίου 2012.

III. ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ : **63**
(1ο Όνομα: 27, 2ο Όνομα: 12, 3ο Όνομα: 14, 4ο -5ο Όνομα: 10)

1. **Λαρίου ΜΣ**, Πατεράκη Ε, Γιαννούση Ε, Στεφανοπούλου Κ, Πέιος Δ, Πουλιάση Οξείες παιδιατρικές δηλητηριάσεις στο Ν. Ρεθύμνης την περίοδο 1985-1998. 11^{Ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής. Κέρκυρα, 14 -18 Απριλίου 1999.

2. **Λαρίου ΜΣ**, Στεφανοπούλου Κ, Μελιδονιώτης Α, Ξιαλίδου Σ, Πέιος Δ, Πουλιάση Α.Νοσηλευτική κίνηση της παιδιατρικής κλινικής Επαρχιακού Νοσοκομείου. Εμπειρία 12 ετών 1987 – 1998.
37^{Ο} Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 28-30 Μαΐου 1999.

3. **Λαρίου ΜΣ**, Μελιδονιώτης Α, Στεφανοπούλου Κ, Πατεράκη Ε, Πουλιάση Α. Διακυμάνσεις εισαγωγών βρογχικού άσθματος και πνευμονιών της Παιδιατρικής Κλινικής,Επαρχιακού Νοσοκομείου. Εμπειρία 11 ετών (1987-1997). Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής. Κέρκυρα, 14 -18 Απριλίου 1999.

4. Μπαγκάκη Α, **Λαρίου ΜΣ**, Βαράκης Ν, Πατεράκη Ε, Πουλιάση Α. Νοσηλευτική προσέγγιση τουριστών παιδικής ηλικίας. Εμπειρία 12 ετών. 11^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής. Κέρκυρα, 14-16 Μαίου 1999.

5. **Λαρίου ΜΣ**, Γιαννούση Ε, Πατεράκη Ε, Καζάκου Γ, Πουλιάση Α. Μελέτη της ατοπίας σε παιδικό πληθυσμό περιοχής Κρήτης.
37^{Ο} Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 28-30 Μαίου 1999.

6. Πατεράκη Ε, Γιαννούση Ε, **Λαρίου ΜΣ**, Μπαγκάκη Α, Ξιαλίδου Σ, Πουλιάση Α. Μελέτη 60 περιστατικών οξείας πυελονεφρίτιδας σε παιδιά ηλικίας 0-11 ετών.

Εμπειρία 3 ετών.
37ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 28-30 Μαίου 1999.

7. Γραφάκου Ο, **Λαρίου ΜΣ**, Πατεράκη Ε, Καζάκου Γ, Πουλιάση Α. Μέτριο βρογχικό άσθμα παιδικής ηλικίας 2- 8 ετών. Εμπειρία 10 ετών σε Νομαρχιακό Νοσοκομείο Κρήτης. 37ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 28-30 Μαίου 1999.

8. Γιαννούση Ε, Πατεράκη Ε, **Λαρίου ΜΣ**, Μπαγκάκη Α, Μελιδονιώτης Α, Πουλιάση Α. Επιπολασμός σπασμών στον παιδικό πληθυσμό του Ν. Ρεθύμνης. Εμπειρία 12 ετών. 37ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 28-30 Μαΐου 1999.

9. **Λαρίου ΜΣ**, Στεφανοπούλου Κ, Πατεράκη Ε, Γιαννούση Ε, Μπαγκάκη Α, Πουλιάση Α.
Εισαγωγές ασθματικών παιδιών σε Επαρχιακό Νοσοκομείο. Εμπειρία 11 ετών.
37ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 28-30 Μαΐου 1999.

10. **Λαρίου ΜΣ**, Πατεράκη Ε., Γιαννούση Ε, Στεφανοπούλου Κ, Πέιος Δ, Πουλιάση Α. Οξείες παιδιατρικές δηλητηριάσεις στο Ν. Ρεθύμνης την περίοδο 1985-1998.
37ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 28-30 Μαΐου 1999.

11. **Λαρίου ΜΣ**, Στεφανοπούλου Κ, Μελιδονιώτης Α, Ξιαλίδου Σ, Πέιος Δ., Πουλιάση.Νοσηλευτική κίνηση της παιδιατρικής κλινικής Επαρχιακού Νοσοκομείου.
11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής. Κέρκυρα, 14 -18 Απριλίου 1999.

12. Παρδάλη Α, **Λαρίου ΜΣ**, Μπακάκη Α, Καλημερακη Ε, Βαράκης Ν, Πουλιάση Α. Συγκριτική μελέτη εισαγωγών βρογχικού άσθματος σε Παιδιατρική κλινική Γ.Ν.Ν. Κρήτης μεταξύ των δεκαετιών 1988-89 και 1998-99.
38ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Κως, 16-18 Ιουνίου 2000.

13. **Λαρίου ΜΣ**, Βαράκης Ν, Πατεράκη Ε, Πουλιάση Α.
Οι δηλητηριάσεις στη παιδική ηλικία.-Επιδημιολογική προσέγγιση.
12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής.
Μυτιλήνη, 25-27 Μαΐου 2000.

14. **Λαρίου ΜΣ**, Μουστάκη Μ, Κιοσέ Σ, Πετρίδου Ε. Κατάγματα στον Ελληνικό Παιδικό πληθυσμό: Προοπτικές Πρόληψης.
12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής.
Μυτιλήνη, 25-27 Μαΐου 2000.

15. **Λαρίου ΜΣ**, Βαράκης Νίκος, Πουλιάση Άννα. Συμπεράσματα από τη σύγκριση της νοσηλευτικής κίνησης Παιδιατρικής κλινικής Νομαρχιακού νοσοκομείου στην αρχή και το τέλος μιας δεκαετίας.
12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής.
Μυτιλήνη, 25-27 Μαΐου 2000.

16. Μπακάκη Α, **Λαρίου ΜΣ**, Πατεράκη Ε, Σαββάκη Χ, Παρδάλη Α, Πουλιάση Α
Βρογχικό άσθμα[ΒΑ] και πνευμονίες [ΠΝ] κατά τη περίοδο 1987-1999 στην Παιδιατρική κλινική επαρχιακού Νοσοκομείου.
38^{Ο} Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Κως, 16-18 Ιουνίου 2000.

17. Alexe D, **Λαρίου ΜΣ**, Δεσύπρης Ν, Πετρίδου Ε.
Συσκευές θέρμανσης εσωτερικών χώρων: Ένας άγνωστος κίνδυνος;
13^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής. Πάτρα, 18-20 Μαίου 2001.

18. Δογάνης Δ, Νέου Π, Φιολιτάκης Ν, **Λαρίου ΜΣ**, Μαρτιρόσοβα Α, Σταμογιάννου Λ. Ανταπόκριση σε μακροχρόνια θεραπεία με αυξητική ορμόνη παιδιών με σύνδρομο Russell-Silver.
39^{0} Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Κρήτη, 1-3 Ιουνίου 2001.

19. Κατσίχτη Λ, Νέου Π, Ζερβού Φ, **Λαρίου ΜΣ**, Μπαρτσώκας Χ.
Προσερχόμενοι στο ιατρείο Γενετικής για Γενετική Συμβουλευτική.
39^{0} Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Κρήτη, 1-3 Ιουνίου 2001.

20. **Λαρίου ΜΣ**, Δεσύπρης Ν, Γεωργάκου Χ, Πετρίδου Ε.
Κατάγματα κρανίου από ατυχήματα σε παιδιά: Επιδημιολογία και πρόληψη.
13^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής. Πάτρα, 18-20 Μαΐου 2001.

21. **Λαρίου ΜΣ**, Μουστάκη Μ, Πιστεύος Γ, Μελίσσης Π, Πετρίδου Ε.
Περιγραφική ανάλυση των ατυχημάτων που προκαλούν κατάγματα στα παιδιά.
39^{0} Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Κρήτη,1-3 Ιουνίου 2001.

22. Μαργετάκης Α, Νέου Π, Τράπαλη Χ, **Λαρίου ΜΣ**, Γεωργακόπουλος Δ, Σταμογιάννου Λ. Καρδιακές επιπτώσεις, κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας υποκατάστασης, σε παιδιά με ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης.
29^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού.
Ιωάννινα, 21-24 Μαρτίου 2002.

23. **Λαρίου ΜΣ**, Σταμογιάννου Λ, Δεδούκου Χ, Πετρίδου Ε. Επιδημιολογική μελέτη των σχολικών ατυχημάτων που προκαλούν κατάγματα στα παιδιά.
14^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής.
Θεσσαλονίκη, 23- 25 Μαΐου 2002.

24. Στενού Α, **Λαρίου ΜΣ**, Γκρούτση Ο, Πατεράκη Ε, Σταμογιάννου Λ.
Γνώσεις αλλοδαπών γονέων για τα λοιμώδη νοσήματα των παιδιών τους.
14^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής.
Θεσσαλονίκη,23-25 Μαΐου 2002.

25. **Λαρίου ΜΣ**, Νέου Π, Δεληπρίμου Α, Μαραβέλιας Κ, Φωτεινού Α, Ανδρουλακάκης Ε, Σταμογιάννου Λ, Κουτσελίνης Α.
Επίδραση της δυσλειτουργίας των κυττάρων sertoli των όρχεων στα επίπεδα της Inhibin β στη παιδική ηλικία.
40^{0} Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 21-23 Ιουνίου 2002.

26. **Λαρίου ΜΣ**, Πολύχρονη Ιουλία, Θυμέλη Ιωάννα, Παπανδρέου Κων/νος, Φωτεινού Ασπασία, Σταμογιάννου Λέλα.
Πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός που εκδηλώνεται ως όγκος της υπόφυσης
40^0 Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 21-23 Ιουνίου 2002.

27. **Λαρίου ΜΣ**, Νέου Π, Δογάνης Δ, Μαραβέλιας Κ, Φωτεινού Α, Σταμογιάννου Λ, Κουτσελίνης Α. Μέτρηση της Inhibin B, FSH, LH, οιστραδιόλης και τεστοστερόνης παιδιών από τη γέννηση έως την αρχή της εφηβείας.
40^0 Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 21-23 Ιουνίου 2002.

28. Δογανης Δ, Φιολιτάκης Ν, **Λαρίου ΜΣ**, Νέου Π, Βοσκάκη Ε, Σταμογιάννου Λ. Επίδραση εισπνεομένων και συστηματικά χορηγούμενων κορτικοειδών στο μεταβολισμό των οστών σε βρέφη και μεγαλύτερα παιδιά.
$7^ο$ Πανελλήνιο Επιστημονικό Συμπόσιο «Ενδοκρινολογικά προβλήματα του παιδιού και του εφήβου». Αθήνα, 14 Δεκεμβρίου 2002.

29. Δεδούκου Ξ, **Λαρίου ΜΣ**, Δεσύπρης Ν, Αλέξε Ν, Ανδρουλακάκης Ε, Αϊβάζογλου Θ, Πετρίδου Ε.Ηλεκτροπληξίες στην παιδική ηλικία: Επιδημιολογική προσέγγιση.
$15^ο$ Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής.
Θεσσαλία, 10-13 Απριλίου 2003.

30. **Λαρίου ΜΣ**, Δεδούκου Ξ, Ματζαβάκης Γ, Παππά Ε, Αλέξε Ν, Πετρίδου Ε. Ένα άγνωστο πλεονέκτημα του μητρικού θηλασμού.
$15^ο$ Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής.
Θεσσαλία, 10-13 Απριλίου 2003

31. Δεδούκου Ξ, **Λαρίου ΜΣ**, Οικονόμου Α, Κριέλα Α, Σπυριδόπουλος Θ, Πετρίδου Ε. Κατάποση τσιγάρων από παιδιά. Ένας κίνδυνος που μπορεί να προβλεφτεί.
$15^ο$ Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής.
Θεσσαλία, 10-13 Απριλίου 2003.

32. Στενού Α, Φούντας Κ, **Λαρίου ΜΣ**, Δογάνης Δ, Βαλτή Η, Σταμογιάννου Λ. Λήψη επικίνδυνων ουσιών από παιδιά κατά το έτος 2001.
$15^ο$ Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής. Θεσσαλία, 10-13 Απριλίου 2003.

33. **Λαρίου ΜΣ**, Σπυριδοπουλος Θ, Λάριος Γ, Δεδούκου Ξ, Αλέξε Ν, Πετρίδου Ε. Περιγραφική ανάλυση και πρόληψη των σχολικών ατυχημάτων που προκαλούν κατάγματα στα παιδιά.
$27^ο$ Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα, 21-25 Μαίου 2003.

34. **Λαρίου ΜΣ**, Δεδούκου Ξ, Ανδρουλακάκης Ε, Αϊβάζογλου Θ, Κοντούλης Μ, Λιούπης Α, Πετρίδου Ε. Ατυχήματα από ηλεκτρικό ρεύμα στα παιδιά. ο κίνδυνος και η πρόληψη.
$41^ο$ Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Ρόδος, 13-15 Ιουνίου 2003.

35. Δεδούκου Ξ, **Λαρίου ΜΣ**, Δεσύπρης Ν, Παππά Ε, Αλέξε Ν, Λάριος Γ, Πετρίδου Ε. Επιδημιολογική προσέγγιση των ατυχημάτων από φιάλες σίτισης βρεφών (biberon).
41ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Ρόδος, 13-15 Ιουνίου 2003.

36. Στενού Α, Ραδιώτης Α, **Λαρίου ΜΣ**, Μαρτιρόσοβα Α, Μπόκα Π, Σταμογιάννου Λ, Αποστολόπουλος Ν. Εκτίμηση κριτηρίων για βρογχοσκόπηση σε παιδιά με υποψία ξένου σώματος του τραχειοβρογχικού δένδρου.
41ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Ρόδος, 13-15 Ιουνίου 2003.

37. **Λαρίου ΜΣ**, Δεδούκου Ξ, Κριέλα Α, Οικονόμου Α, Σπυριδόπουλος Θ, Πετρίδου Ε. Δηλητηρίαση από νικοτίνη στα παιδιά ηλικίας 0-3 ετών.
41ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Ρόδος, 13-15 Ιουνίου 2003.

38. **Λαρίου ΜΣ**, Μαριάς Β, Φουστούκου Μ, Δημοσθένους Β, Σταμογιάννου Λ. Εκτίμηση δημογραφικών, κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων στο παιδικό άσθμα.
41ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Ρόδος, 13-15 Ιουνίου 2003.

39. Καραμπέτσος Ι, **Λαρίου ΜΣ**, Γαρδέλης Ι, Παπαδοπούλου Α, Σιαφάς Κ. Τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη της επίδρασης του εμπλουτισμένου με πρεβιοτικές ίνες έναντι placebo ηλεκτρολυτικού διαλύματος σε βρέφη με οξεία γαστρεντερίτιδα.
41ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Ρόδος, 13-15 Ιουνίου 2003.

40. Δογάνης Δ, Μαυρίκου Μ, Μαρτιρόσοβα Α, **Λαρίου ΜΣ**, Σταμογιάννου Λ, Σιαφάς Κ, Σινανιώτης Κ. Το DMSA ως προγνωστικός παράγοντας ύπαρξης κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης. Διαφορές μεταξύ αριστερού-δεξιού νεφρού.
41^{0} Πανελλήνιο Παιδιατρικό. Ρόδος, 13-15 Ιουνίου 2003.

41. Δογάνης Δ, Μαυρίκου Μ, **Λαρίου ΜΣ**, Κουμανζέλη Χ, Σεχάντε Ρ, Σιαφάς Κ, Σινανιώτης Κ. Χρόνος έναρξης αντιβιοτικής αγωγής και εμφάνιση πυελονεφριτιδικών αλλοιώσεων.
41^{0} Πανελλήνιο Παιδιατρικό. Ρόδος, 13-15 Ιουνίου 2003.

42. Στενού Α, Δογάνης Δ, Φουντάς Κ, **Λαρίου ΜΣ**, Μήλα Μ, Σοφιδιώτου Β, Νέου Π, Σταμογιάννου Λ. Επιδημιολογική προσέγγιση των δηλητηριάσεων στα Παιδιά.
4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής. Αθήνα, 29-31 Ιανουαρίου 2004.

43. Στενού Α, Μαριάς Β, **Λαρίου ΜΣ**, Γκρούτση Ο,Πατεράκη Ε, Σταμογιάννου Λ. Ποιές οι αντιλήψεις αλλοδαπών γονέων για συνήθη λοιμώδη παιδιατρικά νοσήματα.
4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής. Αθήνα, 29-31 Ιανουαρίου 2004.

44. Στενού Α, **Λαρίου ΜΣ**, Μπόκα Π, Μαρτιρόσοβα Α,Ραδιώτης Α, Αποστολόπουλος Ν, Σταμογιάννου Λ. Εισρόφηση ξένου σώματος στα παιδιά. Ένα ατύχημα που μπορεί να προβλεφθεί.
4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής. Αθήνα, 29-31 Ιανουαρίου 2004.

45. Δογάνης Δ, Μαυρίκου Μ, Ισαρης Γ, Κουμανζέλη Χ, **Λαρίου ΜΣ**, Σιαφάς Κ, Σινανιώτης Κ. Προγνωστικοί παράγοντες σχηματισμού νεφρικών ουλών σε βρέφη με ουρολοίμωξη.
42^{0} Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Κρήτη, 28-30 Μαΐου 2004.

46. Σπυρίδης Π, Αττιλάκος Α, Δογάνης Δ, **Λαρίου ΜΣ**, Χανταρεάν Μ,Αλέστας Κ, Σωτηροπούλου Ε,Πεπελάσης Δ, Κωσταντόπουλος Α. Πρόγραμμα προάσπισης της υγείας των τσιγγανόπαιδων.
42^{0} Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Κρήτη, 28-30 Μαΐου 2004.

47. Λάριος Γ, **Λαρίου ΜΣ**, Αλεβίζος Α, Μαριόλης Α, Κωνσταντίνου Ε. Τηλεδερματολογία και γενική/οικογενειακή ιατρική: Έχει δυνατότητες εφαρμογής στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας;
17^{O} Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής. Χαλκιδική, 4-8 Μαΐου 2005.

48. **Λαρίου ΜΣ**, Κοροβέση Π, Παπαδέα Η, Βασιλειάδης Μ, Κιτσοπούλου Α, Παπαδάκη Ε. Η διαγνωστική αξία της ταχύπνοιας σε παιδιά με πνευμονία.
43^{O} Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 17-19 Ιουνίου 2005.

49. **Λαρίου ΜΣ**, Βοντζαλίδης Α, Παπαδέα Η, Κοροβέση Π, Καμπουροπούλου Γ, Παπαδάκη Ε. Αναφυλακτική αντίδραση και οξεία αιμόλυση μετά από χορήγηση τριμεθοπρίμης- Σουλφαμεθοξαζόλης: Περιγραφή περίπτωσης.
43ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 17-19 Ιουνίου 2005.

50. Καμπουροπούλου Γ, Κοροβέση Π, Κιτσοπούλου Α, Ψάλτη Μ, **Λαρίου ΜΣ**, Παπαδέα Η, Παπαδάκη Ε. Σύνδρομο Angelman σε βρέφος 19μηνών: Περιγραφή περίπτωσης.
43ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 17-19 Ιουνίου 2005.

51. Κοροβέση Π, Βοντζαλίδης Α, **Λαρίου ΜΣ**, Σταυριανός Β, Νατσιοπούλου Α, Στεφάνογλου Ν, Εργάνη Παπαδάκη. Πλευριτική συλλογή σε κορίτσι 4 ετών με οξεία λοίμωξη από ηπατίτιδα Α: Περιγραφή περίπτωσης.
43ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 17-19 Ιουνίου 2005.

52. Κοροβέση Π, Τουρουντούς Ι, Παπαδέα Η, **Λαρίου ΜΣ**, Βασιλοπούλου Β, Παπαδάκη Ε. Συσχέτιση τοκετού και περιγεννητικού αποτελέσματος επίτοκων μικρής και μεγάλης ηλικίας.
43ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 17-19 Ιουνίου 2005.

53. Καμπουροπούλου Γ, Αντωνοπούλου Ε, **Λαρίου ΜΣ**, Ψάλτη Μ, Πουκουλίδου Θ, Παπαδάκη Ε. Χρήση ή κατάχρηση της ακτινογραφίας θώρακος σε παιδιά με πυρετό; 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής.

Κρήτη, 28-30 Σεπτέμβριου 2006.

54. Κοροβέση Π, Ψάλτη Μ, **Λαρίου ΜΣ**, Αυγέρη Κ, Παπαδάκη Ε.
'Ατυπη νόσος Kawasaki με πνευμονική συμμετοχή. Περιγραφή Περίπτωσης.
45ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδιατρκής Χαλκιδική, Ιούνιος 2007.

55. **Λαρίου ΜΣ**, Πουρτσίδης Α , Μοσχόβη Μ, Πολυχρονοπούλου Σ, Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου Φ, Πετρίδου Ε. Διερεύνηση της σχέσης αλλεργίας & λευχαιμίας στην παιδική ηλικία.
22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας.
Αθήνα, 26-27 Νοεμβρίου 2010.

56. Κωστέρια Ι, Χανζτηψάλτη Μ, **Λαρίου ΜΣ**, Παναγιώτου Ε, Μπαμπανέλου Α, Σταμογιάννου Λ.Επίδραση της θεραπείας με αυξητική ορμόνη στο μεταβολισμό των παιδιών με σύνδρομο Turner.
22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας.
Αθήνα, 26-27 Νοεμβρίου 2010.

57. Μπαμπανέλου Α, Τριανταφυλλίδου Α, **Λαρίου ΜΣ**, Νικορέλου Σ, Παπαδάτος Δ, Σταμογιάννου Λ. Νεότερα αντιεπιληπτικά και οστικός μεταβολισμός.
22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας.
Αθήνα, 26-27 Νοεμβρίου 2010.

58. Νικορέλου Σ, Παπαδάτος Π, Δελής Δ, **Λαρίου ΜΣ**, Τριανταφυλλίδου Α, Σταμογιάννου Λ. Μελέτη της επίδρασης των βραχείας διάρκειας εισπνεόμενων κορικοστεροειδών στον οστικό μεταβολισμό νηπίων με επεισόδια υποτροπιάζοντα συριγμού. 22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας. Αθήνα, 26-27 Νοεμβρίου 2010.

59. Παναγιώτου Ε, Χαντηψάλτη Μ, **Λαρίου ΜΣ**, Κωστέρια Ι, Μπαμπανέλλου Α, Σταμογιάννου Λ. Μελέτη εκτίμησης της επίπτωσης της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας στα μικρά για την ηλικία κύησης (sga) παιδιά.
22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας.
Αθήνα, 26-27 Νοεμβρίου 2010.

60. **Λαρίου ΜΣ**, Γερμενής Α, Δικαλιώτη Σ, Δεσύπρης Ν, Μπάκα Μ, Μοσχόβη Μ, Πολυχρονοπούλου Σ, Αθανασιάδου- Πιπεροπούλου Φ, Πετρίδου Ε.
Αλλεργία και οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία στην παιδική ηλικία: Πανελλήνια μελέτη ασθενών - μαρτύρων.
49ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Μεσσηνία, 10-12 Ιουνίου 2011.

61. **Λαρίου ΜΣ**, Δικαλιώτη Σ, Δεσύπρης Ν, Μπάκα Μ, Πολυχρονοπούλου Σ, Αθανασιάδου- Πιπεροπούλου Φ, Καλμαντή Μ, Φραγκανδρέα Ι, Μοσχόβη Μ, Γερμενής Α, Πετρίδου Ε. Λευχαιμία στην παιδική ηλικία και ευαισθητοποίηση σε συνήθη αλλεργιογόνα: αποτελέσματα πανελλήνιας έρευνας τύπου ασθενών μαρτύρων. 23ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας. Αθήνα, 26-27 Νοεμβρίου 2011.

62. **Λαρίου ΜΣ**, Δικαλιώτη Σ, Δεσύπρης Ν, Μπάκα Μ, Πολυχρονοπούλου Σ, Αθανασιάδου- Πιπεροπούλου Φ, Καλμαντή Μ, Φραγκανδρέα Ι, Μοσχόβη Μ, Γερμενής Α, Πετρίδου Ε. Ατοπία: προστατευτικός ή επιβαρυντικός παράγοντας στην ανάπτυξη της παιδικής λευχαιμίας.
23ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας. Αθήνα, 26-27 Νοεμβρίου 2011.

63. Αγγέλου Κ, Αργυρού Χ, **Λαρίου ΜΣ**, Πετρίδου Ε. Παιδική παχυσαρκία και κίνδυνος ανάπτυξης άσθματος. 24ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας. Αθήνα, 14-16 Σεπτεμβρίου 2012.

Οι περιλήψεις των παραπάνω εργασιών έχουν δημοσιευθεί στον τόμο πρακτικών των αντίστοιχων συνεδρίων.

Ε.ΒΡΑΒΕΙΑ-ΥΠΟΤΡΟΦΙΑ

1. **ΕΠΑΙΝΟΣ** για την παρουσίαση της εργασίας.
''Κατάγματα στον Ελληνικό παιδικό πληθυσμό: Προοπτικές Πρόληψης"
Λαρίου ΜΣ, Μουστάκη Μ, Κιοσέ Σ, Πετρίδου Ε.
12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής.Μυτιλήνη, 25-27 Μαΐου 2000.

2. **Βραβείο Κοινωνικής Παιδιατρικής** για την εργασία: "Πρόγραμμα Προάσπισης της Υγείας Των Τσιγγανόπαιδων."
42ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Κρήτη 28-30 Μαΐου 2004.

3. **Υποτροφία** από το Πανεπιστήμιο Αθηνών, για τη φοίτηση στο Διετές Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Προληπτική και Κοινωνική Ιατρική» της Ιατρικής Σχόλης του Πανεπιστημίου Αθηνών.

ΣΤ. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ

1. POSTER SESSION –GENERAL PAEDIATRICS
CHAIRPERSONS: M-S LARIOU- J-P BUTS
EUROPAEDIATICS 2003. Πράγα, Οκτώβριος, 19-22 2003

2. 6η ΣΥΝΕΔΡΙΑ –ΒΗΜΑ ΝΕΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΩΝ
22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρία Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας. Αθήνα, 26-27 Νοεμβρίου 2010.
Συντονιστές: Ε. Τσόκα – Μ. Λαρίου

Ζ. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗΝ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΗΜΕΡΙΔΩΝ

1. Συμμετοχή στην Οργανωτική Επιτροπή ημερίδας με θέμα ''Προκλήσεις για την Προληπτική Ιατρική στον 21ο αιώνα'' που διοργανώθηκε από το Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής του Πανεπιστήμιου Αθηνών (2000).

2. Συμμετοχή στην Οργανωτική Επιτροπή Ημερίδων που διοργανώθηκαν από το Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής του Πανεπιστήμιου Αθηνών στις 6/12/1999, 28/2/2000 και 5/4/2003 με θέμα τον εμβολιασμό.

3. Επιστημονική ημερίδα «Επίκαιρα θέματα και Αντιγνωμίες στην Παιδιατρική». (2010).

4. Επιστημονική ημερίδα «Επίκαιρα θέματα και Αντιγνωμίες στην Παιδιατρική» (2011).

5. Επιστημονική ημερίδα «Επίκαιρα θέματα και Αντιγνωμίες στην Παιδιατρική» (2012).

Η. ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΗΜΕΡΙΔΕΣ, ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ

1. «Εμβολιασμοί στη παιδική ηλικία» στην Ημερίδα με θέμα τον Εθελοντικό εμβολιασμό που διεξάχθηκε στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστήμιου Αθηνών στις 5/4/2003.

2. «Βρογχιολίτιδα. Αντιμετώπιση και θεραπεία». Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα ειδικευόμενων ιατρών της Παιδιατρικής Κλινικής του Γ.Ν.Ελεσίνας (2004-2005).

3. «Αντιμετώπιση Βρογχικού άσθματος στη παιδική και εφηβική ηλικία». Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα ειδικευόμενων ιατρών της Παιδιατρικής Κλινικής του Γ.Ν.Ελεσίνας Θριάσιο (2005-2006) .

4. «Παθοφυσιολογία και Διάγνωση Βρογχικού άσθματος στη παιδική και εφηβική Ηλικία». Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα ειδικευόμενων ιατρών της Παιδιατρικής Κλινικής του Γ.Ν.Ελεσίνας Θριάσιο (2006-2007).

5. «Θεραπευτική προσέγγιση των παιδιών προσχολικής ηλικίας με υποτροπιάζουσα συρίττουσα αναπνοή». Επιστημονική ημερίδα: Επίκαιρα θέματα και Αντιγνωμίες στην Παιδιατρική. Αθήνα, 2 Οκτωβρίου 2010.

6. «Διάγνωση και θεραπευτική προσέγγιση του χρόνιου βήχα». Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα ειδικευόμενων ιατρών της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Π& Α Κυριακού (2010-2011).

7. «Διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου στα παιδιά. Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση» Επιστημονική ημερίδα: Επίκαιρα θέματα και Αντιγνωμίες στην Παιδιατρική. Αθήνα, 1 Οκτωβρίου 2011.

8. «Συγγενής Τοξοπλάσμωση». Ομιλία στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών της Γ΄ Πανεπιστημιακής Γυναικολογικής Κλινικής στο Νοσοκομείο Αττικόν (2011-2012).

9. « Αναπνευστικά προβλήματα του προώρου& του τελειόμηνου νεογνού».
   Ομιλία στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών της Γ΄ Πανεπιστημιακής Γυναικολογικής Κλινικής στο Νοσοκομείο Αττικόν (2011-2012).

10. «Βρογχικό άσθμα στα παιδιά προσχολικής ηλικίας».
    Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα ειδικευόμενων ιατρών της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Π & Α Κυριακού (2011-2012).

11. «Ενδείξεις χορήγησης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στην βρεφική και νηπιακή ηλικία». Επιστημονική ημερίδα «Επίκαιρα θέματα και Αντιγνωμίες στην Παιδιατρική». Αθήνα, 29 Σεπτεμβρίου 2012.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

- ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ **201 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ** (ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ) (ΔΙΕΘΝΕΙΣ: **35** ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ: **166**) (όλα μοριοδοτούμενα)

- ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ

1. Παρακολούθηση Σεμιναρίου Πληροφορικής διάρκειας εκατό ωρών. Μάιος -Ιούλιος 1998
2. Παρακολούθηση Εκπαιδευτικού προγράμματος διάρκειας σαράντα ωρών με τίτλο «Πληροφορική και οργάνωση εργασίας» Ιούλιος 1999
3. Παρακολούθηση μαθημάτων εφαρμοσμένης ιατρικής στατιστικής ανάλυσης SPSS διάρκειας σαράντα ωρών στο Νοσοκομείο Παίδων «Π& Α Κυριάκου». Σεπτέμβριος 2010

- Άσκηση Προληπτικής Παιδιατρικής σε προπτυχιακούς φοιτητές Ιατρικής του Παν. Αθηνών Η' εξαμήνου στα πλαίσια του υποχρεωτικού μαθήματος «Προληπτικής Ιατρικής». Ακαδημαϊκά έτη:1999-2000, 2000-2001, 2004-2005, 2005-2006

- Διδασκαλία των φοιτητών του τμήματος της Νοσηλευτικής του Παν. Αθηνών κατά την άσκηση του μαθήματος της Παιδιατρικής (2000- 2002)

- Εκπαιδευτικά μαθήματα στους ειδικευόμενους της Παιδιατρικής και της Γενικής Ιατρικής στην Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου «Θριάσιο» (2004 -2008)

- Εκπαιδευτικά μαθήματα στους ειδικευόμενους της Α Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων «Π&Α Κυριάκου» (2009-2012)

- Διδασκαλία των φοιτητών της Ιατρικής Σχολής της Β Παν. Κλινικής στα πλαίσια της κλινικής εκπαίδευσης του μαθήματος της Παιδιατρικής (2009-2010)

- Διδασκαλία των νοσηλευτριών της Νοσηλευτικής Σχολής του Παν. Αθηνών στα πλαίσια της κλινικής εκπαίδευσης του μαθήματος της Παιδιατρικής (2009-2010)

ΓΝΩΣΗ ΞΕΝΩΝ ΓΛΩΣΣΩΝ

Αγγλικά: Πολύ καλά
Ιταλικά: Πολύ καλά
Γαλλικά: Καλά

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΙΕΣ.

1. Μέλος της European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)
2. Μέλος της European Respiratory Society (ERS)
3. Μέλος της Ελληνικής Εταιρίας Κοινωνικής Παιδιατρικής
4. Μέλος της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρίας
5. Πλήρες Μέλος τού Βρετανικού General Medical Council
6. Μέλος της Εταιρείας Αντιμετώπισης Παιδικού Τραύματος
7. Μέλος της Ελληνικής Παιδοπνευμονολογικής Εταιρείας
8. Μέλος της Επιστημονικής Εταιρίας Συνεχιζόμενης Παιδιατρικής Εκπαίδευσης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) αντιπροσωπεύει το 35% όλων των κακοηθειών και ευθύνεται για το 80% του συνόλου των λευχαιμών της παιδικής ηλικίας. Είναι ελαφρώς συχνότερη στα αγόρια από ό,τι στα κορίτσια και παρουσιάζεται αιχμή στην ηλικία των 3-5 ετών.

Η επίπτωση της παιδικής λευχαιμίας, συμπεριλαμβανομένης της οξείας λεμφοβλαστικής παρουσιάζει αυξητικές τάσεις στις αναπτυγμένες χώρες του κόσμου από το 1970, που φαίνεται όμως να επιπεδώνονται τις τελευταίες δεκαετίες. Στην Ελλάδα, κατά τη διάρκεια μιας μεταγενέστερης περιόδου (1996-2006), για την οποία υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία, έχει βρεθεί μια αυξανόμενη διαχρονική τάση στην επίπτωση της παιδικής λευχαιμίας. Πιο συγκεκριμένα το 2011 η προτυπωμένη κατά ηλικία επίπτωση ήταν 58,3 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο παιδιά, η οποία βρίσκεται ανάμεσα στις υψηλότερες, από τα 27 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Τα γενετικά σύνδρομα, η ιονίζουσα ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία για άλλα είδη καρκίνου μπορούν να εξηγήσουν μόνο ένα μικρό ποσοστό της αιτιολογίας της παιδικής λευχαιμίας. Η αιτιολογία της νόσου στην οποία εμπλέκονται τόσο οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όσο και η γενετική προδιάθεση παραμένει μέχρι και σήμερα εν πολλοίς αδιευκρίνιστη.

Εξ άλλου από τα τέλη του 20ου αιώνα, οι αλλεργικές παθήσεις, όπως το έκζεμα, η αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα, έχει επίσης αναφερθεί ότι αυξάνονται τόσο παγκοσμίως, όσο και στην Ελλάδα. Επομένως είναι εύλογος ο προβληματισμός αν η αυξανόμενη επίπτωση των δύο καταστάσεων κατά τη διάρκεια του τέλους του 20ου αιώνα μπορεί να αποδοθεί σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου που ενδεχομένως ευθύνονται τόσο για τις αλλεργικές παθήσεις, όσο και για την λευχαιμία, όπως για παράδειγμα θα μπορούσε να είναι ένας λοιμογόνος παράγοντας. Στο πλαίσιο αυτό, θα πρέπει να αναφερθεί η εκτεταμένη έρευνα αναφορικά με την ενδεχόμενη προστασία που προσφέρει η πρώιμη έκθεση σε λοιμώξεις τόσο για την ΟΛΛ όσο και για το άσθμα, χωρίς όμως να υπάρχουν καταληκτικά ευρήματα ως προς τη φορά της συσχέτισης ή την ύπαρξη αιτιολογικής αλληλουχίας.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί συνέχεια προγενέστερων μελετών του Εργαστηρίου Υγιεινής Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, που στοχεύουν να διερευνήσουν παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας τόσο με βάση τα πανελλήνια δεδομένα της χώρας μας που συγκεντρώνονται από το 1996 στη βάση Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies (NARECHEM), όσο και με συμμετοχή της χώρας μας σε συνεργατικές μελέτες με τις Σκανδιναβικές χώρες (NOPHO) ή τη διεθνή μελέτη Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). Πιο συγκεκριμένα σε προηγούμενη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, του Εργαστηρίου, που αφορούσε τη διερεύνηση παραγόντων κινδύνου για παιδική λευχαιμία σε νεοδιαγνωσμένες περιπτώσεις κατά την περίοδο 1993-94, βρέθηκε ότι η προηγούμενη νοσηλεία για αλλεργική νόσο σχετιζόταν με μείωση του κινδύνου.

Σκοπός της διατριβής είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ατοπίας, όπως αυτή προκύπτει τόσο από το προτυπωμένο ιστορικό όσο και από την κλινική και εργαστηριακή έκφραση αλλεργίας, με τον κίνδυνο λευχαιμογένεσης στην παιδική ηλικία. Πρόκειται για μελέτη ασθενών-μαρτύρων με βασικές περιπτώσεις παιδικής λευχαιμίας της NARECHEM και νοσοκομειακούς μάρτυρες. Η πρωτοτυπία της διατριβής έγκειται στο συνδυαστικό τρόπο εκτίμησης της αλλεργικής προδιάθεσης με ορολογικούς δείκτες μαζί με την ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων ή/και τη συνέντευξη με τους γονείς, σχετικά με το αλλεργικό ιστορικό των παιδιών τους, μεθόδοι εκτίμησης που από μόνοι τους υπόκεινται σε κινδύνους εσφαλμένης ταξινόμησης ή συστηματικών σφαλμάτων ανάκλησης.

Ειδικότερα, έγινε προσπάθεια να συλλεγούν τα στοιχεία από το ατομικό ιστορικό αλλεργίας μετά από συνέντευξη των κηδεμόνων των παιδιών, με βάση λεπτομερές προκωδικοποιημένο ερωτηματολόγιο, το οποίο αναπτύχθηκε μετά από μελέτη και συνδυασμό ερωτήσεων δημοσιευμένων ερευνών. Στη συνέχεια, τα δεδομένα συσχετίσθηκαν με εκείνα που προέκυψαν από μετρήσεις της ειδικής ανοσοσφαιρίνης IgE (Rast tests) έναντι 24 κοινών στη χώρα μας αναπνευστικών και τροφικών αλλεργιογόνων, προκειμένου να γίνει εργαστηριακή διάγνωση αλλεργίας.

Στο γενικό μέρος της διατριβής περιγράφονται κυρίως: α) οι τύποι της ανοσιακής απάντησης, η παθοφυσιολογία των αλλεργικών παθήσεων, καθώς και η περιγραφική, αναλυτική επιδημιολογία και κλινικό-εργαστηριακή διάγνωση των διαφόρων αλλεργικών παθήσεων στην παιδική ηλικία, β) η περιγραφική και αναλυτική επιδημιολογία της παιδικής λευχαιμίας, καθώς και η ταξινόμηση και η κλινικο-εργαστηριακή διάγνωση της νόσου, γ) η σχέση αλλεργίας με ορισμένους τύπους καρκίνου και δ) προηγούμενες μελέτες που διερευνούν τη σχέση της αλλεργίας με την ΟΛΛ, τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες, καθώς και πιθανούς αιτιολογικούς μηχανισμούς.

Στο ειδικό μέρος αναλύεται ο σκοπός της διατριβής, περιγράφονται το υλικό, οι μέθοδοι και τα αποτελέσματα και παρουσιάζεται η δημοσιευμένη εργασία και η δημοσιευμένη περίληψη ορισμένων αποτελεσμάτων σε πρακτικά Συνεδρίου, η επίκριση και τα συμπεράσματα της διατριβής. Τέλος, επισυνάπτεται περίληψη στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα η βιβλιογραφία στην οποία βασίστηκε η διδακτορική διατριβή και το ερωτηματολόγιο στο οποίο στηρίχτηκε η κλινική διάγνωση των αλλεργικών παθήσεων. Η έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών ενώ οι μετρήσεις των IgE στο Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστήμιου Θεσσαλίας.

Η διατριβή βασίζεται σε πρόταση του Ακαδημαϊκού, Ομότιμου Καθηγητή του Πανεπιστημίου Αθηνών και Καθηγητή του Πανεπιστημίου Harvard κ. Δημήτριου Τριχόπουλου και της Καθηγήτριας Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής κας Ελένης Πετρίδου μετά τα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης τους. Τους ευχαριστώ θερμά, γιατί γνωρίζοντας το ιδιαίτερο ενδιαφέρον μου για την παιδική αλλεργία με προέτρεψαν και με εμπιστεύτηκαν να ασχοληθώ με αυτό το θέμα. Ακόμα, θέλω να τους εκφράσω τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου για τη δυνατότητα που μου δώσανε, με την ανάθεση της διατριβής, αλλά και καθόλη τη διάρκεια της φοίτησης μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών στην Προληπτική και Κοινωνική Ιατρική, να αποκτήσω ουσιαστικές γνώσεις σε θέματα Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής, που με βοήθησαν να αποκαλύψω νέους ορίζοντες στην επαγγελματική μου πορεία.

Ιδιαιτέρως, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Ελένη Πετρίδου για την άμεση επίβλεψη της διατριβής, τη συνεχή καθοδήγηση και υποστήριξη της σε όλα τα στάδια της μελέτης, αλλά και για την γενικότερη συμπαράσταση, υπομονή και επιμονή και άριστη συνεργασία που είχαμε σε αυτή την επίπονη προσπάθεια. Η εμπειρία, η επιστημονική της κατάρτιση και η εκπαίδευση που μου προσέφερε τόσο με την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας στον Τομέα της Πρόληψης των Παιδικών Ατυχημάτων, όσο και της διατριβής μου σε θέματα επιδημιολογίας και πρόληψης του παιδικού καρκίνου, νομίζω ότι επέδρασαν καταλυτικά στην επιστημονική μου πορεία. Αποτελεί για μένα ένα φωτεινό παράδειγμα εργατικότητας και συνέπειας.

Ακόμα, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Ανοσολογίας κ. Αναστάσιο Γερμενή, για την πραγματοποίηση των εργαστηριακών μετρήσεων των βιολογικών δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν στη έρευνα, καθώς και για τις πολύτιμες υποδείξεις του στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Ακόμα ευχαριστώ την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Ευαγγελία Ξηρουχάκη για το ουσιαστικό ενδιαφέρον της, την ενθάρρυνση και την ηθική στήριξη στα πρώτα στάδια της διατριβής.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον στατιστικό κ. Νίκο Δεσύπρη όχι μόνο για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων της έρευνας, αλλά και για τις πολύτιμες συμβουλές σε όλα τα στάδια της μελέτης, από τη συλλογή από την καταγραφή και κωδικοποίηση του υλικού μέχρι τη συγγραφή των αποτελεσμάτων.

Ακόμα, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην παιδίατρο Σταυρούλα Δικαλιώτη για τη βοήθεια της στο στάδιο της συγγραφής του άρθρου, καθώς και στο συνεργάτη της κας Πετρίδου κ Αλέξανδρο Αλεξόπουλο για την γραμματειακή υποστήριξη και την άψογη συνεργασία μας. Τέλος, ευχαριστώ από καρδιάς τους γιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό των Αιματολογικών Ογκολογικών και Παιδιατρικών Τμημάτων για την πολύτιμη βοήθειά τους στη συλλογή του υλικού της διατριβής, αλλά κυρίως τους γονείς και τα παιδιά που έλαβαν μέρος στην έρευνα αυτή.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

ACCIS	(Automated Childhood Cancer Information System): Σύστημα αυτόματης πληροφόρησης για τον καρκίνο της παιδικής ηλικίας
ARIA	Allergic Rhinitis Impact in Asthma
ALL	Acute Lyphoblastic Leukemia
AML	Acute Myelogenous Leukemia
APT	Atopy Patch Test
BFM	Berlin-Frankfurt- Münster
ΔΕ	Διάστημα Εμπιστοσύνης
ΔΔΝ	Δερματικές δοκιμασίες νυγμού
CLL	Chronic Lyphoblastic Leukemia
CML	Chronic Myelogenous Leukemia
FAB	Γαλλο-Αμερικανο-Βρετανική ομάδα
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HL	Hodgkin Lymphoma
IARC	International Agency for Research on Cancer
IL	Interleukin
ISAAC	Intemational Study of Asthma and Allergies in Childhood
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
LDH	Γαλακτική δεϋδρογενάση
MPO	Μυελοϋπεροξειδάση
NHL	Non Hodgkin Lymphoma - Μη Hodgkin λέμφωμα
NARECHEM	National Registry for Childhood Hematologic Malignancies Ελληνικό Αρχείο Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών
ΟΑ	Όρια αξιοπιστίας
OR	Odds Ratio
ΟΛΛ	Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
ΟΜΛ	Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

ΟΜΛΛ	Οξεία μη-Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
PAS	Χρώση υπεριωδικού οξέος Schiff
PCR	Polymerase Chain Reaction
Ph	Χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια
RAST	RAST (Radio-allergosorbent Test)
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SE	Standard error
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results Program: Πρόγραμμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης των ΗΠΑ
SIR	Standardized Incidence Ratio**:** Προτυπωμένος δείκτης επίπτωσης
SMR	Standardized mortality ratio
SPT	Skin prick test
ΣΚ	Σχετικός κίνδυνος
Tdt	Τελική δεοξυνουκλεοτιδική τρανσφεράση
TNF	Tumor Necrosis Factor
ΧΜΛ	Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία
ΧΛΛ	Χρόνια Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

Ι. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΑΙΔΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ

1.1 Εισαγωγή

Το ανοσιακό σύστημα αποτελεί ένα καλά αναπτυγμένο και πολύπλοκο μηχανισμό άμυνας του οργανισμού, έναντι των βλαπτικών παραγόντων του περιβάλλοντος, το οποίο ενεργοποιείται με διάφορα ερεθίσματα, που έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό, να αναγνωρίζονται από τον οργανισμό σαν ξένα. Τα ερεθίσματα, αυτά μπορεί να είναι εξωγενή (μικροοργανισμοί, τοξίνες) ή ενδογενή (νεοπλασματικά). Μετά την ενεργοποίησή του, αρχίζει μια σειρά χυμικών και κυτταρικών φαινομένων, που αποτελούν τη μη ειδική και την ειδική ανοσιακή απάντηση.

Η μη ειδική ανοσιακή απάντηση εκδηλώνεται με την φαγοκύτωση και τη φλεγμονώδη αντίδραση. Είναι φυλογενετικά αρχαιότερη και αποσκοπεί κυρίως στην αποτροπή της διείσδυσης ξένων ουσιών στον οργανισμό, αλλά και στην αποδόμηση και απομάκρυνση λοιμογόνων ή τοξικών παραγόντων. Στηρίζεται σε παράγοντες που δρουν χωρίς εκλεκτικότητα εναντίον σχετικά μεγάλων ομάδων αντιγόνων.

Η ειδική ανοσιακή απάντηση εκδηλώνεται με την παραγωγή ειδικών κυτταρικών προϊόντων (αντισώματα) ή ευαισθητοποιημένων κυττάρων και ασκείται από ένα ειδικευμένο σύστημα, το λεμφικό σύστημα. Χαρακτηρίζεται από μνήμη και ειδικότητα. Αναγνωρίζει και σέβεται τα ιδία αντιγόνα του οργανισμού και ρυθμίζει το είδος και το μέγεθος της ανοσολογικής απάντησης. Στηρίζεται στο λεμφοκύτταρο και διακρίνεται σε χυμική και κυτταρική. Η χυμική ανοσία βασίζεται στο Β λεμφοκύτταρο από το οποίο παράγονται ειδικά αντισώματα, που στρέφονται εναντίον κυκλοφορούντων μικροοργανισμών ή τοξινών. Αντίθετα, η κυτταρική ανοσία βασίζεται στο Τ-λεμφοκύτταρο και στρέφεται εναντίον κυττάρων του οργανισμού που έχουν μολυνθεί ή με άλλο μηχανισμό τροποποιηθεί (π.χ. νεοπλασματικά κύτταρα).

Ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία του παραπάνω συστήματος οδηγεί σε κλινικά σύνδρομα, ποικίλης έκφρασης και βαρύτητας, από ήπια ατοπική νόσο έως σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα, συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια ή καρκίνο [1-4].

1.2 Δομή του ανοσιακού συστήματος

1.2.1 Όργανα του ανοσιακού συστήματος

Το ανοσιακό σύστημα απαρτίζεται από λεμφικά όργανα, που διακρίνονται σε πρωτογενή και δευτερογενή και από ελεύθερα κύτταρα (λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, πολυμορφοπύρηνα, αιμοπετάλια). Ως πρωτογενή χαρακτηρίζονται εκείνα, μέσα στα οποία γίνεται η διαφοροποίηση των προβαθμίδων των λεμφικών κυττάρων (μυελός των οστών, θύμος αδένας), ενώ ως δευτερογενή αυτά, μέσα στα οποία γίνεται η παραγωγή των προϊόντων της ανοσολογικής απάντησης (σπλήνας, λεμφαδένες, υποβλεννογόνιοι λεμφικοί σχηματισμοί).

Πρωτογενή λεμφικά όργανα

Μυελός των οστών

Όλα τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος προέρχονται από το μυελό των οστών. Πολυδύναμα πρόδρομα κύτταρα διαφοροποιούνται στην πορεία σε λεμφοκυτταρικούς, κοκκιοκυτταρικούς, μονοκυτταρικούς και μεγακαρυοκυτταρικούς πληθυσμούς. Στον άνθρωπο, ο μυελός των οστών είναι ο τόπος της πρώιμης (αντιγονοεξαρτώμενης) παραγωγής Β-λεμφοκυττάρων, της ωρίμανσης τους και της διαφοροποίησής τους σε ενεργά κύτταρα χωρίς να είναι απαραίτητη η παρουσία του αντιγόνου.

Θύμος αδένας

Ο θύμος είναι λεμφοεπιθηλιακό όργανο. Προέρχεται από το τρίτο και τέταρτο εμβρυϊκό φαρυγγικό θυλάκιο και εντοπίζεται στο μεσοθωράκιο. Η λειτουργία του είναι η παραγωγή των Τ-λεμφοκυττάρων και η αρχική τους διαφοροποίηση. Η δικτυωτή δομή που παρουσιάζει, επιτρέπει ένα μεγάλο αριθμό λεμφοκυττάρων να μεταναστεύει σε αυτόν και να γίνονται πλήρως λειτουργικά θυμοεξαρτώμενα κύτταρα (Τ-λεμφοκύτταρα). Τα ανοσοϊκανά αυτά κύτταρα μεταφέρονται στα δευτερογενή λεμφικά όργανα, όπου πολλαπλασιάζεται ο ειδικός

κλώνος, κάθε φορά που παρουσιάζεται το αντίστοιχο αντιγόνο. Ένας επίσης μεγάλος αριθμός κυττάρων καταστρέφεται μέσα στο περιβάλλον του θύμου, μία λειτουργία που προστατεύει τον οργανισμό από αυτοάνοσα φαινόμενα (περιορισμός κλώνων κυττάρων που αντιδρούν με αυτοαντιγόνα). Ο θύμος επίσης συμμετέχει στη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος, παράγοντας πολλαπλές διαλυτές ορμόνες (π.χ. θυμοσίνη), οι οποίες επάγουν τη διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και είναι απαραίτητες για τη λειτουργία της Τ- μεσολαβούμενης ανοσολογικής απάντησης.

Η παραγωγή λεμφοκυττάρων στον θύμο γίνεται με συνεχώς αυξανόμενο ρυθμό μέχρι το δωδέκατο περίπου έτος της ηλικίας και μετά αρχίζει να επιβραδύνεται. Αν και στην ενήλικο ζωή ο θύμος δεν είναι τόσο δραστήριος, όσο στην παιδική ηλικία, λειτουργεί ακόμα για την εκπαίδευση των θυμοκυττάρων και την έκκριση ορμονών του θύμου [5, 6].

Δευτερογενή λεμφικά όργανα

Τα δευτερογενή λεμφικά όργανα στα θηλαστικά (λεμφαδένες, σπλήνας και ο εντερικά σχετιζόμενος λεμφικός ιστός) συνδέονται μεταξύ τους με αγγεία και λεμφαγγεία. Μέσα σε αυτά τα αγγεία τα λεμφοκύτταρα κυκλοφορούν, απαντούν στα αντιγόνα και μεταφέρουν αυτήν την ειδική εμπειρία της έκθεσης στο αντιγόνο, σε όλα τα άλλα μέρη του λεμφικού συστήματος.

Λεμφαδένες

Είναι περιφερικά κείμενα όργανα του ανοσιακού συστήματος που περιορίζουν και εμποδίζουν τη διασπορά της λοίμωξης. Οι λεμφαδένες είναι οργανωμένοι από ίνες και δικτυωτά κύτταρα και έχουν περιφερική, φλοιώδη, κεντρική και μυελική μοίρα. Τα Β-λεμφοκύτταρα, οι πρόδρομες μορφές των κυττάρων, που παράγουν αντισώματα και πλασματοκύτταρα, βρίσκονται τόσο στο φλοιό όσο και στο μυελό. Οι περιοχές των Τ λεμφοκυττάρων κυρίως βρίσκονται στο μυελό και στις παραφλοιώδεις περιοχές [7-9].

Σπλήνας

Λειτουργικά και δομικά χωρίζεται σε Τ και Β περιοχές, όπως και οι λεμφαδένες. Ο σπλήνας λειτουργεί ως φίλτρο, διηθεί και απομακρύνει από τη κυκλοφορία μικρόβια και γερασμένα ή κατεστραμμένα κύτταρα. Επιπλέον, παράγει αντισώματα εναντίον παθογόνων μικροοργανισμών που έχουν εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος [10].

Εντερικά σχετιζόμενος λεμφικός ιστός

(Αμυγδαλές, πλάκες του Peyer στο λεπτό έντερο, σκωληκοειδής απόφυση)

Χωρίζεται και αυτός σε Τ και Β εξαρτώμενες περιοχές όπως και ο σπλήνας. Πολλά επίσης λεμφοκύτταρα παρατηρούνται στη βασική μεμβράνη των εντερικών λαχνών και μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων της εντερικής επιφάνειας [2, 4, 11, 12].

1.2.2 Κύτταρα του ανοσιακού συστήματος

Λεμφοκύτταρα

Τα λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την αρχική ειδική αναγνώριση των αντιγόνων. Διακρίνονται με μονοκλωνικά αντισώματα σε δύο κυρίως ομάδες: τα Β λεμφοκύτταρα που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή των αντισωμάτων και τα Τ λεμφοκύτταρα που είναι υπεύθυνα για τις αντιδράσεις κυτταρικής ανοσίας. Το 10-15% των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων είναι Β κύτταρα, το 70%-80% είναι Τ κύτταρα και τα υπόλοιπα ούτε Β ούτε Τ κύτταρα (null cells) [2, 7, 13].

Τα Β λεμφοκύτταρα παράγονται και διαφοροποιούνται στο μυελό των οστών. Παράγουν ανοσοσφαιρίνες και μερικές φορές χρησιμοποιούνται ως αντιγονο-παρουσιαστικά κύτταρα. Οι ανοσοσφαιρίνες που παράγονται από τα Β λεμφοκύτταρα δεν εκκρίνονται αλλά προβάλλονται στην επιφάνεια της μεμβράνης τους και χρησιμεύουν ως υποδοχείς του αντιγόνου [14].

Τα Τ λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στις κυτταρικά διαμεσολαβούμενες ανοσιακές απαντήσεις, στην απόρριψη μοσχευμάτων και στην ανοσιακή επιτήρηση των νεοπλασματικών κυττάρων. Ποσοτικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά

διαφοροποιούν τα Τ κύτταρα σε κύριες υποτάξεις. Τα CD4 κύτταρα βοηθούν τα Β λεμφοκύτταρα να διαφοροποιηθούν σε πλασματοκύτταρα, επάγουν την παραγωγή των IgG, IgA και IgE αντισωμάτων και αυξάνουν την δραστικότητα των κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων. Τα CD8 περιλαμβάνουν τα κατασταλτικά και τα κυτταροτοξικά. Τα κατασταλτικά Τ λεμφοκύτταρα επιβραδύνουν την ωρίμανση των Β λεμφοκυττάρων και συνεπώς ελαττώνουν την παραγωγή αντισωμάτων. Τα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα έχουν την ικανότητα να καταστρέφουν κύτταρα που φέρουν διαφορετικά αντιγόνα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας, τα οποία και αναγνωρίζουν ως ξένα. Στρέφονται επίσης και κατά τροποποιημένων κυττάρων του ιδίου του οργανισμού όπως είναι τα νεοπλασματικά κύτταρα και τα κύτταρα μολυσμένα από ιούς. Τα CD4 κύτταρα κυριαρχούν σε αριθμό από τα CD8 κύτταρα, με σχέση 2: 1 περίπου.

Τα ούτε Β ούτε Τ λεμφοκύτταρα (null cells) περιλαμβάνουν έναν αριθμό διαφορετικών τύπων κυττάρων, μεταξύ των οποίων τα φονικά κύτταρα (NK-Natural Killer και K-Killer cells). Τα κύτταρα αυτά δεν έχουν την τυπική εμφάνιση των λεμφοκυττάρων, είναι ελαφρώς μεγαλύτερα με πυρήνα νεφροειδούς σχήματος, διαθέτουν κοκκιώδη εμφάνιση (μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα-LGL) και δεν είναι θυμοεξαρτώμενα. Αντιπροσωπεύουν το 10-30% των κυκλοφορούντων λεμφο-κυττάρων. Τα NK κύτταρα είναι ικανά για μία μη-ειδικού τύπου αναγνώριση, που είναι ίσως σημαντική κατά τη διάρκεια της πρώτης εισόδου στον οργανισμό κάποιων κυτταρο-σχετιζόμενων αντιγόνων, όπως είναι αυτά που εκφράζονται στην επιφάνεια καρκινικών κυττάρων ή κυττάρων που έχουν μολυνθεί από ιό. Τα Κ κύτταρα είναι ικανά να συνδέουν την ανοσοσφαιρίνη G (IgG), καθώς διαθέτουν ειδικό, για την παραπάνω ανοσοσφαιρίνη, υποδοχέα στην επιφάνειά τους και είναι υπεύθυνα για την κυτταρικά μεσολαβούμενη κυτοτοξικότητα που εξαρτάται από αντίσωμα (antibody-dependent celllnediated cytotoxicity, ADCC) [15, 16].

Φαγοκύτταρα

Τα φαγοκύτταρα (πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα, ηωσινόφιλα και μονοκύτταρα μακροφάγα) ωριμάζουν στο μυελό των οστών, κυκλοφορούν στο αίμα για μικρό χρονικό διάστημα και εισέρχονται στα μεσοδιαστήματα των ιστών, με

διαπίδυση διαμέσου των αγγειακών τοιχωμάτων σε συνεργασία και με χημειοτακτικούς παράγοντες, που απελευθερώνονται κατά τη διαδικασία της φλεγμονής) [2, 7, 13].

Μακροφάγα

Παίζουν κεντρικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση. Παράγονται από τα μονοκύτταρα του αίματος, κυκλοφορούν για λίγες ημέρες στο αίμα και κατόπιν αφήνουν τον αγγειακό χώρο και γίνονται ενεργά μακροφάγα των ιστών. Έχουν τις παρακάτω σπουδαίες λειτουργίες: χημειοταξία κυττάρων, φαγοκύτωση και περισσότερο από όλα, προετοιμασία και παρουσίαση του αντιγόνου στα Τ-λεμφοκύτταρα. Επίσης, εκκρίνουν ένζυμα, πρωτεΐνες πλάσματος, δραστικούς μεταβολίτες του οξυγόνου, μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος, μεταβολίτες νουκλεοτιδίων (cAMP) και κυτοκίνες (IL-1, IL-6, INP). Πολλά ειδικά ιστικά κύτταρα προέρχονται από τη γραμμή των μακροφάγων και έχουν ως λειτουργία την αντιγονοπαρουσίαση (κύτταρα Langerhans, δενδριτικά κύτταρα) [17, 18].

Πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα

Εξορμούν από το μυελό των οστών. Κυκλοφορούν στο αίμα και στους ιστούς και η βασική τους λειτουργία είναι η φαγοκύτωση και η καταστροφή ξένων αντιγόνων. Τα πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση φλεγμονής. Με τους ίδιους μηχανισμούς που χρησιμοποιούν εναντίον παθογόνων μικροοργανισμών μετέχουν και στην παθογένεση ορισμένων φλεγμονωδών μη λοιμωδών νοσημάτων καταστρέφοντας τα ίδια κύτταρα του οργανισμού. Νοσήματα που χαρακτηρίζονται από ιστική βλάβη στην οποία συμμετέχουν τα ουδετερόφιλα είναι: η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η σπειραματονεφρίτιδα, τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, το βρογχικό άσθμα κ.α.

Ηωσινόφιλα πολυμορφοπύρηνα

Παράγονται από τον μυελό των οστών. Στην μεμβράνη τους υπάρχουν υποδοχείς για κλάσματα του συμπληρώματος, το Fc τμήμα των IgG και IgE, την

ισταμίνη και ορισμένα χημειοτακτικά πεπτίδια. Έχουν καλά αναπτυγμένη φαγοκυτταρική ικανότητα αλλά κυρίως είναι εκκριτικά κύτταρα. Τα ηωσινόφιλα ασκούν πολύπλοκη ρυθμιστική επίδραση (ευοδωτική και ανασταλτική) στην πορεία της φλεγμονής και φαίνεται ότι παίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην άμυνα έναντι ελμινθικών λοιμώξεων και ορισμένων όγκων. Όμως, κατά τη διάρκεια της ανοσιακής απάντησης στο άσθμα, οι μεταβολίτες που εκκρίνονται από τα ηωσινόφιλα (MBP, EDN, ECP, LPL) είναι τοξικοί για το αναπνευστικό επιθήλιο.

Βασεόφιλα και σιτευτικά κύτταρα

Είναι τα κύτταρα που εκκρίνουν τους μεσολαβητές της αμέσου τύπου υπερευαισθησίας (π.χ. ισταμίνη, λευκοτριένιες, προσταγλανδίνες, PAF), οι οποίοι έχουν σημαντικά αποτελέσματα στην παραπάνω διαδικασία. Τα βασεόφιλα υπάρχουν στην κυκλοφορία και σε περιοχές που φλεγμαίνουν, ενώ τα σιτευτικά κύτταρα υπάρχουν μόνο στους ιστούς, κυρίως γύρω από φλεβίδια αμέσως κάτω από την επιφάνεια του δέρματος και των βλεννογόνων, αλλά σε σαφώς μεγαλύτερους αριθμούς) [2, 7, 13].

1.2.3 Αντισώματα –Ανοσοσφαιρίνες

Η ειδική, προκαλούμενη από αντιγόνο, ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων συμβαίνει ως συνέχεια της σύνδεσης του αντιγόνου από τις ανοσοσφαιρίνες της κυτταρικής μεμβράνης. Κάτω από την επιφάνεια διάφορων κυτοκινών που εκλύονται από τα μονοκύτταρα και τα Τ-κύτταρα, τα Β-κύτταρα υφίστανται κλωνική εκτόνωση και τελικά διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν τεράστιες ποσότητες αντισωμάτων. Μία υποομάδα των Β κυττάρων γίνονται Β κύτταρα μνήμης, τα οποία είναι υπεύθυνα για τις απαντήσεις μετά από επανέκθεση στο αντιγόνο. Την είσοδο ενός αντιγόνου στον οργανισμό ακολουθεί η δημιουργία αντισωμάτων. Τυπικά υπάρχουν τέσσερα στάδια που χαρακτηρίζουν την πρωτογενή ανοσολογική απάντηση. Στο πρώτο στάδιο κανένα αντίσωμα δεν παράγεται τις πρώτες 4-5 ημέρες. Στο δεύτερο στάδιο, IgM αντισώματα σε

υψηλούς τίτλους, ακολουθούν (τυπικά 10-14 ημέρες μετά την αντιγονική έκθεση), με την παραγωγή IgG αντισωμάτων παράλληλα για το ίδιο αντιγόνο. Στο τρίτο στάδιο σταθεροποιούνται οι τίτλοι των αντισωμάτων, ενώ κατά τη διάρκεια του τέταρτου σταδίου υπάρχει πτώση στους τίτλους, καθώς τα αντισώματα καταβολίζονται. Η δευτερογενής ανοσολογική απάντηση συμβαίνει με την επανέκθεση στο ίδιο αντιγόνο. Αντισώματα, κυρίως IgG, παράγονται ταχέως, διαρκούν περισσότερο και ανευρίσκονται σε υψηλότερους τίτλους.

Δομή των ανοσοσφαιρινών

Οι ανοσοσφαιρίνες είναι γλυκοπρωτείνες, που αποτελούνται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλύσους, δύο ελαφριές ή δύο βαριές, συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς που τις επιτρέπουν να διαμορφώνουν ένα αμφοτερόπλευρο συμμετρικό μόριο. Υπάρχουν πέντε κλάσεις ανοσοσφαιρινών, καλούμενες IgG, IgM, IgA, IgD και IgE, βασιζόμενες στη δομή των βαριών τους αλυσίδων.

IgG

Πρωταρχικά συμμετέχει στη δευτερογενή ανοσιακή απάντηση. Τα IgG αντισώματα αποτελούνται από δύο ελαφριές και δύο βαριές αλύσους. Η στάθμη της ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και αποτελεί περίπου το 75% των ανοσοσφαιρινών του ορού στα ενήλικα άτομα. Περαιτέρω, υπάρχει διαχωρισμός σε τέσσερις υποτάξεις IgG1, IgG2, IgG3 και IgG4 που στηρίζεται στη διαφορετική δομή της γ βαριάς αλύσου. Αυτές οι υποτάξεις, επιπλέον, παρουσιάζουν λειτουργικές διαφορές στην καθήλωση του συμπληρώματος, στην εναλλακτική οδό ενεργοποίησης του συμπληρώματος, στην προσκόλληση των μακροφάγων και στην ευκολία μεταφοράς μέσω του πλακούντα.

IgM

Είναι φυλογενετικά η αρχαιότερη ανοσοσφαιρίνη και η πρώτη που παράγεται στην αντισωματική απάντηση. Το μόριο της IgM αποτελείται από 5 τμήματα που συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς και J αλύσους. Αποτελεί το 5-10% των

ανοσοσφαιρινών στον ορό του ενηλίκου. Το αντίσωμα αυτό δεν διέρχεται τον πλακούντα και η πολυμερής δομή του είναι ιδανική για συγκόλληση. Συνδέει επίσης το συμπλήρωμα, επιτρέποντας έτσι την αποτελεσματική λύση του αντιγόνου

IgA

Είναι η κυρίαρχη ανοσοσφαιρίνη όλων των μεμβρανωδών επιφανειών και των εξωγενών εκκρίσεων. Υπάρχει είτε ως μονομερές είτε ως διμερές είτε ακόμα και ως τριμερές με βασική δομή τεσσάρων αλυσίδων. Δε διέρχεται τον πλακούντα και δε μετέχει στη φαγοκυττάρωση. Η εκκριτική IgA επεριλαμβάνει ένα πολυπεπτιδικό εκκριτικό τμήμα που επιτρέπει την έκκριση του IgA μορίου διαμέσου των βλεννωδών μεμβρανών, παρέχοντας έτσι προστασία απέναντι σε παθογόνα αίτια. Η εκλεκτική IgA ανεπάρκεια είναι η πιο κοινή πρωτογενής ανοσοανεπάρκεια στον άνθρωπο, με συχνότητα 1 :500 έως 1 :700.

IgD

Υπάρχει σε μικρές συγκεντρώσεις στον ορό. Αντιστοιχεί σε λιγότερο από 1% των ανοσοσφαιρινών του ορού. Αν και η δομή της είναι παρόμοια με τις άλλες ανοσοσφαιρίνες, ο λειτουργικός της ρόλος δεν είναι ακόμα ξεκαθαρισμένος.

IgE

Φυσιολογικά υπάρχει σε μικρές συγκεντρώσεις στον ορό, ενώ ανεβασμένες τιμές παρατηρούνται σε ατοπικά νοσήματα και σε αριθμό άλλων διαταραχών. Το IgE αντίσωμα αποτελείται από τη βασική δομή των τεσσάρων αλυσίδων. Τα σιτευτικά κύτταρα και τα βασεόφιλα διαθέτουν στην επιφάνειά τους υποδοχέα υψηλής συγγένειας για την IgE (FceRI). Η σύνδεση δύο διαδοχικών μορίων IgE με αντιγόνα, επιφέρει την έκλυση φλεγμονωδών μεσολαβητών που χαρακτηρίζουν την αντίδραση υπερευαισθησίας αμέσου τύπου [2, 7, 19, 20].

1.3 Τύποι ανοσιακής απάντησης

Κάτω από ορισμένες συνθήκες η ανοσία, αντί να παρέχει προστασία, προκαλεί ιστική βλάβη και μπορεί να έχει, σε ορισμένες περιπτώσεις, θανατηφόρο έκβαση. Οι βλαπτικές αυτές αντιδράσεις είναι γνωστές ως υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις. Τα αντιγόνα που συνήθως προκαλούν τέτοιου είδους αντιδράσεις λέγονται αλλεργιογόνα.

Ο όρος αλλεργία πρωτοεμφανίστηκε στην ιατρική βιβλιογραφία το 1906, εισήχθη από τον von Pirquet και προήλθε από την ελληνική λέξη άλλος (other) και έργο (work). Θα πρέπει να τονισθεί ότι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας διαφέρουν από την προστατευτική ανοσιακή αντίδραση μόνο κατά το ότι είναι υπερβολικά έντονες, φαινομενικά άσκοπες ή ανάρμοστες και βλαπτικές στον ξενιστή. Οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί των δύο τύπων των αντιδράσεων αυτών είναι ουσιαστικά ταυτόσημοι. Τελικά, επικράτησε η ταξινόμηση των Coombs και Gell [8] που, στηριγμένη σε φυσιοπαθολογικές βάσεις, διαχωρίζει τις αλλεργικές αντιδράσεις σε 4 τύπους. Παρά το ότι η κατάταξη αυτή είναι σχηματική και πρόσφατα έχει αναθεωρηθεί, εξακολουθεί να είναι χρήσιμη στην κατανόηση της παθογένεσης των αλλεργικών νοσημάτων.

Τύπος Ι

Αναφυλακτική αντίδραση ή αντίδραση υπερευαισθησίας άμεσου τύπου

Παρατηρείται μετά την προσκόλληση του αντιγόνου επί των αντισωμάτων IgE που εφάπτονται στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεοφίλων κυττάρων. Οι αντιδράσεις αυτές οδηγούν στην απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών (ισταμίνης, χημειοτακτικών παραγόντων, ενζύμων, προσταγλανδινών, λευκοτριενίων και παραγόντων που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια) και κυτταροκινών. Η απελευθέρωση των ουσιών αυτών προκαλεί κλινικά συμπτώματα αλλεργίας τύπου Ι, όπως κνίδωση, αγγειοοίδημα, ρινίτιδα, βρογχόσπασμο και καρδιοαγγειακό collapse. Η αντίδραση τύπου Ι περιλαμβάνει την αναφυλαξία, την αλλεργική ρινίτιδα, το αλλεργικό άσθμα και την αλλεργία τύπου IgE στα φάρμακα και τις τροφές.

Τύπος ΙΙ

Κυτταροτοξική αντίδραση

Η κυτταροτοξική αντίδραση είναι αποτέλεσμα της προσκόλλησης αντισωμάτων είτε IgG είτε IgM στα αντιγόνα που βρίσκονται προσκολλημένα στην κυτταρική μεμβράνη. Χαρακτηριστικά παραδείγματα βλάβης των ιστών με το μηχανισμό αυτό, αποτελούν ή αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, η αιμολυτική νόσος από ασυμβατότητα Rh και μερικοί τύποι φαρμακευτικής αλλεργίας.

Τύπος ΙΙΙ

Αντίδραση από εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων

Με την προσκόλληση των αντιγόνων στα αντισώματα δημιουργούνται ανοσοσυμπλέγματα που προκαλούν τις αντιδράσεις των ανοσοσυμπλεγμάτων. Τα ανοσοσυμπλέγματα συνήθως καθαίρονται από την κυκλοφορία με την ενεργοποίηση του φαγοκυτταρικού συστήματος. Η εναπόθεση όμως ανοσο-συμπλεγμάτων στους ιστούς ή στο ενδοθήλιο των αγγείων δύναται να οδηγήσει στην καταστροφή ιστών λόγω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και της επακόλουθης αναπαραγωγής αναφυλατοξίνης, χημειοταξίας των πολυμορφο-πύρηνων λευκοκυττάρων, φαγοκυττάρωσης και καταστροφής των ιστών. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αυτού του τύπου αντίδρασης αποτελούν η ορονοσία, η σπειραματονεφρίτιδα και η μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα.

Τύπος ΙV

Επιβραδυνόμενου τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας

Η επιβραδυνόμενου τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας δεν επιτυγχάνεται μέσω αντισωμάτων, αλλά με τη βοήθεια των λεμφοκυττάρων Τ (κυτταρική ανοσία). Λέγεται επιβραδυνόμενη αντίδραση γιατί παρατηρείται 48-72 ώρες μετά τον αντιγονικό ερεθισμό. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η δοκιμασία δερμοαντίδρασης της φυματίωσης και η δερματίτιδα εξ επαφής [1, 3, 4].

1.4 Παθοφυσιολογία και ανοσοπαθολογία των αλλεργικών παθήσεων

1.4.1 IgE διαμεσολαβούμενη ανοσιακή απάντηση - αλλεργική φλεγμονή

Οι φάσεις που χαρακτηρίζουν την ανάπτυξη της αντίδρασης υπερευαισθησίας τύπου Ι είναι τρεις α) η φάση *ευαισθητοποίησης,* κατά τη διάρκεια της οποίας παράγεται αντίσωμα τύπου IgE εις απάντηση ενός αντιγονικού ερεθίσματος και συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια του μαστοκυττάρου (σιτευτικού) και του βασεόφιλου κυττάρου, β) η φάση *ενεργοποίησης,* κατά την οποία η επανέκθεση στο αντιγόνο προκαλεί αποκοκκίωση του μαστοκυττάρου και βασεόφιλου και απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων τους, καθώς και έναρξη σύνθεσης νέων δραστικών μεσολαβητών από την κυτταρική μεμβράνη και γ) η *εκτελεστική* φάση, κατά τη διάρκεια της οποίας αναπτύσσεται μια πολύπλοκη αντίδραση ικανή να προκαλέσει βλάβη ιστών, ως αποτέλεσμα της δράσης πολλαπλών φαρμακευτικά δραστικών παραγόντων (μεσολαβητών), οι οποίοι ελευθερώνονται από τα μαστοκύτταρα και βασεόφιλα.

Η κλινική επομένως έκφραση της αντίδρασης υπερευαισθησίας τύπου Ι είναι το αποτέλεσμα πολλών διεργασιών (ευαισθητοποίηση, πρώιμη και όψιμη αλλεργική αντίδραση) με κατάληξη την αλλεργική φλεγμονή, το κύριο παθογενετικό χαρακτηριστικό των αλλεργικών - ατοπικών νοσημάτων.

Ευαισθητοποίηση

Η διαδικασία της ευαισθητοποίησης αρχίζει όταν ο ασθενής εκτεθεί για πρώτη φορά σε ένα αλλεργιογόνο. Στην συνέχεια το αλλεργιογόνο οψωνινοποιείται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα της περιοχής (π.χ. δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα), τα οποία με τη σειρά τους μετατρέπουν τα παρθένα λεμφοκύτταρα σε ενεργοποιημένα, από το αλλεργιογόνο, Τ-κύτταρα. Όταν ενεργοποιηθούν τα Τ-κύτταρα παράγουν και εκκρίνουν διάφορες κυτταροκίνες, κυρίως την IL-4, την σημαντικότερη κυτταροκίνη, η οποία δρα στην ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των Β-κυττάρων. Η φάση της ευαισθητοποίησης κορυφώνεται με την παραγωγή της ειδικής IgE ανοσοσφαιρίνης από τα Β-λεμφοκύτταρα, η οποία συνδέεται στην επιφάνεια των σιτευτικών και βασεόφιλων κυττάρων. Η παρουσία της IgE στα

σιτευτικά κύτταρα τα ετοιμάζει για την ακολουθούσα αλλεργική αντίδραση, η οποία θα εκδηλωθεί μόνο μετά από επανέκθεση στο ίδιο αλλεργιογόνο. Αν και η ανοσολογική αντίδραση ουσιαστικά έχει αρχίσει, ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός καθ' όλη τη φάση της ευαισθητοποίησης [21, 22].

Πρώιμη αλλεργική αντίδραση

Όταν το ευαισθητοποιημένο άτομο επανεκτεθεί στο ίδιο αλλεργιογόνο, μπορεί ν' αρχίσει η πρώιμη αντίδραση. Το αλλεργιογόνο συνδέεται διασταυρούμενα με δύο παρακείμενα μόρια IgE αντισωμάτων τα οποία βρίσκονται στην επιφάνεια των σιτευτικών ή βασεόφιλων κυττάρων, με αποτέλεσμα την αποκοκκίωση και απελευθέρωση των προσχηματισμένων φλεγμονωδών μεσολαβητών (ισταμίνη, τρυπτάση, βραδυκυκίνη, ηπαρίνη κλπ) και των νεοσχηματισμένων (προσταγλανδίνες, λευκοτριένια,) μεσολαβητών [23]. Η δράση των φλεγμονωδών μεσολαβητών προάγει την έκφραση μορίων προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως P-selectin, μεσοκυττάριων μορίων προσκόλλησης (Intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1), τα οποία δρουν ως εκλυτικοί παράγοντες για την παραγωγή διάφορων κυτταροκινών (π.χ. IL-8) και χημειοκινών (π.χ. εωταξίνης).

Κατά τη διάρκεια της πρώιμης αντίδρασης, οι προσχηματισμένοι μεσολαβητές (ισταμίνη, τρυπτάση, ηωσινοφιλικός χημειοτακτικός παράγοντας), καθώς και οι νεοσχηματισμένοι μεσολαβητές, όπως PGD2, LTC4, ο παράγοντας που ενεργοποιοποιεί τα αιμοπετάλια (platelet activating factor - PAF), αλλά και η βραδυκίνη, απελευθερώνονται από τα σιτευτικά και τα βασεόφιλα κύτταρα. Η απελευθέρωση των προσχηματισμένων και των νεοσχηματισμένων μεσολαβητών παρουσιάζει συνεργική δράση στο ανώτερο και στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα [21-23]. Οι ασθενείς εκδηλώνουν συμπτώματα λίγα λεπτά μετά την επανέκθεση στο αλλεργιογόνο, στο οποίο είναι ευαισθητοποιημένοι. Τα συμπτώματα τα οποία προκαλούνται με τους μεσολαβητές της πρώιμης αλλεργικής αντίδρασης, υποχωρούν αυτόματα, όταν αυτοί μεταβολίζονται ή απομακρύνονται. Μετά την έναρξη της πρώιμης αλλεργικής αντίδρασης, περίπου οι μισοί ασθενείς εκδηλώνουν στη συνέχεια την όψιμη αλλεργική αντίδραση, σε διάστημα 4-24 ωρών

μετά την έκθεση στο αλλεργιογόνο.

Όψιμη αλλεργική αντίδραση

Η περίοδος, η οποία μεσολαβεί μεταξύ του τέλους της πρώιμης αλλεργικής αντίδρασης και της εκδήλωσης της όψιμης αλλεργικής αντίδρασης, χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση κυττάρων και την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, TNP-a, GMCSP [23, 24]. Ορισμένες από αυτές διεγείρουν την απελευθέρωση χημειοκινών π.χ. του RANTES (Regulated upon Activation Normal Tcell Expressed and presumably Secreted) και της εωταξίνης, η οποία έλκει ηωσινόφιλα και βασεόφιλα στον ενεργοποιημένο φλεγμονώδη ιστό.

Η αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα όπως E-selectin, P-selectin, ICAM-1, μόρια προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων, αποτελούν πολύ σημαντικούς παράγοντες στη διευκόλυνση και την καθοδήγηση των ηωσινόφιλων και βασεόφιλων κυττάρων να κατευθυνθούν από τον ενδοαγγειακό χώρο, διαμέσου του τοιχώματος των αγγείων στη θέση της αλλεργικής φλεγμονής π.χ. στον βλεννογόνο του αναπνευστικού. Η όψιμη αντίδραση χαρακτηρίζεται κυρίως από την έντονη εισροή φλεγμονωδών κυττάρων, ηωσινόφιλων, βασεόφιλων, ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων στη θέση της αλλεργικής φλεγμονής. Τα ηωσινόφιλα εκκρίνουν διάφορες ουσίες, οι οποίες προάγουν τη φλεγμονή της επιβραδυνόμενης αντίδρασης. Διάφορες χημειοκίνες, όπως IL-3, IL-5, GM-CSF, εωταξίνη, RANTES, προάγουν την επιβίωση και τη χημειοταξία των ηωσινόφιλων κυττάρων. Ιδιαίτερα η IL-5, εκτός από την προσέλκυση των ηωσινόφιλων στην περιοχή της αλλεργικής φλεγμονής, προάγει τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση τους με αποτέλεσμα την αυξημένη επιβίωση τους [25].

Η αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων και η απελευθέρωση των διάφορων μεσολαβητών (κυτταροκίνες, χημειοκίνες, λευκοτριένια), οι οποίοι είναι σημαντικοί χημειοτακτικοί παράγοντες των ανοσοκυττάρων, συμμετέχουν και ενοχοποιούνται στην όψιμη αντίδραση της αλλεργικής φλεγμονής. Η απελευθέρωση του TNF-a και της IL-4 από τα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα, έχει ως

αποτέλεσμα την έκφραση κυττάρων του ρινικού βλεννογόνου, καθώς και των βρόγχων. Η υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων και γενικά του βλεννογόνου του αναπνευστικού σε αλλεργιογόνα και άλλα ερεθίσματα, όπως καπνός τσιγάρων, ατμοσφαιρική ρύπανση, που παρατηρείται στην όψιμη αντίδραση, διατηρείται για αρκετές ημέρες και μπορεί να εξελιχθεί σε μία χρόνια φλεγμονή του αναπνευστικού [26].

1.4.2 Κύτταρα της αλλεργικής φλεγμονής

Τα κυριότερα κύτταρα τα οποία εμπλέκονται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της αλλεργικής φλεγμονής είναι τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα σιτευτικά, τα βασεόφιλα και τα ηωσινόφιλα.

Τ-Λεμφοκύτταρα

Τα Τ-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αλλεργικής φλεγμονής. Παρά το γεγονός ότι ο διαχωρισμός δεν είναι τόσο απλός όπως στα πειραματόζωα, φαίνεται ότι στον άνθρωπο διακρίνονται δύο υποομάδες Τ-βοηθητικών κυττάρων (Th): 1) Τα Th1 Τ-λεμφοκύτταρα που παράγουν κυρίως την IL-2 και IFN-γ [27] και τα οποία συμμετέχουν στις ανοσολογικές αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας και 2) Τα Th2 Τ-λεμφοκύτταρα που παράγουν κυρίως IL-4, IL-5 και τα οποία συμμετέχουν στην IgE διαμεσολαβούμενη αλλεργική φλεγμονή [28-30]. Στα ατοπικά άτομα τα CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα (βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα, T-helper lympocytes-Th) ενεργοποιούνται μετά την παρουσίαση σ' αυτά του αλλεργιογόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC) και ο Th0 φαινότυπος διαφοροποιείται στον Th2 χωρίς να είναι απόλυτα γνωστός ο μηχανισμός, με τον οποίο προκαλείται η διαφοροποίηση των CD4+ Th0 λεμφοκυττάρων σε φαινότυπο Th1 και Th2. Η αρχική διαφοροποίηση εξαρτάται από τη φύση του αντιγόνου, το γενετικό υπόστρωμα του ατόμου και τις ορμόνες του μικροπεριβάλλοντος. Επιπρόσθετα, η παρουσία και η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε προϊόντα που προέρχονται από τα βακτηρίδια (cytidine-phosphate-guanosine CpG) ευνοούν τον Th1 φαινότυπο, ενώ η παρουσία μεταγραφικών παραγόντων, όπως GATA-3 καθώς και των άλλων παραγόντων (c-maf, PGE2), ευνοούν τον Th2 φαινότυπο. Η IL-10 και ο TGF-β δρουν ανασταλτικά στην απάντηση και των δύο

τύπων κυττάρων. Η IFN-γ αναστέλλει την Th2 κυτταρική απάντηση (τόσο η IL-12 όσο και η IL-18 απελευθερώνουν IFN-γ από τα Τ κύτταρα). Η IL-4 αναστέλλει την έκφραση των Th1 κυττάρων και προάγει την αντίστοιχη των Th2 κυττάρων. Η απουσία ισορροπίας ανάμεσα στα Th1 και Th2 κύτταρα έχει αναφερθεί ότι μπορεί να ισχύει σε διάφορα νοσήματα. Ακόμα οι δύο τύποι Th1 και Th_2 παράγουν IL-3 και GM-CSF [31]. Οι IL-3, IL-5 και GM-CSF αποτελούν αιμοποιητικούς παράγοντες ανάπτυξης που δρουν σε διαφορετικά στάδια διαφοροποίησης και παραγωγής των ώριμων ηωσινόφιλων κυττάρων.

Σιτευτικά κύτταρα ή Μαστοκύτταρα

Τα μαστοκύτταρα διακρίνονται σε δύο υποπληθυσμούς σύμφωνα με μορφολογικά, κυτταροχημικά και λειτουργικά κριτήρια: 1) τα μαστοκύτταρα του συνδετικού ιστού που περιέχουν τρυπτάση και χυμάση και 2) τα μαστοκύτταρα των βλεννογόνων που περιέχουν μόνο τρυπτάση. Ο ρόλος των ενζύμων αυτών δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος· φαίνεται ότι αναστολείς της τρυπτάσης είναι πιθανό να ρυθμίζουν την αντίδραση των αεραγωγών στα αλλεργιογόνα [32]. Τα μαστοκύτταρα παράγονται από τον μυελό των οστών και εισέρχονται στην κυκλοφορία ως CD4+ μονοπύρηνα κύτταρα, μεταναστεύουν σε βλεννογόνιες και υποβλεννογόνιες θέσεις στους αεραγωγούς [33] καθώς και στο χόριο του δέρματος ασθενών με χρόνιο έκζεμα. Η γεφυρωτή σύνδεση του αντιγόνου με δύο μόρια IgE στο σιτευτικό κύτταρο προκαλεί ενεργοποίηση της μεμβράνης, η οποία οδηγεί στην απελευθέρωση των προσχηματισμένων μεσολαβητών, όπως ισταμίνη, ηπαρίνη, πρωτεογλυκάνες και συγχρόνως αρχίζει η σύνθεση των νεοσχηματισμένων μεσολαβητών του αραχιδονικού οξέος (προσταγλανδίνες, λευκοτριένια) [34].

Το μαστοκύτταρο περιέχει πρωτεογλυκάνες με διαφορετικές βιολογικές προτεραιότητες και λειτουργίες, όπως τη συμμετοχή τους στη δομή ορισμένων πρωτεϊνών, καθώς και τη δράση τους στη διαφοροποίηση και εξέλιξη των κυττάρων. Τα μαστοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες, όπως IL-l, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IFN-γ και TNF. Η παραγωγή των κυτταροκινών αυτών ενισχύει την άποψη ότι το σιτευτικό κύτταρο συμβάλλει στην οξεία αλλά και στη χρόνια αλλεργική φλεγμονή [35].

Βασεόφιλα κύτταρα

Τα βασεόφιλα κύτταρα όσον αφορά την κατασκευή τους, διαφοροποιούνται από τα σιτευτικά, διότι έχουν πυρήνα με δύο λοβούς και λιγότερα κοκκία, τα οποία δεν έχουν το ίδιο μέγεθος. Στα βασεόφιλα μπορεί να αποδοθεί ο χαρακτηρισμός ότι αποτελούν τα «κυκλοφορούντα σιτευτικά κύτταρα» και συμμετέχουν στις αλλεργικές αντιδράσεις. Τα βασεόφιλα όμως έχουν τη δυνατότητα να μεταναστεύουν στους ιστούς και έτσι μπορούν να δράσουν και αυτά σε τοπικό επίπεδο στις αλλεργικές αντιδράσεις [30]. Προέρχονται από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και με την επίδραση κυρίως της IL-3 και μετά από ένα στάδιο διαφοροποίησης και ωρίμανσης στο μυελό των οστών, διέρχονται στην περιφέρεια (αιματική κυκλοφορία), όπου αποτελούν το μικρότερο ποσοστό των κοκκιοκυττάρων του αίματος, περίπου 0,5% του συνολικού αριθμού λευκοκυττάρων.

Η παρουσία των βασεόφιλων κοκκιοκυττάρων έχει αποδειχθεί στους πνεύμονες και στις εκκρίσεις ασθματικών ασθενών, στο ρινικό βλεννογόνο και στις εκκρίσεις ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα καθώς και τις δερματικές βλάβες ασθενών με ατοπική δερματίτιδα. Ο αριθμός των βασεόφιλων συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου [36]. Όσον αφορά τους μεσολαβητές, τα βασεόφιλα κοκκιοκύτταρα παράγουν ισταμίνη αλλά, σε αντίθεση με τα σιτευτικά, δεν παράγουν ένζυμα (χυμάση, τρυπτάση). Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι τα βασεόφιλα του περιφερικού αίματος απελευθερώνουν κυτταροκίνες, όπως IL-4 και IL-13. Είναι γεγονός, ότι ο ρόλος των βασεόφιλων στην αλλεργική φλεγμονή είναι σαφώς μεγαλύτερος σε διάρκεια από τον αντίστοιχο ρόλο των σιτευτικών κυττάρων. Φαίνεται ότι συμμετέχουν με την ενεργοποίησή τους, τόσο στην πρώιμη, όσο και στην όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης και έχουν κάποιο ρόλο στην TH_2 ανοσολογική απάντηση [25].

Ηωσινόφιλα κύτταρα

Η παραγωγή των ηωσινοφίλων κυττάρων γίνεται στο μυελό των οστών και ρυθμίζεται κυρίως από την IL-5 και από τον GM-CSF. Το ώριμο ηωσινόφιλο περιέχει πυκνά ενδοκυττάρια κοκκία που είναι πηγή πολλών φλεγμονωδών πρωτεϊνών,

όπως η μέγιστη βασική πρωτεΐνη (Major basic protein, MBP) και η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (Eosinophil Cationic protein, ECP), οι οποίες ανιχνεύονται στον ορό των ασθενών και στους ιστούς με ραδιοανοσολογικές μεθόδους. Το ώριμο ηωσινόφιλο περιέχει και άλλες βασικές πρωτεΐνες, όπως την ηωσινοφιλική υπεροξειδάση (Eosinophil peroxidase, EPO), την ηωσινοφιλική νευροτοξίνη (Eosinophil Derived Neurotoxin, EDN) και την ηωσινοφιλική πρωτεΐνη Χ (EPX). Η μέγιστη βασική πρωτεΐνη καταστρέφει το επιθήλιο των αεραγωγών και των ιστών του δέρματος, προκαλώντας αποκοκκίωση των ηωσινοφίλων και σιτευτικών κυττάρων [37]. Επίσης, τα ηωσινόφιλα είναι πλούσια σε λευκοτριένιο C_4, το οποίο προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών, αυξάνοντας την αγγειακή διαπερατότητα με αποτέλεσμα την συσσώρευση περισσοτέρων ηωσινοφίλων στους αεραγωγούς και γενικά στη θέση της αλλεργικής φλεγμονής [38]. Τα ηωσινόφιλα κύτταρα συμμετέχουν στην αλλεργική φλεγμονή με τη μετανάστευση από την κυκλοφορία στο όργανο στόχο. Στους ιστούς τα ώριμα ηωσινόφιλα παραμένουν ζωντανά για αρκετές ημέρες ή ακόμη και εβδομάδες.

1.4.3 Μεσολαβητές της αλλεργικής φλεγμονής

Οι μεσολαβητές των σιτευτικών κυττάρων μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις ευρείες ομάδες 1) τους προσχηματισμένους μεσολαβητές, 2) τους νεοσχηματιζόμενους μεσολαβητές από τα λιπίδια της μεμβράνης και 3) τις κυτταροκίνες

Προσχηματισμένοι μεσολαβητές

Ισταμίνη

Η ισταμίνη αποτελεί ποσοτικά τον κυριότερο μεσολαβητή, που απελευθερώνεται με ανοσολογικό μηχανισμό από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα, τα οποία ενεργοποιούνται από τη δράση του αλλεργιογόνου, της IgE και του υποδοχέα της IgE. Η ισταμίνη είναι αποθηκευμένη στα λυσοσώματα των κυττάρων αυτών και απελευθερώνεται μέσω μιας διεργασίας, η οποία ονομάζεται αποκοκκίωση. Μόλις απελευθερωθεί, η μέγιστη δράση της ισταμίνης παρατηρείται

εντός 1-2 λεπτών και μπορεί να διαρκέσει έως και 10 λεπτά. Οι δράσεις της ισταμίνης διαμεσολαβούνται μέσω των H_1 και H_2 υποδοχέων. Στην πρώτη περίπτωση, αφορούν τη σύσπαση των λείων μυών των αεραγωγών και της γαστρεντερικής οδού, την αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων, την παραγωγή βλέννης στη μύτη, τον κνησμό και την αγγειοδιαστολή του δέρματος. Στην δεύτερη περίπτωση, οι H_2-δράσεις περιλαμβάνουν αύξηση των γαστρικών εκκρίσεων, σύσπαση του οισοφάγου, αυξημένη αγγειοδιαπερατότητα και αγγειοδιαστολή, παραγωγή βλέννης στους αεραγωγούς και κνησμό. Οι υποδοχείς της ισταμίνης υπάρχουν στα λεμφοκύτταρα (ιδίως στα Τ κατασταλτικά/κυτταροτοξικά [CD8] λεμφοκύτταρα) και στα βασεόφιλα.

Πρωτεάσες

Τα σιτευτικά κύτταρα των βλεννογόνων και του συνδετικού ιστού έχουν προσδιορισθεί ιστοχημικά και έχει αποδειχθεί ότι διαφέρουν ως προς τις περιεχόμενες πρωτεάσες, τρυπτάση και χυμάση. Η χυμάση ευρίσκεται στα εκκριτικά κοκκία των σιτευτικών κυττάρων του ανθρωπίνου δέρματος και στον υποβλεννογόννιο χιτώνα του εντέρου αλλά όχι στα σιτευτικά κύτταρα των πνευμόνων. Η τρυπτάση είναι η κύρια πρωτεάση, η οποία παρατηρείται στα εκκριτικά κοκκία των σιτευτικών κυττάρων των πνευμόνων στον άνθρωπο. Οι πρωτεάσες έχουν 4 κύριες δράσεις α) αποδομούν τις βασικές μεμβράνες των αιμοφόρων αγγείων με αποτέλεσμα την εισροή φλεγμονωδών κυττάρων, β) αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα, γ) αποδομούν τα κυτταρικά συντρίμματα και δ) ενεργοποιούν διάφορους αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι εμπλέκονται στην επούλωση των τραυμάτων.

Η τρυπτάση είναι ένας σχετικά μακρόβιος χυμικός μεσολαβητής των σιτευτικών κυττάρων και παρατηρείται στο πλάσμα ασθενών που πάσχουν από συστηματική μαστοκύτωση και σε εκείνους που αναρρώνουν από αναφυλαξία. Λόγω της μεγαλύτερης ημιπεριόδου ζωής στον ορό (σε σύγκριση με την ισταμίνη), η τρυπτάση αποτελεί χρήσιμο βιοχημικό δείκτη της αποκοκκιώσεως των σιτευτικών κυττάρων στην κλινική πρακτική.

Πρωτεογλυκάνες

Η ηπαρίνη είναι έντονα αρνητικά φορτισμένη όξινη πρωτεογλυκάνη, η οποία ανιχνεύεται στα κοκκία των σιτευτικών κυττάρων και συνδέεται με τη θετικά φορτισμένη ισταμίνη και τις ουδέτερες πρωτεάσες. Άλλη πρωτεογλυκάνη είναι η θειϊκή χονδροϊτίνη, η οποία μαζί με την ηπαρίνη συσσωρεύει τις πρωτεάσες στα κοκκία, αποτρέπει τη διάχυσή τους και επιβραδύνει το ρυθμό απενεργοποίησης των εν λόγω ενζύμων αμέσως μετά την απελευθέρωσή τους από τα κοκκία.

Πεπτίδια και πρωτεϊνικοί χημειοτακτικοί παράγοντες

Η αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την εισροή των δευτερογενών κυττάρων της φλεγμονής συμπεριλαμβανομένων των ηωσινοφίλων, των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων. Έχει αποδειχθεί ότι δύο τετραπεπτίδια ευθύνονται για τη χημειοτακτική δράση του ηωσινοφιλικού χημειοτακτικού παράγοντα της αναφυλαξίας (ECF-A). Αυτός καθ' εαυτός ο παράγων που ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια (PAF) αποτελεί τον πλέον δραστικό χημειοελκυστικό παράγοντα για τα ηωσινόφιλα από όσους έχουν μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί [1, 3, 4, 39].

Νεοσχηματισμένοι μεσολαβητές

Μεταβολίτες αραχιδονικού οξέος

Το αραχιδονικό οξύ παράγεται από τα λιπίδια της μεμβράνης με τη δράση της φωσφολιπάσης A_2 ή της λιπάσης DAG. Το αραχιδονικό οξύ μεταβολίζεται μέσω δύο ενζυμικών οδών: της οδού της κυκλοοξυγονάσης (CO), η οποία παράγει τις προσταγλανδίνες (PG) και τη θρομβοξάνη A_2 ($TB\chi A_2$) και της οδού της λιποοξυγονάσης (LO), η οποία καταλήγει στην παραγωγή λευκοτριενών (LTs). Τα σιτευτικά κύτταρα των πνευμόνων παράγουν PG και LTs ενώ τα βασεόφιλα παράγουν αποκλειστικά σουλφοπεπτιδικές LTs, (LTC_4, LTD_4 και LTE_4) [23, 40].

Προσταγλανδίνες

Οι προσταγλανδίνες παράγονται από κυκλοοξυγονοποίηση του αραχιδονικού οξέος. Το πρώτο προϊόν κυκλοοξυγονάσης, το οποίο είναι σημαντικό στην

υπερευαισθησία και τη φλεγμονή είναι η PGD_2, η οποία παράγεται πρωτίστως στα σιτευτικά κύτταρα (αλλά όχι στα βασεόφιλα). Ο εν λόγω μεσολαβητής αποτελεί ως εκ τούτου ένα βιοχημικό δείκτη της αποκοκκιώσεως των σιτευτικών κυττάρων και των πρώιμων φάσεων των αντιδράσεων άμεσης υπερευαισθησίας. Ενιέμενη ενδοδερμικά η PGD_2 προκαλεί αγγειοδιαστολή, αυξημένη αγγειοδιαπερατότητα και αντίδραση πομφού-ερυθήματος, η οποία συνοδεύεται από διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων. Όταν εισπνευσθεί η PGD_2 προκαλεί βρογχόσπασμο και μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αναφυλαξίας και τη συστηματική μαστοκύτωση.

Λευκοτριένες

Τα εν λόγω μόρια παράγονται κατά το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος με τη μεσολάβηση του ενζύμου λιποοξυγονάση. Η πρώτη σταθερή λευκοτριένη που παράγεται είναι η LTB_4, η οποία σχηματίζεται στα σιτευτικά κύτταρα, τα βασεόφιλα, τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα. Αποτελεί τον κύριο μεσολαβητή της ενεργοποιήσεως των λευκοκυττάρων και της χημειοταξίας. Στους ανθρώπους, οι λευκοτριένες παράγονται κυρίως μέσω μηχανισμών οι οποίοι εξαρτώνται από την IgE. Η απελευθέρωση των μορίων αυτών έχει ως αποτέλεσμα τη βραδεία, προοδευτική σύσπαση των λείων μυών, αεροφόρων οδών και του γαστρεντερικού συστήματος. Εισπνεόμενες οι LTC_4, LTD_4 και LTE_4 έχουν κατά 1000 φορές εντονότερη βρογχοσυσπαστική επίδραση σε σύγκριση με την ισταμίνη. Σε αντίθεση με την ισταμίνη και τη μεθαχολίνη, οι οποίες κατά κύριο λόγο δρούν στους μικρότερους περιφερικούς αεραγωγούς, οι λευκοτριένες επηρεάζουν και τις κεντρικές και τις περιφερικές αεροφόρες οδούς. Πέραν αυτού, αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα και την έκκριση βλέννας, ενώ διαπιστώνονται στις ρινικές εκκρίσεις των ατοπικών ατόμων [24].

Παράγοντας ενεργοποιήσεως των αιμοπεταλίων

Ο παράγοντας ενεργοποιήσεως των αιμοπεταλίων (PAF) προέρχεται από τα σιτευτικά κύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα ηωσινόφιλα και τα αιμοπετάλια αλλά όχι από τα βασεόφιλα. Βιολογικά αποτελεί ισχυρό

επαγωγέα της συσσωρεύσεως των αιμοπεταλίων, ενώ ενιεμένος ενδοδερμικά είναι κατά 1000 φορές δραστικότερος της ισταμίνης, όσον αφορά την πρόκληση αντιδράσεως πομφού-ερυθήματος. Εισπνεόμενος ο PAF επιφέρει σοβαρή οξεία και ίσως όψιμη βρογχοσύσπαση, ηωσινοφιλική διήθηση και βρογχική υπεραντιδραστικότητα, η οποία μπορεί να επιμένει επί εβδομάδες ακόμη και μετά από μεμονωμένη χορήγηση. Ο PAF μπορεί να επηρεάσει περαιτέρω τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας προάγοντας τη συσσώρευση/ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με επακόλουθη ενεργοποίηση του παράγοντα Hageman (παράγων XII). Ο ενεργοποιημένος παράγων Hageman επάγει το σχηματισμό των κινινών και ιδιαίτερα της βραδυκινίνης [9] .

Άλλοι μεσολαβητές

Αδενοσίνη

Η αδενοσίνη είναι νουκλεοσίδιο το οποίο απελευθερώνεται από τα σιτευτικά κύτταρα κατά τη διάρκεια της αποκοκκιώσεως και τα επίπεδά της αυξάνονται κατά τη διάρκεια της βρογχικής προκλήσεως με αντιγόνο, σε ασθματικούς ασθενείς.

Βραδυκινίνη

Η βραδυκινίνη δεν παράγεται από τα σιτευτικά κύτταρα αλλά μάλλον αποτελεί προϊόν του συστήματος παραγωγής των κινινών. Έχει πολλές δράσεις: προκαλεί αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και αγγειοδιαστολή, η οποία έχει ως αποτέλεσμα το οίδημα των ιστών, επιφέρει σταδιακή και έντονη σύσπαση διαρκείας των λείων μυών των βρόγχων, διεγείρει τις ίνες των νευρικών κυττάρων προκαλώντας πόνο και διεγείρει τα κύτταρα που παράγουν βλέννα στην αναπνευστική και στη γαστρεντερική οδό.

Σεροτονίνη

Η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη) αποτελεί ένα φλεγμονώδη μεσολαβητή, ο οποίος δεν ανιχνεύεται στα σιτευτικά κύτταρα του ανθρώπου και ο ρόλος

της σε καταστάσεις υπερευαισθησίας είναι μικρός. Απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια και επιφέρει σύσπαση μικρής διάρκειας των λείων μυών των βρόγχων.

Συμπλήρωμα

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορεί να παίξει ρόλο μεσολαβητού στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αυτό επισυμβαίνει είτε με την άμεση ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού από συμπλέγματα αντιγόνου-IgE είτε μέσω αλληλεπιδράσεων αρχομένων από τον παράγοντα Hageman με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή πλασμίνης, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί την κλασική οδό του συμπληρώματος. Σε κάθε περίπτωση, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος μετά το C3 οδηγεί στην παραγωγή αναφυλατοξινών (C3a, C4a και C5a) [39].

1.4.4 Κυτταροκίνες

Οι κυτταροκίνες είναι πολυπεπτίδια ή γλυκοπρωτεΐνες που παράγονται και εκκρίνονται κατά τη διάρκεια της ανοσιακής απάντησης, κυρίως από Τ λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα αλλά και από σιτευτικά κύτταρα, φυσικά κυτταροκτόνα, ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών και αιμοπετάλια [35]. Ακόμα, οι κυτταροκίνες ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, και τη μετανάστευση των κυττάρων του λεμφοκυτταρικού και αιμοποιητικού συστήματος [22]. Είναι ουσίες με τις οποίες επικοινωνούν μεταξύ τους τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην οξεία και χρόνια φλεγμονή [30]. Πιο συγκεκριμένα, οι κυτταροκίνες με τις πλειοτροπικές τους δράσεις εξασκούν επίδραση και ρυθμιστικό ρόλο στην αλλεργική φλεγμονή, σε τρία κυρίως επίπεδα: α) στην παραγωγή των ειδικών IgE αντισωμάτων β) στην αύξηση και διαφοροποίηση των δραστικών κυττάρων γ) στην απελευθέρωση μεσολαβητών από αυτά και στην ανάπτυξη της κυτταρικής διήθησης.

Στις κυτταροκίνες συμπεριλαμβάνονται οι ιντερλευκίνες (Interleukins, ILs), οι ιντερφερόνες (Intederons, IFNs), οι αυξητικοί παράγοντες (Colony Stimulating Factors, CSFs) και οι παράγοντες νέκρωσης των όγκων (Turnor necrosis factors, TNFs) [41]. Η δράση των κυτταροκινών μπορεί να είναι συνεργική ή ανταγωνιστική

και επιτυγχάνεται μετά τη σύνδεσή τους με ειδικούς υποδοχείς, οι οποίοι βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων. Μετά τη σύνδεση της κυτταροκίνης με τον υποδοχέα, τα κύτταρα οδηγούνται σε αλλαγή της συμπεριφοράς τους, με αποτέλεσμα τη θετική ή αρνητική ρύθμιση της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας στο αντιγόνο. Οι κυτταροκίνες δεν είναι προσχηματισμένες, συντίθενται de novo μετά τη διέγερση των κυττάρων, στερούνται ειδικότητας έναντι των αντιγόνων και ενεργούν σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις [42]. Ο τρόπος δράσης μερικών από τις σημαντικότερες κυτταροκίνες περιγράφεται αναλυτικά, ενώ στον Πίνακα 1.1 αναφέρεται, ο τόπος έκκρισης, ο στόχος και ο τρόπος δράσης των υπολοίπων κυτταροκινών.

Ιντερλευκίνη-2 (IL-2)

Παράγεται κυρίως από τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα και σε μικρότερες ποσότητες από τα ενεργοποιημένα Β λεμφοκύτταρα. Λειτουργεί ως αυτοκρινής ή παρακρινής διεγέρτης του πολλαπλασιασμού των Τ και Β λεμφοκυττάρων. Επάγει την παραγωγή άλλων κυτταροκινών, κυρίως IFN-γ και IL-1, από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και εμφανίζει συνεργική δράση με άλλες, αναφορικά με τη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων προς κύτταρα που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνη. Αυξάνει τη δραστηριότητα των ΝΚ κυττάρων και την κυτταροτοξική ικανότητα των μακροφάγων. Φαίνεται να έχει έμμεση δράση στη φλεγμονή μέσω της επαγωγής της σύνθεσης IFN-γ και IL-1.

Ιντερλευκίνη-4 (IL-4)

Κύρια κυτταρική πηγή της IL-4 είναι ο υποπληθυσμός Th2 των CD4+ λεμφοκυττάρων, επί των οποίων, καθώς και επί των βασεόφιλων κυττάρων των ιστών, ασκεί αυτοκρινή δράση αυξητικού παράγοντα. Στην πραγματικότητα, η παραγωγή της IL-4 αποτελεί κριτήριο κατάταξης των CD4+ Τ λεμφοκυττάρων στον υποπληθυσμό των Th2, ενώ το αντίστοιχο κριτήριο κατάταξης στον υποπληθυσμό Th1 είναι η παραγωγή της IFN-γ. Βασική της λειτουργία είναι η ρύθμιση των αλλεργικών αντιδράσεων. Επάγει την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων, στα οποία αυξάνει την έκφραση της κλάσης

II HLA αντιγόνων, και αναστέλλει την ενεργοποίηση των μακροφάγων. Επάγει την μεταστροφή από IgM σε IgE. Διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παραγωγή της IgE και προάγει επίσης τη σύνθεση των IgG_1 και IgG_4 [29, 43, 44].

Ιντερλευκίνη-5(IL-5)

Η ιντερλευκίνη-5 παράγεται από τα CD4+ και τα CD8+ Τ λεμφοκύτταρα. Η κύρια δράση της έχει όργανο στόχο τα ηωσινόφιλα κύτταρα. Η ιντερλευκίνη-5 διεγείρει την απελευθέρωση των ηωσινοφίλων στην κυκλοφορία και προάγει την επιβίωσή τους. Δοκιμασία πρόκλησης του αναπνευστικού με αλλεργιογόνο αυξάνει την τοπική συγκέντρωση IL-5, η οποία σχετίζεται ευθέως με το βαθμό της ηωσινοφιλίας στην αναπνευστική οδό. Απ' ευθείας χορήγηση IL-5 στις αναπνευστικές οδούς πειραματικά στον άνθρωπο προκαλεί μεγάλη διήθηση με ηωσινόφιλα στον βλεννογόνο και αυξάνει τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα [23, 45, 46]. Γενικά προάγει τη διήθηση, χημειοταξία, προσκόλληση, ενεργοποίηση και επιβίωση των ηωσινόφιλων κυττάρων.

Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Η IL-6 συντίθεται από τα μονοπύρηνα φαγοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τους ινοβλάστες και άλλα κύτταρα, υπό την επίδραση της IL-1 και σε μικρότερο βαθμό του TNF. Πρόκειται για τον κυριότερο αυξητικό παράγοντα των ενεργοποιημένων Β λεμφοκυττάρων, στα οποία δρα κατά το απώτερο στάδιο διαφοροποίησής τους, καθώς και άλλων λεμφικών και μυελικών κυττάρων. Η κυριότερη όμως δράση της σε σχέση με την παθογένεια της σήψης, είναι η διέγερση των ηπατοκυττάρων για την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης. Η κατασταλτική δράση της IL-6 στη φλεγμονή ενδέχεται να οφείλεται και στην καταστολή παραγωγής άλλων κυτταροκινών, όπως του TNF.

Ιντερλευκίνη-10 (IL-10)

Η IL-10 παράγεται από τα Th2 βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα, καθώς και από μερικά ενεργοποιημένα μακροφάγα. Η βιολογική της δράση παρουσιάζει αρκετές λειτουργικές ομοιότητες με την IL-4 και έγκειται στην αναστολή της παραγωγής

κυτταροκινών (TNF, IL-1, IL-12, χημειοκίνες) από τα μακροφάγα και στην αναστολή των επικουρικών λειτουργιών των μακροφάγων κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων. Συμμετέχει ενεργά στην παραγωγή της IgE [43] και επιπλέον αυξάνει την έκφραση των VCAM-1 μορίων προσκόλλησης παίζοντας σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ηωσινοφιλίας [47]. Προκαλεί αναστολή της δραστηριότητας των μονοπύρηνων μακροφάγων στην κυτταρική ανοσία. Τα επίπεδα της IL-10 είναι ελαττωμένα στα πτύελα ασθενών με βρογχικό άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και σε καπνιστές [48].

Ιντερλευκίνη-13 (IL-13)

Η IL-13 παράγεται από τα Th2 λεμφοκύτταρα. Παρουσιάζει αρκετές λειτουργικές ομοιότητες με την IL-4 [49]. Συμμετέχει ενεργά στην παραγωγή της IgE [50] και επιπλέον αυξάνει την έκφραση των VCAM-1 μορίων προσκόλλησης, παίζοντας σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ηωσινοφιλίας [50, 51]. Προκαλεί αναστολή της δραστηριότητας των μονοπύρηνων μακροφάγων στην κυτταρική ανοσία. Επίσης, ενώ επάγει την παραγωγή της IgE από τα Β κύτταρα, δεν επιδρά στα Τ-λεμφοκύτταρα [52, 53].

Ιντερφερόνη γ (IFN-γ)

Η ιντερφερόνη-γ παράγεται από τα CD4+ κύτταρα (Th1 τύπου), τα μονοπύρηνα μακροφάγα, τα NK κύτταρα και από τα CD8+. Προκαλεί αυξημένη έκφραση των αντιγόνων τάξης ΙΙ του MCH, αυξάνοντας την λειτουργία των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APC)· προκαλεί επίσης αύξηση των υποδοχέων της IL-2. Παρακωλύει την επαγωγή και πολλαπλασιασμό των Th2 τύπου λεμφοκυττάρων που ρυθμίζουν την χυμική ανοσία. Ανταγωνίζεται την IL-4 και μειώνει την παραγωγή της IgE [54, 55].

Ιντερλευκίνη-12 (IL-12)

Συντίθεται κυρίως από τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και από τα Β λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα οι δύο τελευταίοι κυτταρικοί πληθυσμοί να αποτελούν τις βασικές πηγές παραγωγής του πλήρους μορίου της IL-12. Αποτελεί

τον ισχυρότερο διεγέρτη των ΝΚ κυττάρων, ενώ παράλληλα διεγείρει τη διαφοροποίηση των CD4+ Τ λεμφοκυττάρων, που δεν έχουν έλθει σε επαφή με το αντιγόνο, προς Th1 κύτταρα, καθώς και τη διαφοροποίηση των CD8+ Τ κυττάρων προς ώριμα, λειτουργικώς δραστικά κυτταρολυτικά κύτταρα.

Ιντερλευκίνη-18 (IL-18)

Είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, η οποία εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα. Σε συνδυασμό με την IL-2 παίζει σημαντικό ρόλο για την ανάπτυξη μιας Th1 απάντησης και για την παραγωγή IFN-γ από τα Τ κύτταρα και τα κύτταρα φονείς (NK) [56]. Εν τούτοις, η IL-18 μπορεί να προάγει μια TH_2 απάντηση και αυτό εξαρτάται από το μικροπεριβάλλον των κυτταροκινών [57, 58] και έτσι προάγει την παραγωγή της IgE [59, 60]. Επίσης μπορεί να προάγει την παραγωγή της IL-4, IL-13, καθώς και την παραγωγή ισταμίνης από τα βασεόφιλα και σιτευτικά κύτταρα σε συνδυασμό με την IL-3, την IL-4 και IL-13 από τα ΝΚ και παρθένα Τ-λεμφοκύτταρα σε συνδυασμό με την IL-2 [61, 62]. Η IL-18 στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού [63] παράγεται από τα μακροφάγα των κυψελίδων [64]. Μέχρι σήμερα είναι αντικρουόμενα τα αποτελέσματα σχετικά με τη δράση της IL-18 στο άσθμα [65-67] ακόμη και σε πειραματόζωα, που χρησιμοποιούνται ως μοντέλο έρευνας για το άσθμα [68, 69]. Πρόσφατη ερευνητική εργασία, σε δείγματα πτυέλων από ασθματικά και φυσιολογικά άτομα, έδειξε ότι το κάπνισμα προκαλεί σημαντική ελάττωση των επιπέδων της IL-18 [70].

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

Ο TNF-α παράγεται από τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, τα φυσικά κυτταροκτόνα και τα σιτευτικά κύτταρα. Η βιολογική του δράση είναι συνάρτηση της ποσότητας η οποία παράγεται. Αυξάνει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο, ενεργοποιεί τα πολυμορφοπύρηνα προς καταστροφή των μικροβίων και διεγείρει την παραγωγή κυτταροκινών, όπως της IL-1, IL-6, χημειοκινών, αλλά και του ίδιου του TNF, από τα μονοπύρηνα. Στην περίπτωση που το ερέθισμα παραγωγής του TNF-α είναι ισχυρότερο, παρατηρείται αύξηση της παραγωγής του και δίοδος του στο αίμα, με αποτέλεσμα την πρόκληση συστηματικών εκδηλώσεων.

Τροποποιητικός Αυξητικός Παράγοντας-β (Transforming Growth Factor-β,TGF-β)

Ο TGF-β παράγεται από διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων και των Τ λεμφοκυττάρων, των οποίων αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό, κατά διάφορους τρόπους, λειτουργώντας ως αρνητικός ρυθμιστικός παράγοντας της ανοσιακής απάντησης.

Πίνακας 1.1: Τόπος έκκρισης, στόχος και τρόπος δράσης των κυτταροκινών

Κυτταροκίνη	Πηγή Παραγωγής	Στόχος Δράσης	Τρόπος Δράσης
IL-1α **IL-1β**	Μονοκύτταρα, μακροφάγα, Β λεμφοκύτταρα, δενδριτικά, επιθηλιακά, πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα κ.α.	1. ΤΗ κύτταρα 2. Β κύτταρα 3. ΝΚ 4. αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα 5. μακροφάγα & ουδετερόφιλα 6. ηπατοκύτταρα 7. υποθάλαμος	1. συν-ενεργοποιεί 2. προάγει την ωρίμανση τους και την ανάπτυξη των κλώνων 3. ενισχύει τη δράση τους 4. αυξάνει την έκφραση των ICAMs 5. επάγει τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης 6. προκαλεί πυρετό
IL-3	Τ κύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα του θύμου	1. αιμοποιητικά κύτταρα 2. μαστοκύτταρα	1. υποστηρίζει την αύξηση / διαφοροποιήση τους 2. προκαλεί ανάπτυξη & έκκριση ισταμίνης
IL-7	Κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος (στρώματος) του μυελού των οστών και του θύμου	1. προγονικά κύτταρα λεμφικής σειράς 2. εν ηρεμία Τ κύτταρα	1. προκαλεί τη διαφοροποίησή τους σε Τ και Β κύτταρα 2. ενισχύει την έκφραση της IL-2
IL-8	Μακροφάγα, πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα και ενδοθηλιακά κύτταρα	Ουδετερόφιλα	Προσελκύει χημειοτακτικά, προκαλεί την προσκόλληση στο ενδοθήλιο των αγγείων, και την εξαγγείωση στους ιστούς
IL-9	Th κύτταρα	Μερικά Th κύτταρα	Δρα ως μιτογόνο υποστηρίζοντας τη διαφοροποίηση ελλείψει αντιγόνου
IL-11	Κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών	1. πλασματοκύτταρα 2. προγονικά Β κύτταρα 3. μεγακαρυοκύτταρα 4. ηπατοκύτταρα	1. υποστηρίζει την ανάπτυξή τους, προάγει τη διαφοροποίησή τους *2.* προκαλεί τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσεως
IL-15	Πολλά μη Τ κύτταρα	Ότι και η IL-2, και προάγει την ανάπτυξη του επιθηλίου του εντέρου.	
L-16.	Τ κύτταρα, μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα	Ελκύει χημειοτακτικά τα CD4+ Τ κύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα και είναι αντι-αποπτωτική για τα Τ κύτταρα που είναι διεγερμένα από την IL-2	

IL-17	CD4+ μνημονικά Τ κύτταρα	Επάγει την παραγωγή κυτταροκινών από επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες	
IFN-α	Λευκά κύτταρα	1. μη μολυσμένα κύτταρα	1. αναστολή διπλασιασμού ιών 2. η αυξημένη παραγωγή της από μικρογλοία στο ΚΝΣ προκαλεί την απομυελινοποίηση
IFN-β	Ινοβλάστες	Μη μολυσμένα κύτταρα	Αναστολή διπλασιασμού ιών
LIF	Επιθηλιακά κύτταρα του θύμου και κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών	1. ηπατοκύτταρα 2. εμβρυικά αρχέγονα κύτταρα 3. αιμοποιητικά κύτταρα	1. προκαλεί τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης 2. βοηθά τον πολλαπλασιασμό τους 3. ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους
OSM	Μακροφάγα και Τ κύτταρα	1. κύτταρα όγκου 2. ηπατοκύτταρα 3. σάρκωμα Kaposi	1. καταστολή ανάπτυξης 2. πρόκληση σύνθεσης πρωτεϊνών οξείας φάσης 3. αύξηση
TNF-β	Th1 και Th2 κύτταρα	1. κύτταρα όγκου 2. μακροφάγα και ουδετερόφιλα	1. κυτταροτοξική δράση και δράση γενικά όμοια με τον TNF-α 2. αύξηση φαγοκυτταρικής δράσης

1.5 ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ

Τα αλλεργιογόνα είναι αντιγόνα που προκαλούν αλλεργία. Τα περισσότερα αλλεργιογόνα που αντιδρούν με IgE και IgG αντισώματα είναι πρωτεΐνες και συχνά χαρακτηρίζονται από υδατανθρακικές πλάγιες αλυσίδες. Ακόμα έχουν θεωρηθεί ως αλλεργιογόνα και αμιγείς υδατάνθρακες, καθώς και χημικές ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους. Στην αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής τα κλασσικά αλλεργιογόνα είναι χημικές ουσίες χαμηλού ΜΒ, π.χ. χρώμιο, νικέλιο και φορμαλδεΰδη που αντιδρούν με Τ –λεμφοκύτταρα [71] .

Με κριτήρια τη θέση τους στο φυσικό περιβάλλον και, βασικά, τον τρόπο εισόδου τους στον ανθρώπινο οργανισμό, τα αλλεργιογόνα διακρίνονται σέ πέντε μεγάλες κατηγορίες:

I. Τα ατμοσφαιρικά ή αναπνευστικά ή εισπνεόμενα αλλεργιογόνα-αεροαλλεργιογόνα, που κυκλοφορούν στην ατμόσφαιρα και εισπνέονται από τον άνθρωπο.

II. Τα τροφικά αλλεργιογόνα, που περιέχονται στις τροφές και εισέρχονται στον οργανισμό από τον πεπτικό σωλήνα.

III. Δερματικά αλλεργιογόνα, που έρχονται σε επαφή με το δέρμα, όπου και δρούν.

IV. Ενέσιμα αλλεργιογόνα, που παρακάμπτουν τους φραγμούς - δέρμα, βλεννογόνους - και εισέρχονται απευθείας στον οργανισμό με τις ενέσεις.

V. Αταξινόμητα αλλεργιογόνα.

1.5.1 Εισπνεόμενα αλλεργιογόνα

I. Τα εξωοικιακά αλλεργιογόνα Γύρεις

Γύρεις ονομάζεται το σύνολο των γυρεόκοκκων που είναι υπεύθυνες για την γονιμοποίηση των φυτών. Οι γυρεόκοκκοι έχουν μέγεθος από 5-100μm. Τα σωματίδια άνω των 10μm εισπνεόμενα φθάνουν μόνο μέχρι την τρόπιδα, ενώ τα μικρότερα των 5μm (parietaria) μπορούν να φθάσουν ως τα βρογχιόλια. Επειδή η βλάστηση διαφέρει από χώρα σε χώρα και από περιοχή σε περιοχή, δεν μπορεί κανείς να εξάγει γενικευμένα συμπεράσματα όταν αναφέρεται στις αλλεργιογόνες γύρεις.

Είναι φανερό ότι είναι αναγκαία η γνώση της αλλεργιογόνου χλωρίδος της Ελλάδος, δηλαδή ποιά φυτά έχουν αποδειχθεί αλλεργιογόνα. Η Ελλάδα μέσα στην εύκρατη ζώνη έχει 6.500 φυτικά είδη. Πολύ λίγα απ' αυτά πληρούν τους όρους για να είναι κλινικά σημαντικά για την αλλεργία, δηλαδή να είναι ανεμόγαμα, άφθονα σε βλάστηση ώστε να παρουσιάζουν υψηλές συγκεντρώσεις της γύρης στην ατμόσφαιρα και με ισχυρά αλλεργιογόνο γύρη (π.χ. το πεύκο, που τον καιρό της ανθοφορίας του, απελευθερώνει τεράστιες ποσότητες γύρεως, που όμως δεν είναι ισχυρό αλλεργιογόνο και που εκφράζεται σπάνια με θετικά αλλεργικά δερματικά τεστ και εξ ίσου σπάνια προκαλεί κλινική αλλεργία). Στην κατηγορία αυτή ανήκουν:

Τα αγρωστώδη

Είναι μία από τις σημαντικότερες αλλεργιογόνες γύρεις στην Ελλάδα και σ' όλο τον κόσμο και ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό εποχικών ρινιτίδων, επιπεφυκιτίδων και άσθματος. Παράγουν αφθονότατη γύρη και είναι ανεμόγαμα. Ανθίζουν κυρίως από Απρίλιο μέχρι Ιούνιο, μερικά όμως είδη ανθίζουν τους θερινούς μήνες (Ιούλιο - Σεπτέμβριο). Η οικογένεια παγκοσμίως περιλαμβάνει 600 γένη και περισσότερα από 4.500 είδη. Στην Ελλάδα ανευρίσκονται περί τα 300 είδη σε μεγάλες επιφάνειες γης. Στην οικογένεια αυτή ανήκουν όλα τα είδη των δημητριακών - σιτηρών και πλείστα κτηνοτροφικών φυτών [72, 73].

Ελιά

Το είδος Olea europaea, η γνωστή ελιά, ανήκει στην οικογένεια των ελαϊδών - Oleaceae. Η γύρη της είναι ένα από τα σημαντικότερα αλλεργιογόνα στην Ελλάδα, διασκορπίζεται εύκολα στην ατμόσφαιρα από τις αρχές Μαΐου μέχρι και μέσα Ιουνίου. Η ελιά καλλιεργείται ευρύτατα και είναι συχνότατο αίτιο αλλεργίας. [74]

Parietaria

Το γένος Parietaria της οικογενείας Ουρτικίδαι-Urticaceae είναι το γνωστό Περδικάκι ή Παρθενάκι ή Ζαροφλίκι (Πήλιο) ή Κολιτσάνι (Κρήτη)· είναι ευρύτατα εξαπλωμένο στον ελληνικό χώρο και στις Μεσογειακές χώρες και ισχυρότατο αλ-λεργιογόνο. Τα είδη του γένους αυτού φύονται σε ξηρές περιοχές, σε τοίχους και

οπουδήποτε σαν σκληρότατο ζιζάνιο. Είναι ανεμόγαμο, παράγει σημαντικές ποσότητες γύρης μικρού μεγέθους 5-7 μm. Ανθίζει σχεδόν κατά τη διάρκεια όλου του έτους με ιδιαίτερη έξαρση από τα μέσα Φεβρουαρίου μέχρι και τους θερινούς μήνες [72, 73].

Κωνοφόρα

Στην Ελλάδα απαντούν 8 είδη του γένους Pinus (πεύκη) της οικογένειας Πευκίδαι ή Ελατίδαι. Το πεύκο είναι ευρύτατα εξαπλωμένο σε διάφορες περιοχές στην Ελλάδα και σχηματίζει δάση. Ανθίζει από Μάρτιο μέχρι Ιούνιο. Στα κωνοφόρα ανήκει και η οικογένεια Κυπαρισσίδαι (Cypressaceae) και το γένος Cypressus το γνωστό Κυπαρίσσι. Ανθίζει από Δεκέμβριο ως Μάρτιο και συχνά προκαλεί αλλεργίες.

Σύνθετα-Compositae

Το ορατό "άνθος" στην οικογένεια αυτή συντίθεται από την συμβολή πολλών μικρών ανθιδίων, για αυτό έχει και αυτή την ονομασία. Η οικογένεια περιλαμβάνει τεράστιο αριθμό φυτών, όπως μαργαρίτα, ηλιοτρόπιο κ.α. Τα είδη αυτά παράγουν αφθονότατη, εξαιρετικά αλλεργιογόνο γύρη από τέλη Ιουλίου μέχρι και νωρίς τον Οκτώβριο. Στην Ελλάδα ισχυρό αλλεργιογόνο της οικογενείας των συνθέτων είναι τα είδη του γένους Artelnisia. Παράγουν αφθονότατη γύρη και ανθίζουν κατά τους θερινούς μήνες.

Πλανταγινίδαι-Platagínaceae

Εκ των 20 περίπου ειδών του γένους Plantago, τα είδη P. lanceolata (κοινώς πεντάνευρο) και P. lagopus φύονται εκτεταμένα σε όλη την Ελλάδα, παράγουν άφθονη ανεμόγαμο γύρη από Απρίλιο-Ιούλιο και προκαλούν έντονη αλλεργία, συγκρινόμενα στην εξάπλωση με τα αγρωστώδη.

Λεύκες-Ιτιές

Τα δένδρα αυτά που ανήκουν στην οικογένεια Σαλικίδαι (Salicaceae) ανθίζουν τον Απρίλιο και Μάιο, είναι σημαντικά αλλεργιογόνα, αλλά δεν έχει

μελετηθεί και εκτιμηθεί η πραγματική τους σημασία για την αλλεργία.

Πλατάνι

Στο γένος Platanus, το κοινό Πλατάνι, φύεται άφθονο στην Ελλάδα και τις Μεσογειακές χώρες σε υγρά και παραποτάμια μέρη. Παράγει άφθονη, μέτρια αλλεργιογόνο γύρη, και ανθίζει Μάρτιο και Απρίλιο.

Χηνοπόδιο

Τα γένη Chenopodium και Atriplex ανήκουν στην οικογένεια Χηνοποδίδαι (Chenopodiaceae). Αποτελεί ισχυρό αλλεργιογόνο, είναι εξαπλωμένο σε όλη την Ελλάδα και ανθίζει από Ιούνιο μέχρι Οκτώβριο.

Εσπεριδοειδή

Τα εσπεριδοειδή ανήκουν στην οικογένεια Ρουτίδαι-Rutaceae. Στην Ελλάδα υπάρχουν τεράστιες εκτάσεις καλλιεργειών Πορτοκαλιών, Μανταρινιών, Λεμονιών αλλά και κίτρων και νεραντζιών. Η αλλεργιογόνος σημασία των εσπεριδοειδών δεν φαίνεται ιδιαίτερα σημαντική [73].

II. Ενδοοικιακά εισπνεόμενα αλλεργιογόνα

Τα ενδοοικιακά αλλεργιογόνα αποτελούν μια συνεχώς αυξανόμενη σημαντική πηγή αντιγονικής έκθεσης. Συχνά προκαλούν συμπτώματα άσθματος. Η έκθεση στα αλλεργιογόνα του ενδοοικιακού περιβάλλοντος αποκτά μεγάλη σημασία, διότι είναι συνεχής, παρατεταμένη και επαναλαμβανόμενη. Έχει υπολογιστεί ότι σήμερα ένα άτομο διαβιώνει εντός των κλειστών χώρων περισσότερο από το 90% του χρόνου του, ενώ εκτιμάται ότι περίπου το 1/3 από το χρόνο του, βρίσκεται εντός ενδοοικιακού περιβάλλοντος [75]. Τα πιο συνήθη ενδοοικιακά αλλεργιογόνα είναι:

Ακάρεα

Τα Ακάρεα της οικιακής σκόνης Dermatophagoides pteronyssinus και Dermatophagoides farinae αποτελούν τα κυριότερα αλλεργιογόνα στο ενδοοικιακό

περιβάλλον. Βρίσκονται σε αφθονία εκεί που συγκεντρώνεται σκόνη (χαλιά, κλινοσκεπάσματα, υφάσματα, έπιπλα, στρώματα, μαξιλάρια). Κυριότερη έκθεση στα αλλεργιογόνα των ακάρεων πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Κύρια τροφή των ακάρεων αποτελεί το υλικό που προέρχεται από την απολέπιση της επιδερμίδας του ανθρώπου. Εκτιμάται ότι ποσοστό 5-10% του πληθυσμού είναι ευαισθητοποιημένο στα ακάρεα. Συχνά προκαλούν συμπτώματα άσθματος [76].

Γάτα

Η γάτα είναι σημαντική πηγή αλλεργιογόνων στην οικιακή σκόνη. Το κύριο αλλεργιογόνο της ταυτοποιήθηκε και προέρχεται από τις τρίχες και το δέρμα του ζώου. Το αλλεργιογόνο της γάτας (όπως και του σκύλου) έχει μικρότερο μέγεθος (περισσότερο από το 20-30% των σωματιδίων είναι μεγέθους <5 μm), με αποτέλεσμα να αιωρείται εύκολα (αερομεταφερόμενα) και να καθιζάνει αργά. Έτσι, τα αλλεργιογόνα της γάτας παραμένουν στον αέρα του δωματίου για μεγάλο χρονικό διάστημα (ακόμα και ημέρες). Αυτό εξηγεί το γεγονός ότι οι ασθενείς που είναι αλλεργικοί στη γάτα συχνά εκδηλώνουν ταχύτατα (ακόμη και εντός μερικών λεπτών της ώρας) συμπτώματα από τους οφθαλμούς (επιπεφυκίτιδα), το ανώτερο (ρινίτιδα) και το κατώτερο αναπνευστικό (άσθμα) σύστημα, όταν εισέρχονται σε ένα χώρο, όπου υπάρχει γάτα [77].

Σκύλος

Ο σκύλος μπορεί να είναι πηγή πολύ ισχυρών αλλεργιογόνων, αλλά σε όλες τις μελέτες η αλλεργία στο σκύλο είναι τουλάχιστον δέκα φορές λιγότερο συχνή από την αλλεργία στη γάτα, σε ότι αφορά την πρόκληση άσθματος. Ο λόγος της ελάσσονος σπουδαιότητος του σκύλου είναι ίσως ότι οι σκύλοι μένουν κατά το πλείστον έξω από το σπίτι, ή τουλάχιστον έξω από την κρεβατοκάμαρα και επίσης διότι οι σκύλοι πλένονται συχνότερα και πιο εύκολα.

Κατσαρίδα

Η κατσαρίδα αποτελεί μια συνήθη πηγή ενδοοικιακών αλλεργιογόνων, που μπορεί να διαπιστωθεί στα σύγχρονα σπίτια και έχει μελετηθεί κυρίως στις ΗΠΑ. Τα αλλεργιογόνα της κατσαρίδας, όσον αφορά το αεροδυναμικό τους μέγεθος, είναι

παρόμοια με εκείνα των ακάρεων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παραμένουν αιωρούμενα στον ενδοοικιακό χώρο για μικρό χρονικό διάστημα μετά την ανα-στάτωση ενός χώρου, π.χ. ξεσκόνισμα, και γρήγορα καθιζάνουν.

III. Μύκητες

Οι μύκητες είναι φυτικοί οργανισμοί ευρύτατα διαδεδομένοι. Τα σπόρια τους καλύπτουν περίπου σαν νέφος την επιφάνεια της γης εκτός των πόλων. Αλλεργικές νόσοι έχουν διαπιστωθεί οφειλόμενες σε αλλεργικές IgE αντιδράσεις των αλλεργιογόνων πρωτεϊνών των μυκήτων με τους βλεννογόνους της ρινός, των οφθαλμών και των βρόγχων. Οι μύκητες παράγουν μεγάλο αριθμό από σπόρους (με ποικίλη διάμετρο 2-17 μm), οι οποίοι καθίστανται αερομεταφερόμενοι και εισπνεόμενοι. Ενοχοποιούνται κυρίως για την πρόκληση άσθματος άλλα και αλλεργικής ρινίτιδας [78-80]. Ανάλογα με το χώρο που αναπτύσσονται διακρίνονται στην ομάδα των εξωοικιακών (Alternaria, CJadosporium, Penicillium) και στην ομάδα των ενδοοικιακών μυκήτων (Aspergillus, Fusarium, Penicillium, Mucor).

Οι υγρές κλιματολογικές συνθήκες ευνοούν την ανάπτυξη των εξωοικιακών μυκήτων, ενώ η ηλιοφάνεια και ο άνεμος ευνοούν την αερομεταφορά των σπόρων σε μεγάλη απόσταση. Σε περιοχές με θερμό-υγρό κλίμα οι μύκητες είναι παρόντες σχεδόν κατά τη διάρκεια όλου του έτους. Στις εύκρατες περιοχές οι σπόροι της Alternaria και του Cladosporium παρουσιάζουν υψηλή συγκέντρωση στην ατμόσφαιρα κατά το τέλος του καλοκαιριού και αρχές του φθινοπώρου (Αύγουστο-Σεπτέμβριο). Η συγκέντρωση των σπόρων από μύκητες στο ενδοοικιακό περιβάλλον συνήθως είναι χαμηλότερη συγκριτικά με την αντίστοιχη στους εξωοικιακούς χώρους. Για να αναπτυχθούν οι ενδοοικιακοί μύκητες απαιτείται αυξημένη σχετική υγρασία και για τα περισσότερα είδη θερμοκρασία $>10^0$C.

1.5.2 Τροφικά αλλεργιογόνα

Ως τροφικά αλλεργιογόνα ορίζονται τα ειδικά δομικά συστατικά ή τα επιπλέον συστατικά των τροφών (συνήθως πρωτεΐνες, αλλά μερικές φορές και χημικές απτίνες), που αναγνωρίζονται από ειδικά ανοσοκύπαρα και προκαλούν ειδική ανοσοαντίδραση, με αποτέλεσμα την εκδήλωση χαρακτηριστικής

συμπτωματολογίας. Διακρίνονται δύο ομάδες τροφικών αλλεργιογόνων. Τα τροφικά αλλεργιογόνα της πρώτης ομάδας είναι σε θέση να προκαλούν ευαισθητοποίηση, καθώς και πρόκληση αλλεργικών αντιδράσεων, όταν λαμβάνονται μέσω της στοματικής οδού. Αντίθετα, τα τροφικά αλλεργιογόνα της δεύτερης ομάδας δεν ευαισθητοποιούνται μέσω της στοματικής οδού, επειδή είναι εύπεπτα και χάνουν τη δυνατότητα ευαισθητοποίησης. Προκαλούν IgE μεσολαβούμενες αντιδράσεις μόνο στα σημεία της αρχικής επαφής.

Σύμφωνα με την Ακαδημία Αλλεργίας Άσθματος και Ανοσολογίας στις ΗΠΑ (American Academy of Allergy and Immunology) τα πιο συχνά αναγνωρισμένα τροφικά αλλεργιογόνα, που ευθύνονται για περισσότερο από το 90% των αντιδράσεων σε τροφές, είναι: το αγελαδινό γάλα, το αυγό, οι ξηροί καρποί, το ψάρι, τα οστρακοειδή, τα σιτηρά και η σόγια.

Αγελαδινό γάλα

Το γάλα στα παιδιά είναι το πιο συνηθισμένο τροφικό αλλεργιογόνο. Υπεύθυνες για την αντιγονικότητα του γάλακτος είναι η β-λακτοσφαιρίνη (66-82%), η καζεΐνη (43-57%) και α-γαλακτολευκωματίνη(41-54%), ενώ πολλοί ασθενείς αντιδρούν σε περισσότερες από μια κύριες πρωτεΐνες. Αλλεργία στο γάλα αγελάδας παρουσιάζει το2-3% των μικρών παιδιών [81].

Αυγό

Αλλεργιογόνα στο αυγό έχουν βρεθεί τόσο στο λεύκωμα όσο και στον κρόκο. Τα κυριότερα αλλεργιογόνα του λευκώματος είναι η ωοτρασφερίνη, η ωοαλβουμίνη και η λυσοζύμη, ενώ στον κρόκο περιγράφεται η α-λιβιτίνη. Η αλλεργία στο αυγό έχει καλή πρόγνωση και παρουσιάζεται στο 1-2% των παιδιών [82, 83].

Φιστίκια

Η αλλεργία στα φιστίκια είναι υψηλής σημασίας και παρουσιάζεται στα πρώτα χρόνια ζωής. Η συχνότητα της αλλεργίας από φιστίκια σημειώνει άνοδο τα τελευταία χρόνια. Ευθύνονται για την πλειονότητα των θανάτων από αναφυλαξία και για το 30% των περιπτώσεων αναφυλαξίας γενικότερα [84, 85].

Ψάρια

Το πιο επικρατές αλλεργιογόνο που έχει μελετηθεί είναι η πρωτεΐνη Μ που υπάρχει στον βακαλάο. Τα πιο συχνά συμπτώματα που προκαλούν είναι κνίδωση αγγειοοίδημα [86].

Οστρακοειδή

Τα οστρακοειδή, όπως η γαρίδα, η καραβίδα, ο κάβουρας και ο αστακός αποτελούν κοινή αιτία αλλεργικών αντιδράσεων, στις οποίες εμπλέκεται η αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου Ι [87, 88].

Σόγια

Οι καρποί της σόγιας καθώς και τα περισσότερα προϊόντα της, όπως το αλεύρι, περιέχουν τροφικά αλλεργιογόνα. Αντίθετα, η λεκιθίνη από σόγια μπορεί να καταναλώνεται με ασφάλεια από άτομα με αλλεργία στη σόγια.

1.6 Περιγραφική επιδημιολογία αλλεργικών νοσημάτων

Η πρόσφατη βιβλιογραφία παρέχει ισχυρές ενδείξεις ως προς την αυξανόμενη επίπτωση των αλλεργικών παθήσεων. Ο επιπολασμός των νοσημάτων με ατοπικό χαρακτήρα, όπως η αλλεργική ρινίτιδα, το βρογχικό άσθμα, η ατοπική δερματίτιδα αλλά και η τροφική αλλεργία έχει αυξηθεί σημαντικά, συγκριτικά με το παρελθόν [89-98]. Δημοσιεύσεις που έγιναν ήδη στα μέσα της δεκαετίας του 1980 αποπειράθηκαν να συγκρίνουν την τότε επίπτωση των αλλεργικών παθήσεων με παρόμοια στοιχεία από προηγούμενες δεκαετίες. Πολλές μελέτες της εποχής κατέδειξαν σημαντική αύξηση στις ατοπικές παθήσεις ιδιαίτερα σε χώρες όπως η Αγγλία και η Δανία. Οι συγγραφείς απέδωσαν την αύξηση αυτή στην περιβαντολλοντική μόλυνση, καθώς και στην έκθεση στα οικιακά αλλεργιογόνα [99, 100].

Οι περισσότερες τις μελέτες που έχουμε στη διάθεση μας διαθέτουν το πλεονέκτημα ότι χρησιμοποιείται ακριβώς ή περίπου η ίδια μεθοδολογία, για να

ανιχνευθεί η παρουσία των αλλεργικών νοσημάτων σε πληθυσμούς παρόμοιας ηλικίας, οι οποίοι εξετάζονται από τους ερευνητές με διαφορά αρκετών ετών. Σε μια από αυτές, στην οποία η διάγνωση του άσθματος έγινε βάσει τόσο των αναφερόμενων συμπτωμάτων όσο και των δοκιμασιών πρόκλησης, αναφέρεται αύξηση στη συχνότητα του άσθματος στη Βρετανία από 6 σε 12% μέσα σε 15 χρόνια. Παρόμοια αύξηση παρατηρείται για την ατοπική δερματίτιδα (από 5 σε 16%) και για την αλλεργική ρινίτιδα (από 9 σε 15%) [101].

Ακόμα, η έκθεση σχετικά με την παροχή υπηρεσιών υγείας σε ασθενείς με αλλεργικά νοσήματα, η οποία εκδόθηκε από το Βασιλικό Κολέγιο των Παθολόγων Αγγλίας το 2004, αναφέρει ότι τα συχνότερα αλλεργικά νοσήματα έχουν αυξηθεί στο τριπλάσιο κατά τα τελευταία 20 χρόνια στη Βρετανία, ενώ περίπου 1/5 του πληθυσμού έχει αποταθεί σε κάποια φάση της ζωής του σε ειδικό, λόγω κάποιας αλλεργικής πάθησης [102, 103]. Η πλειονότητα των ερευνών που καταγράφουν αυτήν την αύξηση βασίζονται σε αποτελέσματα ερωτηματολογίων και επομένως σε αναφερόμενα συμπτώματα που οπωσδήποτε ενέχουν υποκειμενικότητα. Ωστόσο, σε μερικές μελέτες τα συμπεράσματα βασίζονται στη σύγκριση των επιπέδων των ειδικών ανοσοσφαιρινών IgE του ορού των συμμετεχόντων [104].

Σημαντικός σταθμός στην μελέτη της επιδημιολογίας των ατοπικών νοσημάτων είναι η Διεθνής Μελέτη του Άσθματος και Αλλεργιών στην Παιδική Ηλικία (Intemational Study of Asthma and Allergies in Childhood- ISAAC), η οποία είχε σκοπό να καταγράψει τον επιπολασμό και τη βαρύτητα του άσθματος, της αλλεργικής ρινίτιδας και του εκζέματος σε παιδιά που ζουν σε διαφορετικές συνθήκες σε διάφορες χώρες σε όλο τον κόσμο, να κάνει συγκρίσεις εντός και μεταξύ των χωρών, να διαπιστώσει πρότυπα αλλαγής στον επιπολασμό των παραπάνω νόσων κατά την διάρκεια της διεξαγωγής της και να διερευνήσει πιθανή αιτιολογική σχέση των νόσων αυτών με παράγοντες που αφορούν στο περιβάλλον, στον τρόπο ζωής, στις παροχές υγείας και σε γενετικούς παράγοντες [90, 91, 94-96, 102, 105, 106].

Από τα συμπεράσματα της μελέτης ISAAC, σε όλες της φάσης διεξαγωγής της, προκύπτει ότι οι χώρες με τη μεγαλύτερη συχνότητα αλλεργιών είναι οι πιο αναπτυγμένες οικονομικά και βιομηχανικά, ενώ παράλληλα οι πληθυσμοί τους εν-

δεχομένως να έχουν ομοιότητες και σε γενετικό επίπεδο [102, 105]. Ειδικότερα, όσον αφορά στο βρογχικό άσθμα, επιδημιολογικές έρευνες εκτιμούν ότι πάνω από 5 εκατομμύρια παιδιά πάσχουν από άσθμα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής [107], ενώ συμπτώματα άσθματος παρουσιάζουν 32% των παιδιών προσχολικής ηλικίας, τόσο στην Αμερική όσο και στην Ευρώπη [108]. Δεδομένα από το National Center for Health Statistics για τις Η.Π.Α. δείχνουν αύξηση μεγαλύτερη από 50% στον επιπολασμό του άσθματος από το 1980 έως το 1996 [109]. Η αύξηση αυτή είναι μεγαλύτερη σε παιδιά και εφήβους [110-112]. Γενικά, ο επιπολασμός του άσθματος μεταξύ 2001 και 2009 αυξήθηκε και πιο συγκεκριμένα το 2009 στην Αμερική ήταν 9,6% για τα παιδιά και τους εφήβους κάτω των 18 ετών [113]. Αντίθετα, υπάρχουν χώρες που ο επιπολασμός του άσθματος φαίνεται να παραμένει στάσιμος τα τελευταία χρόνια [114-117]. Στο Σχήμα 1.1 απεικονίζονται οι αλλαγές στον επιπολασμό του άσθματος σε διάφορα κράτη από το 1965-2005 [118].

Από τις πιο σημαντικές μελέτες που υπάρχουν στην βιβλιογραφία και κατέγραψαν τις αλλαγές στον επιπολασμό του παιδικού βρογχικού άσθματος παγκοσμίως, είναι αυτή της ISAAC που ξεκίνησε το 1994 και αποτελούνταν από τρεις φάσεις, με την πρώτη και την τρίτη φάση να απέχουν διάστημα 10 ετών. Η μελέτη αφορούσε αγόρια και κορίτσια τα οποία ανήκαν σε 2 ηλικιακές ομάδες: η πρώτη ομάδα ήταν 6-7 ετών και η δεύτερη 13-14 ετών. Στην πρώτη φάση της μελέτης (1994-1996) συμμετείχαν 700.000 παιδιά από 156 κέντρα σε 56 χώρες. Η δεύτερη φάση περιλάμβανε πιο εντατικές έρευνες σε λιγότερα κέντρα και συμμετείχαν 54.000 παιδιά από 30 κέντρα σε 22 χώρες. Στην τρίτη φάση της μελέτης (2000-2003) συμμετείχαν 798.685 έφηβοι και 388.811 παιδιά από 233 κέντρα σε 61 χώρες. Η πρώτη φάση της μελέτης έδειξε ότι ο μέσος ετήσιος επιπολασμός αυτοδηλούμενων συμπτωμάτων άσθματος σε παιδιά ηλικίας 13-14 ετών στην Ευρώπη ήταν 11,5%. Τα ποσοστά παρουσίασαν διακύμανση μεταξύ των χωρών με το Ηνωμένο Βασίλειο, την Ιρλανδία και τη Μάλτα να έχουν τα μεγαλύτερα ποσοστά (32,2%, 29,1% και 16% αντίστοιχα) και την Αλβανία, τη Ρουμανία, τη Γεωργία και την Ελλάδα να έχουν τα μικρότερα ποσοστά (2,6%, 3%, 3,6% και 3,7% αντίστοιχα) [102]. Επίσης και οι ασιατικές χώρες κυρίως η Κίνα και η Ινδία έχουν

χαμηλά ποσοστά επιπολασμού άσθματος (2-4%) [119]. Φάνηκε ότι ο δυτικός τρόπος ζωής πιθανό να συνδέεται με τις αλλεργικές παθήσεις και το άσθμα. Η τρίτη φάση της μελέτης έδειξε ότι οι χώρες με τον υψηλότερο επιπολασμό άσθματος (για τους τελευταίους 12 μήνες) και για ηλικίες από 6 έως 7 ετών ήταν η Κόστα Ρίκα με ποσοστό 34,8%, η Αυστραλία (23,6%), ο Παναμάς (23,1 %), η Βραζιλία (22,9%), η Νέα Ζηλανδία (22,6%) και το Ηνωμένο Βασίλειο (19,6%) (Σχήμα 1.2) [94, 105].

Σε μια άλλη μελέτη, από τις μεγαλύτερες, που έγινε πριν λίγα χρόνια στην Αγγλία, με 43.473 παιδιά έδειξε ότι επιπολασμός του άσθματος ανέρχεται σε 36,5%, της αλλεργικής ρινίτιδας σε 22,9% και του εκζέματος σε 11,4% [120].

Στην Ελλάδα, από μελέτες επιπολασμού του άσθματος που έχουν γίνει στην περιοχή των Πατρών, τα τελευταία 25 χρόνια δείχνουν ότι τα ποσοστά άσθματος αυξάνουν, αν και με χαμηλότερους ρυθμούς σε σχέση με το παρελθόν. Στις μελέτες αυτές καταγράφηκε ο επιπολασμός του άσθματος σε διάφορες χρονικές στιγμές (1978, 1991, 1998, 2003 και 2008). Πιο συγκεκριμένα διαπιστώθηκε αύξηση του επιπολασμού τόσο του ενεργού άσθματος, όσο και του ολικού άσθματος από 4,6% και 8,0% το 1991, σε 6,9% και 12,4% το 2003, αντίστοιχα, ενώ το 2008 παρέμεινε σταθερό το ποσοστό του ενεργού άσθματος σε 6,9% και το ολικό άσθμα αυξήθηκε λίγο σε 12,6% [97, 121, 122]. Αξιοσημείωτη είναι και η αύξηση που έχει σημειωθεί στις εισαγωγές ασθματικών παιδιών στα Νοσοκομεία κατά την περίοδο 1978-2005. Ειδικότερα, διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα των εισαγωγών υπερδιπλασιάσθηκε κατά την δεκαετία του 1980, παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990, και επανήλθε στα επίπεδα των αρχών της δεκαετίας του 1980 κατά το χρονικό διάστημα 2000-2005. Ανάλογη μείωση έχει παρατηρηθεί και στις επαναεισαγωγές κατά την τελευταία δεκαετία [123-125]. Άλλες μελέτες σχετικές με τη συχνότητα του παιδικού άσθματος στην Ελλάδα φαίνονται στον Πίνακα 1.2 Ακόμα, σε μια πρόσφατη μελέτη που έγινε στην Κύπρο καταγράφηκε αύξηση του άσθματος από το 2000 έως το 2008 από 11,35% σε 13,5% αντίστοιχα [126].

Από τις άλλες αλλεργικές παθήσεις πολύ συχνή στον παιδικό πληθυσμό είναι και η αλλεργική ρινίτιδα. Η συχνότητα της στις ΗΠΑ ανέρχεται μέχρι και 40% στα παιδιά και 10- 30% στους ενήλικες [127, 128]. Ο επιπολασμός της αυξάνεται κυρίως

στις αστικές περιοχές [129]. Επίσης αυξάνεται μετά την ηλικία των 2 ετών, ενώ σταδιακά κορυφώνεται στην ενήλικη ζωή [130]. Σε μία μελέτη με 2024 παιδιά, ο επιπολασμός της αλλεργικής ρινίτιδας αυξήθηκε από 5% στην ηλικία των 4 ετών, σε 14% στην ηλικία των 8 [131]. Η ευαισθητοποίηση σε αεροαλλεργιογόνα προηγείται γενικά της εμφάνισης των συμπτωμάτων ρινίτιδας [131]. Σε μια μελέτη με πληθυσμό περίπου 600 παιδιά, χρειάστηκαν τουλάχιστον δύο εποχές έκθεσης στη γύρη, πριν αναπτύξουν αλλεργική ρινίτιδα [132]. Συνεπώς, η αλλεργική ρινίτιδα είναι ασυνήθιστη στα παιδιά μικρότερα των δύο ετών. Η αλλεργική ρινίτιδα σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και επιβάρυνση της Δημόσιας Υγείας [133, 134]. Ευθύνεται για τουλάχιστον 2,5% του συνόλου των ιατρικών επισκέψεων, 2 εκατομμύρια χαμένες σχολικές ημέρες ανά έτος και 6 εκατομμύρια χαμένες ημέρες εργασίας. Στο Σχήμα 1.3 απεικονίζονται οι αλλαγές του επιπολασμού της ρινοεπιπεφυκίτιδας σε διάφορα κράτη από μια μελέτη των Asher και συν. που έχει δημοσιευτεί στο περιοδικό Lancet [105].

Η συχνότητα της ατοπική δερματίτιδας στα παιδιά, υπολογίζεται 5-20% παγκοσμίως [135, 136]. Πιο συγκεκριμένα, στην Αμερική ο επιπολασμός της ατοπικής δερματίτιδας ανέρχεται σε 11% [137]. Μια άλλη μεγάλη παγκόσμια μελέτη έδειξε αυξημένο επιπολασμό της νόσου στην Βόρεια Ευρώπη (20%) και χαμηλό σε Ασία και Ανατολική Ευρώπη. Πιο συγκεκριμένα, κυμαινόταν, στις μικρές ηλικίες, από 1,1% στο Ιράν, μέχρι 16% στην Ιαπωνία και Σουηδία, ενώ στα παιδιά 13-14 ετών μεταξύ 1% (στην Αλβανία) και 17% (στην Νιγηρία). Στην Ελλάδα, στην ίδια μελέτη, το γενικό ποσοστό ήταν περίπου 4% [102]. Η επίπτωση της ατοπικής δερματίτιδας φαίνεται να αυξάνεται κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες και στις αστικές περιοχές [137, 138]. Στο Σχήμα 1.4 απεικονίζονται οι αλλαγές του επιπολασμού της ατοπικής δερματίτιδας σε διάφορα κράτη από την μελέτη των Asher και συν. [105]

Μια μεγάλη μελέτη που έγινε στην Ελλάδα σε παιδιά ηλικίας 8-10 ετών έδειξε αύξηση του επιπολασμού τόσο της αλλεργικής ρινίτιδας, όσο και της ατοπικής δερματίτιδας τα τελευταία χρόνια. Πιο συγκεκριμένα ο επιπολασμός της χρόνιας (ή υποτροπιάζουσας) ρινίτιδας που υπολογίστηκε το 1991, 1998, 2003 στην περιοχή της Πάτρας ήταν 5,1% (6,0%) για το 1991, 6,5% (8,0%) για το 1998 και 8,0%

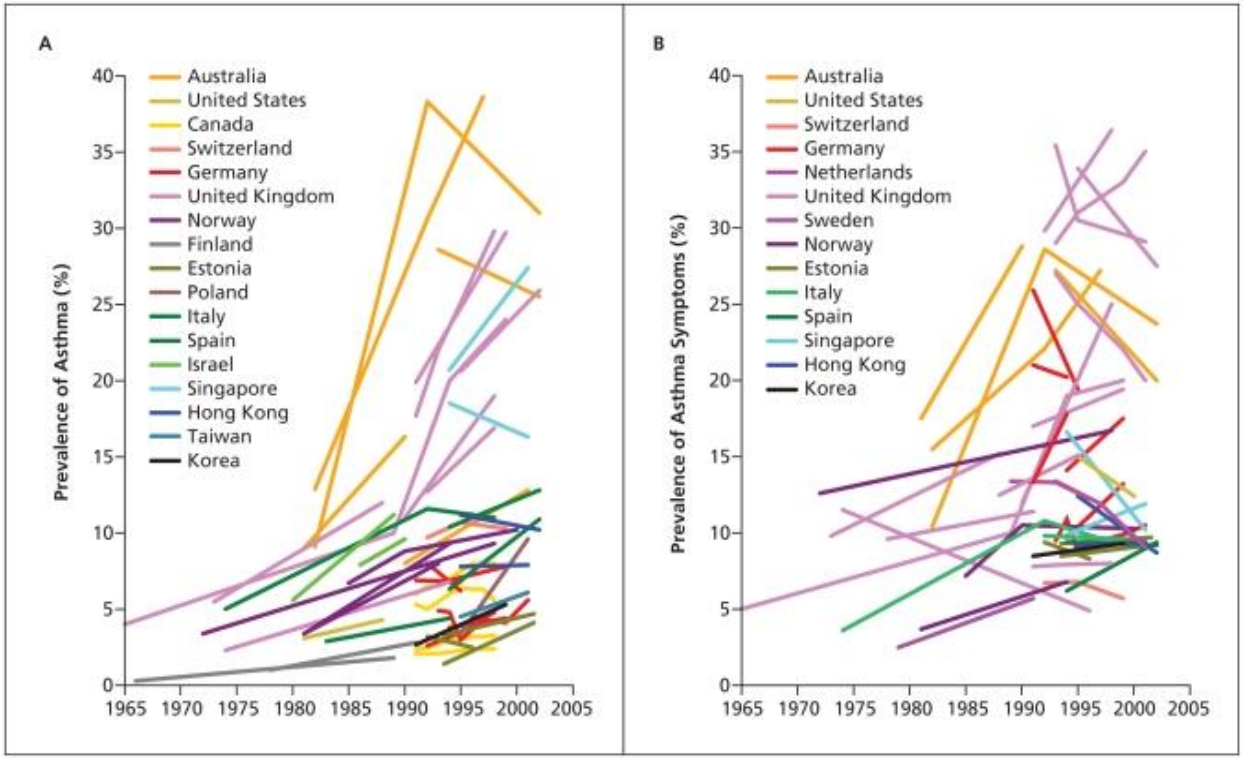
(9,8%) για το 2003 αντίστοιχα. Όσον αφορά στη ρινοεπιπεφυκίτιδα τα ποσοστά ήταν 1,8% (2,1%), 2,7% (3,4%) και 3,6% (4,6%), ενώ για το έκζεμα 2,5% (4,5%), 3,4% (6,3%) και 5,0% (9,5%), αντίστοιχα [139]. Σε μία αντίστοιχη μελέτη που έγινε στην Κύπρο φάνηκε επίσης αύξηση του επιπολασμού το 2008 σε σχέση με το 2000 τόσο για το έκζεμα (13,5% από 6,8%) όσο και για την αλλεργική ρινίτιδα (5,2% από 2,6%) [126].

Τέλος, όσον αφορά στην τροφική αλλεργία επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ανέρχεται περίπου σε 6-8% στην ηλικία του ενός έτους, παρόλο που έχουν αναφερθεί και υψηλότερα ποσοστά, όπως 10% [140-142]. Στη συνέχεια η συχνότητά της προοδευτικά μειώνεται σε 3-4% στην σχολική ηλικία. Είναι χαρακτηριστικό ότι 1 στους 3 γονείς αναφέρει μία ή περισσότερες τροφικές αλλεργίες στα πρώτα χρόνια ζωής των παιδιών τους [143, 144]. Μια πιο πρόσφατη μελέτη χρησιμοποιώντας ορολογική εκτίμηση της τροφικής αλλεργίας διαπίστωσε ότι το 4,2% των παιδιών στις ΗΠΑ έχει κλινική τροφική αλλεργία [141]. Μελετώντας συγκεκριμένα τρόφιμα, τα ποσοστά αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς στις ΗΠΑ και στην Αγγλία έχουν διπλασιαστεί κατά την τελευταία δεκαετία, και ανέρχονται σε ποσοστό περίπου 1% των παιδιών [145]. Ακόμα, ο επιπολασμός της αλλεργίας στο γάλα αγελάδας ανέρχεται στο 2,5% στα παιδιά ηλικίας μικρότερα των 2 ετών [146].

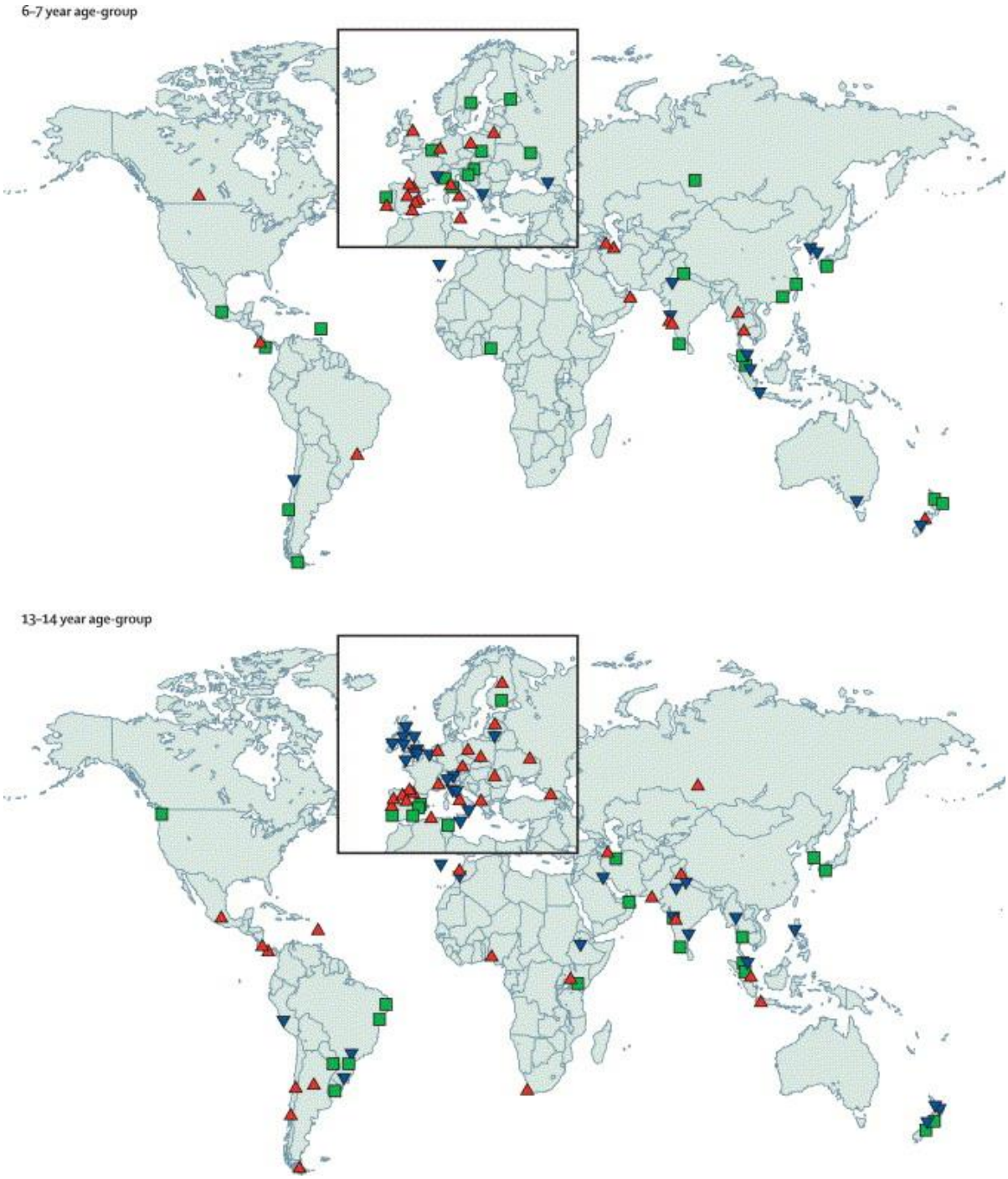
Ένα ακόμη χαρακτηριστικό των αλλεργικών παθήσεων στις μέρες μας είναι ότι τείνουν να έχουν πολυσυστηματικές εκδηλώσεις: πολλά παιδιά με τροφική αλλεργία, για παράδειγμα, υποφέρουν από ατοπική δερματίτιδα και βρογχικό άσθμα, τάση που καταγράφεται στην τρίτη φάση της πολυκεντρικής μελέτης ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Σε πολλές μελέτες έχει αναφερθεί ότι η τροφική αλλεργία συνδέεται με την αναπνευστική αλλεργία [147, 148]. Πιο συγκεκριμένα ένα παιδί με τροφική αλλεργία έχει 4 φορές παραπάνω πιθανότητα να αναπτύξει άσθμα και 2-3 φορές παραπάνω πιθανότητα να αναπτύξει ατοπική δερματίτιδα από ένα παιδί που δεν έχει τροφική αλλεργία [140, 149]. Τα μικρά παιδιά που είναι ευαισθητοποιημένα σε τροφικά αλλεργιογόνα κατά τη βρεφική ηλικία, ιδιαίτερα στο αυγό, συχνά αναπτύσσουν αργότερα ευαισθητοποίηση σε αεροαλλεργιογόνα. Ειδικότερα, σε μία μελέτη αναφέρεται ότι όταν το Rast test για αυγό ήταν >2 Kua/L στην ηλικία των 12 μηνών αυτό είχε 99%

ειδικότητα και 77% θετική προγνωστική αξία για την ευαισθητοποίηση του από αεροαλλεργιογόνα στην ηλικία των 3 ετών, ακόμη και εν απουσία άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας [148]. Στην Ελλάδα η συχνότητα των αναφερόμενων συμπτωμάτων τροφικής αλλεργίας στα παιδιά, όπως έδειξε πρόσφατα η μελέτη Europreval, παραμένει χαμηλή (5-8%) σε σχέση με άλλες ευρωπαικές χώρες όπως η Γερμανία (30%), Αγγλία,Ολλανδία (25%) [150].

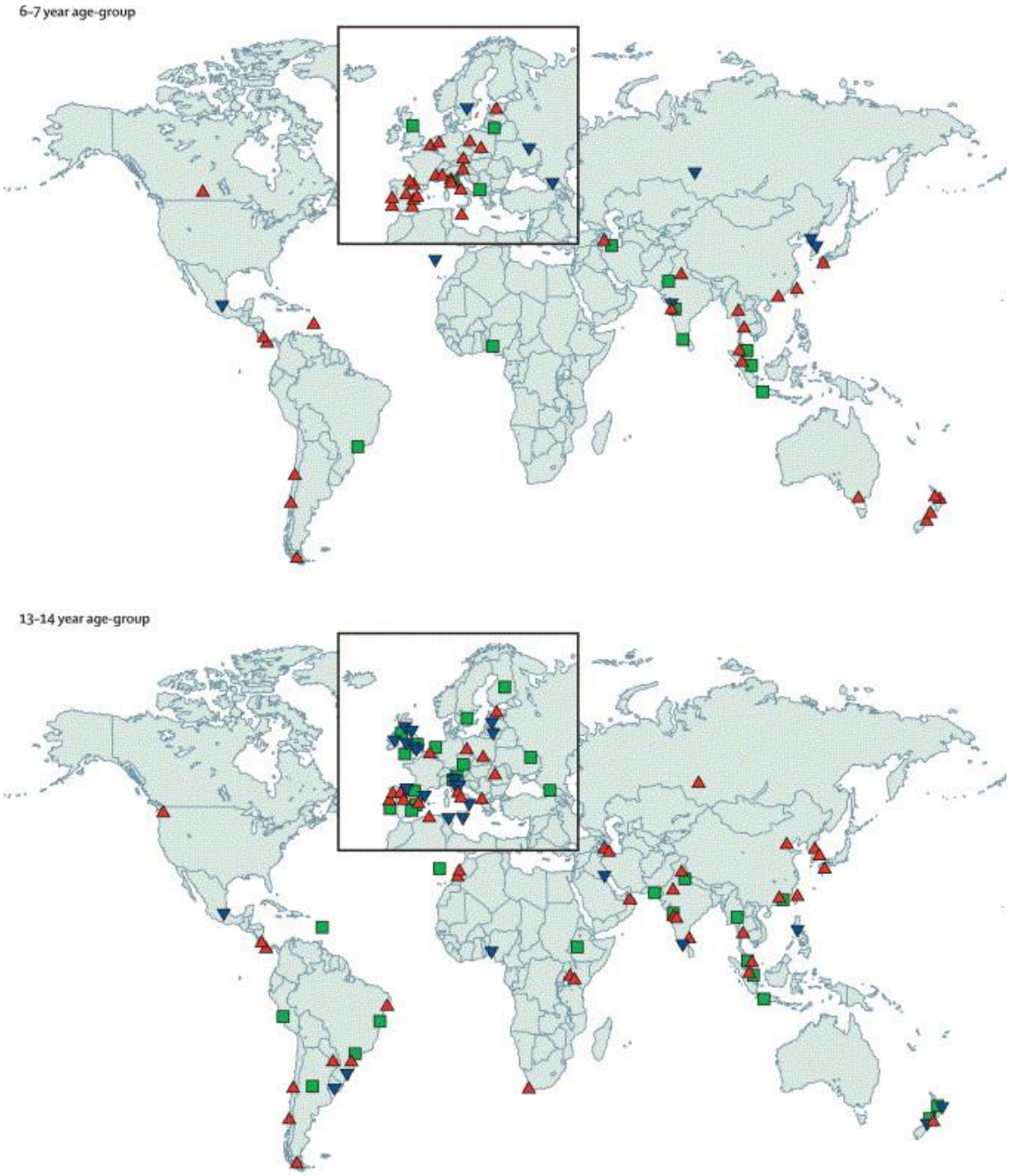
Συμπερασματικά, τα κλασικά αλλεργικά νοσήματα παρουσιάζουν αύξηση που καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες που διεξάγονται σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι αναπτυγμένες οικονομικά και βιομηχανικά χώρες βρίσκονται στην κορυφή των αυξητικών τάσεων, αλλά και οι αναπτυσσόμενες χώρες που ακολουθούν το δυτικό μοντέλο ζωής ακολουθούν με σημαντικά ποσοστά. Αύξηση των αλλεργικών παθήσεων, ανάμεσα στις δεκαετίες, δεν παρατηρούνται μόνο στα παιδιά στην εποχή μας αλλά και στον ενήλικο πληθυσμό.



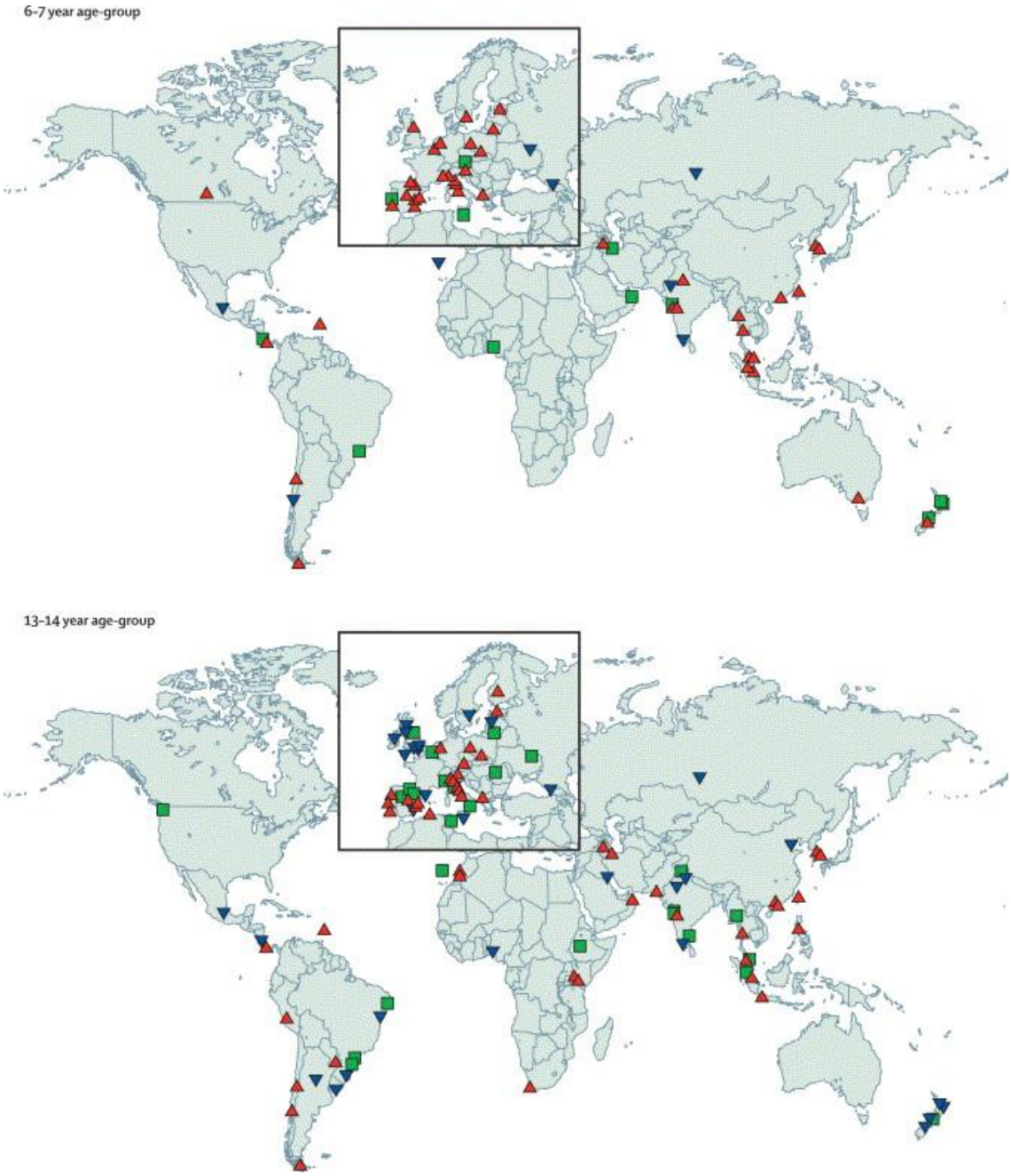
Σχήμα 1.1: Αλλαγές στον επιπολασμό του διαγνωσμένου άσθματος (Α), και των συμπτωμάτων άσθματος (Β) σε παιδιά και σε νεαρούς ενήλικες
Πηγή: Eder W et al. N Engl J Med 2006,
(Ανατύπωση με άδεια, Copyright Massachusetts Medical Society)



Σχήμα 1. 2: Παγκόσμιος χάρτης που απεικονίζει τις αλλαγές στον επιπολασμό των συμπτωμάτων άσθματος σε παιδιά 6–7 και 13-14 ετών
Μπλέ τρίγωνο: επιπολασμός μειωμένος ≥1 SE (standard error) / έτος
Πράσινο τετράγωνο: μικρή αλλάγή (<1 SE)
Κόκκινο τρίγωνο: επιπολασμός αυξημένος ≥1 SE (standard error) / έτος
Πηγή: Asher I et al. Lancet 2006 [105]
(*Ανατύπωση με άδεια)*



Σχήμα 1.3: Παγκόσμιος χάρτης που απεικονίζει τις αλλαγές στον επιπολασμό της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας σε παιδιά 6–7 και 13-14 ετών
Μπλέ τρίγωνο: επιπολασμός μειωμένος ≥1 SE (standard error)/ έτος
Πράσινο τετράγωνο: μικρή αλλάγή (<1 SE)
Κόκκινο τρίγωνο: επιπολασμός αυξημένοςς ≥1 SE (standard error)/ έτος
Πηγή: Asher I et al. Lancet 2006 [105]
(Ανατύπωση με άδεια)



Σχήμα 1.4: Παγκόσμιος χάρτης που απεικονίζει τις αλλαγές στον επιπολασμό του εκζέματος σε παιδιά 6–7 και 13-14 ετών
Μπλέ τρίγωνο: επιπολασμός μειωμένος ≥1 SE (standard error)/ έτος
Πράσινο τετράγωνο: μικρή αλλαγή (<1 SE)
Κόκκινο τρίγωνο: επιπολασμός αυξημένος ≥1 SE (standard error)/ έτος
Πηγή: Asher I et al. Lancet 2006 [105]
(*Ανατύπωση με άδεια)*

Πίνακας 1.2: Μελέτες εκτίμησης του επιπολασμού των ασθματικών

1ος Συγγραφέας	**Έτος**	**Περιοχή**	**Ηλικία (έτη)**	**Εκτιμηθείσα Παράμετρος**	**Ποσοστό (%)**
Ζαρκινός [151]	1991-1992	Πανελλήνια	7-8	Ενεργό άσθμα Ιστορικό άσθματος	4,4 9,6
ISAAC Committee [102]	1994-1995	Αθήνα	6-7	Ενεργός συριγμός Ιστορικό συριγμού Ιστορικό άσθματος	7,6 17,7 5,4
		Αθήνα	13-14	Ενεργός συριγμός Ιστορικό συριγμού Ιστορικό άσθματος	3,7 12,3 4,5
		Θεσσαλονίκη	6-7	Ενεργός συριγμός Ενεργό άσθμα	7,5
		Θεσσαλονίκη	6-7	Ενεργός συριγμός	21,4
Κρομμύδας [152]	1998	Λάρισα	4-8	Ενεργό άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα	9,3 31,4
Τσαπάκη [153]	1998-1999	Σητεία	6-14	Ιστορικό άσθματος	16,7
Σιχλετίδης [154]	1998-1999	Θεσσαλονίκη	10-12	Ιστορικό άσθματος Αλλεργική ρινίτιδα	5,8 14,4
Σιχλετίδης [154]	2000-2001	Πτολεμαϊδα, Γρεβενά	9-12	Ιστορικό άσθματος	6,9 και 6,3
Γουργουλιάνης [155]	2001	Θεσσαλία	6-12	Ιστορικό άσθματος	15,8
Zeckveld [156]	2001	Κρήτη	7-18	Ενεργός συριγμός Ιστορικό άσθματος	4 17
Μπακοπούλου [157]	2001	Πανελλήνια	7-8	Ενεργό άσθμα	9 και 5
Weiland [158]	2001-2002	Αθήνα	13-14	Ενεργό άσθμα Ιστορικό άσθματος	5,6 7,5
		Θεσσαλονίκη	13-14	Ενεργό άσθμα Ιστορικό άσθματος	8,4 11,6
Ανθρακόπουλος [97, 121, 122]	1978 1991 1998 2003 2008	Πάτρα	8-10	Ιστορικό άσθματος Ενεργό άσθμα Ιστορικό άσθματος Ενεργό άσθμα Ιστορικό άσθματος Ενεργό άσθμα Ιστορικό άσθματος Ενεργό άσθμα Ιστορικό άσθματος Ενεργό άσθμα	1,5 - 4,6 8 6 9,6 6,9 12,4 6,9 12,6
Πρίφτης [124]	2006	Αθήνα	10-12	Ιστορικό άσθματος Ενεργό άσθμα	27,6 20,4 7,3
Παπαδοπούλου [159]	2011	Αθήνα(Α)/ Θεσσαλονίκη (Θ)	9-10	Ιστορικό άσθματος Ενεργό άσθμα	11,5 (Θ) / 7,7 (Α) 8,4 (Θ) / 5,7 (Α)

1.7 Αναλυτική επιδημιολογία- Παράγοντες κινδύνου

Τα ατοπικά νοσήματα είναι τα συχνότερα χρόνια νοσήματα της παιδικής ηλικίας. Για την εκδήλωση τους συμμετέχουν γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Για την εμφάνιση της ατοπίας ενοχοποιούνται διάφορα γονίδια. Για την εκδήλωση όμως του φαινότυπου και την βαρύτητα του νοσήματος πολύ βασικό ρόλο έχουν διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες [160]. Αυτό φαίνεται από την πραγματική αύξηση των περιστατικών των αλλεργικών παθήσεων τις τελευταίες δεκαετίες καθώς και από τη γεωγραφική διακύμανση στον επιπολασμό τους. Ο τρόπος της κληρονομικότητας των ατοπικών νοσημάτων είναι πολύπλοκος και πολυπαραγοντικός. Χαρακτηρίζεται από γενετική ετερογένεια, γι' αυτό ο ίδιος γονότυπος μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα διαφορετικούς φαινότυπους και διαφορετικοί γονότυποι να έχουν ως αποτέλεσμα τους ίδιους φαινότυπους [161].

Οι παράγοντες που συσχετίζονται με την εμφάνιση των ατοπικών παθήσεων διακρίνονται σε:

- Γενετική προδιάθεση
- Φύλο και Ηλικία
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες
- Διαμονή (αγροτικές και αστικές περιοχές)
- Λοιμώξεις
- Διατροφή

Γενετική προδιάθεση

Η δράση του γενετικού παράγοντα στην εκδήλωση των αλλεργικών νοσημάτων είναι αναμφίβολα σημαντική [21]. Από τους παράγοντες κινδύνου που γνωρίζουμε ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση αλλεργικού νοσήματος είναι το θετικό οικογενειακό ιστορικό για αλλεργία [162]. Όταν ο ένας από τους γονείς πάσχει από βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα ή έκζεμα τότε υπάρχει μεγάλη πιθανότητα και το παιδί να εκδηλώσει την ίδια αλλεργκή νόσο. Ειδικότερα, ένα παιδί έχει 5-15% πιθανότητα να αναπτύξει αλλεργία εάν κανένα

μέλος της οικογένειας του δεν είναι αλλεργικό. Ο κίνδυνος όμως να αναπτύξει αλλεργία είναι 25-35% εάν έχει ένα αδερφό/η με αλλεργική πάθηση, 20-40% εάν έχει ένα από τους δύο γονείς με αλλεργία, 40-60% εάν έχει και τους δύο γονείς και 50-70% εάν και οι δύο γονείς έχουν την ίδια αλλεργική νόσο. Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν την άποψη ότι η κληρονομικότητα της ατοπίας μεταβιβάζεται με πολύ ισχυρότερο τρόπο από την μητέρα συγκριτικά με την αντίστοιχη επίδραση από τον πατέρα [163]. Η άποψη αυτή φαίνεται ότι ισχύει κυρίως όταν οι εκδηλώσεις της αλλεργικής νόσου εμφανίζονται για πρώτη φορά στη βρεφική και νηπιακή ηλικία και μπορεί να έχει σχέση τόσο με το γενετικό παράγοντα, όσο και με την επίδραση παραγόντων κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας (εμβρυϊκής) ζωής.

Η ύπαρξη γενετικού παράγοντα, ο οποίος δρα στην εκδήλωση ατοπικών νοσημάτων, άσθμα, έκζεμα, αλλεργική ρινίτιδα, έχει ερευνηθεί σε μελέτες με μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς διδύμους, οι οποίες συμβάλλουν στην έρευνα σχετικά με τη συμβολή των γόνων σε πολυγονιδιακά νοσήματα. Έτσι, μια παλαιά μεγάλη μελέτη σε 7.000 διδύμους για τη συχνότητα του άσθματος, του εκζέματος και της αλλεργικής ρινίτιδας έδειξε μεγαλύτερη συχνότητα στους μονοζυγωτικούς διδύμους σε σχέση με τους διζυγωτικούς [164].

Τα τελευταία χρόνια γίνονται πολλές ερευνητικές μελέτες σχετικά με την γενετική των ατοπικών νοσημάτων. Για την εκδήλωση της ατοπίας ενοχοποιούνται διάφορα γονίδια, τα οποία προδιαθέτουν για την ανάπτυξή της. Άλλα γονίδια είναι υπεύθυνα για την εκδήλωση γενικά ατοπικών νοσημάτων, άλλα επηρεάζουν την εκδήλωση της αλλεργικής φλεγμονής [165], άλλα την παραγωγή της IgE [166] και άλλα την βρογχική υπεραντιδραστικότητα στο άσθμα [167]. Ειδικά για την κληρονομική προδιάθεση της ατοπίας και την παραγωγή της IgE, μελέτες στην Αγγλία έδειξαν την μεγάλη συσχέτιση αυτής με το χρωμόσωμα 11q [168], το οποίο ονομάσθηκε και γονίδιο της ατοπίας (atopy gene), που είναι ταυτόσημο με το γονίδιο της β-υποομάδας του υποδοχέα υψηλής συγγένειας για την IgE (FcεRIβ)[169, 170]. Φαίνεται ότι τα γονίδια που επηρεάζουν την εκδήλωση της αλλεργίας είναι πολλά και έτσι ομάδες γονιδίων σε ορισμένα χρωμοσώματα σχετίζονται δυνητικά με αλλεργικά νοσήματα και η μεταξύ τους αλληλεπίδραση καθορίζει την επιδεκτικότητα των ατόμων για εκδήλωση ατοπίας (πολυγονιδιακή

επίδραση). Ακόμα, στο χρωμόσωμα 5 βρίσκονται γονίδια που καθορίζουν την παραγωγή της ιντερλευκίνης 4 (IL-4), η οποία είναι πολύ σημαντική για την παραγωγή της IgE και την ανάπτυξη της αλλεργικής φλεγμονής, αλλά και άλλα γονίδια που είναι σημαντικά για την παραγωγή κυτταροκινών όπως των ιντερλευκινών 3,5,6,9,13 καθώς και του αυξητικού αιμοποιητικού παράγοντα των κοκκιοκυττάρων - μακροφάγων (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) (GM-CSF) [171]. Πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν συσχέτιση του χρωμοσώματος 20 και ειδικότερα του γόνου ADAM33 με το άσθμα [172]. Γενετικές μελέτες και μελέτες ασθενών μαρτύρων έχουν ταυτοποιήσει 18 γονιδιακές περιοχές (genomic region) και πάνω από 100 γονίδια σχετιζόμενα με άσθμα και αλλεργίες σε 11 διαφορετικούς πληθυσμούς [173-176]. Οι μελέτες μάλιστα που έχουν γίνει είναι οι περισσότερες πολυκεντρικές και συνεχίζονται.

Φύλο και Ηλικία

Οι διάφορες αλλεργικές παθήσεις μπορούν να εκδηλωθούν σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά ορισμένες από αυτές είναι πιθανότερο να εμφανιστούν για πρώτη φορά σε ορισμένες ομάδες ηλικιών. Η ηλικία, εκδήλωσης των συμπτωμάτων σε μεγάλο αριθμό βρεφών, νηπίων και παιδιών, τα οποία παρακολουθήθηκαν για την ανάπτυξη ατοπικού νοσήματος μέχρι τη σχολική ηλικία, έδειξε ότι η πρώτη εκδήλωση ατοπικού νοσήματος στα βρέφη είναι η τροφική αλλεργία (αλλεργία στο αυγό, το γάλα αγελάδας), η οποία εκδηλώνεται περίπου στο 1/3 των περιπτώσεων ως ατοπική δερματίτιδα· ακολουθεί η εκδήλωση άσθματος και μετά, κατά την εφηβική ηλικία η αλλεργική ρινίτιδα [132, 177].

Το φύλο επηρεάζει την ανάπτυξη του άσθματος με χρονο-εξαρτώμενο τρόπο. Έως την ηλικία των 13-14 ετών ο επιπολασμός του άσθματος είναι μεγαλύτερος μεταξύ των αγοριών. Σε αντίθεση, στην ενήλικη ζωή οι γυναίκες παρουσιάζουν άσθμα σοβαρότερης μορφής σε σχέση με τους άνδρες με περισσότερες εισαγωγές στα νοσοκομεία, μεγαλύτερη διαμονή στο νοσοκομείο και υψηλότερους ρυθμούς επαναεισαγωγής [119]. Το ίδιο συμβαίνει και στην αλλεργική ρινίτιδα, η οποία είναι συχνότερη στα αγόρια συγκριτικά με τα κορίτσια, τουλάχιστον μέχρι την εφηβεία.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες ως παράγοντες κινδύνου έχουν σημαντική επίδραση στην εκδήλωση του αλλεργικού νοσήματος, και φαίνεται ότι ευθύνονται όχι μόνο για τον φαινότυπο του νοσήματος αλλά και για τη σημαντική αύξηση των αλλεργικών νοσημάτων τα τελευταία χρόνια [178].

Προ και περι-γεννητικοί παράγοντες

Η αρχική ευαισθητοποίηση έχει αποδειχθεί ότι σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να γίνει ακόμη και ενδομητρίως κατά την εμβρυϊκή ζωή [179]. Η διατροφή της εγκύου, το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη, το είδος του τοκετού και ο αριθμός των κυήσεων είναι παράγοντες, οι οποίοι μπορούν να ευαισθητοποιήσουν το έμβρυο. Κατά το πρώτο έτος της ζωής του παιδιού, σημαντικό ρόλο παίζουν η προωρότητα, το μικρό βάρος γέννησης και η πρώιμη εισαγωγή στερεών τροφών [177]. Φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση ακόμη και του μήνα γέννησης του παιδιού για αυξημένο κίνδυνο ευαισθητοποίησης κυρίως σε αλλεργιογόνα [180].

Μελέτες που έχουν εξετάσει τη διατροφική κατάσταση κατά τη διάρκεια της κύησης έχουν επικεντρωθεί σε τρόφιμα με αντιφλεγμονώδη δράση (π.χ ω-3 λιπαρά οξέα) και με αντιοξειδωτική ικανότητα, όπως για παράδειγμα η βιταμίνη Ε και ο ψευδάργυρος. Αρκετές μελέτες έχουν υποδείξει ότι η υψηλή πρόσληψη ψαριού ή ιχθυελαίων κατά τη διάρκεια της κύησης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ατοπικών νοσημάτων (ειδικά έκζεμα και συριγμό) έως την ηλικία των 6 ετών [181]. Παρομοίως, υψηλά επίπεδα βιταμίνης Ε και ψευδαργύρου κατά τη διάρκεια της κύησης συσχετίστηκαν με μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης συριγμού έως την ηλικία των 5 ετών [182]. Τέλος, άλλες μελέτες έδειξαν ότι υψηλά επίπεδα βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της κύησης συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης συριγμού και άσθματος στην παιδική ηλικία [183, 184].

Η επίδραση του θηλασμού στον κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος και ατοπίας κατά την παιδική ηλικία παραμένει αντικρουόμενη. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει προστατευτική επίδραση [185, 186], ενώ άλλες έχουν αναφέρει υψηλότερους ρυθμούς αλλεργιών και άσθματος μεταξύ των παιδιών που θήλασαν [187]. Μια μετα-ανάλυση [188] και ορισμένες εξατομικευμένες μελέτες [185] έδειξαν ότι ο

αποκλειστικός θηλασμός για τουλάχιστον 3 μήνες συσχετίστηκε με μικρότερα ποσοστά άσθματος στα παιδιά ηλικίας 2- 5 ετών, με την μεγαλύτερη επίδραση στα παιδιά που είχαν κληρονομικό ιστορικό ατοπίας.

Σε ότι έχει σχέση με το είδος του τοκετού, μελέτες έχουν δείξει ότι η ανάπτυξη ατοπίας ήταν 2-3 φορές πιο πιθανή στα βρέφη που γεννήθηκαν με επείγουσα καισαρική τομή [189], αν και δεν παρατηρήθηκε τέτοια συσχέτιση με βρέφη που γεννήθηκαν με προαιρετική καισαρική τομή [190].

Σχετικά με τη σειρά γέννησης και τον αριθμό των μελών της οικογένειας θεωρείται ότι υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των μελών και τη σειρά γέννησης [191]. Έχει παρατηρηθεί ελάττωση στην πιθανότητα εμφάνισης εποχικής αλλεργικής ρινίτιδας με την αύξηση του αριθμού νεότερων αδελφών [192].

Αλλεργιογόνα

Τα αλλεργιογόνα αποτελούν τους πλέον σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη και την εκδήλωση των αλλεργικών νοσημάτων. Συνήθως τα παιδιά ευαισθητοποιούνται στα αεροαλλεργιογόνα στα οποία εκτίθενται κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής τους. Βέβαια η ευαισθητοποίηση μπορεί να συμβεί και σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Τα ενδοοικιακά αλλεργιογόνα αποτελούν μια πολύ σημαντική πηγή ευαισθητοποίησης, με κυριότερο το άκαρι της σκόνης του σπιτιού. Η αύξηση των αλλεργιογόνων του ακάρεως σχετίζεται με τον ονομαζόμενο «δυτικό τρόπο ζωής», τη χρήση χαλιών ή μοκέτας και την κεντρική θέρμανση. Στις σύγχρονες κατοικίες, κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες, ο ενδοοικιακός αερισμός είναι ελαττωμένος, η υγρασία αυξημένη, καθώς και η συγκέντρωση των ενδοοικιακών ρύπων. Τα ακάρεα της οικιακής σκόνης Dermatophagoides pteronyssinus και Dermatophagoides farinae είναι τα κυριότερα αλλεργιογόνα στο ενδοοικιακό περιβάλλον και υπάρχουν σε αφθονία όπου συγκεντρώνεται η οικιακή σκόνη, στα κλινοσκεπάσματα, στρώματα, μαξιλάρια, υφάσματα επίπλων, χαλιά. Η ανάπτυξή τους επιβοηθείται από σχετικά υψηλή θερμοκρασία 25°C και υγρασία 75-80% [193]. Τα ζώα που δια-βιώνουν στο ενδοοικιακό περιβάλλον, όπως η γάτα, ο σκύλος, οι κατσαρίδες και οι μύκητες (μούχλες), αποτελούν σημαντική πηγή αεροαλλεργιογόνων [194, 195].

Παρόλο που αρκετές μελέτες έχουν υποδείξει μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος όταν υπάρχει έκθεση σε ζώα (κυρίως γάτα και σκύλο) από μικρή ηλικία, οι ενδείξεις αυτές είναι ανακόλουθες [196]. Σε ορισμένες μελέτες η έκθεση σε γάτες σχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο αλλεργικής ευαισθητοποίησης [197], ενώ άλλες έδειξαν μικρότερο κίνδυνο [198]. Η έκθεση σε σκύλους έδειξε ότι είναι προστατευτική όχι μόνο ενάντια στην ανάπτυξη αλλεργικής ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα του σκύλου αλλά και σε άλλα (οικιακή σκόνη), καθώς επίσης και στο άσθμα [197, 198].

Ατμοσφαιρική ρύπανση

Ρύποι του περιβάλλοντος που προκαλούν διαταραχές στο αναπνευστικό είναι το όζον, το διοξείδιο του αζώτου και το διοξείδιο του θείου. Οι κυριότερες πηγές που προκαλούν ρύπους στο περιβάλλον είναι τα αυτοκίνητα τα οποία παράγουν $N0_2$, τα σωματίδια PM2, PM5 και PM1O [199, 200]. Ακόμα και τα εργοστάσια και οι κατοικίες που χρησιμοποιούν ως πρώτη ύλη καύσης το πετρέλαιο ή κάρβουνο παράγουν $S0_2$ $N0_2$ και διαχωρισμένα σωματίδια. Με αρκετές μελέτες γίνεται προσπάθεια να διευκρινισθεί ο μηχανισμός δράσης των ρυπαντών της ατμόσφαιρας σε αλληλεπίδραση με τα αλλεργιογόνα με σκοπό να διευκρινισθεί ο ρόλος τους στην αλλεργική φλεγμονή των ατοπικών νοσημάτων [201]. Έχει αποδειχθεί με επιδημιολογικές αλλά και πειραματικές μελέτες, ότι οι διάφοροι ρύποι μπορούν να δράσουν ανοσοενισχυτικά για την εκδήλωση αλλεργικού νοσήματος στην τύπου I αντίδραση υπερευαισθησίας με μηχανισμό IgE. Οι ρυπαντές με μικρή διάμετρο έχουν την ικανότητα να απορροφούν αλλεργιογόνα, π.χ. γύρεις αγροστωδών, στην επιφάνειά τους με αποτέλεσμα να δρουν ως δυνητικοί μεταφορείς και να αυξάνουν την εναπόθεση των αλλεργιογόνων στους κατώτερους αεραγωγούς [202].

Το παράδειγμα της πρώην Ανατολικής Γερμανίας έχει χρησιμοποιηθεί επίσης από πολλούς ερευνητές. Ο λόγος είναι ότι η ενωμένη Γερμανία αποτελείται από δύο γενετικά παρόμοιους πληθυσμούς, που όμως εκτέθηκαν σε αλλεργιογόνα σε διαφορετικό βαθμό πριν από την ενοποίηση και προέρχονται από δύο περιοχές με διαφορετικό είδος περιβαλλοντικής ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Η πόλη της Λειψίας (πρώην Ανατολική Γερμανία) ήταν βιομηχανική περιοχή με ρύπους ($S0_2$

αιωρούμενα σωματίδια), ενώ στην πόλη του Μονάχου (πρώην Δυτική Γερμανία) η ατμοσφαιρική ρύπανση προέρχεται από τη μεγάλη κυκλοφορία των αυτοκινήτων με κύριο ρύπο τα οξείδια του αζώτου. Η μελέτη αυτή έδειξε μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση για ατοπικά νοσήματα, αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα και βρογχική υπεραντιδραστικότητα στα παιδιά του Μονάχου, ενώ τα παιδιά της Λειψίας παρουσίαζαν μεγαλύτερο ποσοστό βρογχίτιδων. Η επέκταση της ερευνητικής εργασίας 4 χρόνια αργότερα έδειξε ότι αυξήθηκε ο επιπολασμός της ατοπίας στα παιδιά της Λειψίας. Από την άλλη μεριά, η επίπτωση της αλλεργικής ρινίτιδας, παρατηρείται αυξημένη σε πόλεις της Ανατολικής Γερμανίας μέσα σε λίγα χρόνια μετά την ενοποίηση. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στον πιο "δυτικό" τρόπο ζωής που υιοθετήθηκε και στα χαρακτηριστικά της ατμοσφαιρικής ρύπανσης [191, 203].

Κάπνισμα

Ο καπνός του τσιγάρου αποτελεί τον κυριότερο εκπρόσωπο της ενδοοικιακής ρύπανσης. Η παθητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την κλινική εκδήλωση και τη βαρύτητα των ατοπικών νοσημάτων. Η έκθεση βρεφών σε καπνό τσιγάρου έχει συσχετισθεί με αναπνευστικά συμπτώματα και συριγμό [204]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση σε καπνό τσιγάρου επιδεινώνει τα συμπτώματα του άσθματος και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη σοβαρής μορφής άσθματος [205].

Διαμονή (αγροτικές και αστικές περιοχές)

Η διαβίωση σε αγροτικές περιοχές (φάρμες) φαίνεται ότι ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος και αλλεργικών νοσημάτων και γενικά ελαττώνει την ατοπική ευαισθητοποίηση των παιδιών [206-208]. Αυτή η αντίστροφη συσχέτιση, έχει αποδοθεί σε μικρόβια του περιβάλλοντος που υπάρχουν στις φάρμες, τα οποία επηρρεάζουν την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος ώστε να προστατεύεται το άτομο από την εκδήλωση ατοπικών νοσημάτων [209]. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η διαφοροποίηση του ανοσολογικού συστήματος επηρεάζεται από μία σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ των αλλεργιογόνων και των ποικίλων μικροβιακών παραγώγων [210].

Λοιμώξεις του αναπνευστικού

Στις αναπτυγμένες χώρες η ελάττωση των παρασιτικών λοιμώξεων και η αύξηση των αλλεργικών παθήσεων φαίνεται ότι έγινε παράλληλα [211]. Υπάρχουν επίσης αποδείξεις ότι η μειωμένη έκθεση σε λοιμώδεις παράγοντες κατά την παιδική ηλικία σχετίζεται με αυξημένη τάση ανάπτυξης αλλεργιών [212].

Η "υπόθεση της υγιεινής" που διατυπώθηκε το 1989 από τον David Strachan και συγκέντρωσε μεγάλο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια έδειξε ότι ενδέχεται ο λόγος για την αύξηση των ατοπικών παθήσεων να είναι η μείωση του αριθμού των παιδιών στις οικογένειες, αλλά και η βελτίωση των συνθηκών υγιεινής μέσα στο σπίτι γεγονότα που συνδέονται με μειώμενη έκθεση σε μικροβιακούς παράγοντες. Συγκεκριμένα, προέκυψε ότι η επίπτωση της αλλεργικής ρινίτιδας είναι αντιστρόφως ανάλογη του αριθμού των παιδιών στην οικογένεια και του αριθμού των μεγαλύτερων αδερφών [192]. Ακόμα την υπόθεση αυτή έρχεται να ενισχύσουν μελέτες που δείχνουν ότι τα παιδιά που πάνε σε παιδικό σταθμό σε μεγαλύτερη ηλικία έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ατοπία [213, 214].

Σαν συνέχεια της παραπάνω υπόθεσης έχει βρεθεί ότι η αλλαγή στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου δημιουργεί αλλεργική προδιάθεση, λόγω του σύγχρονου τρόπου διατροφής: δίαιτες πολυεπεξεργασμένων τροφών, πτωχές σε φυτικές ίνες, μειωμένη έκθεση σε μικροβιακούς παράγοντες, και κατάχρηση των αντιβιοτικών [215].

Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν ισχύει ο ισχυρισμός ότι οι κακές συνθήκες υγιεινής προστατεύουν πάντα από την ανάπτυξη ατοπίας. Αντίθετα, περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα η λοίμωξη από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV), προ-διαθέτουν για ανάπτυξη άσθματος. Η πιο σωστή διατύπωση είναι ότι ο αγροτικός τρόπος ζωής προστατεύει από την ανάπτυξη ατοπίας. Σε ένα ''αγροτικό'' περιβάλλον, η έκθεση σε Gram αρνητικά βακτήρια οδηγεί στην έκθεση του γαστρεντερικού σωλήνα σε βακτηριακή ενδοτοξίνη. Η τοξίνη αυτή συμβάλλει στην επιβίωση και ωρίμανση των αντιγονοπαρουσιαστικών δενδριτικών κυττάρων. Έτσι τα δενδριτικά κύτταρα αναπτύσσουν υποδοχείς TLR (toll-like receptors) που συμβάλλουν στην αναπτυξη μη αλλεργικής ανοσολογικής απάντησης. Αυτό

συμβαίνει με την παραγωγή κατάλληλων κυταροκινών (IL-12,INF-γ) και την επικράτηση των κυττάρων Th1 [203].

Ακόμα, η ελάττωση του μικροβιακού φορτίου συνεπάγεται ενίσχυση της ανοσολογικής μάλλον απάντησης μέσω των βοηθητικών κυττάρων Th2, που ευθύνονται κυρίως για τις αλλεργικές αντιδράσεις, παρά της Th1 απάντησης. Ο μηχανισμός με τον οποίο προκύπτει αυτή η "ανισορροπία" υπέρ της Th2 απάντησης πιθανόν να είναι αποτέλεσμα υπερπαραγωγής Th2 κυτταροκινών ή μειωμένης διέγερσης των "ρυθμιστικών" κυττάρων [216]. Η απάντηση Th2 είναι ουσιαστικά αλλεργική απάντηση του ανοσολογικού συστήματος σε έναν "αθώο εισβολέα", το αλλεργιογόνο, και είναι παρόμοια με την απάντηση που θα είχαμε μετά την εισβολή ενός παρασίτου στον οργανισμό. Στις δυτικές κοινωνίες φαίνεται ότι η απάντηση αυτή ενεργοποιείται από κοινά αλλεργιογόνα και αυτό συμβαίνει, πιθανότατα, λόγω έλλειψης ικανού ανοσορρυθμιστικού φορτίου παρασίτων στις συνθήκες βελτιωμένης υγιεινής. Γι’αυτό το λόγο τα παράσιτα χρησιμοποιούνται από ορισμένες μελέτες στην προσπάθεια αναστροφής της αλλεργικής προδιάθεσης ορισμένων ατόμων [217].

Από την άλλη πλευρά οι λοιμώξεις του αναπνευστικού αποτελούν την πλέον συχνή αιτία έκλυσης ασθματικών εκκρίσεων. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ιοί που προσβάλλουν το αναπνευστικό, όπως ο αναπνευστικός συγκυριακός ιός (respiratory syncytial virus, RSV) [218, 219] και διάφοροι ρινοϊοί [220, 221] μπορούν να προκαλέσουν αλλεργική ευαισθητοποίηση. Έτσι σε πολλές μελέτες τίθεται το ερώτημα εάν οι αναπνευστικές λοιμώξεις συνδέονται άμεσα με την ανάπτυξη συριγμού ή άσθματος στα παιδιά ή μόνο οι συμπτωματικές αναπνευστικές λοιμώξεις αποτελούν απλά μία διαμεσολαβούμενη κατάσταση για τα βρέφη που θα εκδηλώσουν αποφρακτική νόσο των πνευμόνων [222-224].

Τέλος, σε μια μελέτη που έγινε στο Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας, και Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, σχετικά με τη σχέση των λοιμώξεων και της ατοπίας σε πληθυσμό αθιγγάνων, δεν φάνηκε η έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες να έχει προστατευτική σχέση στην ανάπτυξη αλλεργίας στους αθίγγανους. Αντίθετα παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση των

λοιμώξεων με τις αλλεργικές παθήσεις στον παιδικό πληθυσμό των μη αθιγγάνων [225].

Διατροφή

Η επίδραση της διατροφής στην εμφάνιση των αλλεργικών νοσημάτων δεν έχει αποσαφηνιστεί επαρκώς. Μεταξύ των παραγόντων που συσχετίζονται με το άσθμα και τις άλλες αλλεργικές παθήσεις συμπεριλαμβάνονται και οι αλλαγές στη διατροφή και στα διατροφικά πρότυπα, όπως για παράδειγμα η απομάκρυνση από το πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής με συνέπεια τη μείωση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών [226]. Το 1994 οι Boman και συνεργάτες παρατήρησαν μια μείωση στην κατανάλωση λαχανικών και ιδιαίτερα πατατών και πράσινων λαχανικών στο Ηνωμένο Βασίλειο και υπέδειξαν ότι μια «δυτικού» τύπου διατροφή, με κύριο χαρακτηριστικό την ανεπάρκεια σε αντιοξειδωτικά, συνδέεται με αύξηση στον επιπολασμό του άσθματος και των αλλεργιών. Τέλος, υπάρχουν ευρήματα που υποδεικνύουν ότι το οξειδωτικό στρες και η πρόσληψη λιπαρών οξέων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του άσθματος [227].

1.8 Διαγνωστική προσέγγιση αλλεργικών νοσημάτων

Τα μέσα τα οποία έχουμε σήμερα στη διάθεσή μας για τη διάγνωση και το σωστό χειρισμό των αλλεργικών νοσημάτων είναι το ιατρικό ιστορικό, η φυσική εξέταση και οι γενικές ή ειδικές παρακλινικές εξετάσεις. Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού είναι θεμελιώδους σημασίας στην αξιολόγηση των ασθενών με υποψία αλλεργικής νόσου. Η αντικειμενική εξέταση είναι εξ ίσου σημαντική αν και είναι δυνατόν να είναι τελείως αρνητική στις περιόδους ύφεσης. Οι κλινικοεργαστηριακές εξετάσεις προσδιορισμού παρουσίας ειδικής στο αλλεργιογόνο IgE στο δέρμα ή στον ορό (RAST test), επιβεβαιώνουν την ευαισθητοποίηση στο ύποπτο αλλεργιογόνο, ενώ η δοκιμασία πρόκλησης επιβεβαιώνει την αιτιολογική σημασία του συγκεκριμένου αλλεργιογόνου στην εκδήλωση της κλινικής νόσου.

Αλλεργικό Ιστορικό

Μία τυποποιημένη φόρμα αλλεργικού ιστορικού (Πίνακας 1.3) επιτρέπει στον κλινικό ιατρό να έχει μία σαφή και ολοκληρωμένη εικόνα των προβλημάτων του ασθενούς που σχετίζονται με την πιθανή αλλεργική του νόσο. Οι βασικές αρχές του παραπάνω ιστορικού παραμένουν ίδιες μ' αυτές του οποιοδήποτε άλλου ιατρικού ιστορικού, αλλά χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή και εμμονή σε κάποια σημεία που έχουν να κάνουν με την περιοδικότητα των συμπτωμάτων σε σχέση με το χρόνο και τη συσχέτιση τους με την έκθεση στα διάφορα αλλεργιογόνα. Καθώς προχωρεί η όλη διαδικασία λήψης του ιστορικού, ο ιατρός μπορεί να απευθύνει και εξειδικευμένες ερωτήσεις που σαφώς θα τον βοηθήσουν και στη διαφορική διάγνωση.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της αλλεργικής νόσου είναι γεγονός ότι αρχίζουν στη βρεφική και παιδική ηλικία, αν και η ευαισθητοποίηση μπορεί να αρχίσει από την ενδομήτριο ζωή ή και κατά τη διάρκεια του μητρικού θηλασμού. Έναρξη των συμπτωμάτων στην νεογνική ή νωρίς στη βρεφική ηλικία, προσανατολίζουν σε άλλη διάγνωση. Τα αλλεργικά συμπτώματα μπορεί να είναι οξέα ή χρόνια, συνηθέστερα όμως έχουν επεισοδιακό χαρακτήρα και ποικίλλουν αναλόγως με την εποχική έκθεση, τη γεωγραφική εντόπιση, την ώρα της ημέρας κ.ά. Τα συμπτώματα εκλύονται μετά από έκθεση στα ειδικά αλλεργιογόνα (ζώα, τροφές, γύρεις κ.ά.), αλλά σαφώς επηρεάζονται και από τη σύγχρονη έκθεση σε μη ειδικά ερεθίσματα, όπως είναι οι ερεθιστικοί παράγοντες (καπνός τσιγάρου, αρώματα, απορρυπαντικά κ.ά.), οι αλλαγές της θερμοκρασίας και των κλιματολογικών συνθηκών, οι ιογενείς λοιμώξεις, η άσκηση κ.ά. Τέλος, ιδιαίτερης διαγνωστικής σημασίας είναι η αξιολόγηση της επίδρασης των διαφόρων θεραπευτικών μέσων που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων [228].

Ιστορικό περιβαλλοντικών παραγόντων

Σκοπός του περιβαλλοντικού ιστορικού είναι να καθορισθεί η έκθεση σε πιθανά αλλεργιογόνα και άλλες ερεθιστικές ουσίες, να αναγνωρισθεί η σχέση μεταξύ συμπτωμάτων και έκθεσης και να δοθούν οι κατάλληλες οδηγίες για την όσο το δυνατόν λιγότερη επαφή με τα αλλεργιογόνα αυτά. Επίσης, καθοδηγεί την προσοχή των ασθενών σε πηγές αλλεργιογόνων, που προηγουμένως δεν τους

δινόταν η κατάλληλη σημασία (Πίνακας 1.3). Τέλος, έκθεση σε ιογενείς λοιμώξεις (π.χ. νηπιαγωγείο, πρώτα χρόνια δημοτικού σχολείου) και στον καπνό του τσιγάρου μπορεί να προκαλέσει έξαρση των αλλεργικών συμπτωμάτων στα ατοπικά παιδιά [229].

Ατομικό ιστορικό

Το ατομικό ιστορικό θα πρέπει να περιλαμβάνει την ανοσολογική κατάσταση του αρρώστου και κάθε πληροφορία γύρω από κάποια πιθανή αντίδραση μετά από εμβολιασμούς, λήψη φαρμάκων ή νύγματα υμενοπτέρων. Η αναζήτηση συμπτωμάτων άλλων ατοπικών νοσημάτων στο ατομικό αναμνηστικό είναι πολύ σημαντική για τη διάγνωση, δεδομένου ότι εκδηλώσεις διαφόρων αλλεργικών νοσημάτων τείνουν να συνυπάρχουν ή να έχουν προηγηθεί στο ίδιο άτομο. Επίσης, υπάρχει η πιθανότητα ανεπιθυμήτων αλληλεπιδράσεων των αντιαλλεργικών φαρμάκων, μ' αυτά που δίνονται για άλλη νόσο. Το ιστορικό ανάπτυξης ενός παιδιού είναι επίσης σημαντικό, διότι μπορεί να ανακαλύψει χρόνια νόσο [9, 230].

Οικογενειακό ιστορικό

Η λήψη του οικογενειακού ιστορικού είναι πολύ σημαντική για όλες τις αλλεργικές νόσους. Η παρουσία ατοπίας στον ένα ή και τους δύο γονείς ή στα αδέλφια, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αλλεργικής νόσου [231].

Αντικειμενική εξέταση

Η αντικειμενική εξέταση πρέπει να είναι πλήρης και να δίδεται έμφαση στις περιοχές που εκδηλώνονται τα αλλεργικά νοσήματα, όπως στο δέρμα, στον επιπεφυκότα, στο ρινοφάρυγγα και στους πνεύμονες. Η σωματική ανάπτυξη είναι συνήθως φυσιολογική, εκτός από το σοβαρό χρόνιο άσθμα και τη σοβαρή γαστρεντερική αλλεργία σε βρέφη, όπου εκεί μπορεί να είναι επηρεασμένη. Η ανεπαρκής αύξηση σε βρέφος ή παιδί με χρόνια δερματική ή αναπνευστική νόσο, θα πρέπει να προσανατολίσει στο ενδεχόμενο ύπαρξης ανοσοανεπάρκειας, ινώδους κυστικής νόσου του παγκρέατος ή μεταβολικής νόσου [230].

Εργαστηριακός έλεγχος

Οι εξετάσεις για την διαγνωστική προσέγγιση του παιδιού με υποψία αλλεργικής νόσου περιλαμβάνουν τις μη ειδικές, που αποσκοπούν στην αναζήτηση της αλλεργικής/ατοπικής προδιάθεσης και τον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων και στις ειδικές, που χρησιμοποιούνται για την επιβεβαίωση του ύποπτου για κλινική αλλεργία ιστορικού και της αντικειμενικής εξέτασης, σε ό,τι αφορά την ταυτοποίηση του ειδικού αλλεργιογόνου.

Ι. Μη ειδικές εξετάσεις

Τα ευρήματα του εργαστηριακού ελέγχου δεν οδηγούν από μόνα τους στη διάγνωση των αλλεργικών νόσων, καθώς θα πρέπει πάντα να συνδυάζονται με το πλήρες ιστορικό και την ολοκληρωμένη φυσική εξέταση. Επίσης χρησιμοποιούνται επιπρόσθετα για να παρακολουθείται η πρόοδος της νόσου, τυχόν επιπλοκές και τα αποτελέσματα της θεραπείας.

Γενική αίματος - Ηωσινόφιλα περιφερικού αίματος

Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι συνήθως φυσιολογικός, εκτός απ' την περίπτωση συνυπάρχουσας λοίμωξης. Ποσοστό ηωσινοφίλων 5%-15% του ολικού αριθμού των λευκοκυττάρων είναι μη ειδικό εύρημα, αλλά προδιαθέτει για ατοπία. Μέτρια ηωσινοφιλία (15%-40% του ολικού αριθμού των λευκοκυττάρων) βρίσκεται σε αλλεργικά νοσήματα αλλά και σε άλλες καταστάσεις, όπως σε παρασιτώσεις, λήψη ορισμένων φαρμάκων, κακοήθειες, ανοσοανεπάρκειες, έκθεση σε ακτινοβολία, περιτοναϊκή διύλιση, κίρρωση, οζώδη αρτηρίτιδα, κ.ά. Εκσεσημασμένη ηωσινοφιλία (50%-90% του ολικού αριθμού των λευκοκυττάρων), παρατηρείται κυρίως σε σπλαχνική προνύμφη, ειδικά στα παιδιά, και στο ιδιοπαθές υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο, παρατηρούμενο κυρίως στους ενηλίκες.

Προσδιορισμός ηωσινοφίλων σε εκκρίσεις

Οι ρινικές εκκρίσεις, οι εκκρίσεις του επιπεφυκότα και οι πνευμονικές εκκρίσεις των ατοπικών ασθενών συχνά περιέχουν ηωσινόφιλα. Κατά τη διάρκεια των συμπτωματικών περιόδων τα κύτταρα αυτά κυριαρχούν. Σε συνυπάρχουσα

λοίμωξη όμως προεξάρχουν τα ουδετερόφιλα. Κυρίως χρησιμοποιείται η χρώση κατά Hansel αλλά και η κατά Wright, η οποία έχει ευαισθησία 70% και ειδικότητα 94% για την διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας. Ποσοστό ηωσινοφίλων ≥ 15-25% θεωρείται θετικό. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα παρατηρούνται σε ασθενείς με λοίμωξη του αναπνευστικού ή με συστηματική ή ενδορρινική λήψη κορτικοστεροειδών, όπου τα ηωσινόφιλα εξαφανίζονται ή αντικαθίστανται από πολυμορφοπύρηνα κύτταρα [232].

Ολική IgE ορού

Οι φυσιολογικές τιμές της ολικής IgE αυξάνουν σταδιακά με την ηλικία και φθάνουν τις τιμές των ενηλίκων στην προεφηβεία. Στον ελληνικό πληθυσμό τα φυσιολογικά επίπεδα της IgE έχουν μελετηθεί τόσο στα παιδιά [233] όσο και στους ενήλικες [234]. Η ολική συγκέντρωση της IgE του ορού μετράται με ανοσοπροσδιορισμό, εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες ανά ml (IU/ml). Αύξηση του επιπέδου της ολικής IgE στον ορό παρατηρείται σε πολλούς ασθενείς με ατοπικά νοσήματα, η χρησιμότητα όμως του προσδιορισμού της ως διαγνωστικής μεθόδου είναι περιορισμένη, λόγω της χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας που παρουσιάζει (περίπου 60%). Γενικά τα επίπεδα είναι πιο ψηλά σε ασθενείς με άσθμα και ατοπική δερματίτιδα, σε αντίθεση με την αλλεργική ρινίτιδα [235]. Η παρουσία της αυξημένης ολικής IgE στο αίμα του ομφαλίου λώρου θεωρείται προγνωστικός δείκτης ανάπτυξης ατοπίας. Έχει διαπιστωθεί ότι οι χαμηλές τιμές της ολικής IgE ορού δεν αποκλείουν την ευαισθητοποίηση σε κοινά εισπνεόμενα αλλεργιογόνα σε ασθενείς με συμπτώματα, που θα μπορούσαν να είναι αλλεργικής αιτιολογίας, μειώνοντας έτσι την αρνητική προγνωστική αξία της εξέτασης [236]. Η τιμή της ολικής IgE μπορεί να είναι κλινικά χρήσιμη στην επιλογή των ασθενών με αρνητικό ειδικό έλεγχο, που έχουν αυξημένες πιθανότητες να είναι ευαισθητοποιημένοι σε αλλεργιογόνο που δεν ελέχθηκε ή να αναπτύξουν ευαισθητοποίηση σε κοινό αλλεργιογόνο στο μέλλον [237]. Πολύ μεγάλη αύξηση συγκέντρωσης ολικής IgE ορού μπορεί να παρατηρηθεί και σε ορισμένα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας, νεοπλάσματα και παρασιτικά νοσήματα.

Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις

Η μέτρηση της πνευμονικής λειτουργίας (σπιρομέτρηση, ροομέτρηση, μέτρηση βρογχικής υπεραπαντητικότητας), καθώς και ακτινολογικός έλεγχος των παραρρινίων κόλπων (ακτινογραφία, αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας) είναι απαραίτητα για την διάγνωση, διαφορική διάγνωση και παρακολούθηση παιδιών με άσθμα και παραρρινοκολπίτιδα.

Εξετάσεις για την αξιολόγηση του γαστρεντερικού συστήματος όπως, μέτρηση του PH των κοπράνων, παρασιτολογικές κοπράνων, PH μετρία οισοφάγου, ενδοσκοπήσεις ή και βιοψίες, δυνατόν να είναι απαραίτητες για τον αποκλεισμό καταστάσεων που μιμούνται γαστρεντερική αλλεργία, όπως η δυσαπορρόφηση, η παρασίτωση, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή οι ανατομικές διαταραχές. Στα παιδιά με υποτροπιάζουσα πνευμονία και παραρρινοκολπίτιδα, χρόνια ρινίτιδα και μέση πυώδη ωτίτιδα, απαραίτητος είναι ο έλεγχος για ανοσοανεπάρκεια, σύνδρομο ακινήτων κροσσών και ινώδη κυστική νόσο του παγκρέατος. Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών και λειτουργικές δοκιμασίες αντισωματικής απάντησης σε πρωτεϊνικά και πολυσακχαριδικά αντιγόνα μπορεί να αποκλείσουν σοβαρές διαταραχές χυμικής ανοσίας [232].

II. Ειδικές εξετάσεις

Δερματικές δοκιμασίες αμέσου τύπου υπερευαισθησίας

Η δερματική δοκιμασία νυγμού (ΔΔΝ) είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την ανίχνευση της ειδικής IgE. Είναι η ταχύτερη, πιο ευαίσθητη, πιο απλή και πιο οικονομική μέθοδος, της οποίας η ευαισθησία συνεχώς αυξάνει λόγω της συνεχούς βελτίωσης του ανοσοχημικού χαρακτηρισμού και τιτλοποίησης των αλλεργιογονικών εκχυλισμάτων. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η θετική δερματική δοκιμασία σημαίνει μόνο ευαισθητοποίηση στο αλλεργιογόνο και η συσχέτιση με το ιστορικό έκθεσης στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο είναι απαραίτητη, προκειμένου να αξιολογηθεί η κλινική σημασία του αλλεργιογόνου αυτού στον εξατομικευμένο ασθενή.

Κατά την εκτέλεση των ΔΔΝ περιλαμβάνονται πάντα αρνητικός και θετικός μάρτυρας. Δερματική δοκιμασία με διάμετρο πομφού ≥3mm μεγαλύτερο του αρνητικού μάρτυρος θεωρείται θετική. Η ομάδα των αλλεργιογόνων που ελέγχονται εξαρτάται από την ηλικία, το ατομικό ιστορικό και τον τόπο διαμονής του ασθενούς [238].

Ψευδώς αρνητικές δοκιμασίες δυνατόν να παρατηρηθούν σε άτομα που λαμβάνουν αντισταμινικά φάρμακα, τα οποία καταστέλλουν την δερματική αντίδραση ή σε ασθενείς με εκτεταμένο έκζεμα ή με δερμογραφισμό [239]. Ψευδώς θετικές ή αρνητικές ΔΔΝ μπορεί επίσης να δώσουν τα κακής ποιότητας εκχυλίσματα αλλεργιογόνων. Θετικές ΔΔΝ στα αεροαλλεργιογόνα (εισπνεόμενα) σε συνδυασμό με ύποπτο κλινικό ιστορικό και αντικειμενική εξέταση, έχουν υψηλή διαγνωστική αξία σε ό,τι αφορά την αιτιολογική συσχέτιση του αλλεργιογόνου στην πρόκληση κλινικής νόσου. Αρνητικές ΔΔΝ, σε συνδυασμό με απουσία ύποπτου ιστορικού, απομακρύνουν από τη διάγνωση της αλλεργικής αιτιολογίας των συμπτωμάτων. Οι ΔΔΝ στα τροφικά αλλεργιογόνα είναι λιγότερο αξιόπιστες σε σχέση με τα εισπνεόμενα. Η ευαισθησία της μεθόδου στα τροφικά αλλεργιογόνα είναι περίπου 90%, ενώ η ειδικότητα είναι μόνο 50% [240]. Αρνητικές ΔΔΝ επιβεβαιώνουν την απουσία IgE-μεσολαβούμενης αντίδρασης με αρνητική προγνωστική αξία μεγαλύτερη από 95% [241, 242]. Τέλος, η διαγνωστική αξιοπιστία των ΔΔΝ με δηλητήρια υμενοπτέρων είναι μεγάλη στην επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό κλινικής υπερευαισθησίας στα υμενόπτερα.

In vitro προσδιορισμός ειδικής IgE στον ορό

Διάφορες in vitro ανοσολογικές τεχνικές χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της ειδικής IgE στον ορό, με συνεχώς αυξανόμενη ευαισθησία, οφειλόμενη στην αλματώδη πρόοδο της βιοτεχνολογίας. Η πιο γνωστή μέθοδος από τους ανοσοπροσδιορισμούς είναι το RAST (Radioallergosorbent testing), ικανό να παρέχει ποσοτικό προσδιορισμό της ειδικής στον ορό IgE έναντι του αλλεργιογόνου, εκφρασμένη σε kUA/L. Η ορολογία συχνά χρησιμοποιείται ακόμα για την περιγραφή κάθε ανοσομεθόδου, που ανιχνεύει ειδική IgE.

Ο ορός του ασθενούς αντιδρά αρχικά με το αλλεργιογόνο που είναι συνδεδεμένο σε υλικό στερεάς φάσης και μετά, για να μετρηθεί η ειδική IgE σημαίνεται με ραδιενεργό ή ενζυμικά προσδεδεμένο αντίσωμα αντι-Ig. Οι παλαιότεροι κυρίως ανοσομέθοδοι υπολείπονται σε ευαισθησία συγκρινόμενες με τα αποτελέσματα των δερματικών δοκιμασιών, όταν αυτά ερμηνεύονται και διενεργούνται σωστά [243]. Ακόμα απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος και κόστος για κάθε δοκιμασία σε σύγκριση με τις ΔΔΝ. Αν και τα αποτελέσματα συγκριτικών μελετών διαφέρουν, οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ευαισθησία επιπέδου 70-90%, όταν οι ανοσομέθοδοι συγκρίνονται με τις ΔΔΝ. Τα τελευταία χρόνια έχουμε στη διαθεσή μας in vitro μεθόδους, οι οποίες χρησιμοποιούν για έλεγχο ένα μείγμα που περιλαμβάνει αρκετά διαφορετικά αλλεργιογόνα σε μία εξέταση. Η αξιοπιστία τους είναι αρκετά ικανοποιητική, αφού η ευαισθησία και η ειδικότητα τους συχνά φθάνει ή και ξεπερνά το 85% [244]. Γενικά, θεωρείται ότι οι δερματικές δοκιμασίες που εκτελούνται και ερμηνεύονται προσεκτικά, υπό τις καλύτερες συνθήκες, συνήθως συμφωνούν με τις μετρήσεις των ειδικών IgE στον ορό, που επίσης διενεργούνται με τις σύγχρονες ανοσομεθόδους.

Σε κάθε περίπτωση, και οι δύο μέθοδοι παρουσιάζουν μειονεκτήματα που σχετίζονται με τεχνικούς παράγοντες, καθώς επίσης με την εκπαίδευση και την εμπειρία του ατόμου που τις διενεργεί. Το θέμα της ευαισθησίας της μεθόδου είναι σημαντικό στην περίπτωση της αναζήτησης της αιτιολογίας της αναφυλακτικής αντίδρασης στο latex, ή στα δήγματα υμενοπτέρων. Στην περίπτωση αυτή, η αρνητική ειδική IgE στον ορό πρέπει να επιβεβαιώνεται με δερματική δοκιμασία και το αντίστροφο. Επιπλέον, δε θα πρέπει να αγνοείται ότι χαμηλά επίπεδα ειδικών IgE ορού σε διάφορα αλλεργιογόνα μπορεί να μην έχουν κλινική σημασία [243].

Υψηλή αξιοπιστία έχουν οι ανοσομέθοδοι με ποσοτικό έλεγχο των ειδικών IgE στον ορό (π.χ. AP System FEIA) στην περίπτωση της τροφικής αλλεργίας. Για πολλά τροφικά αλλεργιογόνα υπάρχουν πίνακες με τα διαγνωστικά επίπεδα των ειδικών IgE στον ορό. Όταν ο ασθενής έχει επίπεδα που υπερβαίνουν αυτές τις τιμές υπάρχει πιθανότητα μεγαλύτερη του 95% να εμφανίσει αλλεργική αντίδραση με την κατανάλωση των τροφίμων που περιέχουν το συγκεκριμένο αλλεργιογόνο, ενώ υπάρχει άμεση συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της ειδικής IgE και της πιθανότητας

εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης. Φαίνεται ότι ο κλινικός γιατρός, λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό και τα επίπεδα της ειδικής IgE, με θετική προγνωστική σημασία 60%, μπορεί να θέσει τη διάγνωση της τροφικής αλλεργίας, ενώ επίπεδα μικρότερα των 0,35 kUA/L, που θεωρούνται αρνητικά για τον ασθενή, δε μπορούν να αποκλείσουν απολύτως την αλλεργική αντίδραση [241, 242]. Επιπρόσθετα η προγνωστική αξία εξαρτάται από την ηλικία, δηλαδή τα βρέφη και τα νήπια μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα σε μικρότερες τιμές στα τροφικά αλλεργιογόνα σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά [245]. Ακόμη, σημαντικά πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι το αποτέλεσμα δεν επηρεάζεται από τη λήψη φαρμάκων, δεν υπάρχει κίνδυνος αλλεργικής αντίδρασης, έχουμε πάντα ποσοτικό αποτέλεσμα και γι' αυτό έχουν ένδειξη να γίνονται σε άτομα με γενικευμένη δερματική νόσο (π.χ. έκζεμα), στην κύηση, στη σοβαρη αναφυλακτική αντίδραση σε τροφές ή άλλα αλλεργιογόνα ή στην περίπτωση των ασταθών αλλεργιογόνων, όπως φρούτα και λαχανικά.

Τέλος ο έλεγχος των ειδικών IgE στον ορό και οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού είναι χρήσιμες εξετάσεις, τα αποτελέσματα των οποίων μπορεί να αλληλοσυμπληρωθούν ανάλογα με το ιστορικό [246].

Ειδικές δοκιμασίες πρόκλησης στα αλλεργιογόνα

Οι ειδικές δοκιμασίες προκλησης αποσκοπούν στην αναπαραγωγή της κλινικής νόσου με ελεγχόμενη χορήγηση του αλλεργιογόνου και με τον τρόπο αυτό, την επιβεβαίωση της αιτιολογικής του συσχέτισης με τα συμπτώματα του ασθενούς. Περιλαμβάνουν τις δοκιμασίες πρόκλησης για την διάγνωση αναπνευστικής αλλεργίας (επιπεφυκίτιδα, ρινίτιδα, άσθμα) και για την αξιολόγηση τροφικής και φαρμακευτικής αλλεργίας. Οι δοκιμασίες πρόκλησης πρέπει να γίνονται από ειδικευμένους γιατρούς και επειδή μπορεί να είναι επικίνδυνες, απαιτούν ειδικές συνθήκες διενέργειας για μέγιστη ασφάλεια [242].

Πίνακας 1.3: Βασικό αλλεργιολογικό ιστορικό

Ι. Ονοματεπώνυμο Ημερομηνία γέννησης Φύλο

ΙΙ. Παρούσα νόσος

- Φύση της νόσου
- Ηλικία έναρξης συμπτωμάτων
- Συχνότητα προσβολών
- Διάρκεια επεισοδίων
- Αλλαγές στη φύση, στη συχνότητα και στη διάρκεια των προσβολών
- Προηγούμενοι χειρισμοί και θεραπεία
- Παρούσα θεραπευτική αγωγή

ΙΙΙ. Πλήρες ατομικό ιστορικό

ΙV. Πλήρες οικογενειακό ιστορικό

V. Συσχέτιση με το χρόνο, την εποχή, και το περιβάλλον

- Εποχή του χρόνου που εμφανίζονται τα συμπτώματα και διάρκεια αυτών
- Τι μπορεί να προκαλεί συμπτώματα
- Τι ώρα της ημέρας υπάρχει επιδείνωση
- Ύπαρξη συμπωμάτων στο σπίτι, σχολείο, εργασία, διακοπές
- Αντιδράσεις σε επαφή με σκόνη, υγρασία, οικιακά ζώα, τροφές, φάρμακα, υμενόπτερα, λοιμώξεις, ακραία καιρικά φαινόμενα (ζέστη, κρύο), καπνό τσιγάρων, χημικές ουσίες, άσκηση, έντονο συναίσθημα

VI. Πλήρες περιβαλλοντικό ιστορικό

- Τόπος κατοικίας
- Τοποθεσία: αστική, ημιαστική, αγροτική
- Χρονικό διάστημα κατοικίας στην παρούσα θέση
- Προηγούμενες τοποθεσίες κατοικίας

- Παρουσία δέντρων, θάμνων, γρασιδιών
- Περιγραφή συστημάτων θέρμανσης και κλιματισμού
- Παρουσία χαλιών και ταπήτων, υλικό κατασκευής τους, μέγεθος
- Τύπος ηλεκτρικής σκούπας (κεντρική, φορητή)
- Δωμάτιο ασθενούς
    - Τοποθεσία δωματίου (ισόγειο ή σε όροφο)
    - Υλικό κατασκευής πατωμάτων-χαλιά, τάπητες
    - Υλικό κατασκευής στρωμάτων, κλινοσκεπασμάτων, μαξιλαριών
    - Παρουσία λούτρινων ή συναφών παιχνιδιών
    - Παρουσία λοιπών επίπλων, ιδιαίτερα βιβλιοθήκες και περιγραφή υλικού κατασκευής αυτών
    - Υλικό κατασκευής κουρτινών, πληροφορίες για το συχνό ή όχι πλύσιμο τους
    - Παρουσία παντζουριών
- Ζώα

  Παρελθόν, παρόν, μέλλον - Πόσο καιρό υπάρχουν στο σπίτι
- Ενδοοικιακά ή εξωτερικού χώρου
- Φυτά εσωτερικού χώρου
- Ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα
- Περιγραφή σχολικού ή εργασιακού χώρου και τόπου διακοπών

1.9 Αλλεργικές παθήσεις

1.9.1 Βρογχικό άσθμα

Το παιδικό άσθμα αποτελεί το συχνότερο χρόνιο νόσημα της παιδικής ηλικίας και σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Αποτελεί το πιο συχνό αίτιο εισαγωγής παιδιών, από όλα τα χρόνια νοσήματα, στο Νοσοκομείο. Επίσης, είναι το συχνότερο αίτιο απουσιών των μαθητών από το σχολείο, ενώ παραμένει ένα από τα συνηθέστερα αίτια επίσκεψης στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών με αποτέλεσμα να επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των παιδιών και των οικογενειών τους [247-250].

Ορισμός

Ως άσθμα ορίζεται η χρόνια φλεγμονώδης πάθηση των αεραγωγών που χαρακτηρίζεται από βρογχική υπεραπαντητικότητα αυτών και οδηγεί σε υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού, δύσπνοιας, σφυξίματος στο στήθος και βήχα ιδιαίτερα την νύχτα ή νωρίς το πρωί. Αυτά τα συμπτώματα συνήθως συνδέονται με εκτεταμένη αλλά μεταβαλλόμενη στένωση των αεραγωγών η οποία αναστρέφεται, τουλάχιστον μερικώς, είτε αυτόματα είτε με θεραπεία [251].

Η βρογχική υπεραπαντητικότητα είναι η εκσεσημασμένη βρογχοσυσπαστική απάντηση των αεραγωγών, που εκδηλώνεται μετά από έκθεση σε ποικίλα ερεθίσματα και χαρακτηρίζεται από στένωση των αεραγωγών. Η βρογχική υπεραπαντητικότητα, αν και συχνά ταυτίζεται με το άσθμα, δεν αποτελεί ειδικό χαρακτηριστικό της νόσου και δεν είναι διαγνωστική του άσθματος, δεδομένου ότι δεν μπορούν να αποκλειστούν άλλα νοσήματα του αναπνευστικού. Αντίθετα, η απουσία της αποκλείει τη διάγνωση του άσθματος, επειδή δεν είναι δυνατόν να υπάρχει άσθμα χωρίς αυξημένη βρογχική υπεραπαντητικότητα.

Παθοφυσιολογία

Για την δημιουργία της στένωσης του αυλού των αεραγωγών που αποτελεί και το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου συμμετέχουν οι εξής παράγοντες:

- Ο οξύς βρογχόσπασμος λόγω της σύσπασης των λείων μυϊκών ινών.

- Το οίδημα του τοιχώματος των αεραγωγών, ως συνέπεια της φλεγμονής.
- Ο σχηματισμός βλεννωδών εμφράκτων, λόγω της υπερέκκρισης βλέννης, της φλεγμονώδους μονώδους εξοίδησης, της μειωμένης κάθαρσης από το κροσσωτό επιθήλιο και της συσσώρευσης αποπεπτωκότων κυττάρων.
- Η αναδιαμόρφωση (remodeling) του τοιχώματος των αεραγωγών, ως συνέπεια της μακροχρόνιας φλεγμονής [252].

Τα κυτταρικά στοιχεία που χαρακτηρίζουν την ασθματική φλεγμονή είναι τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα, ο αυξημένος αριθμός ενεργοποιημένων ηωσινοφίλων, και ο αυξημένος αριθμός φυσικών κυτταροκτόνων και Th2 λεμφοκυττάρων (Σχήμα 1.5) [253, 254]. Σύμφωνα με πρόσφατες δημοσιεύσεις, τα δομικά κύτταρα των αεραγωγών όπως και τα επιθηλιακά, φαίνεται να κατέχουν κεντρικό ρόλο και η τυχόν ελλειμματική λειτουργία τους, υπό την επίδραση αλλεργιογόνων, μικροοργανισμών ή τοξικών περιβαλλοντικών παραγόντων, μπορεί να διευκολύνει τη βλαπτική τους επίδραση στους ιστούς των αεραγωγών [255]. Ειδικότερα, φαίνεται ότι υπάρχει έλλειμμα στη λειτουργία του φραγμού και τη φυσική ανοσιακή απάντηση στις ιογενείς λοιμώξεις με πιθανή συνέπεια την ευόδωση της αλλεργικής ευαισθητοποίησης [256].

Εκλυτικοί παράγοντες

Οι εκλυτικοί παράγοντες του άσθματος διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν εκείνοι που έχουν την ικανότητα να προκαλούν φλεγμονή των αεραγωγών, βρογχική υπεραπαντητικότητα και δυνητικά συμπτώματα άσθματος ακόμα και σε άτομα που δεν παρουσίαζαν παρόμοια ευρήματα πριν από την έκθεση. Οι παράγοντες αυτοί προκαλούν έξαρση της νόσου και συνδέονται αιτιοπαθογενετικά με αυτήν. Τέτοιοι παράγοντες είναι τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα και, πιθανόν, ορισμένοι ιοί του αναπνευστικού [256, 257]. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι παράγοντες εκείνοι που προκαλούν οξύ βρογχόσπασμο σε άτομα με προϋπάρχουσα φλεγμονή και υπεραπαντητικότητα των βρόγχων. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται ή σωματική άσκηση, ο κρύος αέρας, ο καπνός του

τσιγάρου, οι οσμές και άλλες ερεθιστικές ουσίες.

Κλινική εικόνα

Τα συνήθη συμπτώματα με τα οποία εκδηλώνεται το παιδικό άσθμα είναι: ο βήχας, ιδιαίτερα ο νυκτερινός ή μετά από άσκηση, παιχνίδι, γέλιο ή κλάμα, ο συριγμός, η δύσπνοια, το αίσθημα σύσφιξης και ο πόνος στο στήθος. Σπανιότερα μπορεί να υπάρχουν και συμπτώματα από άλλα συστήματα, όπως κοιλιακό άλγος, έμετοι, εύκολη κόπωση. Ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και την ιδιοσυστασία του παιδιού, τα συμπτώματα ποικίλουν από άτομο σε άτομο. Είναι επίσης πιθανό μοναδικό σύμπτωμα της νόσου να είναι ο χρόνιος βήχας.

Στα παιδιά μικρότερα από την ηλικία των 5 ετών τα κλινικά συμπτώματα του άσθματος είναι μεταβλητά, μη ειδικά, ενώ η φλεγμονή των αεραγωγών δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και ενδέχεται να απουσιάζει. Τα τελευταία χρόνια η Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία συμφώνησε να μη χρησιμοποιείται ο όρος άσθμα για να περιγράψει τον προσχολικό συριγμό, διότι δεν υπάρχει επαρκής απόδειξη ότι η παθοφυσιολογία της νόσου του προσχολικού συριγμού είναι όμοια με αυτή του άσθματος. Έτσι, η ειδική ομάδα της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας έχει προτείνει με βάση τη συμπτωματολογία δύο φαινοτύπους του συριγμού, τον επεισοδιακό και τον πολυπαραγοντικό, οι οποίοι είναι σημαντικοί και για τη θεραπευτική προσέγγιση του παιδιού.

- Ο επεισοδιακός (ιογενής) συριγμός συμβαίνει κατά τη διάρκεια διακριτών χρονικών περιόδων, συχνά συνδέεται με ιογενή λοίμωξη και χαρακτηρίζεται από απουσία συριγμού μεταξύ των επεισοδίων. Εξαφανίζεται συνήθως στην ηλικία των 6 ετών, αλλά υπάρχει περίπτωση να συνεχίσει και στη σχολική ηλικία και να εξαφανιστεί σε μεγαλύτερη ηλικία ή να αλλάξει σε πολυπαραγοντικό.

- Ο πολυπαραγοντικός συριγμός συμβαίνει με τη μορφή επεισοδιακών εξάρσεων, αλλά με συμπτώματα μεταξύ των επεισοδίων, τα οποία παρατηρούνται κυρίως στον ύπνο ή μετά την άσκηση ή με το κλάμα [258].

Για την πρώιμη αναγνώριση των μικρών παιδιών με συριγμό που είναι σε μεγάλο κίνδυνο να αναπτύξουν επίμονα συμπτώματα άσθματος έχουν εκτιμηθεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου. Ένας τέτοιος δείκτης με προγνωστική αξία είναι ο «δείκτης πρόβλεψης άσθματος» (Asthma Predictive Index-API). Ο δείκτης αυτός προτείνεται για παιδιά με τέσσερα ή περισσότερα επεισόδια συριγμού σε ένα χρόνο και χρησιμοποιεί μείζονα κριτήρια (άσθμα γονέων, ατοπική δερματίτιδα) και ελάσσονα (αλλεργική ρινίτιδα, συριγμός εκτός κρυολογήματος, ηωσινοφιλία ≥ 4%). Ισχυρός δείκτης θεωρείται όταν ένα παιδί με επαναλαμβανόμενα επεισόδια συριγμού έχει ένα μείζον ή δύο ελάσσονα κριτήρια. Σε αυτά τα παιδιά πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη βαρύτητα στη θεραπεία τους [259].

Διάγνωση

Η διάγνωση του άσθματος βασίζεται κυρίως στο ιστορικό, στη φυσική εξέταση και στη μέτρηση των πνευμονικών λειτουργιών. Το ιστορικό αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση του παιδικού άσθματος. Τα παιδιά που παρουσιάζουν υποτροπιάζοντα επεισόδια δύσπνοιας, συριγμού και βήχα και στα οποία έχουν αποκλειστεί άλλες καταστάσεις, η διάγνωση του άσθματος είναι πολύ πιθανή. Η εκδήλωση αυτών των συμπτωμάτων μετά από έκθεση σε γνωστούς εκλυτικούς παράγοντες, όπως τα αλλεργιογόνα, οι ιογενείς λοιμώξεις, η σωματική άσκηση και η συνύπαρξη ατοπικής νόσου ή και οικογενειακού ιστορικού άσθματος, ενισχύουν περαιτέρω τη διάγνωση. Η φυσική εξέταση αντίθετα, δεν είναι πάντα διαγνωστική, διότι τα ευρήματα του άσθματος μεταβάλλονται στη διάρκεια της ημέρας είτε αυτόματα είτε λόγω της χορηγούμενης αντιασθματικής αγωγής και ως εκ τούτου η ακρόαση των πνευμόνων μπορεί να είναι παθολογική ή φυσιολογική, ανάλογα με τη χρονική στιγμή της εξέτασης.

Η εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας αποτελεί σημαντική παράμετρο για τη διάγνωση και την παρακολούθηση του άσθματος. Στα παιδιά η μέτρηση της αναπνευστικής λειτουργίας είναι δύσκολη και είναι εφικτή πεσισσότερο σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 5-6 ετών. Γίνεται με δύο κυρίως τρόπους, τη ροομέτρηση και τη σπιρομέτρηση. Η ροομέτρηση είναι μια πρακτική μέθοδος, εύκολη και φθηνή και παρέχει τη δυνατότητα να μετράμε την μέγιστη εκπνευστική ροή (PEFR)

των παιδιών. Η σπιρομέτρηση είναι μια εξελιγμένη μορφή μέτρησης της αναπνευστικής λειτουργίας και προσφέρει τη δυνατότητα μέτρησης περισσοτέρων παραμέτρων, όπως είναι ο μέγιστος εκπνευστικός όγκος στο 1 sec (FEV_1), η μέγιστη χωρητικότητα (FVC), η σχέση FEV_1/FVC κ.ά. Οι παράμετροι αυτοί θεωρούνται πιο ευαίσθητοι από την PEFR για τον έλεγχο της απόφραξης. Αύξηση της FEV_1 περισσότερο από 12% μετά την εισπνοή βρογχοδιασταλτικού, επιβεβαιώνει τη διάγνωση του άσθματος. Στα μικρότερα παιδιά για την εκτίμηση της φλεγμονής μπορεί να γίνει ταλαντωσιμετρία (forced oscillation technique-FOT), η οποία προσδιορίζει παραμέτρους της μηχανικής της αναπνοής μέσω επιβολής εξωτερικών εξαναγκασμένων ταλαντώσεων στην ήρεμη αναπνοή των εξεταζομένων [260].

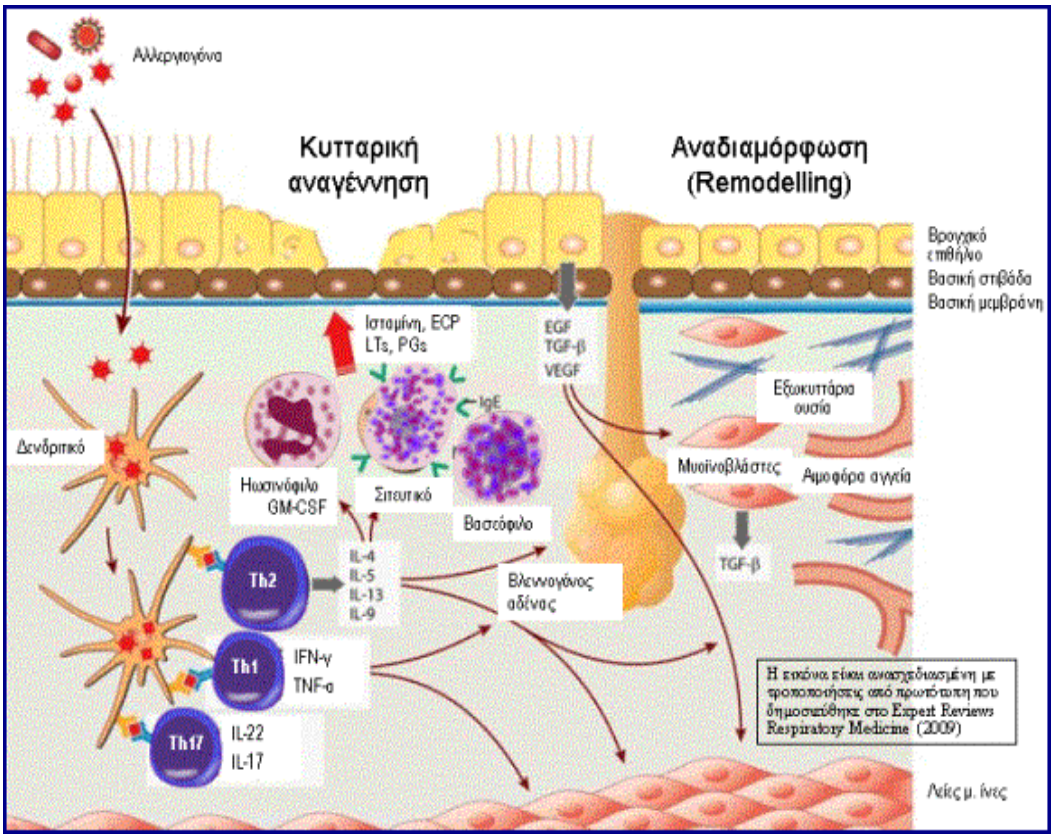
Στους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα συμβατά με άσθμα, αλλά φυσιολογικές πνευμονικές λειτουργίες, η μέτρηση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο διαγνωστικό μέσο, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χορήγηση φαρμακολογικών παραγόντων, όπως η ισταμίνη, η μεταχολίνη ή και φυσικών ερεθισμάτων, όπως ο κρύος αέρας και η άσκηση. Η μέθοδος είναι ευαίσθητη για τη διάγνωση του άσθματος, αλλά μη ειδική.

Ακόμη, τα τελευταία χρόνια για την διάγνωση της φλεγμονής των αεραγωγών χρησιμοποιείται και η μέτρηση του εκπνεόμενου μονοξείδιο του αζώτου (FENO), το οποίο έχει παρατηρηθεί ότι είναι ιδιαίτερα αυξημένο σε παιδιά με βρογχικό άσθμα, ειδικά εάν αυτό είναι ατοπικής αιτιολογίας. Τα επίπεδα του FENO επανέρχονται στο φυσιολογικό κατά τη διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενα κορτικοστερινοειδή και μοντελουκάστη [260-263]. Άλλες εξετάσεις, πιο σπάνιες, για την εκτίμηση της φλεγμονής των βρόγχων είναι η ανάλυση των προκλητών πτυέλων και η βιοψία των τοιχωμάτων των αεραγωγών και το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα [264].

Ακόμα χρειάζεται να γίνεται αλλεργιολογικός έλεγχος, με τη μέτρηση της ειδικής IgE ή με τη μέθοδο των δερματικών δοκιμασιών νυγμού, προκειμένου να αναγνωριστεί ο φαινότυπος του άσθματος και η λήψη των κατάλληλων περιβαλλοντικών μέτρων.

Τέλος, η δοκιμή αντιασθματικής αγωγής στα παιδιά, αποτελεί συχνά μέρος της διαγνωστικής εκτίμησης, ειδικά, όταν η αγωγή περιλαμβάνει μαζί με τα

βρογχοδιασταλτικά και εισπνεόμενα (ή συστηματικά) κορτικοστεροειδή, διαρκεί για 3-4 εβδομάδες τουλάχιστον και καταγράφεται λεπτομερώς η κλινική ανταπόκριση του παιδιού σε αυτήν, με ημερολόγιο συμπτωμάτων ή και μετρήσεις PEFR [251, 265].



Σχήμα 1.5: Σχηματική απεικόνιση των παθοφυσιολογικών διαταραχών που οδηγούν σε φλεγμονή και αναδιαμόρφωση (remodelling) των αεραγωγών μετά από χρόνια έκθεση σε αλλεργιογόνα. Τα αλλεργιογόνα παραλαμβάνονται και υφίστανται επεξεργασία από τα δενδριτικά κύτταρα και τα αλλεργιογόνα πεπτίδια, παρουσιάζονται μέσω του MHC τάξης ΙΙ κυρίως στα Th2 και δευτερευόντως στα Th1 και Th17 λεμφοκύτταρα. Έτσι προκαλείται έκκριση των αντίστοιχων Th2, Th1 και Th17 κυτταροκινών. Η παράλληλη ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων (mast cells) από την IgE και η μετανάστευση δραστικών (activated) ηωσινοφίλων από το αίμα στο βλεννογόνο των αεραγωγών οδηγεί σε έκκριση κυτταροτοξικών παραπροϊόντων, λευκοτριενίων και προσταγλανδινών, που καταστρέφουν το επιθήλιο των βρόγχων.Πηγή: Spertini F και συν. Expert Rev Resp Med 2009 με τροποποιήσεις [254]

1.9.2 Αλλεργική ρινίτιδα στα παιδιά

Ορισμός

Αλλεργική ρινίτιδα ορίζεται η φλεγμονώδης αντίδραση του ρινικού βλεννογόνου που χαρακτηρίζεται από ρινόρροια, ρινική συμφόρηση, πταρμούς και κνησμό. Συνοδεύεται συχνά από συμπτώματα που προσβάλλουν τους επιπεφυκότες. Στη φλεγμονώδη αυτή αντίδραση συμμετέχουν κύτταρα, φλεγμονώδεις μεσολαβητές, αγγεία, νεύρα και υποβλεννογόνιοι αδένες του ρινικού βλεννογόνου [266, 267].

Παθοφυσιολογία

Η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου Ι με τη μεσολάβηση IgE. Τα αλλεργιογόνα, κυρίως εισπνεόμενα, εναποτίθενται στο ρινικό βλεννογόνο και διαλυόμενα εισέρχονται στην υποβλεννογόνια στιβάδα. Εκεί προσλαμβάνονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα Langerhans, που παρουσιάζουν το αλλεργιογόνο στα Τ και Β λεμφοκύτταρα. Προκαλείται έτσι παραγωγή ειδικών για το εκάστοτε αλλεργιογόνο αντισωμάτων IgE. Στα ατοπικά άτομα οι ατοπικές κυτοκίνες (IL-4 και IL-13) πυροδοτούν περαιτέρω την IgE αντίδραση. Τα μόρια της IgE συνδέονται στην επιφάνεια σιτευτικών κυττάρων μέσω του Fc τμήματος τους, με τους υποδοχείς υψηλής χημικής συγγένειας για την IgE. Περαιτέρω έκθεση στο αλλεργιογόνο οδηγεί σε γεφύρωση των μορίων της IgE με αποτέλεσμα την αποκοκκίωση του σιτευτικού κυττάρου και την απελευθέρωση μεσολαβητών που προκαλούν συμπτώματα ρινίτιδας (πρώιμη φάση αλλεργικής αντίδρασης). Στη συνέχεια, ακολουθεί έντονη φλεγμονώδης διήθηση και επίταση της φλεγμονής και των συμπτωμάτων (όψιμη φάση αλλεργικής αντίδρασης). Στις φλεγμονώδεις ουσίες που απελευθερώνονται περιλαμβάνονται η ισταμίνη, η προσταγλανδίνη D2, τα λευκοτριένια και η τρυπτάση. Η απελευθέρωση της ισταμίνης σχετίζεται κυρίως με τους πταρμούς, ενώ η απελευθέρωση των λευκοτριενίων σχετίζεται με όλα τα συμπτώματα της πρώιμης φάσης. Η αντίδραση της πρώιμης φάσης εκδηλώνεται σε λίγα λεπτά από την έκθεση στο αλλεργιογόνο με κνησμό, πταρμούς και ρινική καταρροή. Η αντίδραση της όψιμης φάσης

παρατηρείται 4-5 ώρες μετά την πρόκληση και μεγιστοποιείται μεταξύ 6 -12 ωρών. Κύριο σύμπτωμα της όψιμης φάσης είναι η ρινική συμφόρηση [268-270].

Ταξινόμηση

Η ταξινόμηση της αλλεργικής ρινίτιδας βασίζεται στις πρόσφατες αποφάσεις της επιτροπής της ARIA (Allergic Rhinitis Impact in Asthma) και της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας. Η ταξινόμηση αυτή χρησιμοποιεί τους όρους που έχουν χρησιμοποιηθεί στο άσθμα και διακρίνει την αλλεργική ρινίτιδα σε διαλείπουσα και εμμένουσα, ανάλογα τη συχνότητα και τη διάρκεια της νόσου, και σε ήπια, μέτρια και σοβαρή ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Η αλλεργική ρινίτιδα διακρίνεται στη διαλείπουσα ή ευκαιριακή, όταν διαρκεί λιγότερο από 4 ημέρες την εβδομάδα ή συνολικά λιγότερο από 4 εβδομάδες, και στην εμμένουσα ή μόνιμη, όταν διαρκεί περισσότερο από 4 ημέρες την εβδομάδα ή συνολικά περισσότερο από 4 εβδομάδες. Η αλλεργική ρινίτιδα, τόσο η διαλείπουσα όσο και η εμμένουσα, μπορεί να είναι ήπιας μορφής, όταν δεν διαταράσσεται ο φυσιολογικός ύπνος, η καθημερινή δραστηριότητα, η φυσιολογική απόδοση στο σχολείο και δεν υπάρχουν ενοχλητικά συμπτώματα ή μπορεί να είναι μέτριας ή σοβαρής μορφής, όταν διαταράσσονται μία ή περισσότερες από τις παραπάνω δραστηριότητες και λειτουργίες και υπάρχουν ενοχλητικά συμπτώματα [271]. Η αλλεργική ρινίτιδα χαρακτηρίζεται, επίσης, ως εποχιακή όταν οφείλεται σε εισπνεόμενα κυρίως αλλεργιογόνα που αφθονούν σε ορισμένες εποχές του έτους. Η ετήσια αλλεργική ρινίτιδα οφείλεται κυρίως σε αλλεργιογόνα της οικιακής σκόνης, σε αλλεργιογόνα που προέρχονται από ζώα (σκύλος, γάτα, ποντικός, κουνέλι, άλογο κ.λπ.), σε αλλεργιογόνα της τροφής (γάλα, τυρί, ντομάτα, μπανάνα, σοκολάτα κ.λπ.), σε φαρμακευτικές και σε χημικές ουσίες [272].

Κλινική εικόνα και διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας

Τα κύρια συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας είναι η ρινική καταρροή, το φτάρνισμα, ο ρινικός κνησμός, και η ρινική απόφραξη. Τα συμπτώματα αυτά συχνά συνοδεύονται με οφθαλμικά συμπτώματα, όπως ερυθρότητα, κνησμός και δακρύρροια (αλλεργική ρινο-επιπεφυκίτιδα). Ακόμα μπορεί να συνοδεύονται από

οπισθορρινική έκκριση με συνοδό επιφανειακό βήχα (κοντόβηχας) ή και διαταραχή της όσφρησης. Οι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια αλλεργική ρινίτιδα έχουν το τυπικό αλλεργικό προσωπείο. Η ρινική απόφραξη και η συμφόρηση των παραρρινίων κόλπων δημιουργούν τη κυανή απόχρωση των κάτω βλεφάρων (allergic shiners) και τη χαρακτηριστική γραμμική πτυχή (Dennie-Morgan). Το συνεχές σπρώξιμο της μύτης προς τα πάνω και πίσω είναι συχνό στα παιδιά που με τον τρόπο αυτό προσπαθούν να ανακουφισθούν από το ρινικό κνησμό και τη ρινική απόφραξη (αλλεργικός χαιρετισμός). Η επίμονη ρινική δυσχέρεια και απόφραξη προκαλούν ένρινη ομιλία, στοματική αναπνοή και διαταραχές του ύπνου. Ακόμα η αλλεργική ρινίτιδα μπορεί να συνοδεύεται από υποτροπιάζουσα παραρρινοκολπίτιδα, ορώδη ωτίτιδα ή και άσθμα [273].

Η διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας γίνεται από το ιστορικό, την φυσική εξέταση και συμπληρώνεται με τον εργαστηριακό έλεγχο. Το ιστορικό αποκαλύπτει άτομα με διαγνωσμένη αλλεργική ρινίτιδα στην οικογένεια, περιοδικότητα και εποχιακή συνήθως έξαρση των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας. Η φυσική εξέταση αποκαλύπτει τα χαρακτηριστικά του αλλεργικού προσωπείου, τη στοματική αναπνοή. Στην πρόσθια ρινοσκόπηση παρατηρούνται ο υγρός ρινικός βλεννογόνος, η ρινική υπερέκκριση, η ωχρότητα και η υπερτροφία των ρινικών κογχών. Όταν το ιστορικό και η φυσική εξέταση υποστηρίζουν τη παρουσία της πάθησης τότε τα ειδικά για το αλλεργιογόνο IgE αντισώματα μπορεί να επιβεβαιωθούν με ειδικές δοκιμασίες (ΔΔΝ - RAST test). Η μέτρηση των IgE επιπέδων στον ορό δεν συμβάλλει στη διάγνωση, ενώ σε ειδικές περιπτώσεις η κυτταρολογική εξέταση του ρινικού εκκρίματος συμβάλλει στην ανίχνευση των ηωσινοφίλων και ουδετεροφίλων [274, 275]. Λόγω της συχνής συνύπαρξης άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας, (50% των ασθενών με άσθμα πάσχουν και από αλλεργική ρινίτιδα) οι πρόσφατες οδηγίες συνιστούν άτομα με αλλεργική ρινίτιδα να ελέγχονται για τη παρουσία άσθματος και το αντίστροφο [271].

Είναι πλέον αναγνωρισμένο το γεγονός ότι σε πολλές περιπτώσεις η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί το πρώτο στάδιο της έναρξης του άσθματος. Ως εκ τούτου, η αλλεργική ρινίτιδα και το αλλεργικό βρογχικό άσθμα μπορούν να θεωρηθούν ως μέρος του γενικού συνδρόμου αλλεργίας των αεραγωγών (global

airway allergy syndrome). Αυτή η αναγνώριση είναι σημαντική γιατί έχει τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά επακόλουθα [276].

1.9.3 Ατοπική δερματίτιδα (έκζεμα)

Ορισμός

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μία συχνή, χρόνια, φλεγμονώδης νόσος του δέρματος που πρωτοεμφανίζεται συνήθως νωρίς στην παιδική ηλικία και έχει τη δυνατότητα να υποτροπιάσει στην ενήλικο ζωή. Χαρακτηρίζεται από εκζεματικές βλάβες ειδικής κατανομής, κνησμό και υπεραντιδραστικότητα του δέρματος σε αλλεργιογόνα, μικροβιακούς και ερεθιστικούς παράγοντες. Σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ μιας ανεπαρκούς φυσικής και επίκτητης ανοσιακής απάντησης χαρακτηρίζουν αυτή την πολυπαραγοντική νόσο, βασισμένες σε ισχυρή γενετική προδιάθεση και εκλυόμενες από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Νεότερα δεδομένα, ωστόσο αναδεικνύουν την πρωτοπαθή ανεπάρκεια του επιθηλίου ως το αρχικό γεγονός που οδηγεί σε δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού, με αποτέλεσμα την ευπάθεια στις λοιμώξεις και την έναρξη της υπεραντιδραστικότητας των ειδικών ανοσοκυττάρων της επιδερμίδας. Η ατοπική δερματίτιδα εκδηλώνεται στο 60% των περιπτώσεων μέχρι την ηλικία του ενός έτους και στο 85% μέχρι την ηλικία των 5 ετών. Σε ένα ποσοστό 40% εξαφανίζεται στην ενήλικο ζώη [277, 278]. Ανάλογα με την ηλικία διακρίνουμε 3 μορφές ατοπικής δερματίτιδας:

1. το βρεφικό έκζεμα έως την ηλικία των 2 ετών.
2. την ατοπική δερματίτιδα της παιδικής ηλικίας από 2 έως 12 ετών.
3. την ατοπική δερματίτιδα των εφήβων και των ενηλίκων [279].

Παθογένεια

Η παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας είναι εξαιρετικά πολύπλοκη. Η αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου Ι, μέσω IgE ανοσοσφαιρινών, που παρατηρείται, φαίνεται να είναι αποτέλεσμα έκλυσης αγγειοδραστικών παραγόντων από βασεόφιλα και μαστοκύτταρα, τα οποία έχουν ευαισθητοποιηθεί

από την αλληλεπίδραση αντιγόνων με την IgE. Στην οξεία φάση της ατοπικής δερματίτιδας σημαντική παρουσιάζεται η υπερδραστηριότητα των Th2 κυττάρων μέσω των ιντερλευκινών IL-4 και IL-3 που εκκρίνουν και οι οποίες προάγουν την ισοτυπική μεταστροφή σε ανοσοαφαιρίνη Ε. Παράλληλα είναι μειωμένος ο υποπληθυσμός των Th1 λεμφοκυττάρων, λόγω υπερπαραγωγής προσταγλανδίνης από τα μονοκύτταρα και TNF από τα σιτευτικά κύτταρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή ιντερφερόνης-γ και την μειωμένη κυτταρική ανοσία έναντι μικροβιακών και ιογενών λοιμώξεων [280]. Στη χρόνια φάση της ατοπικής δερματίτιδας παρατηρείται: α) αυξημένη παραγωγή του GM-CSF που αναστέλλει την απόπτωση των μονοκυττάρων, β) παρουσία της IL-5 που διατηρεί στην κυκλοφορία τα ηωσινόφιλα και γ) επικράτηση κυτταροκινών που προέρχονται από Th1 λεμφοκύτταρα, όπως IL-12, IL-18, IFN-γ, IL-11 και TGF-β1. Τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια φάση υπάρχει αυξημένη έκφραση ορισμένων χυμοκινών.

Διάγνωση

Η διάγνωση της ατοπικής δερματίτιδσς βασίζεται στην κλινική εξέταση και στο ιστορικό του ασθενούς. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ειδική εργαστηριακή εξέταση που να βοηθά στη διάγνωση της νόσου. Η μέτρηση της IgE σφαιρίνης προσφέρει μικρή βοήθεια τόσο στη διάγνωοη όσο και στην πρόγνωση της νόσου. Ειδική ευαισθητοποίηση σε πολλαπλά αλλεργιογόνα ανιχνεύεται είτε στον ορό με δοκιμασίες RAST, είτε με δερματικές δοκιμασίες νυγμού, είτε με το APT (Atopy Patch Test). Η ερμηνεία όμως αυτών των αλλεργικών εξετάσεων πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Επίσης η άμεση εξέταση και καλλιέργεια υλικού από τη βλάβη μπορεί να επιβεβαιώσει τη βακτηριακή και τη μυκητιασική μόλυνση, ιδίως σε περιπτώσεις ανθεκτικές στη θεραπεία [281, 282].

Τα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της ατοπικής δερματίτιδας διακρίνονται σε μείζονα και ελάσσονα και προτάθηκαν από τους Hanifin και Rajka το 1980.

Μείζονα Κριτήρια:

- η παρουσία κνησμού
- η τυπική μορφολογία και κατανομή

  α) στα βρέφη: χαρακτηριστικό εξάνθημα στο πρόσωπο

  β) στα παιδιά: χαρακτηριστικά εντοπίζεται στις καμπτικές επιφάνειες των άνω και κάτω άκρων και

  γ) στους ενηλίκους: λειχηνοποίηση των πτυχών
- n χρόνια ή υποτροπιάζουσα δερματίτιδα
- το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ατοπίας

  (άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, ατοπική δερματίτιδα)

Ελάσσονα Κριτήρια:

- ξηρότητα δέρματος
- ιχθύαση/αύξηση των αυλακώσεων των παλαμών - πελμάτων
- αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I
- αυξημένα επίπεδα IgE στον ορό
- πρώιμη εμφάνιση (σε μικρή ηλικία)
- αυξημένη ευαισθησία σε δερματικές λοιμώξεις (Staphylococcus aureus, απλός έρπης)/ελαττωμένη κυτταρική ανοσία
- μη ειδική δερματίτιδα χεριών/ποδιών
- έκζεμα θηλής μαστού
- χειλίτιδα
- υποτροπιάζουσα επιπεφυκίτιδα
- πτυχή Dennie - Morgan
- κερατόκωνος
- πρόσθιος υποκαψικός καταρράκτης
- μαύροι κύκλοι βλεφάρων
- ωχρότητα/ερύθημα προσώπου
- λευκή πιτυρίαση
- πτυχές τραχήλου
- κνησμός μετά την εφίδρωση

- δυσανεξία στο μαλλί και στα διαλυτικά
- περιθυλακική υπερκεράτωση

Για να τεθεί η διάγνωση είναι απαραίτητη η ύπαρξη 3 από τα μείζονα και 3 από τα ελάσσονα κριτήρια [228]. Έχουν διατυπωθεί κατά καιρούς και άλλα διαγνωστικά κριτήρια τόσο για επιδημιολογικούς σκοπούς, όσο και για χρήση από τους γιατρούς [279, 281, 283].

Ανάλογα με την έκταση, τη βαρύτητα και το είδος της βλάβης (ξηρότητα, βλατίδες, εφελκίδες, εκδορές, λειχηνοποίηση), η ατοπική δερματίτιδα εκτιμάται διαγνωστικά με τα παρακάτω εργαλεία αξιολόγησης:

α) Η κλίμακα SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) εκτιμά αντικειμενικά τη βαρύτητα, την έκταση και τον τύπο των βλαβών και υποκειμενικά τον κνησμό και την απώλεια ύπνου [284].

β) ο πίνακας EASI (Eczema Area and Severity Index) εκτιμά το συνδυασμό της έκτασης σε σχέση με τη βαρύτητα του εκζέματος σε 4 δερματικές περιοχές [285].

γ) η κλίμακα IGA (Investigators' Global Assessment) καθορίζει τη διαβάθμιση σε 6-επίπεδα από το «καθαρό» έως «πολύ σοβαρό νόσημα» της ατοπικής δερματίτιδας [286].

Διαφορική διάγνωση

Στη νηπιακη ηλικία η διαφορική διάγνωση της ατοπικής δερματίτιδας θα πρέπει να γίνει από το σμηγματορροϊκό έκζεμα, το οποίο εμφανίζεται λίγο μετά τη γέννηση και εντοπίζεται στο τριχωτό της κεφαλής, στις μασχάλες και στις μηρογεννετικές πτυχές και συνήθως δεν έχει θετικό οικογενειακό ιστορικό. Άλλες παθήσεις από τις όποιες πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί είναι η ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής, η ψώρα, το σύνδρομο Wiscott-Aldrich, η βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια, το σύνδρομο υπερ-IgE, ορισμένες μεταβολικές διαταραχές (ανεπάρκεια ψευδαργύρου, πυριδοξίνης, φαινυλκετονουρία) κ.α. [287].

1.9.4 Κνίδωση – Αγγειοίδημα

Ορισμοί

Η κνίδωση, μόνη ή σε συνδυασμό με αγγειοοίδημα, αποτελεί τόσο αυτό καθ' εαυτό σύνδρομο, όσο και εκδήλωση άλλων αλλεργικών παθήσεων, όπως της αναφυλαξίας, της τροφικής αλλεργίας κ.λπ. Η κνίδωση κλινικά διακρίνεται σε οξεία και χρόνια.

Ως οξεία κνίδωση ονομάζουμε την κατάσταση εκείνη κατά την οποία το δέρμα εμφανίζει πομφούς για χρονικό διάστημα το πολύ μέχρι 6 εβδομάδες, τουλάχιστον για δύο ημέρες την εβδομάδα. Το χρονικό αυτό όριο επιλέχθηκε, διότι μέσα στο χρονικό αυτό διάστημα είναι πολύ πιθανόν να αναγνωριστεί κάποιος συγκεκριμένος αιτιολογικός παράγοντας ή και να υποχωρήσει το πλείστο των περιστατικών, χωρίς να είναι απαραίτητη η σε βάθος εργαστηριακή διερεύνηση. Η οξεία κνίδωση με το χαρακτηρισμό «κοινή» (ordinary) ή «αυτόματη» (spontaneous) διαχωρίζεται και αιτιολογικά από τις φυσικές κνιδώσεις και την κνίδωση εξ επαφής [288, 289]. Επίσης, είναι η ίδια οντότητα η οποία, αν και εφόσον διαρκέσει για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων, μετονομάζεται χωρίς άλλο κριτήριο σε χρόνια «κοινή» ή «αυτόματη» κνίδωση [290].

Με τον όρο αγγειοοίδημα ονομάζουμε την αιφνίδια, βραχεία διόγκωση του δέρματος και των βλεννογόνων [291]. Προκαλείται από αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδικών και μετατριχοειδικών φλεβιδίων, που έχει ως αποτέλεσμα την εξαγγείωση πλάσματος και τη συνοδό εφήμερη διόγκωση της περιοχής. Ο μηχανισμός είναι παρόμοιος με την κνίδωση, με τη διαφορά ότι στο αγγεοοίδημα η διαδικασία συμβαίνει στις βαθύτερες στοιβάδες του δέρματος και των υποδόριων ιστών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η εξωτερική εμφάνιση του δέρματος να παραμένει σχεδόν φυσιολογική και ο κνησμός να απουσιάζει.

Αιτιολογία- Διάγνωση

Η προσπάθεια αιτιολογικής συσχέτισης της κνίδωσης με συγκεκριμένους παράγοντες είναι αναγκαία, αφού αυτή μπορεί να αποδειχτεί καθοριστική στην θεραπεία για την πρόγνωση της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί διαφέρουν ως προς την συχνότητα μεταξύ παιδικού πληθυσμού και ενηλίκων. Η εύρεση των αιτιών της

κνίδωσης φαίνεται να μην είναι τόσο εύκολη υπόθεση. Η πλειονότητα των περιστατικών κνίδωσης που φτάνουν στα τριτοβάθμια υγειονομικά ιδρύματα συσχετίζεται ως επί το πλείστον και αποδίδεται στις λοιμώξεις ή και στο συνδυασμό λοίμωξης και αντιβιοτικής αγωγής και λιγότερο συχνά σε αλλεργικές αντιδράσεις με σαφή αιτιολογικό παράγοντα, όπως η τροφική αλλεργία, οι φυσικές κνιδώσεις, η κνίδωση εξ επαφής ή η υπερευαισθησία σε συγκεκριμένα φάρμακα ή στα δηλητήρια υμενοπτέρων. Στις ηλικίες μέχρι 12 μηνών αλλά και στις ηλικίες από 13 μέχρι 18 ετών η τροφική αλλεργία φαίνεται να αποτελεί εξίσου σημαντικό ή ακόμα και συχνότερο αίτιο από τις λοιμώξεις [292]. Τα ενοχοποιούμενα τρόφιμα διαφέρουν στις διάφορες ηλικιακές ομάδες, με το αυγό, το γάλα της αγελάδος, τους ξηρούς καρπούς να επικρατούν στις μικρότερες ηλικίες, ενώ στα μεγαλύτερα παιδιά τα φρούτα και λαχανικά, τα οστρακόδερμα και τα ψάρια, το αράπικο φιστίκι και τους ξηρούς καρπούς [242]. Η οξεία κνίδωση μπορεί επίσης να αποτελέσει την κλινική εκδήλωση μιας αναφυλακτικής αντίδρασης, ως πρώιμο σημείο ή σε παράλληλη εξέλιξη με την εμφάνιση και συμπτωμάτων από άλλα συστήματα και απαντάται στο μεγαλύτερο ποσοστό των περιστατικών αναφυλαξίας (85-90%).

Η διάγνωση της κνίδωσης είναι κλινική και απαιτεί την αναγνώριση των χαρακτηριστικών βλαβών, δηλαδή των πομφών. Ο πομφός αποτελεί πεπλατυσμένο έπαρμα του δέρματος το οποίο μπορεί να λάβει ποικίλα σχήματα και να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Κάθε μία από τις βλάβες αυτές διαρκεί λιγότερο από 24 ώρες και εξαφανίζεται χωρίς να καταλείπει δυσχρωμία ή κάποιο σύμπτωμα. Αντίθετα, το αγγειοοίδημα προσβάλλει «ασύμμετρα», τα χείλη, τα βλέφαρα, το πρόσωπο, τα άκρα, τις γεννητικές περιοχές και το έντερο. Συνοδεύεται από αίσθημα καύσους ή πόνου και δεν αφήνει εντύπωμα με την πίεση.

Συνήθως η κνίδωση είναι μία ήπια αυτο-υφιέμενη κατάσταση, που απαιτεί απλή υποστηρικτική αγωγή ή απομάκρυνση του υπεύθυνου παράγοντα, ενώ σε μερικές περιπτώσεις το αγγειοοίδημα μπορεί να είναι απειλητικό για την ζωή, ιδίως όταν προκαλεί απόφραξη των αεραγωγών ή αποτελεί μέρος των συμπτωμάτων της συστηματικής αναφυλαξίας [293].

Οι ζητούμενες εργαστηριακές εξετάσεις κατά την οξεία κνίδωση πρέπει να περιορίζονται στο πιθανολογούμενο από το ιστορικό αίτιο και όχι να περιλαμ-

βάνουν το σύνολο των πιθανών από την βιβλιογραφία αιτιών της οξείας κνίδωσης [289]. Πιο αναλυτικές εξετάσεις απαιτούνται όταν η διάρκεια της οξείας κνίδωσης ξεπεράσει τις 6 εβδομάδες, δηλαδή μετονομαστεί σε χρόνια κνίδωση.

Επί υποψίας IgE μηχανισμού μπορεί να αναζητηθούν οι ειδικές IgE στον ορό. Ακόμα, όταν η κνίδωση βρίσκεται σε ύφεση μπορεί να πραγματοποιηθούν δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού ή και διαγνωστικές προκλήσεις σε τροφές ή φάρμακα και πάντα σύμφωνα με το ιστορικό του ασθενούς.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση της οξείας κνίδωσης εξαρτάται κυρίως από το αν τελικά ταυτοποιήθηκε ο αιτιολογικός παράγοντας και από το κατά πόσο είναι εφικτή η αποφυγή του. Πάντως η πρόγνωση στις περισσότερες περιπτώσεις είναι καλή ανεξάρτητα από την αρχική αιτιολογία. Αντιθέτως, οι ασθενείς που εμφάνισαν εκτός από κνιδωτικό εξάνθημα και αγγειοοίδημα φέρονται να έχουν πιο επίμονη και σοβαρή πορεία συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που παρουσίασαν μόνο κνίδωση. Τελικά περίπου το 90% των περιστατικών αναρρώνει πλήρως εντός διμήνου. Χαρακτηριστικό είναι μάλιστα το γεγονός ότι στο 50% των περιπτώσεων η κνίδωση υποχωρεί εντός 5 ημερών και στο 70% εντός 10 ημερών [294]. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όπου η κνίδωση μετέπειτα υποτροπιάζει ή και χρονίζει σε ένα ποσοστό 30%.

1.9.5 Τροφική αλλεργία

Ορισμός

Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες, ως τροφική αλλεργία ορίζεται η αρνητική συνέπεια στην υγεία, που προκύπτει από μια ειδική ανοσιακή αντίδραση και η οποία είναι αναπαραγώγιμη κατά την έκθεση σε συγκεκριμένη τροφή[295, 296].

Ο όρος ανεπιθύμητη αντίδραση σε τροφή είναι ευρύς και αντιπροσωπεύει οποιαδήποτε παθολογική απάντηση του οργανισμού που σχετίζεται με την κατανάλωση τροφής. Μπορεί να διαμεσολαβείται από μη-ανοσιακό ή επίσης

ανοσιακό μηχανισμό. Με βάση τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, οι αντιδράσεις με μη ανοσιακό μηχανισμό ταξινομούνται περαιτέρω στην τροφική δυσανεξία, όπως είναι η δυσανεξία στη λακτόζη (μεταβολική διαταραχή), στις φαρμακολογικές αντιδράσεις, που προκαλούνται από την παρουσία φαρμακευτικών προϊόντων στα τρόφιμα, στις τοξικές, όπως συμβαίνει στη μόλυνση της τροφής με σταφυλοκοκκική ενδοτοξίνη και στις άλλες ιδιοπαθείς/ακαθόριστες, όπως είναι οι αντιδράσεις από συντηρητικά (θειούχα) [240, 297].

Μηχανισμός

Για την εκδήλωση IgE-μεσολαβούμενης αντίδρασης είναι απαραίτητη αρχικά η ευαισθητοποίηση, η αναγνώριση δηλαδή του αλλεργιογόνου από τον οργανισμό, με αποτέλεσμα την παραγωγή IgE. Η παραγόμενη ειδική IgE κυκλοφορεί και καθηλώνεται στους υψηλής συγγένειας υποδοχείς αυτής, που υπάρχουν στα μαστοκύτταρα, στο δέρμα και τους βλεννογόνους. Επακόλουθη επαφή με το αλλεργιογόνο προκαλεί τη διασύνδεση των μορίων της IgE στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων, με αποτέλεσμα την άμεση απελευθέρωση αποθηκευμένων αγγειοδραστικών μεσολαβητών, όπως η ισταμίνη, και την εκδήλωση συμπτωμάτων αναφυλακτικού τύπου. Η παραγωγή νεοσυντιθέμενων μεσολαβητών φλεγμονής από τα ίδια κύτταρα, σχετίζεται με την επέκταση και την παράταση της φλεγμονής και ενίοτε προκαλεί καθυστερημένες αντιδράσεις. Ο μηχανισμός των κυτταρο-μεσολαβούμενων αντιδράσεων είναι λιγότερο καλά κατανοητός. Στις περιπτώσεις αυτές παρατηρείται διήθηση του γαστρεντερικού από φλεγμονώδη κύτταρα, κυρίως λεμφοκύτταρα Τ και ηωσινόφιλα. Θεωρείται ότι τα λεμφοκύτταρα Τ έχουν ρυθμιστικό ρόλο, ενώ τα ηωσινόφιλα, μέσω των κυτταροτοξικών και νευροτοξικών παραγόντων τους, αποτελούν τα εκτελεστικά κύτταρα.

Αιτιολογικοί παράγοντες

Οποιαδήποτε τροφή μπορεί θεωρητικά να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση. Στα βρέφη και τα νήπια τα πιο συχνά αλλεργιογόνα (90% του συνόλου) είναι το γάλα της αγελάδας, το αυγό, η σόγια, και τα δημητριακά, ενώ στα μεγαλύτερα παιδιά είναι τα οστρακοειδή, το ψάρι και οι ξηροί καρποί [298]. Τα

βρέφη είναι ευαίσθητα στην ανάπτυξη τροφικής αλλεργίας κυρίως επειδή το πεπτικό τους σύστημα είναι ανώριμο, με αποτέλεσμα την εισροή σημαντικών ποσοτήτων ουσιών σε βαθμό που οι τελευταίες μπορούν να συμπεριφερθούν σαν αλλεργιογόνα. Σιγά σιγά όμως τα αλλεργικά βρέφη σε μεγάλο ποσοστό (80% στο γάλα, 53% στο αυγό), κατορθώνουν έως το τρίτο έτος της ηλικίας τους να ξεπεράσουν την αλλεργική ευαισθησία με την προοδευτική ωρίμανση του οργανισμού τους. Ωστόσο, αλλεργιογόνα όπως το ψάρι και οι ξηροί καρποί έχουν τάση δια βίου παραμονής της ευαισθησίας και δυστυχώς με υψηλή συσχέτιση πρόκλησης σοβαρών αντιδράσεων μετά από την κατανάλωση τους.

Κλινική εικόνα

Μια ποικιλία εκδηλώσεων έχει αποδοθεί στην τροφική αλλεργία, το είδος των οποίων εξαρτάται από την ποσότητα του αλλεργιογόνου που εισάγεται στον οργανισμό, τον τύπο της αλλεργικής αντίδρασης και την ευαισθησία του οργάνου-στόχος [299]. Οι αλλεργικές αντιδράσεις στις τροφές ανάλογα με τον υποκείμενο μηχανισμό ταξινομούνται σε τρείς κατηγορίες: 1) IgE μεσολαβούμενη αντίδραση 2) μη-IgEμεσολαβούμενη, 3) αντιδράσεις μικτού τύπου.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της τροφικής αλλεργίας στα βρέφη και στα παιδιά σε σχέση με τον υποκείμενο μηχανισμό φαίνονται στον Πίνακα 1.4. Πιο αναλυτικά οι πιο συχνές εκδηλώσεις της τροφικής αλλεργίας είναι:

- Οξεία κνίδωση – αγγειοοίδημα: εκδηλώνεται εντός λίγων λεπτών από την κατανάλωση της υπεύθυνης τροφής, φαίνεται ότι είναι η πιο συχνή εκδήλωση τροφικής αλλεργίας και καταλαμβάνει σημαντικό ποσοστό μεταξύ των γενικότερων αιτίων οξείας κνίδωσης Το αγγειοοίδημα είτε από μόνο, είτε συνοδεύοντας τις δερματικές βλάβες, μπορεί να εμφανισθεί σαν οίδημα των βαθύτερων στοιβάδων του δέρματος ή των βλεννογόνων και σαν συνηθέστερη εντόπισή του να έχουμε τα μαλακά μόρια του προσώπου (π.χ. τα βλέφαρα, τα χείλη, τη στοματική κοιλότητα) με σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή, εάν συμβεί.
- Σύνδρομο στοματικής αλλεργίας (Oral allergy syndrome): είναι μία μορφή αλλεργίας εξ επαφής σε άτομα με συνυπάρχουσα αλλεργική ρινο-

επιπεφυκίτιδα. Τα συμπτώματα συνήθως ξεκινούν αμέσως μετά την κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών και αφορούν την στοματική κοιλότητα, με συμπτώματα κνησμού, ήπιου οιδήματος στα χείλη, στον ουρανίσκο και στον φάρυγγα, ενώ περιγράφονται σπανιότερα και περιπτώσεις συστηματικής αναφυλαξίας.

- Άτυπα συμπτώματα γαστρεντερικού συστήματος: εκδηλώνονται εντός λίγων λεπτών από την βρώση της τροφής με κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο από την συμμετοχή του ανώτερου πεπτικού και από το κατώτερο πεπτικό με διάρροια, που συνήθως ακολουθεί 1 έως 6 ώρες αργότερα.
- Συστηματική αντίδραση (shock): στο παιδικό πληθυσμό το 50% αφορά περιπτώσεις τροφικής αλλεργίας, συνήθως στο αυγό, στο γάλα ή τα παράγωγα του, στους ξηρούς καρπούς και στα θαλασσινά. Εκδηλώνεται με ταχεία εγκατάσταση και δραματική εξέλιξη στην περίπτωση της καταπληξίας.
- Αναγωγή, ναυτία, κολικοί, εμετοί και διάρροια βρεφικής ηλικίας που χαρακτηρίζονται από πρόσμιξη διάφορου βαθμού βλέννας και αίματος στα κόπρανα. Η κλινική εικόνα είναι υποξεία ή μακροπρόθεσμης εξέλιξης, που εκδηλώνεται ώρες ή και ημέρες από την βρώση της τροφής, με εντοπισμένα συμπτώματα στο πεπτικό σύστημα, ενώ η ανάπτυξη των παιδιών δεν επηρεάζεται, πλην της περιπτώσεως της εντεροκολίτιδας προκαλούμενης από πρωτεΐνη εκ διατροφής. Τα συμπτώματα σε αυτές τις παθήσεις δεν είναι χαρακτηριστικά, ώστε από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση να προκύψει κάποιο ασφαλές συμπέρασμα, με αποτέλεσμα παρακλινικές (εξετάσεις αίματος, κοπράνων) και επεμβατικές εξετάσεις (γαστροσκόπηση/ κολποσκόπηση) να αποτελούν αναγκαίες προϋποθέσεις για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.
- Εντεροκολίτιδα προκαλούμενη από πρωτεΐνη εκ διατροφής: είναι σύνδρομο τροφικής αλλεργίας που αφορά κυρίως νεογνά-βρέφη, με μεγαλύτερη επίπτωση σε ηλικία μεταξύ 7 ημερών έως 3 μηνών, συνήθως εξαιτίας της βρώσης αγελαδινού γάλακτος, όπου χαρακτηριστικά και περίπου 2 ώρες μετά την βρώση εκδηλώνεται με εμετούς, διάρροιες, δυσαπορρόφηση

ενίοτε και μέλαινες κενώσεις. Τα συμπτώματα μετά την αποφυγή της τροφής απαιτούν μεγάλο χρονικό διάστημα για να αποδράμουν, ενώ στο μέλλον και συνήθως σε ηλικία μετά το 3ο έτος τα περισσότερα παιδιά ανέχονται το γάλα της αγελάδας [300].

Διάγνωση

Η διαγνωστική προσέγγιση στην τροφική αλλεργία αρχίζει από το αλλεργιολογικό ιστορικό. Η χρονική συσχέτιση του πιθανού αιτίου με την έκλυση των συμπτωμάτων και η επαναληψιμότητα είναι τα δύο στοιχεία που βοηθούν τη διάγνωση. Οι IgE-μεσολαβούμενες αντιδράσεις ακολουθούν γρήγορα, από λίγα λεπτά μέχρι μία ώρα, μετά την κατανάλωση της τροφής. Οι κυτταρομεσολαβούμενες αντιδράσεις μπορεί να σχετίζονται με την εισαγωγή μιας νέας τροφής στα βρέφη, η δε χρονική τους συσχέτιση με την κατανάλωση της ένοχης τροφής είναι αδρή.

Η επιβεβαίωση της IgE-μεσολαβούμενης αντίδρασης γίνεται πάντα με την ανίχνευση αντισωμάτων IgE έναντι της ύποπτης τροφής είτε in vitro (Rast test) είτε in vivo (δερματικές δοκιμασίες νυγμού, skin-prick–test SPT). Αρνητική ειδική IgE αποκλείει άμεσου τύπου IgE μεσολαβούμενη αντίδραση, χωρίς όμως να μπορεί να αποκλείσει αλλεργική αντίδραση μεσολαβούμενη με κυτταρικό μηχανισμό· στις περιπτώσεις αυτές η κλινική εικόνα έχει μεγαλύτερη βαρύτητα. Στις περιπτώσεις κυτταρομεσολαβούμενης αντίδρασης από το γαστρεντερικό, μπορεί να γίνει και έλεγχος των κοπράνων για την παρουσία αίματος. Ακολουθεί δίαιτα αποφυγής για 3-4 εβδομάδες, με την οποία αναμένεται να υποχωρήσουν οποιαδήποτε συμπτώματα. Στη συνέχεια ακολουθεί επανεισαγωγή της ύποπτης τροφής με διαδικασία πρόκλησης [300-302].

Φυσική πορεία - Πρόγνωση

Η φυσική πορεία των τροφικών αλλεργιών διαφέρει σημαντικά, αναλόγως της ηλικίας και του αλλεργιογόνου. Η συχνότερη τροφική αλλεργία της νηπιακής ηλικίας, η αλλεργία στο γάλα της αγελάδας, υποχωρεί χωρίς παρέμβαση στο μέγιστο ποσοστό των περιπτώσεων μέχρι το 3^0-5^0 έτος. Ο έλεγχος της ανοχής γίνεται

με δοκιμασία πρόκλησης. Αντίστοιχα, καλή είναι η πρόγνωση της αλλεργίας στο αυγό και τα δημητριακά, που είναι επίσης συχνές στη βρεφική και την πρώτη παιδική ηλικία.

Παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας και ενήλικοι τείνουν να διατηρούν για μεγάλο χρονικό διάστημα την τροφική αλλεργία, συχνά ακόμη και διά βίου. Στις περιπτώσεις αυτές τα συχνότερα αλλεργιογόνα είναι οι ξηροί καρποί, τα ψάρια και τα θαλασσινά, τα οποία άλλωστε ενοχοποιούνται και για πιο έντονες αντιδράσεις [83, 303].

Πίνακας 1.4: Κλινικές εκδηλώσεις της τροφικής αλλεργίας στα βρέφη και στα παιδιά σε σχέση με τον υποκείμενο μηχανισμό

	IgE μεσολαβούμενη αντίδραση	**Μη-IgE μεσολαβούμενη**	**Μικτού τύπου**
Δέρμα	Ερύθημα Κνίδωση Αγγειοοίδημα Ατοπική δερματίτιδα	Ατοπική δερματίτιδα	Ατοπική δερματίτιδα
Γαστρεντερικό	Έμετοι Διάρροια Πόνος Σύνδρομο στοματικής αλλεργίας	Εντεροκολίτιδα Πρωκτοκολίτιδα Εντεροπάθεια από πρωτεΐνη τροφής	Αλλεργική ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα Αλλεργική ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα
Αναπνευστικό	Ρινίτιδα Άσθμα	Πνευμονική αιμοσιδήρωση από τροφή (σύνδρομο Heiner)	
Γενικευμένη	Αναφυλαξία		

1.9.6. Φαρμακευτική αλλεργία

Ορισμός

Οι φαρμακευτικές αλλεργίες αποτελούν μία κατηγορία ανεπιθύμητων ενεργειών της φαρμακευτικής δρώσας ουσίας ή των εκδόχων του σκευάσματος. Σύμφωνα με τις σύγχρονες παραδοχές λοιπόν, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τις προβλεπόμενες και τις μη προβλεπόμενες:

α) οι προβλεπόμενες, ή τύπου Α, στις οποίες έχουμε μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της ουσίας, απόρροια συνήθως υπερδοσολογίας του φαρμάκου σε, κατά τα λοιπά, φυσιολογικά άτομα.

β) οι απρόβλεπτες ή μη αναμενόμενες ή τύπου Β είναι οι απρόσμενες αντιδράσεις που είναι διαφορετικές από τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου.

Το μεγαλύτερο μέρος (80%) του συνόλου των ανεπιθύμητων ενεργειών, είναι αναμενόμενου τύπου Α. Στις τύπου Β αντιδράσεις εντάσσονται και οι φαρμακευτικές αλλεργίες, δηλαδή εκείνες οι απρόβλεπτες ανοσολογικού τύπου αντιδράσεις, που προκαλούν ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες με διάφορους μηχανισμούς. Οι φαρμακευτικές αλλεργίες αποτελούν το 5-10% των αντιδράσεων τύπου Β [304-306].

Οι τύπου Β αντιδράσεις διακρίνονται σε:

1) ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις, δηλαδή αντιδράσεις που μιμούνται τις αλλεργικές, πυροδοτούμενες με διαφορετικό μηχανισμό.

2) δυσανεξία σε ένα φάρμακο, όπου πρόκειται για μια ανεπιθύμητη ενέργεια ενός φαρμάκου, που προκαλείται ακόμα και σε μικρές ή υποθεραπευτικές δόσεις.

3) ιδιοσυγκρασία, όπου αναφέρεται κάθε παθολογική εκδήλωση από τη λήψη του φαρμάκου, που είναι άσχετη με τη φαρμακολογική του ενέργεια και συνήθως αγνώστου φύσεως, όπως ο βρογχόσπασμος και η καταρροή μετά τη λήψη ασπιρίνης σε ορισμένα άτομα.

4) φαρμακευτική αλλεργία μέσω ανοσολογικού μηχανισμού [304, 306].

Η φαρμακευτική αλλεργία αναλόγως του μηχανισμού, δια του οποίου συντελείται η βλάβη και εκδηλώνεται κλινικά η αντίδραση, διακρίνεται σε 4 μορφές ή τύπους αντιδράσεων.

Ο τύπος Ι ή αναφυλακτική αντίδραση δια των IgE αντισωμάτων και των εκλυόμενων μεσολαβητικών ουσιών (ισταμίνης, λευκοτριενίων, προσταγλανδινών, κυτοκινών κ.ά.) εκ των σιτευτικών κυττάρων και των βασεοφίλων (παράδειγμα η κλασική αναφυλαξία εκ πενικιλίνης). Αυτού του τύπου η αντίδραση εκδηλώνεται μέσα σε λίγα λεπτά ή λίγες ώρες από την επαφή με το φάρμακο.

Ο τύπος ΙΙ ή κυτταροτοξική αντίδραση, όταν αντισώματα IgG ή IgM εναντίον μορίων φαρμάκων επικάθονται στα κυττάρα με αποτέλεσμα την καταστροφή τους (αιμολυτική αντίδραση εκ πενικιλίνης) δια της ενεργοποιήσεως του συμπληρώματος.

Ο τύπος ΙΙΙ ή αντίδραση άνοσων συμπλεγμάτων, όταν το φάρμακο ως αντιγόνο, το αντίσωμα (IgG, IgM) και το ενεργοποιημένο συμπλήρωμα εναποτίθενται στα αγγεία διαφόρων οργάνων και προκαλούν φλεγμονή (νεφρίτιδα, αγγειίτιδα, ορονοσία, αρθραλγία). Αυτού του τύπου η αντίδραση εκδηλώνεται μέσα σε 1-3 εβδομάδες από την επαφή με το φάρμακο.

Ο τύπος ΙV ή κυτταρική αντίδραση, όπου ειδικά ευαισθητοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα στα μόρια των φαρμάκων προκαλούν φλεγμονή και ποικιλία κλινικών παθολογικών εκδηλώσεων. Αυτού του τύπου η αντίδραση εκδηλώνεται μέσα σε 2-7 ημέρες από την επαφή με το φάρμακο [307].

Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης και εκδήλωσης αλλεργίας σε φάρμακα

Στους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης αλλεργίας σε φάρμακο πρωταρχικό ρόλο παίζει η φύση του φαρμάκου, δηλαδή η χημική του σύσταση καθώς επίσης η δόση και η οδός χορήγησής του. Οι μακρομοριακές ενώσεις κυρίως πρωτεϊνικές εισαγόμενες παρεντερικά στον οργανισμό σε μεγάλες δόσεις είναι πιο πιθανόν να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Σημαντικότατος παράγοντας κινδύνου στα φάρμακα είναι η γενετική προδιάθεση του ατόμου, που παίρνει το φάρμακο που εκφράζεται και ως οικογενής αλλεργική διάθεση. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, το φύλο (στα παιδιά είναι λιγότερο συχνή καθώς και στους άνδρες), και η παρουσία λοίμωξης με τον ιό Epstein-Barr [305, 308, 309].

Διάγνωση

Το ιστορικό και η κλινική εξέταση αποτελούν τα πιο ουσιαστικά μέσα για τη διάγνωση της φαρμακευτικής αλλεργίας [309]. Με τις δερματικές δοκιμασίες αναζητείται η ύπαρξη ειδικών IgE αντισωμάτων εναντίον του συγκεκριμένου φαρμάκου στο δέρμα (π.χ. δερματική δοκιμασία για την πενικιλίνη), ενώ οι ορολογικές εξετάσεις (Rast test) είναι διαθέσιμες για μικρό αριθμό φαρμάκων και είναι λιγότερο διαγνωστικές από τις δερματικές δοκιμασίες [304].

1.9.7 Αναφυλαξία

Ορισμός

Ως αναφυλαξία ορίζεται η γενικευμένη, πολυσυστηματική, άμεση, επικίνδυνη για τη ζωή, αντίδραση υπερευαισθησίας που μεσολαβείται από IgE. Οφείλεται σε μαζική απελευθέρωση αγγειοδραστικών μεσολαβητών από τα ιστικά σιτευτικά κύτταρα και τα περιφερικά βασεόφιλα. Αντιδράσεις που μιμούνται την κλινική εικόνα της αναφυλαξίας αλλά δε μεσολαβούνται από IgE, χαρακτηρίζονται ως αναφυλακτοειδείς. Κλινικά, η αναφυλαξία, εκτός από άμεση, μπορεί να παρουσιαστεί και ως επιβραδυνόμενη ή διφασική αντίδραση [310-312].

Κλινικές εκδηλώσεις

Η αναφυλαξία παρουσιάζεται συνήθως με ταχεία έναρξη κνησμού, ανησυχία και συχνότερα με γενικευμένο κνιδωτικό εξάνθημα. Σε αρκετές περιπτώσεις η αναφυλαξία εκδηλώνεται με κνησμό σε παλάμες και πέλματα και αίσθημα επικείμενου θανάτου. Στη συνέχεια μπορεί να ακολουθήσουν αγγειοοίδημα, συμπτώματα από το ανώτερο ή και το κατώτερο αναπνευστικό (πταρμοί, βράγχος φωνής, εισπνευστικός, εκπνευστικός συριγμός), από το γαστρεντερικό (έμετοι, διάρροια, κοιλιακό άλγος) και από το κυκλοφορικό (υπόταση, με επακόλουθη λιποθυμία έως καταπληξία). Η συμμετοχή του καρδιαγγειακού είναι υπεύθυνη για το 1/3 των θανάτων από αναφυλαξία. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανίζονται με ποικίλους συνδυασμούς από τα παραπάνω συστήματα [313].

Αιτιολογικοί παράγοντες

Πολλά αλλεργιογόνα μπορούν να προκαλέσουν αναφυλαξία και ανήκουν συνήθως, σε μια από τις παρακάτω κατηγορίες: Τροφές (γάλα, αυγό, ξηροί καρποί, ψάρια και θαλασσινά), φάρμακα (πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες), νυγμοί εντόμων (μέλισσα ή σφήκα), εμβόλια. Αναφυλακτικές αντιδράσεις μπορεί να προκληθούν και μετά άσκηση είτε μετά από συνδυασμό άσκησης και κατανάλωσης συγκεκριμένης τροφής.

Διάγνωση

Η διάγνωση στηρίζεται στο ιστορικό και τις κλινικές εκδηλώσεις. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να εμφανίζονται μεμονωμένα ή και σε συνδυασμό από τα διάφορα συστήματα. Τα κλινικά κριτήρια που απαιτούνται για τη διάγνωση της αναφυλαξίας δίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 1.5 [310]. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τον εντοπισμό ειδικών αντισωμάτων αντισωμάτων IgE είτε in vitro με τις δοκιμασίες Rast, είτε in vivo με δερματικές δοκιμασίες νυγμού [314, 315].

Πίνακας 1.5: Κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση της αναφυλαξίας

Αναφυλαξία είναι πολύ πιθανή, όταν ισχύει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα 3 κριτήρια

1. Οξεία έναρξη (λεπτά έως λίγες ώρες) με συμμετοχή δέρματος, βλεννογόνων ή και των δύο (πχ πομφοί, flushing, αγγειοοίδημα χειλέων, γλώσσας)

   <u>και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω</u>

   Α. Αναπνευστική δυσπραγία (πχ δύσπνοια, συριγμός)

   Β. Πτώση αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) ή συμπτώματα υποτονίας, συγκοπής, ακράτειας

2. Δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω όταν συμβαίνουν ταχέως μετά από έκθεση σε πιθανό αλλεργιογόνο για τον συγκεκριμένο ασθενή.

   Α. Συμμετοχή δέρματος-βλεννογόνων

   Β. Αναπνευστική δυσπραγία

   Γ. Πτώση ΑΠ ή σχετιζόμενα συμπτώματα

   Δ. Επίμονα συμπτώματα από το γαστρεντερικό (κωλικοειδές κοιλιακό άλγος, έμετος)

3. Πτώση ΑΠ μετά από έκθεση σε γνωστό αλλεργιογόνο για το συγκεκριμένο ασθενή

   Α. Βρέφη και παιδιά: Χαμηλή συστολική ΑΠ (ανάλογα με την ηλικία) ή πτώση >30% της συστολικής ΑΠ.

   Β. Ενήλικες συστολική ΑΠ < 90mmHg ή πτώση >30% της συστολικής ΑΠ.

1.9.8 Αλλεργία στο νυγμό των υμενοπτέρων

Τα έντομα που με τα τσιμπήματά τους προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις στον άνθρωπο είναι τα υμενόπτερα. Τα υμενόπτερα είναι η πολυπληθέστερη και η πιο οργανωμένη κατηγορία εντόνων και περιλαμβάνουν σημαντικές οικογένειες, όπως τα μελισσοειδή (Apoidea) και τα σφηκοειδή (Vespoidea).

Το δηλητήριο των υμενοπτέρων περιέχει διάφορες χημικές ουσίες, όπως αγγειοδραστικές αμίνες, πρωτεΙνες, πολυπεπτίδια και ένζυμα, ορισμένες από τις οποίες έχουν την ιδιότητα να προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις.

Κλινικές εκδηλώσεις

Τα τσιμπήματα των εντόμων προκαλούν τοπικές και ενίοτε γενικευμένες αντιδράσεις. Οι τοπικές αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από ερυθρότητα, οίδημα, πόνο ή κνησμό στο σημείο του τσιμπήματος. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να είναι μικρές, οπότε η πορεία τους είναι καλή, ή να είναι μεγάλες (διάμετρος μεγαλύτερη από 10cm), οπότε εξελίσσονται σταδιακά και διαρκούν αρκετές ημέρες. Στην περίπτωση αυτή, το δέρμα είναι φλεγμονώδες, σκληρό, οιδηματώδες και επώδυνο. Οι μεγάλες τοπικές αντιδράσεις είναι συχνότερες στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Οι γενικευμένες ή συστηματικές αντιδράσεις είναι τις περισσότερες φορές αλλεργικές και εκδηλώνονται κλινικά με ποικιλία σημείων και συμπτωμάτων από ένα ή περισσότερα συστήματα, όπως το δέρμα, το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό, κ.α. Το είδος, η ένταση και η εντόπιση των κλινικών εκδηλώσεων καθορίζουν και την τελική βαρύτητα της αλλεργικής αντίδρασης, που μπορεί να είναι ήπια, μέτρια, σοβαρή και πολύ σοβαρή. Οι γενικευμένες δερματικές εκδηλώσεις, όπως κνησμός, ερυθρότητα και αγγειοοίδημα είναι οι συχνότερες και ορισμένες φορές οι μοναδικές εκδηλώσεις μιας αλλεργικής αντίδρασης.

Οι εκδηλώσεις από το αναπνευστικό όπως η δυσφωνία, ο βήχας και η αναπνευστική δυσχέρεια είναι σχετικά συχνές στα παιδιά και αποτελούν ενδείξεις συστηματικής επέκτασης της αντίδρασης και αυξημένου κινδύνου κλινικής επιδείνωσης. Αντίθετα, οι εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό, όπως η ζάλη και η υπόταση είναι σπάνιες στα παιδιά, σε αντίθεση με τους ενήλικες, όπου συμβαίνουν

στο 60% των περιπτώσεων. Πράγματι, οι περισσότεροι θάνατοι από τσίμπημα εντόμου έχουν προκληθεί από πτώση της αρτηριακής πίεσης και ταχέως εξελισσόμενη κυκλοφορική κατάρρευση και αφορούν κυρίως σε ενήλικες. Ευτυχώς οι θανατηφόρες αντιδράσεις στα παιδιά είναι σπάνιες, όταν όμως συμβαίνουν έχουν συμμετοχή κυρίως του ανώτερου αναπνευστικού [316].

Διάγνωση

Το κλινικό ιστορικό, η φυσική εξέταση, ο εργαστηριακός και κλινικο-εργαστηριακός έλεγχος και ορισμένες φορές η δοκιμασία πρόκλησης στο εργαστήριο με νυγμό του ύποπτου εντόμου, αποτελούν τα εργαλεία για τη διάγνωση της αλλεργίας στα δηλητήρια των υμενοπτέρων.

Το λεπτομερές ιστορικό μπορεί να βοηθήσει στη διευκρίνιση θεμάτων όπως, η φύση της αντίδρασης και το είδος του εντόμου που την έχει προκαλέσει. Σε περίπτωση γενικευμένης αντίδρασης ο προσδιορισμός της τρυπτάσης ορού έχει διπλή σημασία, αφενός στον χαρακτηρισμό της βαρύτητας της αντίδρασης και αφετέρου στην εκτίμηση του κινδύνου σε μελλοντικό τσίμπημα. Η τρυπτάση είναι μια ειδική για τα μαστοκύτταρα πρωτεάση και η συγκέντρωση της στον ορό αντανακλά ευθέως το φορτίο και τη λειτουργία των μαστοκυττάρων. Τα υψηλά επίπεδα βασικών τιμών τρυπτάσης ορού, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση σοβαρής πολυ-συστηματικής αντίδρασης.

Οι δερματικές δοκιμασίες (επιδερμικές και ενδοδερμικές) στα εκχυλίσματα των δηλητηρίων αποτελούν τις εξετάσεις εκλογής για την εξακρίβωση του είδους και του βαθμού ευαισθητοποίησης στα αλλεργιογόνα των υμενοπτέρων και ενδείκνυνται σε περιπτώσεις γενικευμένων αντιδράσεων. Εξ αυτών, οι ενδοδερμικές δοκιμασίες έχουν μεγαλύτερη χρησιμότητα και αξία. Οι ορολογικές εξετάσεις (RAST) θεωρούνται σήμερα απαραιτήτως συμπληρωματικές των δερματικών δοκιμασιών και θα πρέπει να γίνονται παράλληλα με αυτές.

Ο βαθμός ευαισθητοποίησης όπως αυτός εκφράζεται με τις δερματικές και ορολογικές δοκιμασίες δεν συνδέεται απαραίτητα με τη σοβαρότητα της κλινικής αντίδρασης, γι’ αυτό σε κάθε περίπτωση οι εξετάσεις θα πρέπει να συμπληρώνουν το ιστορικό και τη φυσική εξέταση και όχι να τα αντικαθιστούν [317-320].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΑΙΔΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

2.1 Ορισμός

Η λευχαιμία είναι κακοήθης νόσος του αιμοποιητικού συστήματος, αγνώστου αιτιολογίας, με βλάβη του γονιδιώματος του κυττάρου και διαταραχή στον πολλαπλασιασμό και στη διαφοροποίησή του. Αποτέλεσμα αυτού είναι η δημιουργία μονοκλωνικού πληθυσμού και η έκπτωση της λειτουργίας του μυελού των οστών, με μοιραία έκβαση, χωρίς θεραπεία. Οι λευχαιμίες υποδιαιρούνται, ανάλογα με την κυτταρική σειρά που πάσχει, σε λεμφογενείς και μυελογενείς.

Οι λευχαιμίες διακρίνονται ακόμα σε οξείες και χρόνιες. Η διάκριση αυτή στηρίζεται κυρίως σε μορφολογικά κριτήρια. Έτσι, στη χρόνια λευχαιμία υπερισχύει ο τύπος του ώριμου κυττάρου, ανάλογα προς τα φυσιολογικά αιμοποιητικά κύτταρα, ενώ στην οξεία το άωρο κύτταρο. Η χρόνια λευχαιμία είναι καθεαυτή νόσος των ενηλίκων ενώ η οξεία είναι κυρίως νόσος της παιδικής ηλικίας.

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) είναι ετερογενής πάθηση η οποία αντιπροσωπεύει την εξαλλαγή και κλωνική αύξηση των κυττάρων της λεμφικής σειράς, που έχουν παραμείνει σε συγκεκριμένο στάδιο της διαφοροποίησής τους και είναι ανίκανα για εξέλιξη σε περισσότερο ώριμες μορφές. Ανάλογα με το άωρο κύτταρο που έχει εξαλλαγεί διακρίνονται σε οξεία λεμφοβλαστική (ΟΛΛ) ή λεμφική ή λεμφογενή και σε οξεία μυελοβλαστική (ΟΜΛ) ή μυελογενή ή και οξεία μη λεμφοβλαστικη λευχαιμία.

Η ΟΛΛ είναι ο συχνότερος τύπος λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας και αποτελεί το 80% των λευχαιμιών. Αποτελεί επίσης τη συχνότερη μορφή καρκίνου της παιδικής ηλικίας αντιπροσωπεύοντας το 35% όλων των κακοηθειών. Απαντά σε όλες τις φυλές και είναι ελαφρώς συχνότερη στα αγόρια από ότι στα κορίτσια. Παρουσιάζεται συνήθως στην ηλικία μεταξύ 3-5 ετών. Πιο σπάνια είναι η οξεία μυελογενής (15%-20%) και οι άλλες μορφές οξείας μη λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας. Από τις χρόνιες λευχαιμίες η συνηθέστερη που απαντά στα παιδιά, είναι η χρόνια ενδοκυτταρική λευχαιμία σε ποσοστό 2-5% των λευχαιμιών, ενώ η χρόνια λεμφοκυτταρική είναι σπάνια. Τέλος εξαιρετικά σπάνια είναι η συγγενής λευχαιμία, που εκδηλώνεται τον πρώτο μήνα της ζωής.

Έτσι τα 4 κύρια είδη λευχαιμίας σύμφωνα με την κατάταξη της ICD-O3 είναι [321]:

- Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ)-Acute Lyphoblastic Leukemia (ALL)
- Χρόνια Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΧΛΛ)-Chronic Lyphoblastic Leukemia (CLL)
- Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ)-Acute Myelogenous Leukemia (AML)
- Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ)-Chronic Myelogenous Leukemia (CML)

2.2 Ταξινόμηση

Η παιδική λευχαιμία ταξινομείται σύμφωνα με μορφολογικά, κυτταροχημικά, ανοσοφαινοτυπικά και κυτταρογενετικά κριτήρια. Η ακριβής ταξινόμηση της νόσου είναι απαραίτητη για τον καθορισμό της διάγνωσης, της πρόγνωσης της παρακολούθησης, της πορείας και της θεραπείας της νόσου [322, 323].

2.2.1 Μορφολογική ταξινόμηση

Η ισχύουσα σήμερα ταξινόμηση FAB (French–American-British classification) [324] βασίζεται σε μορφολογικά χαρακτηριστικά του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος: των λευχαιμικών βλαστών. Σύμφωνα με αυτήν η ΟΛΛ υποδιαιρείται σε 3 και η ΟΜΛ σε 8 τύπους [325-327] (Πίνακας 2.1).

Στα παιδιά εκείνη που απαντάται συχνότερα περίπου 80% είναι η L1, ενώ τα ποσοστά των υποομάδων L2 και L3 κυμαίνονται στο 18% και 2% αντίστοιχα. Το σύστημα ταξινόμησης FAB έχει μόνο προγνωστική αξία. Οι ασθενείς με μορφολογία L1 έχουν καλύτερη πρόγνωση, με L2 χειρότερη, ενώ αυτοί με L3 την πιο δυσμενή πρόγνωση [328, 329].

Πίνακας 2.1: Ταξινόμηση της οξείας λευχαιμίας κατά FAB

ΟΛΛ	**ΟΜΛ**
L1: λεμφοβλαστικά κύτταρα μικρά, λίγο κυτταρόπλασμα, ομαλοί πυρήνες αρνητική μυελοϋπεροξειδάση (MPO) και τελική τρανσφεράση συνήθως θετική (TdT)	**Mo** ΟΜΛ με ελάχιστη διαφοροποίηση
L2: λεμφοβλαστικά κύτταρα μεγάλα, μέτριο κυτταρόπλασμα, ανώμαλοι πυρήνες αρνητική MPO και συνήθως θετική TdT	**M1** ΟΜΛ με ελάχιστη ωρίμανση
L3 (Burkitt-type): λεμφοβλάστες μεγάλοι, βασεόφιλο κυτταρόπλασμα, άφθονα κενοτόπια, ομαλοί ομοιόμορφοι πυρήνες, εμφανή πυρήνια PO και TdT αρνητικές· πιθανός συσχετισμός με κυτταρο-γεννετικές ανωμαλίες, όπως οι μεταθέσεις t(2;8), t(8;14), t(8;22)	**M2** ΟΜΛ με μερική ωρίμανση
	M3 Οξεία προμυελοκυτταρική **M4** Οξεία μυελομονοκυτταρική **M5** Οξεία μονοβλαστική **M6** Οξεία μονοκυτταρική **M7** Οξεία ερυθρολευχαιμία **M7** Οξεία μεγακαρυοβλαστική

2.2.2 Κυτταροχημική ταξινόμηση

Η κυτταροχημεία συμβάλει ουσιαστικά στη διάκριση ανάμεσα στην ΟΛΛ και στην ΟΜΛ, κυρίως μεταξύ των τύπων Μ1 και Μ3, όπου η διάκριση των μυελοβλαστών από τις λεμφοβλάστες δεν είναι εύκολη. Στην ΟΛΛ, οι χρώσεις της μυελικής σειράς, είναι αρνητικές ενώ στην ΟΜΛ οι χρώσεις είναι θετικές.

Οι χρώσεις που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι οι εξής [330]:

- Μυελοπεροξειδάση (MPO): Είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται στα αζουρόφιλα κοκκία των κυττάρων της κοκκιώδους και μονοκυτταρικής σειράς, ενώ δεν ανιχνεύεται στα λεμφοειδή κύτταρα. Είναι ειδική χρώση για τη μυελοβλαστική λευχαιμία και είναι απαραίτητη για τη διάκριση της από τη λεμφοβλαστική.

- Μη ειδική εστεράση (NSE): Είναι ένζυμο που ανευρίσκεται στα μονοκύτταρα και στις πρόδρομες μορφές τους.

- Χρώση υπερϊωδικού οξέος (Periodic acid- Schiff (PAS): Η χρώση PAS εξαρτάται από απελευθέρωση καρβοξυλικών ομάδων, που οξειδώνονται σε αλδεΰδες. Θετική αντίδραση σημαίνει παρουσία γλυκαγόνου και απαντά στα άωρα κακοήθη κύτταρα της ερυθράς σειράς. Οι μυελοβλάστες και μονοβλάστες είναι ασθενώς θετικοί ή αρνητικοί, ενώ στην ΟΛΛ είναι συνήθως θετική στη χρώση PAS.

- Μαύρο του Σουδάν (Sudan Black-SBB): Η χρώση αυτή αναδεικνύει τη λιπιδική μεμβράνη των πρωτογενών κοκκίων και των υπεροξειδιοσωμάτων σε πρόδρομα και είναι ειδική στη διάκριση της μυελικής από την λεμφική σειρά. Στην ΟΛΛ, η χρώση Sudan Black είναι συνήθως αρνητική.

- Χλωροξεική εστεράση (Naphthol AS-D): Η χλωροξεική εστεράση χρωματίζει τα κυτταρικά στοιχεία της κοκκιώδους σειράς καθώς και τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών, που προέρχονται από αυτήν (μαστοκύτταρα, μακροφάγα). Συναντάται τόσο στην ΟΛΛ όσο και στην ΟΜΛ. Η χρώση αυτή δεν είναι τόσο ειδική όσο η MPO.

- Τελική δεοξυνουκλεοτιδική τρανσφεράση (Terminal deoxymucleotidyl tranferase-Tdt): Η Tdt είναι ένα ένζυμο του πυρήνα και θεωρείται πολύτιμος δείκτης για τα άωρα κύτταρα του λεμφικού ιστού.

Η παρουσία των πρωτοπαθών κοκκίων στους μυελοβλάστες ανιχνεύεται με την παρουσία μυελοπεροξειδάσης και με τη θετικότητα στο μαύρο του Σουδάν.

2.2.3 Ανοσοφαινοτυπική ταξινόμηση

Με την ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας τα τελευταία χρόνια, χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση της ΟΛΛ πέρα από τους μορφολογικούς χαρακτήρες και λειτουργικοί παράγοντες. Ο ανοσοφαινότυπος είναι σημαντικός για την μελέτη της ΟΛΛ και είναι συμπληρωματικός της μορφολογίας και της κυτταροχημείας. Οι ανοσοφαινοτυπικές μελέτες γίνονται με διάφορες μεθόδους, όπως την κυτταρομετρία ροής και τη χρώση ανοσοϋπεροξειδάσης/αλκαλικής φωσφατάσης σε επιχρίσματα (μυελού των οστών ή / και περιφερικού αίματος) ή βιοψίες. Η χρήση των ανοσολογικών δεικτών στην ταξινόμηση των λευχαιμιών παρέχει σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με τη διάγνωση, την επιλογή της θεραπείας και τον καθορισμό της πρόγνωσης [331].

Σχεδόν αμέσως μετά τη δημοσίευση των French-American-British (FAB) κριτηρίων διάγνωσης των ΟΜΛ και των ΟΛΛ, κατέστη σαφές ότι η κυτταρομορφολογία και η κυτταροχημεία δεν επαρκούν για να καλύψουν όλες τις περιπτώσεις οξειών λευχαιμιών (ΟΛ). Έτσι, το 1995 προτάθηκε από την EuropeanGroup for the Immunological classification of Leukaemias (EGIL) ένα μοντέλο ανοσοφαινοτυπικής ταξινόμησης των ΟΛΛ (Πίνακας 2.2) [332].

Η ταξινόμηση σύμφωνα με τον ανοσοφαινότυπο κατατάσσει τις ΟΛΛ στους υπότυπους Τ, Β και μη-Τ/μη-Β, οι οποίες υποδιαιρούνται περαιτέρω σε άλλες υποκατηγορίες. Ο τύπος μη-Τ/μη-Β έχει χαρακτηρισθεί ως μη ταυτοποιήσιμη μορφή (null). Η μορφή αυτή μπορεί να ταξινομηθεί σε προ-Βκύτταρο ή προ-Τ κύτταρο σε κοινή ΟΛΛ και αδιαφοροποίητη. Το 80-85% των παιδιών με ΟΛΛ έχουν ανοσοφαινότυπο Β-κυτταρικής σειράς, το 13-15% Τ-κυτταρικής σειράς και το 1-3% μη-Τ/μη-Β. Η κοινή ΟΛΛ με την ανακάλυψη ενός νέου αντιγόνου, του επονομαζόμενου «κοινού αντιγόνου ΟΛΛ» (common ALL antigen, CALLA),

χαρακτηρίστηκε ως CALLA θετική, ενώ η μη ταυτοποιήσημη μορφή (null) ως CALLA αρνητική [333].

Η χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων, που παράγονται με τη μέθοδο του υβριδισμού, έχει ευρεία εφαρμογή στη ανίχνευση των διαφόρων πρωτεϊνικών μορίων, που εκφράζονται στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων. Μονοκλωνικά αντισώματα με παρόμοια ειδικά χαρακτηριστικά κατατάσσονται σε μια ομάδα διαφοροποίησης (Cluster of Differentiation, CD). Με τη συμβολή της κυτταρομετρίας ροής (Flow Cytometry, FC), καθίσταται δυνατός ο προσδιορισμός του ανοσοφαινότυπου και ο καθορισμός της κυτταρικής σειράς (Β ή Τ), καθώς και του σταδίου διαφοροποίησης της βλάστης. Από τη δεκαετία του 80 μέχρι σήμερα η ανακάλυψη μίας πλειάδας αντιγόνων στην επιφάνεια και το κυτταρόπλασμα των φυσιολογικών Τ και Β λεμφοκυττάρων κατά τα διαδοχικά στάδια ωρίμανσης στο μυελό και το θύμο, οδήγησε σε μία αναθεώρηση των ταξινομήσεων της ΟΛΛ. Σταδιακά η κατηγορία "null" συρρικνώθηκε, κατατάσσεται στις πρώιμες προ-Β ΟΛΛ και αποτελεί το 5-10% του συνόλου των ΟΛΛ [334-336].

Κατ' αναλογία, οι Τ-ΟΛΛ, που αποτελούν το 10-15% των παιδικών ΟΛΛ ταξινομούνται με βάση το πρότυπο ωρίμανσης των θυμοκυττάρων [337, 338]. Περίπου 10% έχουν ένα συγκεκριμένο φαινότυπο (CD8-, CD5dim), οι οποίοι έχουν παρουσιάσει ποσοστά 57-75% υποτροπής και χαμηλή επιβίωση [339, 340].

Στις ΟΛΛ που εκφράζουν λεμφικούς και μυελικούς δείκτες η ετερογένεια που υπάρχει είναι μεγάλη και μπορεί να θεωρηθεί μεικτής προέλευσης (διφαινοτυπική ή υβριδική λευχαιμία). Η μορφή αυτή προέρχεται από την εξέλιξη του λευχαιμικού κλώνου λόγω γενετικών μεταβολών του λευχαιμικού κυττάρου στην έκφραση ειδικών φαινοτυπικών χαρακτηριστικών, προς φαινοτυπικά λευχαιμικές σειρές. Αποτελεί ένα μικρό ποσοστό των λευχαιμιών της παιδικής ηλικίας (5%) και έχει συνήθως δυσμενή πρόγνωση [341, 342].

Ο ανοσοφαινότυπος κατά τη διάγνωση έχει σημαντική προγνωστική σημασία. Η Τ-ΟΛΛ με βάση τα αποτελέσματα των περισσότερων ομάδων, σχετιζόταν με κακή πρόγνωση αν και πλέον με την εφαρμογή εντατικής χημειοθεραπείας, εφόσον δεν υπάρχουν άλλοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες, η πρόγνωσή της είναι συγκρίσιμη με αυτή της προ-Β-ΟΛΛ [343].

Αντίθετα, όταν η Τ-ΟΛΛ συνδυάζεται με δυσμενείς προγνωστικούς δείκτες, η πρόγνωσή της είναι φτωχή παρά την εντατική χημειοθεραπεία. Σημαντική βελτίωση παρατηρείται τα τελευταία χρόνια στην πρόγνωση της ώριμης προ-Β ΟΛΛ (L3) με μονοκλωνικές κ και λ αλύσους, που στο παρελθόν είχε συνδεθεί με ιδιαιτέρως φτωχή πρόγνωση.

Πίνακας 2.2: Ανοσοφαινοτυπική ταξινόμηση Τ- και Β- οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) από πρόδρομα κύτταρα (EGIL)

Β-ΟΛΛ (CD19+ και/ή cCD79a+ και/ή cCD22+)		
BI	Πρωϊμη προ-Β (pro-B)	cCD79a+, CD19+, CD10-, cμ-
BII	Κοινή (common)	cCD79a+, CD19+, CD10+, cμ-
BIII	προ-Β (pre-B)	cCD79a+, CD19+, CD10+/-, cμ+, sκ/λ(-)
BIV	Ώριμη Β-βλάστη (βλαστικό κέντρο –Burkitt)	cCD79a+, CD19+, CD10+, Tdt-, sκ/λ κλωνική
Τ-ΟΛΛ (Κυτταροπλασματικό/επιφανιακό CD3+)		
TIa	Προθυμική (pro-T)	cCD3+, CD7++, CD5-, CD2-, sCD3-
TIb	Προθυμική (pro-T)	cCD3+, CD7++, CD5+, CD2-, CD1a-, sCD3-
TII	Υποφλοιός (pre-T)	cCD3+, CD7++, CD5+, CD2+, CD1a-, sCD3-
TIII	Φλοιός θύμου (cortical T)	cCD3+, CD7++, CD5+, CD2+, CD1a+, sCD3-/+
TIV	Μυελός θύμου (mature T)	cCD3+, CD7++, CD5-, CD2-, CD1a-, sCD3-/+

*s: επιφανειακή, c: κυτταροπλασματική, cμ: κυτταροπλασματική ανοσοσφαιρίνη με λ ή κ αλυσίδες

2.2.4 Κυτταρογενετική ταξινόμηση

Η κυτταρογενετική ταξινόμηση βασίζεται στον αριθμό των χρωμοσωμάτων και στην παρουσία κυτταρογενετικών ανωμαλιών. Η συχνότητα χρωμοσωμικών αλλοιώσεων στην ΟΛΛ ποικίλλει και κυμαίνεται από 50%-90%. Ο καρυότυπος των λευχαιμικών κυττάρων δεν παρουσιάζει μόνο διαγνωστική και προγνωστική αξία, αλλά καταδεικνύει τις θέσεις των μοριακών αλλοιώσεων που μπλέκονται στην λευχαιμογένεση. Οι δομικές μεταλλάξεις είναι ένας από τους μηχανισμούς που μπορούν να επάγουν την ενεργοποίηση των ογκογονιδίων. Οι χρωμοσωμικές μεταθέσεις είναι ένας συνήθης μηχανισμός για την ενεργοποίηση πρωτοογκογονιδίων σε πολλές κακοήθειες [344]. Η ταξινόμηση της ΟΛΛ με βάση τον καρυότυπο είναι:

1) Υπερδιπλοειδία με περισσότερα από 50 χρωμοσώματα (25-35% της ΟΛΛ)
2) Υπερδιπλοειδία με 47-50 χρωμοσώματα (7-16% της ΟΛΛ)
3) Ψευδοδιπλοειδία με 46 χρωμοσώματα (7-8% της ΟΛΛ)
4) Υποδιπλοειδία με 41-45 χρωμοσώματα (3-14% της ΟΛΛ)
5) Υποδιπλοειδία με 30-40 χρωμοσώματα
6) Διπλοειδία με 46 χρωμοσώματα

Παιδιά με υπερδιπλοειδία με περισσότερα από 50 χρωμοσώματα (54 - 58 χρωμοσώματα) έχουν την καλύτερη πρόγνωση, ιδιαίτερα εάν συνδέονται με τρισωμίες των χρωμοσωμάτων 4, 10, ή 17 [345]. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως γίνονται καλά και απαιτούν λιγότερο τοξικές θεραπείες. Σε αντίθεση, η ακραία υπερδιπλοειδία (59 - 84 χρωμοσώματα) ή υποδιπλοειδία (λιγότερα από 45 χρωμοσώματα) συνδέεται με κακή έκβαση [346]. Οι ασθενείς των οποίων η νόσος εκδηλώνεται με αυτές τις ανωμαλίες απαιτούν πιο επιθετική και κατά συνέπεια, πιο τοξική θεραπεία.

Δομικές ανωμαλίες (ειδικά μετατοπίσεις) συνδέονται επίσης με την έκβαση και μπορούν να επηρεάσουν την ανάθεση της θεραπείας. Συνήθως αναγνωρίζονται δομικές ανωμαλίες που σχετίζονται με κακή έκβαση και περιλαμβάνουν τα ακόλουθα [53-57]:

- t (9;22) BCR / ABL μετατόπιση (χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας)

  Παρούσα σε 3 έως 4% των ασθενών.

  Εμφανίζεται συχνά σε μεγαλύτερα παιδιά.
- t (4;11) MLL/AF4 αναδιάταξη

  Παρούσα σε 5% ασθενών ALL και στο 60% των βρεφών σε όλους τους ασθενείς.
- t (8;14) MYC / IGH μετατόπιση, σχετίζεται με ώριμα Β-κυττάρα ALL με μορφολογία FAB L3.

  Παρούσα σε 1% του συνόλου των ασθενών.

Άλλες συχνές δομικές αναδιατάξεις, που ανευρίσκονται στην ΟΛΛ είναι οι μεταθέσεις των χρωμοσωμάτων t(12;21), t(1;19). Όλες αυτές οι μεταθέσεις χαρακτηρίζονται από δυσμενή πρόγνωση και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μοριακοί δείκτες παρακολούθησης της χρόνιας υπολειπόμενης νόσου. Οι πιο γνωστές μεταθέσεις είναι η μετάθεση των χρωμοσωμάτων 8 και 14 στο λέμφωμα Burkitt και η μετάθεση μεταξύ 9 και 22 που παρατηρείται στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) [347]. Υπάρχουν ειδικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που απαντώνται στην Τ-ΟΛΛ, κυρίως μεταθέσεις του χρωμοσώματος 14 ή του χρωμοσώματος 7, που αποτελούν και άριστους δείκτες διάγνωσης και παρα-κολούθησης της νόσου [348].

Στους ασθενείς με ΟΜΛ, καρυοτυπικές ανωμαλίες των λευχαιμικών κυττάρων έχουν ισχυρότερη προγνωστική και διαγνωστική αξία, συγκριτικά με τον ανοσοφαινότυπο και εντοπίζονται περίπου στο 80-90% του συνόλου των ΟΜΛ. Τα συχνότερα κυτταρογενετικά ευρήματα είναι οι μεταθέσεις: t (4;11) στην Μ1, t(8;21) στην Μ2 και t(15;17) στην Μ3. Σε ασθενείς με ΟΜΛ, εκτός από τις μεταθέσεις, ανευρίσκονται κι άλλες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, όπως τρισωμία 8, μονοσωμία 7 και σπανιότερα μονοσωμία 5 [349].

Το 2001 στην πρώτη ταξινόμηση των ΟΛ από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), εκτός από τα δεδομένα της κυτταρομορφολογίας και της ανοσοφαινοτυπικής μελέτης, σημαντικό ρόλο απέκτησαν η κυτταρογενετική και η μοριακή βιολογία. Έτσι στις ταξινομήσεις WHO, τόσο στην πρόσφατη το 2008, όσο και στην παλαιότερη (2001), οι ΟΛΛ κατηγοριοποιούνται με βάση την κυτταρική

σειρά προέλευσης των λεμφοβλαστών και των ευρημάτων της κυτταρογενετικής μελέτης χωρίς να λαμβάνεται υπ' όψη η κατά FAB μορφολογική ταξινόμηση [350]. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι η πρόσφατη ταξινόμηση WHO χαρακτηρίζειτις ΟΛΛ «πρόδρομα λεμφικά νεοπλάσματα», εξαιρώντας από αυτές την ΟΛΛ τύπου Burkitt, θεωρώντας τη συγκεκριμένη οντότητα λέμφωμα με λευχαιμική έκφραση.

Συγκεκριμένα, οι ΟΛΛ κατηγοριοποιούνται ως εξής: (α) Β-ΟΛΛ με συγκεκριμένες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, (β) Β-ΟΛΛ μη ταξινομούμενες κυτταρογενετικά και (γ) Τ-ΟΛΛ/λεμφοβλαστικά λεμφώματα. Οι ασθενείς της συγκεκριμένης ομάδας κατηγοριοποιούνται βάσει της κυτταρογενετικής ή και της μοριακής μελέτης ως εξής: (α) t(9;22) Β-ΟΛΛ, (β) t(v;11) Β-ΟΛΛ, (γ) t(12;21) Β-ΟΛΛ, (δ) Β-ΟΛΛ με υπερδιπλοειδία, (ε) Β-ΟΛΛ με υποδιπλοειδία, (στ) t(5;14) Β-ΟΛΛ και (ζ) t(1;19) Β-ΟΛΛ. Στις περιπτώσεις Β-ΟΛΛ όπου ο ανοσοφαινότυπος, η ηλικία και πιθανόν η κλινική εικόνα συνηγορούν υπέρ της παρουσίας συγκεκριμένης χρωμοσωμιακής βλάβης και η κυτταρογενετική μελέτη αποτυγχάνει να την αναδείξει, η προσφυγή στις τεχνικές της μοριακής βιολογίας είναι απολύτως αναγκαία.

2.3. Επιδημιολογία παιδικής λευχαιμίας

2.3.1 Περιγραφική επιδημιολογία

Η λευχαιμία είναι η συχνότερη μορφή καρκίνου της παιδικής ηλικίας και αντιπροσωπεύει το 35% όλων των κακοηθειών [351, 352]. Η ΟΛΛ είναι η πιο συχνή μορφή και αποτελεί το 75% των λευχαιμιών στην παιδική ηλικία. Οι περιπτώσεις παιδικής λευχαιμίας αποτελούν το 12% όλων των μορφών λευχαιμίας, αλλά αφορούν πάνω από το 60% των ΟΛΛ περιπτώσεων [353].

Η συχνότητα της νόσου διαφέρει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και τον ιστολογικό τύπο. Η μέση επίπτωση της παιδικής λευχαιμίας στην Ευρωπαϊκή περιοχή, που μελετήθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), το 2000,πρωτυπωμένη κατά ηλικία ήταν 46,7 νέες περιπτώσεις ανά εκατομμύριο

παιδιών [354]. Η επίπτωση της φαίνεται, από πολλές μελέτες, ότι τις τελευταίες δεκαετίες έχει αυξηθεί παγκοσμίως [355-360].

Μέρος της αύξησης στην επίπτωση της ΟΛΛ θα μπορούσε να αποδοθεί σε προηγμένες διαγνωστικές τεχνικές και σε μεθόδους καταγραφής των περιπτώσεων καρκίνου [361, 362], σε αλλαγή του τρόπου ζωής [355, 363], αλλά και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες [364, 365]. Γι' αυτό, η χρήση δεδομένων από μεγάλες πληθυσμιακές βάσεις για τις λευχαιμίες, που συγκροτούνται με ενιαία κριτήρια εισαγωγής και κωδικοποίησης, παίζει σημαντικό ρόλο στην διευκρίνιση των αντιφατικών ευρημάτων των μελετών, στη γενίκευση των αιτιολογικών υποθέσεων και στον έλεγχο των κοινωνικό-οικονομικών ανισοτήτων των υπηρεσιών υγείας.

Σε Ευρωπαϊκό επίπεδο λειτουργούν βάσεις συλλογής, παρουσίασης, επεξεργασίας και διάδοσης δεδομένων για τον παιδικό καρκίνο, όπως η ACCIS (Automated Childhood Cancer Information System) και η EUROCARE. Η ACCIS είναι ένα πρόγραμμα που υποστηρίζεται από την Ευρωπαϊκή Ένωση και συντονίζεται από την Διεθνή Υπηρεσία για την Έρευνα του καρκίνου (IARC) με έδρα τη Lyon. Στις ΗΠΑ πληθυσμιακά δεδομένα για την επιδημιολογία των κακοηθειών συγκεντρώνονται στο Πρόγραμμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), το οποίο βρίσκεται υπό την εποπτεία του Εθνικού Ινστιτούτου για τον καρκίνο (NCI).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, περίπου 2500 - 3500 νέες περιπτώσεις ΟΛΛ διαγιγνώσκονται στα παιδιά κάθε χρόνο, με συχνότητα εμφάνισης 2,8 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά [366-368]. Η αντίστοιχη επίπτωση με βάση στοιχεία από το Πρόγραμμα επιδημιολογικής επιτήρησης των Η.Π.Α. (Surveillance Epidemiology and end Results (SEER) [369] ήταν για την λευχαιμία 5 ανά 100.000 παιδιά την περίοδο 2005-2009 και 4 για την ΟΛΛ στα παιδιά κάτω των 15 ετών, ενώ στα παιδιά και τους εφήβους κάτω των 19 ετών η μέση επίπτωση ήταν 4,5 ανά 100.000 για την λευχαιμία και 3,4 για την ΟΛΛ. Η διακύμανση που παρατηρείται από το 1975 μέχρι το 2009 στην επίπτωση της λευχαιμίας φαίνεται στους Πίνακες 2.3 και 2.4 και το Σχήμα 2.1.

Στην Ευρώπη, σύμφωνα με στοιχεία από το ACCIS, η προτυπωμένη επίπτωση για τα έτη 1988-1997 ήταν 44 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο παιδιών [370, 371].

Η συχνότητα εμφάνισης της παιδικής λευχαιμίας, συμπεριλαμβανομένης της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, έχει αναφερθεί ότι έχει αυξηθεί σημαντικά σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες στη διάρκεια της περιόδου 1970-1999 [355] καθώς και στις ΗΠΑ κατά μέσο όρο 0,7% [356]. Πιο συγκεκριμένα σε μια μελέτη, που χρησιμοποίησε στοιχεία από 63 ευρωπαϊκούς πληθυσμούς με βάση τα μητρώα του καρκίνου των παιδιών που διαγνώστηκαν με καρκίνο, η συχνότητα εμφάνισης της λευχαιμίας αυξήθηκε κατά μέσο όρο 1,4 % την περίοδο 1970 - 1999 [355]. Σε μια άλλη μελέτη από τη Μεγάλη Βρετανία, η συχνότητα εμφάνισης της λευχαιμίας αυξήθηκε σταθερά από 3,83 σε 4,61 ανά 100.000 άτομα στις περιόδους 1971 - 1975 και 1996 - 2000 αντίστοιχα [372]. Στον Πίνακα 2.5 και το Σχήμα 2.2 επίσης φαίνεται η επίπτωση ανά εκατομμύριο πληθυσμού της ΟΛΛ και ΟΜΛ σε παιδιά (0- 14έτων) στη Μεγάλη Βρετανία την περίοδο 1996-2005.

Αντίθετα, χώρες, όπως η Γαλλία, η Ισπανία, η Ιρλανδία καθώς και οι Σκανδιναβικές Χώρες, φαίνεται ότι δεν παρουσιάζουν σημαντικές αλλαγές στην επίπτωση εμφάνισης της παιδικής λευχαιμίας, ειδικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών [363, 373-377]. Ειδικότερα, μια μελέτη από τέσσερις Σκανδιναβικές χώρες (Δανία, Φινλανδία, Νορβηγία και Σουηδία) προσδιόρισε, ότι η συχνότητα εμφάνισης της παιδικής ΟΛΛ παρέμεινε σταθερή σε ποσοστό περίπου 3,3 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά κάτω των 15 ετών την περίοδο 1983 - 2002, μετά την αύξηση που είχε παρουσιάσει σε σχέση με παλαιοτέρα μεταξύ των ετών 1975 και 1983 [377].

Στη χώρα μας δεν υπάρχει αρχείο καταγραφής νεοπλασματικών νοσημάτων. Η έλλειψη ενός εθνικού αρχείου καταγραφής νεοπλασματικών νοσημάτων οδήγησε τους ερευνητές του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας να αναζητήσουν τη συνδρομή και συνεργασία των παιδο-ογκολογικών τμημάτων, που υπάρχουν στη χώρα μας, προκειμένου να δημιουργηθεί το Ελληνικό Αρχείο Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών (NaReCHeM: National Registry for Childhood Hematologic Malignancies) [378]. Η βάση τροφοδοτείται από 6 παιδο-ογκολογικά Τμήματα με αναλυτικά δεδομένα, που περιλαμβάνουν όλες τις νέες περιπτώσεις παιδιών Ελληνικής καταγωγής, που διαγιγνώσκονται με αιματολογικές κακοήθειες.

Έτσι κατά τη διάρκεια μιας μεταγενέστερης περιόδου (1996-2006) για την οποία υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία στην Ελλάδα, έχει βρεθεί μια αυξανόμενη διαχρονική τάση στην επίπτωση της παιδικής λευχαιμίας στην Ελλάδα (Σχήμα 2.3) και η οποία είναι κατά 19% υψηλότερη από το μέσο όρο και ανάμεσα στις υψηλότερες από τα 27 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης [379].

Τέλος, η λευχαιμία εμφανίζεται πιο συχνά στα αγόρια από τα κορίτσια [367, 377] και παρατηρείται κυρίως στις ηλικίες μεταξύ δύο και πέντε ετών [377, 380, 381]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, παρατηρείται σε διπλάσια συχνότητα στους λευκούς από ότι στους μαύρους, ενώ η υψηλότερη συχνότητα είναι μεταξύ των ισπανόφωνων λευκών [359, 382-384].

Πίνακας 2.3: Προτυπωμένη κατά ηλικία (ανά 100.000 πληθυσμού) επίπτωση της λευχαιμίας 1975-2009 σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών

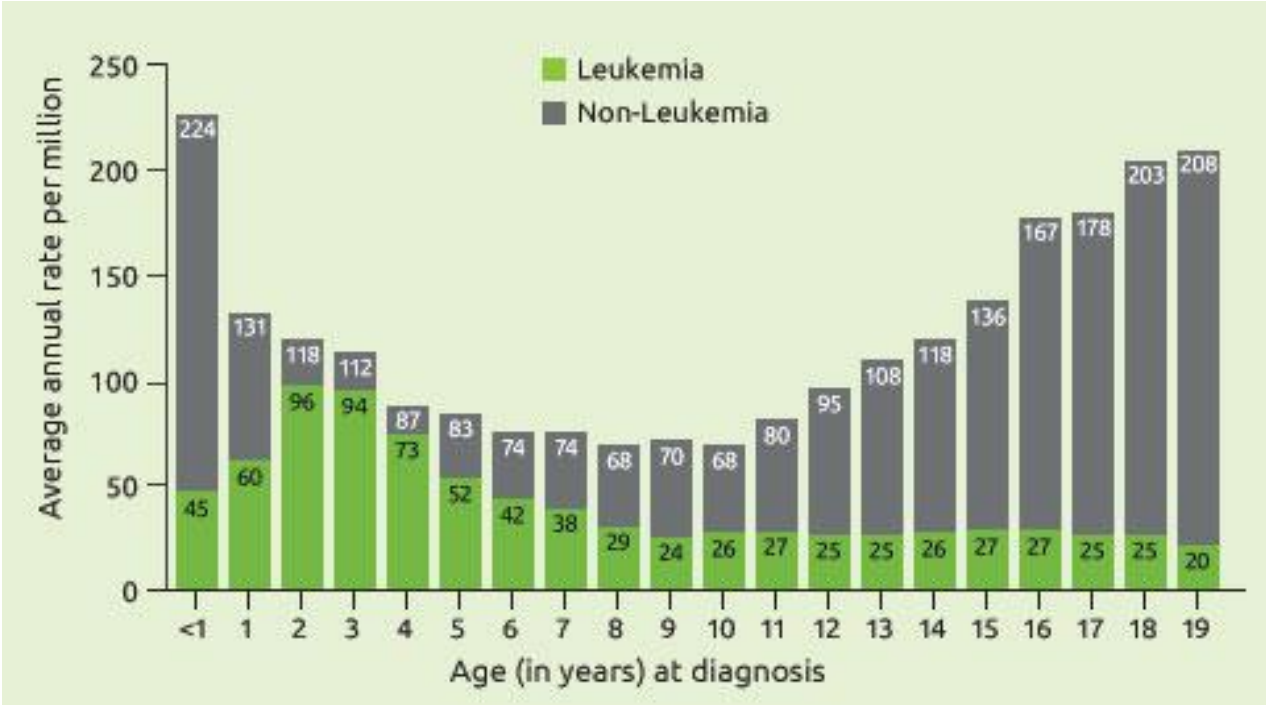
	1975	1980	1985	1990	1995	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Λευχαιμία	3,0	3,5	4,0	3,9	3,9	4,0	4,5	3,8	4,3	4,6	4,0	4,0	4,2	4,0
ΟΛΛ	1,9	2,5	2,9	2,9	3,1	2,9	3,4	2,8	3,2	3,3	3,0	3,1	3,1	3,0

Πίνακας 2.4: Προτυπωμένη κατά ηλικία (ανά 100.000 πληθυσμού) επίπτωση της λευχαιμίας 1975-2009 σε παιδιά ηλικίας 0-19 ετών

	1975	1980	1985	1990	1995	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Λευχαιμία	3,3	4,0	4,6	4,4	4,4	4,4	4,8	4,0	4,9	5,2	4,5	4,1	4,7	4,6
ΟΛΛ	2,2	3,1	3,5	3,5	3,6	3,5	4,0	3.2	3,7	4,0	3,4	3,5	3,6	3,7

Πηγή*: Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, βασισμένο στα δεδομένα του SEER του Νοεμβρίου 2011, τα οποία αναρτήθηκαν στην ιστοσελίδα του SEER Απρίλιο του 2012*

Σχήμα 2.1: Μέση επίπτωση της λευχαιμίας σε σχέση με τις άλλες μορφές καρκίνου στα παιδιά



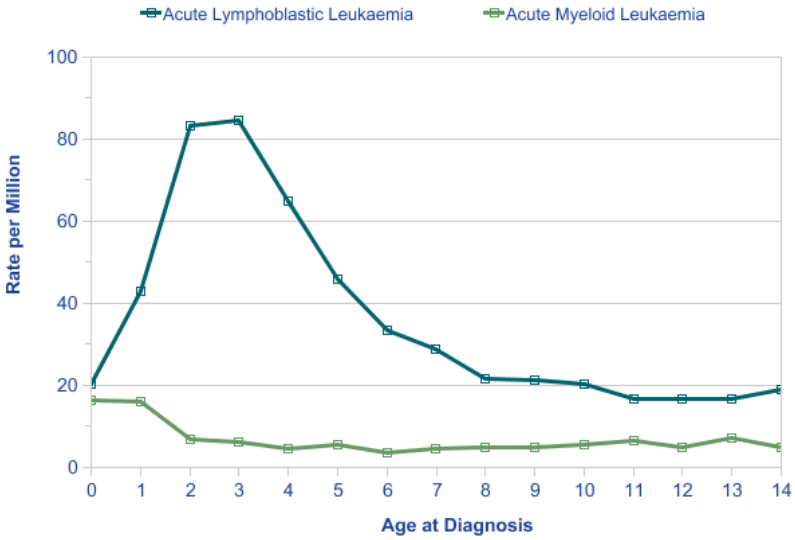
Πηγή *: Smith M. A. et al. National Cancer Institute. SEER Pediatric Monograph: 17-34.*

Total childhood cancer age-specific incidence rates by leukemia versus non-leukemia, all races, both sexes, SEER, 1986-94

Πίνακας 2.5: Επίπτωση ανά εκατομμύριο πληθυσμού της ΟΛΛ και ΟΜΛ σε παιδιά (0- 14έτων) στην Μ. Βρετανία την περίοδο 1996-2005

	Ηλικία διάγνωσης														
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**
ΟΛΛ	20,3	43,1	83,4	84,6	64,8	46	33,5	28,9	21,7	21,3	20,3	16,8	16,8	16,7	19,1
ΟΜΛ	16,3	16	6,8	6,1	4,6	5,5	3,8	4,5	4,9	4,9	5,6	6,5	5	7,1	4,9

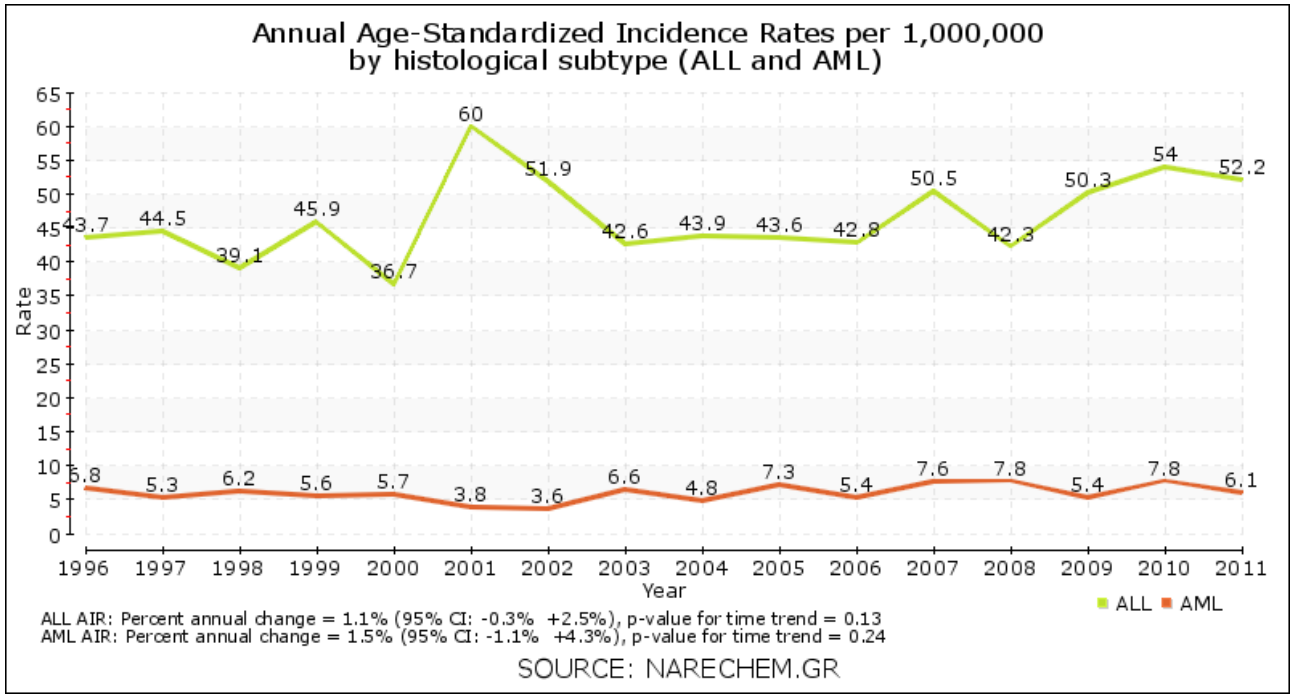
Σχήμα 2.2: Επίπτωση ανά εκατομμύριο πληθυσμού της ΟΛΛ και ΟΜΛ σε παιδιά (0-14έτων) στην Μ. Βρετανία την περίοδο 1996-2005



Πηγή:*Cancer research UK*

http://www.cancerresearchuk.org/ [385]

Σχήμα 2.3: Προτυπωμένη κατά ηλικία επίπτωση της ΟΛΛ και της ΟΜΛ σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών στην Ελλάδα για τα έτη 1996-2011



Πηγή: *NARECHEM http://www.narechem.gr/ [378]*

2.3.2 Αναλυτική επιδημιολογία

Η αιτιολογία της παιδικής λευχαιμίας, παρά τις εκτεταμένες επιδημιολογικές έρευνες, παραμένει αδιευκρίνιστη. Αναγνωρισμένοι αιτιολογικοί παράγοντες, όπως η έκθεση του εμβρύου σε ακτινοβολία και ορισμένες γενετικές διαταραχές, το σύνδρομο Down και η αναιμία Fanconi, εξηγούν μόνο ένα 10% των περιπτώσεων της λευχαιμίας στα παιδιά. Μελέτες στο παρελθόν πρότειναν κάποιους αιτιολογικούς παράγοντες για την παιδική λευχαιμία, αλλά τα αποτελέσματα ήταν ασταθή και μη πειστικά. Παρόλα αυτά, πολλοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί σε αρκετές περιπτώσεις όπως γενετικοί, περιβαλλοντικοί και λοιμογόνοι [323, 385-393]. Οι επιβεβαιωμένοι καθώς και οι ύποπτοι παράγοντες κινδύνου φαίνονται στον Πίνακα 2.6 Στη συνέχεια, αναπτύσσονται οι περισσότεροι μελετημένοι παράγοντες που ενέχονται στην αιτιοπαθογένεια της παιδικής λευχαιμίας.

Γενετικοί παράγοντες

Η θετική συσχέτιση γενετικών νοσημάτων και λευχαιμογένεσης είναι πολλαπλώς διαπιστωμένη και αποδεδειγμένη από παλιά [394]. Σε επιδημιολογικές μελέτες, ασθενείς με ορισμένες σπάνιες συγγενείς χρωμοσωμικές ανωμαλίες παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οξείας λευχαιμίας, συμπεριλαμβανομένης και της Οξείας Λεμφοβλαστικής Λευχαιμίας (ΟΛΛ). Υπογραμμίζεται ότι μόνο ένα μικρό αλλά σημαντικό ποσοστό, περίπου 5% των περιπτώσεων παιδικής λευχαιμίας, μπορεί να αποδοθεί σε γενετικά σύνδρομα με κυριότερο εκπρόσωπο την αναιμία Fanconi, που έχει υψηλή προδιάθεση για ΟΜΛ [395].

Το σύνδρομο Down (τρισωμία 21) είναι σωματική χρωμοσωμική διαταραχή, που συνοδεύεται με τουλάχιστον 10-20 φορές αυξημένο κίνδυνο λευχαιμίας (ΟΛΛ και ΟΜΛΛ), κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής [394]. Δεν είναι γνωστή η αιτία της αυξημένης επίπτωσης λευχαιμίας σε παιδιά με σύνδρομο Down, αλλά φαίνεται ότι το γονίδιο ΑΜΛ 1, που έχει συσχετισθεί με διάφορες μορφές λευχαιμίας, έχει

εντοπισθεί στο χρωμόσωμα 21q22, περιοχή που θεωρείται υπεύθυνη για τον φαινότυπο Down [396].

Γενετικές νόσοι, που συνοδεύονται από γενετική αστάθεια και προδιάθεση για ΟΛΛ, αποτελούν ορισμένες υπολειμματικές αυτοσωμικές διαταραχές, όπως το σύνδρομο Bloom, που χαρακτηρίζεται από ευθραυστότητα των χρωματοσωμάτων, τα σύνδρομα Shwachman-Diamorιd, Blackfan-Diamond, τη βρεφική ακοκκιοκυπαραιμία Kostman, την οικογενή απλαστική αναιμία, την ιστιοκυττάρωση Langerhan's, το σύνδρομο Kleinefelter, το σύνδρομο Li Fraumeni (σωματικές ανωμαλίες του p53), την αταξία–τηλαγγειεκτασία και τη νευροϊνωμάτωση [394]. Υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΟΜΛ στα παιδιά με νευροϊνωμάτωση είναι 200 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τον αντίστοιχο κίνδυνο στο γενικό πληθυσμό. Οι μηχανισμοί, μέσω των οποίων ασκείται η λευχαιμογόνος δράση στα ανωτέρω νοσήματα, ποικίλλουν και αφορούν [397, 398]:

- Αυτόματους γενετικούς ανασυνδυασμούς χρωμοσωμικών σωματικών κυττάρων (σύνδρομο Bloom).
- Αστάθεια γενετικού υλικού λόγω διαταραχής των επιδιορθωτικών μηχανισμών του DNA (αναιμία Fanconi, τρισωμία 21, αταξια-τηλαγγειεκτασία). Αυτό σημαίνει ότι, αν στο γενετικό υλικό των κυττάρων εμφανιστεί de novo μετάλλαξη, η δυνατότητα αναπλήρωσης του ελλείμματος είναι μειωμένη ή δεν υπάρχει, με αποτέλεσμα να είναι δυνατή η εκτροπή του κυττάρου σε λευχαιμικό.
- Ανοσοανεπάρκεια φυλοσύνδετη
  (αγαμμασφαιριναιμία, αταξία-τηλεαγγειεκτασία)
- Απώλεια ογκοκατασταλακού γονιδίου (Π.Χ. τύπου Ι νευροϊνωμάτωση).

Από επιδημιολογικές μελέτες προκύπτει ότι τα αδέλφια των παιδιών που πάσχουν από κάποια μορφή καρκίνου παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο, σε σχέση με το γενικό παιδικό πληθυσμό [399], να εμφανίσουν λευχαιμία· όσον αφορά στα παιδιά γονέων, που στο παρελθόν είχαν νοσήσει και θεραπευτεί από οξεία λευχαιμία, αυτά φαίνεται να έχουν λίγο μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης λευχαιμίας [400]. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η παρατήρηση της εμφάνισης λευχαιμίας σε δίδυμους κυρίως μονογενείς. Όταν κάποιος από τους μονογενείς

δίδυμους αναπτύξει οξεία λευχαιμία πριν τον έκτο χρόνο ζωής του, ο κίνδυνος ανάπτυξης οξείας λευχαιμίας και στον άλλο είναι 20%. Ο κίνδυνος για το δεύτερο δίδυμο μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας και είναι μεγαλύτερος, σχεδόν 100%, μέσα στον πρώτο χρόνο της ζωής [401]. Η συχνά ταυτόχρονη ανάπτυξη λευχαιμίας σε μονοζυγωτούς δίδυμους πιθανώς αντανακλά κοινή ενδομήτρια βλάβη ή αιματογενείς μεταστάσεις. Αρκετές αναφορές έχουν περιγράψει τις ίδιες γενετικές βλάβες στους προσβεβλημένους δίδυμους, εύρημα που δείχνει πως η λευχαιμογένεση ξεκινά στην ενδομήτρια ζωή, από ένα μόνο ίσως κύτταρο [402].

Μελέτες που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια έχουν αναδείξει τη συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων, που κωδικοποιούν ένζυμα τα οποία συμμετέχουν σε διάφορες μεταβολικές διεργασίες στον οργανισμό, τόσο με τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΛΛ, όσο και με την αποτελεσματικότητα ή και την τοξικότητα από τη χημειοθεραπεία. Οι μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος- Wide-genome association (GWA study, or GWAS) των τελευταίων ετών έχουν αναφέρει ποικίλους πολυμορφισμούς, που συνδέονται με την παιδική λευχαιμία [385-391, 403]. Σε μια μετα-ανάλυση [391], που έγινε πρόσφατα και περιελάμβανε 47 μελέτες, μελετήθηκαν 25 πολυμορφισμοί γονιδίων και διαπιστώθηκε ότι 8 από αυτούς σχετίζονται με τον κίνδυνο λευχαιμίας (GSTM1 , MTRR A66G , SHMT1 C1420T, RFC1 G80A, CYP1A1*2A, CYP2E1*5B, NQO1 C609T και XRCC1 G28152A). Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης αυτής χρειάζεται όμως, να ερμηνευτούν με προσοχή, διότι υπάρχει πάντα ο κίνδυνος του σφάλματος δημοσίευσης [404], καθώς οι περισσότερες μελέτες από αυτές είναι με μικρή στατιστική ισχύ, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η ιονίζουσα ακτινοβολία.

Η ιονίζουσα ακτινοβολία αποτελεί τεκμηριωμένο παράγοντα στην αιτιολογία της παιδικής λευχαιμίας. Παιδιά που είχαν εκτεθεί στην ακτινοβολία, μετά την έκρηξη της ατομικής βόμβας στην Ιαπωνία, είχαν αυξημένη κίνδυνο λευχαιμίας,

συνήθως 4-6 χρόνια μετά την έκθεση, με πιο επιρρεπή τα παιδιά κάτω των 10 ετών [405].

Έκθεση εγκύων γυναικών σε ακτινοβολία (δόση 1-10cGy) έχει συσχετισθεί, σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων, με μικρή αλλά σημαντική αύξηση του κινδύνου οξείας λευχαιμίας στα παιδιά τους. Η έκθεση του εμβρύου σε ακτινογραφίες είναι ένας από τους ελάχιστους επιβεβαιωμένους παράγοντες κινδύνου για παιδική λευχαιμία, ενώ αναφέρεται 40%- 50% αυξημένος κίνδυνος μετά από 2-3 ακτινογραφίες κοιλίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [406].

Επίσης, έχουν δημοσιευτεί πολλές μελέτες μετά το 1996 σχετικά με την υπόθεση ότι η έκθεση των παιδιών στην ακτινοβολία από το πυρηνικό ατύχημα του Chernobyl το 1986, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για λευχαιμία. Οι μελέτες αυτές δεν αναφέρουν κάποια υπολογίσιμη αύξηση στον κίνδυνο λευχαιμίας στα παιδιά που ζούσαν σε περιοχές, που επέδρασε το ραδιενεργό νέφος κατά τη στιγμή του ατυχήματος [407-409]. Παρόλα αυτά μελέτη που έγινε στο Εργαστήριό μας αναφέρει αυξημένο κίνδυνο βρεφικής λευχαιμίας κατά 2,6 φορές, που σχετίστηκε με την έκθεση του εμβρύου στο ραδιενεργό νέφος του Chernobyl [410].

Η διαγνωστική ακτινοβολία φαίνεται να μην αποτελεί ιδιαίτερο παράγοντα κινδύνου στα βρέφη και τα νήπια, αν και υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αμφιλεγόμενα αποτελεσματα [411-414]. Πολύ πρόσφατα, μια μελέτη, που εκτίμησε των κίνδυνο ακτινοβολίας από τις αξονικές τομογραφίες για την ανάπτυξη παιδικών όγκων, έδειξε σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο λευχαιμίας στα παιδιά που είχαν λάβει συνολική δόση πάνω από 50 mGy [415].

Ηλεκτρομαγνητικά πεδία

Στη δεκαετία του '80 είδαν το φως της δημοσιότητας μελέτες προερχόμενες από τις Ηνωμένες Πολιτείες, που συνέδεαν την έκθεση εργαζομένων σε μαγνητικά πεδία (π.χ. επισκευαστές ραδιοφώνων, τηλεοράσεων κ.λπ.) με την αύξηση των κακοηθών νοσημάτων. Σε μεταγενέστερες όμως μελέτες, η λευχαιμογόνος δράση των μαγνητικών πεδίων δεν επιβεβαιώθηκε [416], συμπέρασμα στο οποίο επίσης κατέληξε και έρευνα του Εργαστηρίου μας [417].

Χημικές ουσίες και φαρμακευτικοί παράγοντες

Με βάση την εμπειρία από άλλα νοσήματα, έγιναν μελέτες συσχέτισης της παιδικής λευχαιμίας με την έκθεση της εγκύου σε χημικά προϊόντα, αλλά τα αποτελέσματά τους δεν ήταν στο σύνολό τους πειστικά [418]. Ανεπαρκή ήταν και τα ευρήματα μελετών, που έγιναν για να διερευνηθεί η συσχέτιση της νόσου με την έκθεση σε χημικές και τοξικές ουσίες μετά τη γέννηση, μεταξύ των οποίων η λήψη βιταμινών και φαρμάκων [419], με πιθανή εξαίρεση τη χημειοθεραπεία και τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης [323].

Ουσίες οι οποίες θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν στην πρόκληση της βρεφικής λευχαιμίας είναι οι κινολόνες και τα παράγωγα ποδοφυλλίνης [420]. Σε αρκετές μελέτες διαφαίνεται η επικίνδυνη επίδραση της έκθεσης σε φυτοφάρμακα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά τη γέννηση, στην ανάπτυξη της παιδικής λευχαιμίας [421-423]. Ακόμα η επαγγελματική έκθεση των γονέων σε διαλυτικές ουσίες, όπως το βενζόλιο, φυτοφάρμακα κ.α. συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο της νόσου [424-427].

Λοιμώξεις

Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευτεί πολλές επιδημιολογικές μελέτες που εξετάζουν το ρόλο των λοιμώξεων στην εκδήλωση της παιδικής λευχαιμίας και ιδιαίτερα της ΟΛΛ [420, 428-435] και έχουν διατυπωθεί δύο θεωρίες προκειμένου να εξηγήσουν αυτή τη σχέση.

Σύμφωνα με τη πρώτη, που είναι η θεωρία του Greaves [436], η πρώιμη έκθεση του βρέφους σε λοιμογόνους παράγοντες παίζει ρόλο στην διαμόρφωση και τον προγραμματισμό του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι πρώιμες λοιμώξεις, που μπορεί να συμβούν σε ένα βρέφος, τροποποιούν και διαμορφώνουν το ανοσιακό σύστημα του νεογέννητου κατά τέτοιο τρόπο, ώστε οι απαντήσεις που παράγονται σε μελλοντικές λοιμώξεις, να είναι περισσότερο ισορροπημένες. Ο περιορισμός της πρώιμης έκθεσης σε λοιμογόνους παράγοντες, που μπορεί να παρατηρηθεί λόγω των μεταβολών του τρόπου ζωής των ανθρώπων στις αναπτυγμένες χώρες, έχει σαν αποτέλεσμα σύμφωνα με τα προηγούμενα την ανεπαρκή τροποποίηση του ανοσιακού συστήματος [429].

Ο Greaves [436] θεωρεί ότι η πιο κοινή μορφή παιδικής λευχαιμίας (η κοινού τύπου ΟΛΛ, που συνήθως εμφανίζεται κατά την πρώιμη παιδική ηλικία) ίσως οφείλεται σε δύο ξεχωριστά γενετικά συμβάματα - αυτόματες μεταλλάξεις (two- hit hypothesis). Η πρώτη μετάλλαξη είναι δεδομένο ότι είναι αυτόματη και συμβαίνει κατά την εμβρυϊκή ζωή, όταν τα Β αρχέγονα κύτταρα πολλαπλασιάζονται. Ο ίδιος θεωρεί ότι αυτός ο μεταλλαγμένος κλώνος του πρώιμου Β κυττάρου θα υπερπολλαπλασιαστεί, όταν αργότερα εκτεθεί σε κάποιο αντιγονικό ερεθισμό-πρόκληση (π.χ. ένα λοιμώδη παράγοντα). Η καθυστερημένη έκθεση σε λοιμώδεις παράγοντες και η μεγαλύτερη ανοσολογική πρόκληση έχουν σαν αποτέλεσμα το μη ελεγχόμενο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Αυτό, στη συνέχεια, οδηγεί στη δεύτερη μετάλλαξη των κυττάρων του κλώνου, που ήδη είχαν επεκταθεί σαν συνέπεια της πρώτης μετάλλαξης και το αποτέλεσμα είναι η κλινική εμφάνιση της λευχαιμίας.

Η δεύτερη σημαντική θεωρία γύρω από τη σχέση λοιμώξεων και παιδικής λευχαιμίας είναι αυτή του Kinlen [437]. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η λευχαιμία αναπτύσσεται ως ασυνήθη απάντηση στην έκθεση σε ιογενείς παράγοντες, οι οποίοι έχουν άμεση μετατρεπτική δράση στα κύτταρα. Στη διαμόρφωση των παραπάνω θεωριών έχουν συμβάλει τα ευρήματα πρόσφατων επιδημιολογικών μελετών, οι οποίες, αφού έχουν εξετάσει τη συχνότητα της νόσου σε συνθήκες ανάμιξης διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων, επιβεβαιώνουν ότι η αύξηση της συχνότητας που παρατηρήθηκε στις περιπτώσεις αυτές, οφείλεται στην απορρύθμιση της συλλογικής ανοσίας λόγω της ανάμιξης των πληθυσμών.

Επίσης έχει αναφερθεί, σε προηγούμενες μελέτες, καθώς και σε μελέτες του Εργαστηρίου μας ότι η παιδική λευχαιμία παρουσιάζεται πιο συχνά σε συνθήκες πληθυσμιακής ανάμιξης, όπου παρατηρείται αύξηση του αριθμού επαφών μεταξύ μολυσμένων και επίνοσων ατόμων [438-440]. Τέλος, τα παιδιά, που δεν παρακολουθούν παιδικό σταθμό, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας, γιατί χάνουν την ευκαιρία μιας πρώιμης προστατευτικής έκθεσης σε λοιμογόνους παράγοντες, που σχετίζεται με το χρόνο έκθεσης σε διάφορες λοιμώξεις [441, 442].

Γονεϊκοί και άλλοι παράγοντες κινδύνου

Διατροφή

Τα τελευταία χρόνια από μελέτες που έχουν γίνει τόσο στο Εργαστήριο μας [443], όσο και στην Αμερική [444, 445] φαίνεται ότι ο ρόλος της διατροφής της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παίζει ρόλο στον κίνδυνο λευχαιμογένεσης. Πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δρα προστατευτικά στην εμφάνιση λευχαιμίας στην παιδική ηλικία. Σχετικά με τη διατροφή του παιδιού σε μικρή ηλικία και τον κίνδυνο λευχαιμίας, σε μια πρόσφατη μελέτη του Εργαστηρίου μας [446] φάνηκε ότι η αυξημένη λήψη πρόσθετων λιπιδίων αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την λευχαιμία, ενώ η κατανάλωση γάλατος και γαλακτοκομικών προϊόντων δρα προστατευτικά.

Η λήψη φυλλικού οξέος με ή χωρίς σίδηρο στην εγκυμοσύνη, ενώ φαινόταν σε προηγούμενες μελέτες [447] να ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λευχαιμίας, σε μελέτες που έχουν δημοσιευτεί τελευταία δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση [448, 449].

Καπνιστικές συνήθειες των γονέων

Αντιφατικά είναι τα αποτελέσματα μελετών που συσχετίζουν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με την παιδική λευχαιμία [450]. Σε κάποιες έρευνες βρέθηκε σημαντική συσχέτιση [451], ενώ άλλες δεν μπόρεσαν να αποδείξουν καμία [450]. Πρόσφατη μελέτη (2012) ανέφερε θετική σχέση, στατιστικά σημαντική, του καπνίσματος της μητέρας με τον κίνδυνο λευχαιμίας, μόνο για τις περιπτώσεις εκείνες που οι μητέρες κάπνιζαν παρά πολύ [452]. Σε μια μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε πριν λίγο καιρό από το Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής και περιελάμβανε 21 μελέτες, καθώς και στοιχεία από το NARECHEM, δεν έδειξε ότι το κάπνισμα της μητέρας συσχετίζεται με την εμφάνιση λευχαιμίας [453].

Σε αντίθεση με το κάπνισμα της μητέρας, πάνω από τις μισές μελέτες [454] που έχουν γίνει δείχνουν θετική σχέση του καπνίσματος του πατέρα με τον κίνδυνο

λευχαιμίας στην παιδική ηλικία. Σε μια άλλη πρόσφατη μετανάλυση [455] φαίνεται ότι το κάπνισμα του πατέρα τόσο πριν τη σύλληψη, όσο και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά, αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση λευχαιμίας στην παιδική ηλικία [456]. Είναι πιθανόν αυτή η σχέση να οφείλεται σε γενετική βλάβη στα σπερματοζωάρια και αυτό σε σύμφυτες μεταλλάξεις στους απογόνους.

Κατανάλωση αλκοόλ

Αντιφατικά ευρήματα αναφέρθηκαν και στη συσχέτιση κατανάλωσης αλκοόλ κατά την εγκυμοσύνη και κινδύνου παιδικής λευχαιμίας. Σε μερικές μελέτες αναφέρθηκε συσχέτιση κατανάλωσης αλκοόλ από τη μητέρα και κινδύνου ΟΜΛ σε μικρά παιδιά [456]. Ο αυξημένος κίνδυνος συσχετίστηκε με όλους τους τύπους αλκοολούχων ποτών και ήταν ιδιαίτερα υψηλός για παιδιά, οι μητέρες των οποίων έπιναν κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου της κύησης.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 21 μελέτες βρέθηκε ότι η κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση της ΟΜΛ, ενώ με την ΟΛΛ δε φαίνεται να έχει σχέση [457].

Περιγεννητικά χαρακτηριστικά

Το μεγάλο βάρος γέννησης είχε στο παρελθόν συσχετιστεί με κίνδυνο παιδικής λευχαιμίας, ιδιαίτερα για παιδιά μικρότερα των 2 χρόνων κατά τη διάγνωση. Αρκετές μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο, τουλάχιστον διπλάσιο, σε παιδιά με βάρος γέννησης πάνω από 4kgr, ενώ άλλες δεν ανέφεραν συσχέτιση [458, 459]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι το μεγάλο βάρος γέννησης συσχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο ΟΛΛ, ενώ για την ΟΜΛ, τόσο το πολύ μεγάλο όσο και το πολύ μικρό βάρος γέννησης έχει θετική συσχέτιση με την εμφάνιση της [460].

Ο υποκείμενος μηχανισμός δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Με βάση τις παρατηρήσεις ότι το βάρος γέννησης σχετίζεται με τα επίπεδα του παράγοντα IGF-1 (Insuline-like Growth Factor-1), ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις

διεργασίες της αιμοποίησης, καθώς και ότι η βρεφική λευχαιμία προκαλείται κυρίως από εκθέσεις του εμβρύου, ο Ross και συν. [461] διετύπωσαν την υπόθεση ότι υψηλά επίπεδα του παράγοντα IGF-1, δυνητικά, μπορούν όχι μόνο να δημιουργούν ένα "μεγάλο" μωρό, αλλά και να συνδράμουν στη λευχαιμογένεση. Πράγματι, υπάρχουν αρκετές μελέτες στην βιβλιογραφία, όπως και αυτή του του Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, που υποστηρίζουν τη σχέση αυτή [462-464].

Άλλοι παράγοντες

Προηγούμενες απώλειες εμβρύων φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο παιδικής λευχαιμίας [465], αν και μία μελέτη ανέφερε ανάστροφη συσχέτιση [466]. Το ιστορικό θνησιγενών εμβρύων ή αυτόματων αποβολών ίσως δείχνει κάποια κοινή περιβαλλοντική έκθεση και/ ή κάποια κληρονομούμενη γενετική ανωμαλία, που δύναται να έχει ποικίλες επιδράσεις στο έμβρυο (π.χ. από λευχαιμία μέχρι θνησιγονία). Ακόμα φαίνεται ότι η παιδική λευχαιμία είναι πιο συχνή σε πρωτότοκα παιδιά και σε παιδιά οικογενειών ανώτερης κοινωνικοοικονομικής στάθμης [467]. Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση της οικογένειας φαίνεται περισσότερο να σχετίζεται με την πρόγνωση της λευχαιμίας [468, 469].

Ακόμα η παιδική λευχαιμία έχει συσχετιστεί και με διάφορες ορμόνες, όπως θετικά με την IGF-1 [462] και αρνητικά με την αδιπονεκτίνη [470].

Ο κίνδυνος ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας έχει συσχετιστεί θετικά και με την προχωρημένη ηλικία της μητέρας [471, 472], καθώς και με την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή [473, 474]. Επίσης υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν και το επάγγελμα των γονέων και κυρίως του πατέρα με την εμφάνιση λευχαιμίας [475, 476]. Τέλος, σε αρκετές μελέτες έχει επισημανθεί ο προστατευτικός ρόλος του μητρικού θηλασμού [477].

Πίνακας 2.6 : Επιβεβαιωμένοι και διερευνώμενοι παράγοντες κινδύνου παιδικής λευχαιμίας

Επιβεβαιωμένοι παράγοντες κινδύνου

- Ιονίζουσα ακτινοβολία
- Χρωμοσωμικές διαταραχές (Σύνδρομο Down, Αναιμία Fanconi, σύνδρομο Bloom)
- Αταξία - τηλαγγειεκτασία
- Νευροϊνωμάτωση
- Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

Πιθανοί παράγοντες κινδύνου

- Λοιμογόνοι παράγοντες
- Προχωρημένη ηλικία μητέρας
- Υψηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο
- Μεγάλο βάρος γέννησης (>4000 gr)
- Πρωτότοκα παιδιά
- Ιστορικό θνησιγενούς εμβρύου
- Κάπνισμα των γονέων κατά την εγκυμοσύνη
- Χρήση αλκοόλ από τη μητέρα κατά την εγκυμοσύνη
- Χρήση μαριχουάνας από τη μητέρα κατά την εγκυμοσύνη
- Ηλεκτρομαγνητικά πεδία
- Εντομοκτόνα
- Επαγγελματική έκθεση των γονέων (π.χ διαλυτικά, υδρογονάνθρακες)
- Διαιτητικοί παράγοντες

2.4 Κλινική και εργαστηριακή διάγνωση

Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα που παρουσιάζονται στην ΟΛΛ είναι μη ειδικά. Συμβαίνουν συνήθως σαν αποτέλεσμα της πλήρους κατάληψης του μυελού των οστών από λευχαιμικά κύτταρα. Τα συχνότερα είναι αδυναμία, αναιμία, ωχρότητα, πυρετός μη λοιμώδους αιτιολογίας, ανορεξία, κεφαλαλγία, έμετοι, αιμορραγία, οστικά άλγη, λεμφαδενοπάθεια, εκχυμώσεις, σπληνομεγαλία, απώλεια βάρους, ενώ είναι δυνατόν να ανευρεθούν διόγκωση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου, των όρχεων ή και παραλύσεις κρανιακών νεύρων.

Ειδικότερα, τα οστικά άλγη παρατηρούνται κυρίως στα μακρά οστά, προκαλούνται από λευχαιμική συμμετοχή του περιοστέου και παρατηρούνται σε 21-38% των περιπτώσεων της οξείας λευχαιμίας [478, 479]. Εμφανίζονται ιδιαίτερα στους εφήβους, και μπορεί να αποτελέσουν και το πρώτο σύμπτωμα της νόσου. Γι' αυτό η εξέταση του μυελού των οστών θα πρέπει να γίνεται σε κάθε παιδί που έχει επίμονο οστικό άλγος και συνοδές ανωμαλίες του περιφερικού αίματος. Άλγος στα οστά μπορεί ακόμα να προκύψει από άσηπτη οστεονέκρωση, λόγω της νέκρωσης των κακοηθών κυττάρων του μυελού των οστών [480]. Επίσης ακτινογραφικά ευρήματα παρατηρούνται στις μισές των περιπτώσεων [478], ενώ τα μικρά παιδιά με πόνο στα οστά μπορεί να εμφανίσουν χωλότητα. Τα οστικά άλγη στην παιδική ΟΛΛ παρουσιάζουν συχνά ομοιότητες με την οστεομυελίτιδα ή τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, μπορεί δε να προηγούνται χρονικά 6 μήνες της τελικής διάγνωσης.

Η κεφαλαλγία, αν και ασυνήθιστο σύμπτωμα (<5%) παρουσιάζεται, όταν υπάρχει προσβολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), και μπορεί να συνοδεύεται και με άλλα συμπτώματα αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, όπως έμετος, λήθαργος, ή αυχενική δυσκαμψία [481]. Σπάνια, η λευχαιμία μπορεί να παρουσιαστεί με παραλύσεις κρανιακών νεύρων [482, 483]. Ακόμα, τα μισά περίπου παιδιά με λευχαιμία προσέρχονται με λεμφαδενοπάθεια, η οποία είναι μία από τις ενδείξεις της μυελικής εξάπλωσης της νόσου. Η λεμφαδενοπάθεια, που σχετίζεται με κακοήθεια, είναι συνήθως ανώδυνη και χαρακτηρίζεται από σκληρία. Επίμονη ή προοδευτική λεμφαδενοπάθεια, που δεν ανταποκρίνεται σε αντιβιοτική

θεραπεία, υποδηλώνει την ανάγκη για πιο εκτεταμένη αξιολόγηση. Η ανώδυνη ετερόπλευρη διόγκωση των όρχεων σπάνια μπορεί να είναι ένα πρώιμο σύμπτωμα εμφάνισης ΟΛΛ. Κάθε επίμονη, ανώδυνη μάζα όρχεων πρέπει να παραπέμπεται για βιοψία μετά από υπερηχοτομογραφική συναξιολόγηση.

Τα περισσότερα παιδιά με ΟΛΛ έχουν αναιμία και/ ή θρομβοπενία είτε με φυσιολογικά ή επηρεασμένα λευκά αιμοσφαίρια (WBC) και λεμφοβλάστες στο περιφερικό αίμα (Εικόνες 2.1 & 2.2). Περίπου 50% των παιδιών έχουν WBC<10,000/μL, και 20% έχουν αρχικό αριθμό λευκοκυττάρων >50,000/μL. Περίπου το ήμισυ των παιδιών παρουσιάζουν αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων των πετεχιών και της πορφύρας) και 3 στα 4 έχουν ένα αριθμό αιμοπεταλίων <100.000 / μL κατά τη στιγμή της διάγνωσης [325, 383].

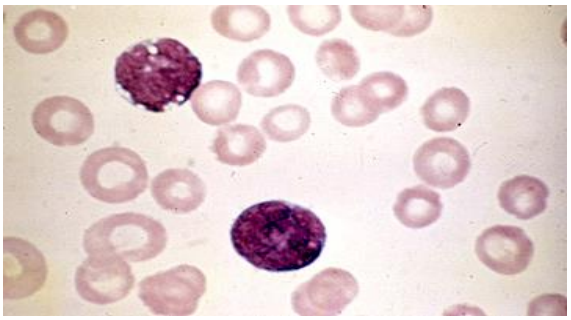
Άλλα εργαστηριακά ευρήματα είναι η υπασβεστιαιμία, υπερουριχαιμία, η υπερφωσφαταιμία, η αύξηση της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH), οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού και τα χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών IgG, IgA και IgM[383]. Στη διαφορική διάγνωση της ΟΛΛ, περιλαμβάνεται η λοιμώδης μονοπυρήνωση, η λοίμωξη από τον κυτταρομεγαλοϊό, η τοξοπλάσμωση, η νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οστεομυελίτιδα, η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, η απλαστική αναιμία και το υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο [383, 483].

Η διάγνωση της ΟΛΛ μπορεί να γίνει με: 1) την ανεύρεση βλαστών στο περιφερικό αίμα, 2) την ανεύρεση βλαστών στο μυελό των οστών και καθορισμό της μορφολογίας της βλάστης, 3) την κυτταροχημική μελέτη των χαρακτηριστικών της βλάστης, 4) τον ανοσοφαινότυπο και 5) την κυτταρογενετική μελέτη. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση είναι αναγκαία για την κυτταρολογική εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Διάγνωση της λευχαιμίας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος γίνεται όταν ανευρεθούν περισσότερα από 5 λευκοκύτταρα/mm και βλάστες στην κυτταρο-φυγοκέντρηση [484].

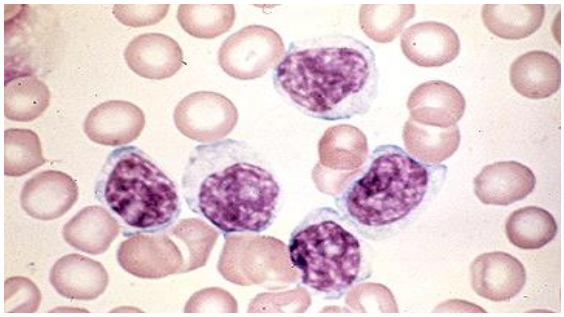
Η κλινική εικόνα της ΟΜΛ παρουσιάζει ομοιότητες με αυτή της ΟΛΛ. Τα συνηθέστερα συμπτώματα στους τύπους Μ4 και Μ5 της ΟΜΛ είναι: υπερτροφία των ούλων, δερματικοί όζοι, λεμφαδενοπάθεια και συμπτώματα από διήθηση του ΚΝΣ· παρουσιάζεται λιγότερο συχνά λεμφαδενοπάθεια και προσβολή ΚΝΣ, εκτός από τον υπότυπο AML-M5 στη βρεφική ηλικία. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ΟΜΛ

μπορεί να παρουσιαστεί με τη μορφή συμπαγών λευχαιμικών μαζών (χλωρώματα) κατά τη διάγνωση, συνήθως στην περιοχή του οφθαλμού και της σπονδυλικής στήλης. Στον τύπο Μ3 μπορεί να παρουσιαστεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

Η χρόνια μυελοκυτταρική λευχαιμία (ΧΜΛ) στα παιδιά εμφανίζεται υπό τη μορφή δύο οντοτήτων. Με την πρώτη μορφή της παρουσιάζεται σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας και μοιάζει με τη ΧΜΛ των ενηλίκων, ενώ με τη δεύτερη μορφή της απαντά κυρίως στα βρέφη (juvenile-JCML). Η JCML είναι κλινικά επιθετικότερη της ΧΜΛ με χαρακτηριστική κλινική εικόνα αναιμίας, λεμφοκυττάρωσης, εκζεματοειδούς δερματίτιδας, σπληνομεγαλίας, λεμφαδενοπάθειας, σηπτικών βλαβών και αιμορραγίας [485], ενώ παρατηρείται αύξηση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης. Ακόμα, απώλεια βάρους, πυρετός και κόπωση είναι δυνατόν να είναι τα μόνα συμπτώματα της διάγνωσης. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων κυμαίνεται άνω των 100.000/mm^3 με άωρα και ώριμα της κοκκιώδους σειράς. Τα αιμοπετάλια συνήθως είναι φυσιολογικά ή αυξημένα. Η αλκαλική φωσφατάση των λευκοκυττάρων είναι ελαττωμένη. Υπερουρικαιμία συνυπάρχει και ο μυελός είναι υπερκυτταρικός.



Εικόνα 2.1: Μικροί λεμφοβλάστες με σπάνιους πυρήνες όπως φαίνονται σε δείγμα αίματος στην ΟΛΛ



Εικόνα 2.2: Μεγάλοι λεμφοβλάστες με ανώμαλους πυρήνες και μπλε κυτταρόπλασμα, όπως φαίνονται σε δείγμα αίματος στην ΟΛΛ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΥΠΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

3.1 Ερευνητικά δεδομένα

Υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές μελέτες στην βιβλιογραφία, τις τελευταίες δεκαετίες, που έχουν μελετήσει τόσο τη σχέση αλλεργίας γενικά, όσο και ξεχωριστά τα διάφορα αλλεργικά νοσήματα με διάφορες μορφές καρκίνου [486-494]. Από τις πιο κύριες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί μέχρι τη συγγραφή του κεφαλαίου, οι 11 αναφέρουν αρνητική σχέση, οι 2 θετική ενώ 3 δεν κατάφεραν να δείξουν καμία συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου γενικά και της αλλεργίας. Οι περισσότερες από αυτές είναι προοπτικές μελέτες, αλλά υπάρχουν και αρκετές ασθενών- μαρτύρων. Από τις μελέτες ασθενών- μαρτύρων, η πλειοψηφία αναφέρει αρνητική σχέση ανάμεσα στην αλλεργία και στην καρκινογέννεση γενικά [495, 496]. Ακόμα από τις προοπτικές μελέτες, οι μεγαλύτερες εξ αυτών καταλήγουν ότι οι αλλεργίες μάλλον έχουν προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου [497, 498]. Επίσης, μια έρευνα, που μελέτησε την επίδραση της αλλεργίας στην εξέλιξη και στη θεραπεία του καρκίνου, έδειξε ότι μετά την αρχική αντικαρκινική θεραπεία, οι αλλεργικοί ασθενείς είχαν 20% μεγαλύτερη πιθανότητα να θεραπευτούν και 50% μειωμένο κίνδυνο εξέλιξης του όγκου σε σχέση με τους ασθενείς, που δεν ήταν αλλεργικοί [499]. Τέλος, μια πολύ πρόσφατη έρευνα (2012), που μελέτησε τη σχέση της αναπνευστικής αλλεργίας με διάφορα είδη καρκίνου εκτός από τον καρκίνο του δέρματος, έδειξε ότι οι αναπνευστικές αλλεργίες είχαν θετική, στατιστικά σημαντική, συσχέτιση με τον καρκίνο. Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξαν, ως προς την αλλεργική ρινο-επιπεφυκίτιδα, όταν μελέτησαν μόνο τους μη καπνιστές, ενώ στην ομάδα των καπνιστών ήταν στατιστικά σημαντική η σχέση μόνο μεταξύ των επεισοδίων συριγμού και του καρκίνου [493]. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες στηρίχτηκαν σε στοιχεία από το ιατρικό ιστορικό αλλεργίας για τη διάγνωση της αλλεργίας, ενώ λίγες χρησιμοποίησαν εργαστηριακούς δείκτες. Στον Πίνακα 3.1 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα των περισσοτέρων μελετών που διερευνούν τη σχέση αλλεργίας και καρκινογέννεσης γενικά.

Αν και πολλές μελέτες έχουν προτείνει μια σχέση προστατευτική μεταξύ της αλλεργίας και καρκίνου, είναι δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα λόγω των αντιφατικών ευρημάτων. Η έλλειψη σταθερών αποτελεσμάτων από τις μελέτες αυτές μπορεί να έχει καταρχήν σχέση με το είδος, τη θέση του καρκίνου, καθώς και την αλλεργική πάθηση. Με εξαίρεση λίγες μελέτες, ισχυρή αντίστροφη σχέση έχει αναφερθεί για τον καρκίνο του παγκρέατος, τα γλοιώματα και τη λευχαιμία στην παιδική ηλικία, ενώ ο καρκίνος του πνεύμονα φαίνεται να συνδέεται θετικά με το άσθμα. Ακόμα, τα αντικρουόμενα ευρήματα από τις διάφορες έρευνες μπορεί να οφείλονται σε προβλήματα μεθοδολογίας, όπως μικρό αριθμό ασθενών, διαφορετικοί τρόποι διάγνωσης της αλλεργίας, διαφορετικές υποκατηγορίες αλλεργικών νοσημάτων και διαφορετικοί τρόποι συλλογής των πληροφοριών από τον υπό μελέτη πληθυσμό. Ακόμα, από αυτές λίγες ήταν οι μελέτες, που εκτιμούν την επίπτωση εμφάνισης του κάθε τύπου καρκίνου και λίγες ήταν σε θέση να λάβουν υπόψη πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες για το κάθε είδος καρκίνου χωριστά (π.χ. το κάπνισμα). Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι να υπάρχουν πολύ συχνά συστηματικά σφάλματα επιλογής και ανάκλησης. Περαιτέρω μεγαλύτερης στατιστικής ισχύος μελέτες απαιτούνται, για να διερευνηθεί η ειδικότητα της σχέσης με υποκατηγορίες της αλλεργίας, που να συμπεριλαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες για τη μείωση των συστηματικών σφαλμάτων επιλογής και πληροφόρησης [404].

Μέχρι τώρα δεν έχει προταθεί ακριβής εξήγηση της αρνητικής συσχέτισης μεταξύ της αλλεργίας και του κινδύνου καρκίνου που υποστηρίζεται. Η θεωρία της ανοσοεπιτήρησης συχνά αναφέρεται ως ένας βιολογικός μηχανισμός προκειμένου να εξηγήσει τις αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ αλλεργίας και καρκίνου. Αποδεικτικά στοιχεία για την θεωρία της ανοσολογικής επιτήρησης απορρέουν από την παρατήρηση ότι τα άτομα που είναι ανοσοκατεσταλμένα εμφανίζουν μια υψηλότερη συχνότητα κακοηθειών.

Άλλες μελέτες υποστηρίζουν την άποψη ότι τα κύτταρα των φυσικών φονέων (natural killer-NK) μπορούν να αναστείλουν την εξέλιξη του όγκου[500]. Μεγαλύτερος αριθμός κυττάρων φυσικών φονέων (NK) έχει παρατηρηθεί σε ασθματικούς [501]. Ακόμα, παιδιά με ατοπική δερματίτιδα βρέθηκαν να κατέχουν

μεγαλύτερη δραστικότητα κυττάρων ΝΚ εναντίον των κυττάρων του λεμφώματος Burkitt. Μια μεγάλη μελέτη, 11 χρόνων παρακολούθησης, έδειξε ότι η χαμηλή δραστηριότητα των κυττάρων ΝΚ συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης όλων των ειδών καρκίνου [502].

Ακόμα Th2 κυτοκίνες όπως IL-10 και IL-4 φάνηκε ότι έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες [503, 504]. Επίσης, τα χαμηλά επίπεδα ισταμίνης στο αίμα είχαν σχέση με μειωμένη αντικαρκινική δραστικότητα. Η ισταμίνη προστατεύει τα φυσικά κύτταρα φονείς και τα Τ κύτταρα από τη βλάβη και το θάνατο, που προκαλούν οι ρίζες οξυγόνου, καταστέλλοντας το σχηματισμό τους, και προκαλώντας την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων από κυτοκίνες [505]. Κλινικές δοκιμές σε κακόηθες μελάνωμα και στην οξεία μυελογενή λευχαιμία έχουν αποδείξει τη δυνατότητα βελτίωσης του θεραπευτικού αποτελέσματος, όταν η διυδροχλωρική ισταμίνη συνδυάζεται με ανοσοθεραπεία [506, 507].

Τα ηωσινόφιλα μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο στην έναρξη της αντι-νεοπλασματικής απάντησης [508]. Η αντικαρκινική δράση των ηωσινοφίλων μπορεί να σχετίζεται με του τύπου Th2 απόκριση και με την IL-4 [509] . Ακόμα η ανοσοσφαιρίνη IgE, όπως έχει φανεί από διάφορες μελέτες, μπορεί να δράσει αποτελεσματικά στην αναστολή όγκου [510, 511].

Πριν μερικούς μήνες η Mechtcheriakova και συν. [512] πρότειναν ότι η αλλεργία και οι διάφορες κακοήθειες συνδέονται στενά με ένα ένζυμο, την απομινάση της κυτιδίνης (activation induced cytidine deaminase-AID). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ένζυμο αυτό εκφράζεται κυρίως σε ενεργοποιημένα Β λεμφοκύτταρα. Όμως, η χρόνια φλεγμονή είναι πιθανό, σε συνδυασμό και με άλλους παράγοντες που δεν έχουν ακόμη προσδιοριστεί, να δημιουργούν ένα περιβάλλον επαρκές για την ενεργοποίηση μίας παρεκκλίνουσας έκφρασης του AID στα κύτταρα Β. Το ένζυμο αυτό είναι ικανό να προκαλέσει σημειακές μεταλλάξεις σε θέσεις, όπου η μεταβλητότητα αλληλουχίας είναι επιρρεπής για τη λειτουργία τους. Έτσι μπορεί να προκαλέσει μεταλλάξεις σε ογκογονίδια καθώς και ογκοκατασταλτικά γονίδια.

Πρόσφατα η Jensen-Jarolim [513, 514] εισήγαγε ένα νέο πεδίο της “αλλεργιο-ογκολογίας” το οποίο προσπαθεί να ερμηνεύσει τις αλληλεπιδράσεις

μεταξύ του καρκίνου και της Th2 αντισωματικής απάντησης. Τα τελευταία χρόνια το πεδίο της αλλεργιο-ογκολογίας έχει λάβει μεγάλη έκταση από τις παρατηρήσεις των διαφόρων επιδημιολογικών ερευνών που αφορούν τη μελέτη, τόσο της σχέσης των διαφόρων κακοηθειών με τα αλλεργικά νοσήματα, όσο και την προσπάθεια προσδιορισμού εκείνων των μοριακών μηχανισμών, που μπορούν να βοηθήσουν στην κατανόηση αυτής της σχέσης.

Πίνακας 3.1: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου

Συγγραφείς	**Χώρα**	**Έτος**	**Τύπος μελέτης**	**Πληθυσμός**	**Είδος αλλεργίας**	**Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ**
Eriksson et al [515]	Σουηδία	1995	Προοπτική	87 ασθενείς με καρκίνο	Ατοπία Άσθμα Ρινίτιδα Κνίδωση	Ατοπία OR: 1,1 (0,6–1,7) Άσθμα OR: 1,3 (0,9–1,8) Αλλ.Ρινίτιδα OR: 1,1 (0,8–1,5) Κνίδωση OR: 1,7 (1,0–2,8)
McWhorter et al [497]	ΗΠΑ	1988	Προοπτική	341ασθενείς με καρκίνο	Κνίδωση Άσθμα Αλλ.ρινίτιδα Τροφική αλλεργία Άλλες μορφές αλλεργίας	Κνίδωση OR: 1,4 (1.0–2.2) Άσθμα OR: 1,1 (0,6–1,7) Αλλ.ρινίτιδα OR: 1,2 (0,8–1,7) Τροφική αλλεργία OR: 1,4 (0,9–2,2) Άλλες μορφές αλλεργίας OR: 1,4 (1,0–1,9)
Mills et al [498]	ΗΠΑ	1992	Προοπτική	34.198 πληθυσμός που εξετάσθηκε	Αλλεργία Άσθμα Αλλ.ρινίτιδα	Άσθμα Άνδρες (Α)/ Γυναίκες (Γ) OR: 0,8 (0,5–1,3) /1,0 (0,7–1,3) Αλλ.ρινίτιδα Α/Γ OR: 1,1 (0,8–1,4) /1,2 (0,9–1,4) Αλλεργία Α/Γ OR: 1,1 (0,9–1,5) /1,0 (0,9–1,2)
Vesterinen et al [516]	Φιλανδία	1993	Προοπτική	3842 ασθενείς Με καρκίνο	Άσθμα	Α/Γ OR: 1,1 (1,1–1,2)/ 1,0 (1,0–1,1)

Πίνακας 3.1: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου

(Συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
Vena et al [495]	ΗΠΑ	1985	Ασθενών – Μαρτύρων	13665 με καρκίνο 4079 μάρτυρες	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Κνίδωση Άλλες μορφές αλλεργίας	Άσθμα Α/Γ OR: 1,0/0,9(P > 0,05) Αλλεργική ρινίτιδα Α/Γ OR: 1,0/0,9 (P > 0,05) Κνίδωση Α/Γ OR: 0,8/0,8 (P < 0,05) Άλλες μορφές αλλεργίας Α/Γ OR: 0,7/0,7 (P < 0,05)
Allegra et al [496]	ΗΠΑ	1976	Ασθενών - Μαρτύρων	76ασθενείς 86μάρτυρες	Αλλεργία	15 φορές μειωμένος ο κίνδυνος για αλλεργία στην ομάδα των ατόμων με καρκίνο
Kallen et al [517]	Σουηδία	1993	Προοπτική	64346 με άσθμα	Αλλεργία	Δείκτης προτυπωμένης θνησιμότητας SMR: 65,7 (63,9-67,7)
Turner et al [518]	ΗΠΑ	2005	Προοπτική	1.102247 Άτομα που δεν είχαν καρκίνο στην αρχή της έρευνας	αλλεργία	RR: 0,88 (0,83-0,93)
Eriksson et al [519]	Σουηδία	2005	Προοπτική	6224 με ατοπία 6358 χωρίς ατοπία	Αλλεργία Δερματικά τεστ (Prick test)	Δείκτης επίπτωσης SIR: Ο,73 (0,27-1,6)
Chae et al [493]	ΗΠΑ	2012	Προοπτική	4600	Αλλεργική ρινίτιδα Επεισόδια συριγμού	Αλλεργική ρινίτιδα OR: 1,49 (1,12-2,36) Επεισόδια συριγμού OR: 2,08 (1,11-3,89) Μη καπνιστές: Αλλεργική ρινίτιδα OR: 1,51 (1,0-2,28) Καπνιστές: Επεισόδια συριγμού OR: 2,38 (1,16-4,87)

OR: odds ratio, RR: relative risk, ΟΑ: Όρια Αξιοπιστίας, SIR : standardized incidence ratio SMR: standardized mortality ratio, Α: άνδρες, Γ: γυναίκες

3.2 Αλλεργία και συσχέτιση με τύπους καρκίνου

3.2.1 Αλλεργία και καρκίνος του πνεύμονα

Οι επιδημιολογικές μελέτες που υπάρχουν στην βιβλιογραφία, με λίγες εξαιρέσεις, δείχνουν ότι τα άτομα με ιστορικό αλλεργικής νόσου έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα (Πίνακας 3.2). Πέντε μελέτες ασθενών –μαρτύρων [520-524], παρουσιάζοντας δεδομένα από άτομα που δεν είχαν καπνίσει ποτέ, έχουν βρει ότι ο κίνδυνος του καρκίνου του πνεύμονα που συνδέεται με το άσθμα κυμαίνεται από 1,1 έως 2,7. Η συγκέντρωση των αποτελεσμάτων από αυτές τις πέντε μελέτες ασθενών-μαρτύρων στη μετανάλυση που έκανε ο Santillan [525] έδειξε σχετικό κίνδυνο ΣΚ 1,8 (95% ΟΑ: 1,3-2,3), ενώ η ανάλυση των δεδομένων μόνο από μελέτες που έλεγχαν το ιστορικό καπνίσματος έδειξε επιβαρυντικό κίνδυνο (ΣΚ) 1,7 (95% ΟΑ: 1,3-2,2) [525].

Μεταξύ των ατόμων που ανέφεραν ιστορικό άσθματος, οι εκτιμήσεις κινδύνου για τους μη καπνιστές και τους καπνιστές ήταν 1,6 και 1,7 αντίστοιχα [524]. Μια μελέτη στην Καλιφόρνια βρήκε ότι το άσθμα σχετίζεται με στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο στους άνδρες, αλλά όχι στις γυναίκες, μετά τη διόρθωση με την ηλικία και το κάπνισμα [526]. Μία άλλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων βρήκε τον ΣΚ να είναι 1,2 (95% ΟΑ: 0,8-2,1) για τις καπνίστριες γυναίκες, μετά από προσαρμογή της ηλικίας και το ιστορικό καπνίσματος [523]. Μεταξύ των μη καπνιστών, το άσθμα έχει αναδειχθεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου(ΣΚ: 2,7, 95% ΟΑ: 1,4-5,4) για τον καρκίνο του πνεύμονα.

Οι περισσότερες προοπτικές μελέτες κοόρτης μεταξύ των ασθματικών ασθενών έχουν δείξει κατ’ εξακολούθηση υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα. Σε περίπου 78.000 ασθματικούς ασθενείς που μελετήθηκαν στη Φινλανδία [516], ο κίνδυνος για καρκίνο του πνεύμονα αυξήθηκε (δείκτης προτυπωμένης επίπτωσης –standardized incidence ratio-SIR) σε 1,3 στους άνδρες και 1,7 για τις γυναίκες. Ακόμα σε μια άλλη μελέτη [494], σε ένα Σουηδικό νοσοκομείο, κατά τη διάρκεια 8,5 ετών κατά μέσο όρο παρακολούθησης ασθενών, που είχαν τη διάγνωση του άσθματος στο εξιτήριο, ο κίνδυνος για καρκίνο του πνεύμονα ήταν SIR: 1,6 (95% ΟΑ: 1,5-1,7). Υψηλότερος κίνδυνος θανάτου από

καρκίνο του πνεύμονα μεταξύ ασθενών με άσθμα αναφέρθηκε σε προοπτικές μελέτες τόσο στη Δανία [527] όσο και στη Φιλανδία [528].

Τέλος μια μελέτη ασθενών μαρτύρων που δημοσιεύτηκε πολύ πρόσφατα (2012) και περιελάμβανε 1069 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και 1132 μάρτυρες, έδειξε αντίθετα με τις προηγούμενες μελέτες αρνητική σχέση μεταξύ του καρκίνου του πνεύμονα και του άσθματος (ΣΚ: 0,29, ΟΑ: 0,16-0,53) [529]. Η σχέση αυτή βέβαια, όταν μελετήθηκε στους μη καπνίζοντες δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική. Στην ίδια μελέτη πραγματοποιήθηκε και μία μετα-ανάλυση, που συμπεριλάμβανε 8 μελέτες και έδειξε μη στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στις δυο παθήσεις τόσο στους καπνιστές όσο και στους μη.

Πίνακας 3.2: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου του πνεύμονα

Συγγραφείς	**Χώρα**	**Έτος**	**Τύπος μελέτης**	**Πληθυσμός Νο ασθενών**	**Διόρθωση στο Κάπνισμα**	**Είδος αλλεργίας**	**Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ**
Reynolds et al [526]	ΗΠΑ	1987	Προοπτική	60	Ναι	Άσθμα	Άσθμα OR:6,3(P < 0,01)
Vena et al [524]	ΗΠΑ	1987	Ασθενών-Μαρτύρων	1052	Όχι	Άσθμα	Άσθμα OR:1,6 (p < 0,005)/ 1,7 (p < ,005)
Wu et al[530]	ΗΠΑ	1988	Ασθενών-Μαρτύρων	336	Ναι	Άσθμα	Άσθμα OR:1 (0,5-2,1)
Osann et al[531]	ΗΠΑ	1991	Ασθενών-Μαρτύρων	98	Ναι	Άσθμα	Άσθμα OR:4,8(1,0– 22,8)
Alavanja et al[520]	ΗΠΑ	1992	Ασθενών-Μαρτύρων	618	Ναι	Άσθμα	Άσθμα OR: 1,3 (0,8–2,1)
Mills et al[498]	ΗΠΑ	1992	Προοπτική	62	Ναι	Αλλεργία	Αλλεργία OR:1,2(0,4–3,3)
Vesterinen et al[516]	Φιλανδία	1993	Προοπτική	648	Όχι	Άσθμα	Άσθμα OR:1,3(1,2-1,4)

Πίνακας 3.2: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου του πνεύμονα (συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός Νο ασθενών	Διόρθωση στο Κάπνισμα	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
Wu et al[523]	ΗΠΑ	1995	Ασθενών-Μαρτύρων	412	Ναι	Άσθμα	ΆσθμαOR:1,7 (1,1-2,5)
Lange et al [527]	Δανία	1996	Προοπτική	315	Ναι	Άσθμα	Άσθμα OR:1,3(0,7–2,3)
Houvinen et al[528]	Φιλανδία	1997	Προοπτική	471	Ναι	Άσθμα	Άσθμα OR:3,2(1,4–7,3)
Mayne et al[522]	ΗΠΑ	1999	Ασθενών-Μαρτύρων	437	Ναι	Άσθμα	Άσθμα OR:2,1(1,0–4,1) (μη καπνιζοντες) OR:1,1(0,5–2,6)
Brownson et al[532]	ΗΠΑ	2000	Ασθενών-Μαρτύρων	676	Ναι	Άσθμα	Άσθμα OR: 1,1(0,7–1,7)
Osann et al [533]	ΗΠΑ	2000	Ασθενών-Μαρτύρων	217	Ναι	Άσθμα & αλλεργική ρινίτιδα	Άσθμα & αλλεργική ρινίτιδα OR: 0,5(0,3–1,0)
Brenner et al [521]	Κίνα	2001	Ασθενών-Μαρτύρων	886	Ναι	Άσθμα	Άσθμα OR:2,1(1,5–3,0)
Boffetta et al[494]	Σουηδία	2002	Προοπτική	713	Όχι	Άσθμα	1,6 (1,5–1,7)
Talbot-Smith et al[486]	Αυστραλία	2003	Προοπτική	37	Ναι	Άσθμα: Αλλεργική ρινίτιδα Ατοπία	Άσθμα: Α/Γ OR:1,1(0,2–9,1)/ OR:1,0 (0,1–7,5) Αλλεργική ρινίτιδα OR:0,6 (0,1–4,9)/ OR:1,5 (0,4–5,.3) Ατοπία:Α/Γ OR:0,3 (0,0– 2,5)/ 0,9 (0,1–9,9)
Santillan et al[525]	ΗΠΑ	2003	Μετα-ανάλυση 18 μελέτες (8 ασθενών – μαρτύρων & 10 κοορτής)		Ναι	Άσθμα	Άσθμα Μη καπνιστές OR:1,8 (1,3-2,2)

Πίνακας 3.2: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου του πνεύμονα (συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός Νο ασθενών	Διόρθωση στο Κάπνισμα	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση(RR,OR) με 95% ΟΑ
Rosenberg et al [534]	ΗΠΑ	2011	Μετα-ανάλυση 16 μελέτες	585.444	Ναι	Άσθμα	Άσθμα RR: 1,28 (1,16-1,41)
Wang et al [529]	Κίνα	2012	Ασθενών-Μαρτύρων	1069	Ναι	Άσθμα	Άσθμα OR:0,29 (0,16-0,53)
Wang et al [529]	Κίνα	2012	Μετα-ανάλυση 8 μελέτες		Ναι	Άσθμα	Άσθμα καπνιστές OR:0,65 (0,29-1,45) Όχι καπνιστές OR:1,53 (0,89-2,64)

OR: odds ratio, RR: relative risk, ΟΑ: Όρια Αξιοπιστίας , Α: ανδρες, Γ: γυναίκες

3.2.2 Αλλεργία και καρκίνος παγκρέατος

Υπάρχουν αρκέτες μελέτες στην βιβλιογραφία που εξέταζουν τη σχέση μεταξύ αλλεργίας και καρκίνο του παγκρέατος, οι οποίες έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα (Πίνακας 3.3). Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων από τις ΗΠΑ διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με προηγούμενη αλλεργική νόσο είχαν κατά 60% μειωμένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο παγκρέατος (ΣΚ: 0,4, 95% ΟΑ: 0,2-0,7) [535], ενώ μια άλλη πληθυσμιακή μελέτη ασθενών-μαρτύρων έδειξε ότι το ιστορικό άσθματος παρουσιάζει προστατευτική σχέση για την ανάπτυξη καρκίνου του παγκρέατος (ΣΚ: 0,7, 95% ΟΑ: 0,4-1,1) [536]. Παρόμοια συσχέτιση, χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική, για το άσθμα, το έκζεμα αλλά και την αλλεργική ρινίτιδα, έδειξε και μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων από τον Καναδά [537].

Μία άλλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων στην Ολλανδία, η οποία περιέλαμβανε 176 ασθένεις με καρκίνο παγκρέατος και 487 μάρτυρες ανέφερε, επίσης, μείωση του κινδύνου του καρκίνου του παγκρέατος στα άτομα με ιστορικό αλλεργίας (ΣΚ: 0,6, 95% ΟΑ: 0,4-0,9) [538]. Όταν όμως εξετάσθηκαν τα επιμέρους αλλεργικά

νοσήματα χωριστά, η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική για την ατοπική δερματίτιδα. Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε και μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, που πραγματοποιήθηκε από το Εργαστηριο Υγιεινής Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και αναφέρει προστατευτική σχέση μεταξύ άσθματος και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος (ΣΚ: 0,3, P=0,3) [539].

Επίσης μία μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη ασθενών-μαρτύρων, που πραγματοποιήθηκε στο Σαν Φρανσίσκο μεταξύ των ετών 1994-2001 ήταν και αυτή υποστηρικτική μιας προστατευτικής σχέσης μεταξύ διαφόρων αλλεργικών παθήσεων και καρκίνου του παγκρέατος (ΣΚ: 0,8, 95% ΟΑ: 0,6-1,0) [540]. Παρόμοια αποτελέσματα για μειωμένο κίνδυνο παρατηρήθηκαν και για αλλεργία, στην οικιακή σκόνη (ΣΚ: 0,7, 95% ΟΑ: 0,5-0,9), σε γάτες (ΣΚ: 0,6, 95% ΟΑ: 0,4-0,9), σε φυτά (ΣΚ: 0,8, 95% ΟΑ: 0,6-1,0) και στους μύκητες (ΣΚ: 0,5, 95% ΟΑ: 0,3-0,8). Τάση μείωσης του κινδύνου παρατηρήθηκε με την αύξηση του αριθμού των αλλεργιών (P<0,001) και τη σοβαρότητα των αλλεργικών συμπτωμάτων (P= 0,003) [540].

Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες μια πληθυσμιακή μελέτη ασθενών-μαρτύρων μεταξύ των ανδρών που ζουν στην Ουάσιγκτον, υποστήριξε ότι η φαρμακευτική αλλεργία προκαλεί αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παγκρέατος (ΣΚ:1,7, 95% ΟΑ: 1,0 - 3,0). Το ίδιο παρατηρήθηκε με την τροφική αλλεργία (ΣΚ: 2,1, 95% ΟΑ: 0,8 - 5,5) και την αλλεργία στα ζώα (ΣΚ: 1,2, 95% ΟΑ: 0,4 - 3,4) [541] . Μη στατιστικά σημαντικά αυξημένος κίνδυνος αναφέρθηκε μεταξύ των ατόμων στην μελέτη McWhorter αλλά αυτό βασίστηκε σε μόνο 11 περιπτώσεις καρκίνου του παγκρέατος [497], καθώς και σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων στην Ιταλία (ΣΚ: 0,9, 95% ΟΑ: 0,6 - 1,5) [542].

Μία μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε τα τελευταία χρόνια και συμπεριλαμβανε 14 μελέτες έδειξε προστατευτική σχέση σε “οποιαδήποτε αλλεργία'' με τον καρκίνο του παγκρέατος (ΣΚ: 0,82, 95% ΟΑ: 0,68-0,99). Για αλλεργίες που σχετίζονται με ατοπία, η αντίστροφη αυτή αρνητική συσχέτιση ήταν ακόμη ισχυρότερη (ΣΚ:0,7, 95% ΟΑ: 0,64-0,80). Η προστατευτική επίδραση ήταν ισχυρή για την αναπνευστική αλλεργία γενικά, (ΣΚ:0,6, 95% ΟΑ: 0,52-0,76) και για τη

δερματική αλλεργία (ΣΚ: 0,6, 95%, ΟΑ: 0,49-0,89), αλλά όχι για το άσθμα, το οποίο δεν σχετίζεται πάντα με την ατοπία (ΣΚ: 1,01, 95%ΟΑ: 0,77-1,31). Σχετικά με την τροφική και φαρμακευτική αλλεργία δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση με τον κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος (ΣΚ: 1,08, 95% ΟΑ: 0,74-1,58) Όταν η μετα-ανάλυση περιορίστηκε σε οκτώ μελέτες, που οι εκτιμήσεις τους είχαν προσαρμοστεί στους κινδύνους για το κάπνισμα, η προστατευτική επίδραση για οποιαδήποτε αλλεργία έγινε ισχυρότερη (ΣΚ:0,75, 95% ΟΑ 0,65 - 0,87) [542].

Πίνακας 3.3: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου παγκρέατος

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR, OR) με 95% ΟΑ
Mackl et al[536]	ΗΠΑ	1986	Ασθενών-Μαρτύρων	90	Άσθμα Έκζεμα Αλλεργία	Άσθμα OR: 0,7 (0,4–1,1) Έκζεμα OR: 0,2 (0,1–0,5) Αλλεργία OR: 0,6 (0,4–0,8)
McWhorter et al [497]	ΗΠΑ	1988	Προοπτική	11	Αλλεργία	OR: 1,7 (0,5–5,8)
Mills et al [498]	ΗΠΑ	1988	Προοπτική	40	Αλλεργική ρινίτιδα Άσθμα Αλλεργία στη μέλισσα Φαρμακευτική αλλεργία Αλλεργία σε χημικές ουσίες	Αλλεργική ρινίτιδα OR: 0,9 (0,2–3,6) Άσθμα OR: 0,7 (0,2-1,9) Αλλεργία στη μέλισσα OR: 0,4 (0,1–3,2) Φαρμακευτική αλλεργία OR: 0,7 (0,1–6,0) Αλλεργία σε χημικές ουσίες OR: 1,5 (0,4–6,3)
Gold et al [535]	ΗΠΑ	1985	Ασθενών-Νοσοκομειακών Μαρτύρων	201	Αλλεργία	Αλλεργία OR: 0,4 (0,2–0,7)

Πίνακας 3.3: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου παγκρέατος (συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση(RR, OR) με 95% ΟΑ
La Vecchia et al [542]	Ιταλία	1990	Ασθενών-Νοσοκομειακών Μαρτύρων	247	Φαρμακευτική Αλλεργία	Φαρμακευτική Αλλεργία OR: 1,0 (0,6–1,6)
Farrow et al [541]	ΗΠΑ	1990	Ασθενών-Μαρτύρων	148	Φαρμακευτική αλλεργία Τροφική αλλεργία Αλλεργία στα φυτά Αλλεργία στα ζώα	Φαρμακευτική αλλεργία OR: 1,7 (1,0–3,0) Τροφική αλλεργία OR: 2,1 (0,8–5.5) Αλλεργία στα φυτά OR: 0,7 (0,3–1,8) Αλλεργία στα ζώα OR: 1,2 (0,4–3,4)
Jain et al[537]	Καναδάς	1991	Ασθενών-Μαρτύρων	249	Αλλεργική ρινίτιδα Έκζεμα Άσθμα Άλλες μορφές αλλεργίας	Αλλεργική ρινίτιδα OR: 0,5 (0,2–1,3) Έκζεμα OR:0,7 (0,3–1,5) Άσθμα OR: 0,5 (0,2–1,7) Άλλες μορφές αλλεργίας OR: 1,3 (0,7–2,3)
Kalapothaki et al [539]	Ελλάδα	1993	Ασθενών-Νοσοκο-μειακών Μαρτύρων	181	Άσθμα	Άσθμα OR: 0,33 (P = 0,28)
Dai et al[543]	Κίνα	1995	Ασθενών-Μαρτύρων	108	Αλλεργία Φαρμακευτική Τροφική Δερματίτιδα εξ επαφής Κνίδωση Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα	Αλλεργία OR: 0,6 (0,4–1,1) Φαρμακευτική OR: 1,1 (0,5–2,4) Τροφική αλλεργία OR: 3 (0,0–2,6) Δερματίτιδα εξ επαφής OR: 0,5 (0,1–1,7) Κνίδωση OR: 0,5 (0,2–1,3) Άσθμα OR: 1,0 (0,3–3,2) Αλλεργική ρινίτιδα OR: 0,3 (0,1–1,4)

Πίνακας 3.3: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου παγκρέατος (συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR, OR) με 95% ΟΑ
Silverman et al[544]	ΗΠΑ	1999	Ασθενών-Μαρτύρων	484	Αλλεργία Αλλεργική ρινίτιδα Άσθμα Έκζεμα Αλλεργία στα ζώα Αλλεργία στη μέλισσα Αλλεργία στη σκόνη/ μύκητες Φαρμακευτική αλλεργία Αλλεργία στα οικιακά προϊόντα	Αλλεργία OR: 0,7 (0,5–0,9) Αλλεργική ρινίτιδα OR: 0,6 (0,5–0,9) Άσθμα OR: 1,0 (0,6–1,5) Έκζεμα OR: 1,1 (0,7–1,9) Αλλεργία στα ζώα OR: 0,5 (0,2–1,1) Αλλεργία στη μέλισσα OR: 0,8 (0,6–1,2) Αλλεργία στη σκόνη/ μύκητες OR: 0,6 (0,3–1,1) Φαρμακευτική αλλεργία OR: 1,4 (1,0–1,9) Αλλεργία οικιακά προϊόντα OR: 1,5 (0,8–2,9)
Holly et al [540]	ΗΠΑ	2003	Ασθενών-Μαρτύρων	532	Αλλεργία Έκζεμα Αλλεργία στη σκόνη Αλλεργία στα φυτά Αλλεργία στους μύκητες Αλλεργία στα ζώα Αλλεργία στη μέλισσα Τροφική αλλεργία	Αλλεργία OR:0,8 (0,6–1,0) Έκζεμα OR: 0,7 (0,5–0,9) Αλλεργία στη σκόνη OR: 0,7 (0,5–0,9) Αλλεργία στα φυτά OR: 0,8 (0,6–1,.0) Αλλεργία μύκητες OR: 0,5 (0,3–0,8) Αλλεργία στα ζώα OR:0,7 (0,5–0,9) Αλλεργία στη μέλισσα OR: 0,7 (0,4–1,0) Τροφική αλλεργία OR: 0,7 (0,5–1,1)
Gandini et al[545]	ΗΠΑ	2005	Μετα-ανάλυση 14 μελέτες (4 κοορτής & 10 ασθενών μαρτύρων)	3.040 ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος	Αλλεργία Άσθμα Τροφική αλλεργία Κνίδωση Έκζεμα	Αλλεργία RR: 0,82 (0,6-0,9) Ατοπία RR: 0,71 (0,6-0,8) Άσθμα RR: 1,01(0,7-1,3) Τροφική αλλεργία RR: 1,08 (0,74-1,58)

OR: odds ratio, RR: relative risk, ΟΑ: Όρια Αξιοπιστίας

3.2.3 Αλλεργία και καρκίνος του μαστού

Τα αποτελέσματα από τις μελέτες που υπάρχουν στην βιβλιογραφία σχετικά με την σχέση καρκίνου του μαστού και αλλεργίας είναι αντιφατικά (Πίνακας 3.4). Σχετικά με οποιαδήποτε μορφή αλλεργίας και του καρκίνου του μαστού, οι περισσότερες μελέτες δείχνουν μια ελαφρά θετική συσχέτιση, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική [497, 498, 546, 547], ενώ όσον αφορά στο άσθμα οι πιο πολλές [486, 495, 498, 515, 518, 548, 549] δεν παρουσιάζουν κάποια στατιστικά σημαντική σχέση εκτός από τη μελέτη του Kallen [517], ο οποίος αναφέρει την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής αρνητικής σχέσης .

Η αλλεργική ρινίτιδα σε αρκετές μελέτες [486, 498, 515, 518, 548] δε δείχνει και αυτή να σχετίζεται σημαντικά με τον καρκίνο του μαστού. Σε μελέτες που πραγματοποίησαν δερματικές δοκιμασίες [486, 548, 550] για τον έλεγχο της ατοπίας, μόνο σε μία [515] η ατοπία αποτελούσε επιβαρυντικό παράγοντα για τον καρκίνο του μαστού. Σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, που εξέτασε τη σχέση μεταξύ ατοπίας και καρκίνου του μαστού μεταξύ νεαρών γυναικών, βρέθηκε ότι το ιστορικό των αλλεργικών παθήσεων σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού για τις γυναίκες ηλικίας άνω των 35ετών (ΣΚ: 0,8, 95% ΟΑ: 0,6-1,0), αλλά όχι και για τις γυναίκες κάτω από 35 ετών (ΣΚ: 1,3, 95% ΟΑ: 0,9-1,8) [548].

Επίσης σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, που έχει πραγματοποιηθεί στο Εργαστήριο μας, σχετικά με τη σχέση του καρκίνου του μαστού και της ειδικής ανοσοσφαιρίνης IgE σε διάφορα αλλεργιογόνα, βρέθηκε, αφού ελέγχθηκαν διάφοροι παράγοντες κινδύνου, θετική συσχέτιση μεταξύ των ανοσοσφαιρινών IgE και του καρκίνου (ΣΚ:1,7, 95% ΟΑ: 0,94-3,07) [551].

Τέλος μια πρόσφατη μετανάλυση, που περιελάμβανε 16 μελέτες, δεν κατάφερε να δείξει κάποια σχέση του καρκίνου του μαστού με το άσθμα, την αλλεργική ρινίτιδα, την ατοπία αλλά ούτε και με οποιαδήποτε μορφή αλλεργίας [552].

Πίνακας 3.4: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου του μαστού

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
McKee et al [546]	ΗΠΑ	1967	Ασθενών-Μαρτύρων	31	Αλλεργία	RR: 1,35 (0,53-3,49)
Shapiro et al[547]	ΗΠΑ	1971	Ασθενών-Μαρτύρων	136	Αλλεργία	RR: 1,42 (0,77-2,54)
Vena et al[495]	ΗΠΑ	1985	Ασθενών-Μαρτύρων	1835	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα	Άσθμα RR: 1,06 (0,76-1,49) Αλ. ρινίτιδα RR: 0,94 (0,66-1,32)
Mills et al[498]	ΗΠΑ	1992	Προοπτική	215	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Αλλεργία	Άσθμα OR: 1,2 (0,7–2,0) Αλ. ρινίτιδα OR: 1,3 (1,0–1,9) Αλλεργία OR: 1,2 (0,9–1,6)
Kallen et al[517]	Σουηδία	1993	Προοπτική	385	Άσθμα	Άσθμα RR: 0,53 (0,47-0,58)
Vesterinen et al[516]	Φιλανδία	1993	Προοπτική	429	Άσθμα	Άσθμα OR: 0,96 (0,87–1,05)
Petroianu et al[553]	Βραζιλία	1995	Ασθενών-Μαρτύρων	49	Αλλεργία	Δεν αναφέρονται αναλυτικά
Eriksson et al[515]	Σουηδία	1995	Προοπτική	12	Άσθμα Ατοπία	Άσθμα RR: 1,39 (0,6–2,74) Ατοπία OR: 4,8 (1,9–9,9)
Ghadirian et al [554]	Καναδάς	1998	Ασθενών-Μαρτύρων	414	Άσθμα	Άσθμα RR: 0,51 (0,25-1,03)
McWhorter et al[497]	ΗΠΑ	1998	Προοπτική	34	Αλλεργία	Αλλεργία OR: 1,2 (0,6–2,4)

Πίνακας 3.4: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου του μαστού (συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
Hedderson et al [548]	ΗΠΑ	2003	Ασθενών-Μαρτύρων	747	Αλλεργία Ατοπία	OR: 1,3 (0,9–1,8) (<35 ετών) OR: 0,8 (0,6–1,0) (>35 ετών) Ατοπία RR:0,95 (0,76-1,18)
Talbot-Smith et al [486]	Αυστραλία	2003	Προοπτική	86	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Ατοπία	Άσθμα OR: 1,1 (0,5–2,6) Αλ. Ρινίτιδα OR: 0,9 (0,5–1,7) Ατοπία OR: 1,4 (0,6–3,4)
Turner et al[518]	Καναδας	2005	Προοπτική	5250	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Αλλεργία	Άσθμα RR: 1,10 (0,92-1,31) Αλ. ρινίτιδα RR: 1 (0,91-1,09) Αλλεργία RR: 0,99 (0,92-1,07)
Gonzalez-Perez et al[549]	Ισπανία	2006	Ασθενών-Μαρτύρων	802	Άσθμα	RR: 0,91 (0,78-1,06)
Wang et al[550]	Γερμανία	2006	Ασθενών-Μαρτύρων	381	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Ατοπία Αλλεργία	Άσθμα RR: 1,24 (0,69-2,22) Αλ. ρινίτιδα RR: 1,18 (0,75-1,84) Ατοπία RR: 1,2 (0,87-1,66) Αλλεργία RR: 1,13 (0,79-,62)
Vojtechova et al[552]	Αγγλία	2009	Μετα-ανάλυση 16 μελέτες	10736	Άσθμα (10μελέτες) Αλλεργική ρινίτιδα (6 μελέτες) Ατοπία (4μελέτες) Αλλεργία (7μελετες)	Άσθμα OR: 0,93 (0,73-1,19) Αλ. ρινίτιδα OR: 1,04 (0,94-1,16) Ατοπία OR: 1,18 (0,9-1,55) Αλλεργία OR: 1,01 (0,94-1,08)

OR: odds ratio, RR: relative risk, ΟΑ: Όρια Αξιοπιστίας

3.2.4 Αλλεργία και καρκίνος του παχέος εντέρου

Τα αποτελέσματα από έρευνες ασθενών-μαρτύρων, που υπάρχουν στην βιβλιογραφία και μελετούν τη σχέση μεταξύ αλλεργίας και παχέος εντέρου, είναι και αυτά αντιφατικά [495, 498, 554]. Έτσι κάποιες έρευνες υποστηρίζουν κάποια αντίστροφη σχέση στατιστικά σημαντική [488, 516, 517] και άλλες όχι [486, 555, 556] (Πίνακας 3.5). Μία μη στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του παχέος εντέρου και ιστορικού αλλεργιών αναφέρθηκε σε δύο μεγάλες μελέτες ασθενών-μαρτύρων [555, 556].

Μία προοπτική μελέτη από τον Talbot-Smith ανέφερε πρόσφατα μειωμένο κίνδυνο καρκίνου παχέος εντέρου σε σχέση με το άσθμα και την αλλεργική ρινίτιδα, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντικός [487]. Σε μια άλλη μελέτη έχει αναφερθεί μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση με το άσθμα, την αλλεργική ρινίτιδα και τη θνησιμότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου (ΣΚ: 0,8, 95% ΟΑ: 0,6-0,9). Παρόμοιο εύρημα έχουμε και σε μη καπνιστές (ΣΚ: 0,8, 95% ΟΑ: 0,6-1,0) [519]. Ο Kallen [518] ανέφερε επίσης μια σημαντική αντίστροφη σχέση της θνησιμότητας από καρκίνο παχέος εντέρου και του ορθού σε ασθματικούς. Ωστόσο, ο Vesterinen [517] ανέφερε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του ορθού σε σχέση με το άσθμα σε γυναίκες.

Τέλος μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 16 μελέτες δεν κατάφερε να δείξει κάποια συσχέτιση του καρκίνου του παχέος εντέρου με το άσθμα, την αλλεργικά ρινίτιδα, την ατοπία αλλά ούτε και με οποιαδήποτε μορφή αλλεργίας γενικά [553].

Πίνακας 3.5: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου του παχέος εντέρου

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
Vena et al [495]	ΗΠΑ	1985	Ασθενών-Μαρτύρων	1231	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα	Άσθμα Α/Γ RR: 0,88 (0,53-1,46) /0,73 (0,41-1,29) Αλ. ρινίτιδα Α/Γ RR: 1,34 (0,79-2,27) /0,7 (0,39-1,24)
La Vecchia et al[557]	Ιταλία	1991	Ασθενών-Μαρτύρων	1078	Φαρμακευτική αλλεργία	Φαρμακευτική αλλεργία OR: 0,6 (0,4-0,9) OR: 0,6 (0,4-1) ορθό
Mills et al [498]	ΗΠΑ	1992	Προοπτική	196	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Αλλεργία	Άσθμα OR: 0,88 (0,46-1,67) Αλ. Ρινίτιδα OR: 0,99 (0,66–1,48) Αλλεργία OR: 0,93 (0,71-1,23)
Kallen et al[517]	Σουηδία	1993	Προοπτική	577	Άσθμα	Άσθμα RR: 0,68(0,62-0,73)
Vesterinen et al[516]	Φιλανδία	1993	Προοπτική	407	Άσθμα	Άσθμα Α/Γ OR: 1,13 (0,96–1,33) /1,28 (1,13-1,45)
Petroianu et al [553]	Βραζιλία	1995	Ασθενών-Μαρτύρων	49	Αλλεργία	Δεν αναφέρονται
Eriksson et al[515]	Σουηδία	1995	Προοπτική	7	Άσθμα Ατοπία	Άσθμα RR: 1,23 (0,37–4,02) Ατοπία OR: 2,88 (1,19–6,94)
Kune et al[555]	Αυστραλία	1998	Ασθενών-Μαρτύρων	714	Άσθμα	ΆσθμαΑ/Γ RR: 0,95 (0,56-1,63)/ 0,88 (0,46-1,67)
McWhorter et al [497]	ΗΠΑ	1998	Προοπτική	34	Αλλεργία	Αλλεργία OR: 1,69 (0,92–3,11)
Negri et al[556]	Ιταλία	1999	Ασθενών-Μαρτύρων	1953	Αλλεργία	ΑλλεργίαΑ/Γ OR: 0,74 (0,53–1,04) 0,89 (0,65-1,23)

Πίνακας 3.5: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου του παχέος εντέρου (συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
Talbot-Smith et al [486]	Αυστραλία	2003	Προοπτική	67	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Ατοπία	Άσθμα Α/Γ OR: 0,44 (0065–3,23)/0,39 (0,05-2,84) Αλ. ρινίτιδα Α/Γ OR: 0,79 (0,23–2,72)/ 1,08 (0,46-2,5) Ατοπία Α/Γ OR: 0,32 (0,03–2,84)/ 1,42 (0,41-4,95)
Turner et al[518]	Καναδας	2005	Προοπτική	9341	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Αλλεργία	Άσθμα RR:1,14 (0, 19-1,41) Αλ. ρινίτιδα RR:0,94 (0,84-1,06) Αλλεργία RR:0,95 (0,86-1,05)
Gonzalez-Perez et al[549]	Ισπανία	2006	Προοπτική	436	Άσθμα	RR:0,86 (0,7-1,06)
Wang et al [550]	Γερμανία	2006	Ασθενών-Μαρτύρων	477	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Ατοπία Αλλεργία	Άσθμα RR: 1,25 (0,81--1,93) Αλ. ρινίτιδα RR: 0,88 (0,58-1,35) Ατοπία RR: 1,03 (0,8-1,34) Αλλεργία RR: 0,99 (0,73-1,35)
Vojtechova et al[552]	Αγγλία	2009	Μετα-ανάλυση 16μελέτες	15451	Άσθμα (10μελέτες) Αλλεργική ρινίτιδα (6 μελέτες) Ατοπία (3μελέτες) Αλλεργία (7μελετες)	Άσθμα OR: 0,95 (0,77-1,16) Αλ. ρινίτιδα OR: 0,95 (0,86-1,05) Ατοπία OR: 1,32 (0,69-2,53) Αλλεργία OR: 0,94 (0,85-1,04)

OR:odds ratio; RR:relative risk, ΟΑ: Όρια Αξιοπιστίας, Α: Ανδρες, Γ: Γυναίκες

3.2.5 Αλλεργία και όγκοι του εγκεφάλου

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες, που διεξήχθησαν από το 1990 διερευνώντας τη σχέση μεταξύ των όγκων του εγκεφάλου και της αλλεργίας, συμφωνούσαν μεταξύ τους στην επίδειξη μιας αντίστροφης σχέσης μεταξύ αλλεργίας και κίνδυνο γλοιώματος, ενώ υπήρχε απουσία μιας τέτοιας συσχέτισης μεταξύ αλλεργικών νοσημάτων και του μηνιγγιώματος (Πίνακας 3.6).

Η ατοπία διερευνήθηκε σε σχέση με το γλοιοβλάστωμα σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων στη Βοστώνη, όπου ανευρέθηκε αντίστροφη σχέση με την αλλεργία (ΣΚ: 0,6, 95% ΟΑ: 0,4-1,0) [558]. Το 1999, μια ομάδα ερευνητών από τη Γερμανία [559] δημοσίευσε μια πολυκεντρική διεθνή μελέτη (1178 περιπτώσεις γλοιώματος) από οκτώ κέντρα αναφοράς, που περιλάμβανε εκτός από τα δικά τους στοιχεία, ευρήματα και από άλλες μελέτες [559-562]. Σε μία συνδυασμένη ανάλυση των δεδομένων από τα οκτώ κέντρα μελέτης, ο ΣΚ για τα γλοιώματα ήταν 0,4 (95% ΟΑ: 0.5-0.7) για τα άτομα με ιστορικό αλλεργίας. Ένα παρόμοιο μοτίβο παρατηρήθηκε και για το άσθμα και το έκζεμα.

Επίσης δύο μελέτες ασθενών-μαρτύρων [562, 563], που πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ το 2002, και περιελάμβαναν λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τα αλλεργικά συμπτώματα και την ηλικία κατά τη διάγνωση, υπέδειξαν μια ισχυρή αρνητική σχέση μεταξύ των αλλεργικών παθήσεων και του κινδύνου γλοιώματος.

Ο Wiemels [564] και συν. ανέφεραν αρνητική συσχέτιση με τα τροφικά, κυρίως αλλεργιογόνα, και το κίνδυνο γλοιώματος. Ακόμα σε μία μελέτη ασθενών και νοσοκομειακών μαρτύρων με 489 περιπτώσεις γλοιώματος, διαπιστώθηκε ότι τα αλλεργικά άτομα σχετιζόταν με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο 30% (ΣΚ: 0,7, 95% ΟΑ: 0,5-0,9) [563]. Μείωση του κινδύνου παρατηρήθηκε και στα άτομα με άσθμα (ΣΚ: 0,6, 95% ΟΑ: 0,4-0,9). Πρόσθετα στοιχεία για τον προστατευτικό ρόλο της αλλεργίας δόθηκαν από μια σουηδική μελέτη, που ανέφερε χαμηλότερο κίνδυνο γλοιώματος μεταξύ των ατόμων με ιστορικό αλλεργίας, ΣΚ: 0,5 (95% CI: 0,2-1,0) [565].

Οι δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις που έγιναν το 2007 [566] και το 2011 [567] ανέφεραν, η πρώτη 30-40% μειωμένο σχετικό κίνδυνο γλοιώματος στα άτομα με αλλεργία (άσθμα: ΣΚ: 0,68, 95% ΟΑ:0,58-0,8, έκζεμα: ΣΚ: 0,69, 95% ΟΑ 0,58-0,82) και η δεύτερη αρνητική συσχέτιση του κινδύνου μηνιγγιώματος και εκζέματος ΣΚ:0,75, 95% ΟΑ 0,65-0,87.

Τέλος, σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε πριν λίγους μήνες, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση της αλλεργίας και κίνδυνου γλοιώματος στις γυναίκες (ΣΚ: 0,46, 95% ΟΑ: 0,23–0,93) αλλά όχι και στους άνδρες (ΣΚ: 1,02, 95% ΟΑ: 0,72-1,44) [568].

Πίνακας 3.6: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και των καρκίνων του εγκεφάλου

Συγγραφείς	**Χώρα**	**Έτος**	**Τύπος μελέτης**	**Πληθυσμός Νο ασθενών**	**Είδος αλλεργίας**	**Εκτίμηση(RR,OR) με 95% ΟΑ**
Brenner et al [563]	ΗΠΑ	2002	Ασθενών-Μαρτύρων	489 Γλοιώματα 197 Μηνιγγιώματα 96 Ακουστικά νευρινώματα	Αλλεργία Άσθμα Αλλ. ρινίτιδα Έκζεμα	Αλλεργία (ΓΛ) OR: 0,7 (0,5–0,9) (Μ)OR: 1,0 (0,7–1,4) (ΑΝ) OR: 1,0 (0,6–1,6) Άσθμα (ΓΛ) OR: 0,6 (0,4–0,9) (Μ) OR: 0,8 (0,5–1,4) (ΑΝ) OR: 1,3 (0,7–2,5) Αλλ.ρινίτιδα (ΓΛ) OR: 1,0 (0,7–1,4) (Μ)OR: 0,9 (0,6–1,5) (ΑΝ) OR: 2,4 (1,4–4,0) Έκζεμα (ΓΛ) OR: 0,8 (0,5–1,3) (Μ) OR: 0,8 (0,4–1,5) (ΑΝ) OR: 0,9 (0,3–2,5)
Cicuttini et al[560]	Αυστραλία	1997	Ασθενών-Μαρτύρων	416 Γλοιώματα	Άσθμα Έκζεμα	Άσθμα OR: 0,8 (0,5–1,2) Έκζεμα OR: 0,9 (0,5–1,4)
Hochberg et al[558]	ΗΠΑ	1990	Ασθενών-Μαρτύρων	160 Αστροκυττώματα	Αλλεργία	Αλλεργία OR: 0,6 (0,4–1,0)

Πίνακας 3.6: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και των καρκίνων του εγκεφάλου (συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
Ryan et al[561]	Αυστραλία	1960	Ασθενών-Μαρτύρων	110 Γλοιώματα 60 Μηνιγγιώματα	Αλλεργία Άσθμα Έκζεμα	Αλλεργία (ΓΛ) OR: 0,5 (0,3-0,9) (Μ) OR: 1,1 (0,6–2,0) Άσθμα (ΓΛ) OR: 0,4 (0,1-1,2) (Μ) OR: 1,1 (0,4–2,8) Έκζεμα (ΓΛ) OR: 0,2 (0,1-0,9) (Μ) OR: 0,6 (0,2-1,7)
Schlehofer et al[559]	Γερμανία	1992	Ασθενών-Μαρτύρων	115 Γλοιώματα 81 Μηνιγγιώματα 30 Ακουστικά νευρινώματα	Αλλεργία	Αλλεργία OR: 0,7 (0,5–1,0)
Schwartzbaum et al[565]	Σουηδία	2003	Προοπτική	I Μελέτη, 37 Γλοιώματα 41 Μηνιγγιώματα II Μελέτη, 42 Γλοιώματα 26 Μηνιγγιώματα	Αλλεργία Αλλεργική ρινίτιδα Έκζεμα	Αλλεργία OR: 0,5 (0,2–1,1) OR: 0,8 (0,4–1,7) Αλ. ρινίτιδα OR: 0,8 (0,3–2,1) OR: 0,9 (0,4–2,2) Έκζεμα OR: 0,5 (0,2–1,5) OR: 0,7 (0,3–1,7)
Wiesel's et al[562]	ΗΠΑ	2002	Ασθενών-Μαρτύρων	405 Γλοιώματα	Αλλεργία	Αλλεργία OR: 0,5 (0,3–0,7)
Wiesel's et al [564]	ΗΠΑ	2004	Ασθενών-Μαρτύρων	403 Γλοιώματα	Αναπνευστική αλλεργία Τροφική αλλεργία Rast tests	Αναπνευστική αλλεργία OR: 0,5 (0,33-0,75) Τροφική αλλεργία OR: 0,12 (0,04-0,41)
Linos et al[566]	Αγγλία	2007	Μετα-ανάλυση 8 μελέτες	340 Γλοιώματα 1070 Μηνιγγιώματα	Αλλεργία Άσθμα Έκζεμα	Αλλεργία(ΓΛ) OR: 0,61 (0,55-0,67) Άσθμα (ΓΛ) 0,68 (0,58-0,8) Έκζεμα (ΓΛ) OR: 0,69 (0,58-0,82)
Wang et al[567]	Κίνα	2011	Μετα-ανάλυση (5 ασθενών – μαρτύρων & 2 προοπτικές)	2656 Μηνιγγιώματα	Έκζεμα Άσθμα Αλλεργική ρίνιτιδα	Έκζεμα OR: 0,75 (0,65-0,87) Άσθμα OR:0,88 (0,75-1,04) Αλ. ρίνιτιδα OR: 0,9 (0,79-1,03)

Πίνακας 3.6: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και των καρκίνων του εγκεφάλου (συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
Schwartzbaum et al [568]	Νορβηγία	2012	Ασθενών-Μαρτύρων	594 Γλοιώματα 374 Γλοιοβλαστώματα	Ατοπία Rast test	Γλοιοβλαστώματα Ατοπία Α/Γ OR: 1,02 (0,72-1,44) /0,46 (0,23–0,93) Γλοιώματα OR: 1,03 (0,78-1,38)/ OR: 0,78 (0,5-1,23)

OR: Odds ratio, RR: relative risk, ΟΑ: Όρια Αξιοπιστίας , Α: Ανδρες, Γ: Γυναίκες, ΓΛ: Γλοιώματα, Μ: Μηνιγγιώματα, ΑΝ: Ακουστικά Νευρινώματα

3.2.6 Αλλεργία και λεμφώματα

Η αλλεργία γενικά ή ειδικότερα τα διάφορα αλλεργικά νοσήματα έχουν ευρέως μελετηθεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για τα Hodgkin (HL) και τα μη Hodgkin Λεμφώματα (NHL) αλλά, παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα παραμένουν αμφιλεγόμενα (Πίνακας 3.7).

Ο Hanisch και συν. [569] έδειξε ότι το ιστορικό αλλεργίας οδήγησε σε ελαφρά, μη στατιστικά σημαντική μείωση του NHL (ΣΚ: 0,8, 95% ΟΑ: 0,5-1,3). Σε μια πληθυσμιακή μελέτη ασθενών-μαρτύρων στην Αμερική, ο κίνδυνος για NHL διερευνήθηκε χωριστά για τους άνδρες και τις γυναίκες, σε σχέση με 15 διαφορετικά είδη αλλεργίας, όπως στη γύρη/ σκόνη, στα ζώα, στα τσιμπήματα εντόμων και σε διάφορες κατηγορίες τροφίμων [570]. Χαμηλότερος κίνδυνος μη Hodgkin λεμφώματος καταγράφηκε μόνο σε αλλεργία στους ξηρούς καρπούς μεταξύ των ανδρών, και στην αλλεργία σε έντομα μεταξύ των γυναικών. Σε μία μελέτη μεταξύ των HIV-θετικών και HIV-αρνητικών ομοφυλόφιλων ανδρών, μία σημαντική μείωση του κινδύνου βρέθηκε για NHL, ιδιαίτερα στη HIV-αρνητική ομάδα με αλλεργία [571]. Επίσης και μία άλλη μελέτη από τις ΗΠΑ έχει βρει ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ της κνίδωσης και του κινδύνου λεμφώματος, (ΣΚ: 7,9, 95% ΟΑ: 3,1 -19,9) [497].

Σε ένα νοσοκομείο στην Αγγλία με βάση μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων

βρέθηκε σημαντικός κίνδυνος για NHL στα άτομα που είχαν ιστορικό με έκζεμα/ δερματίτιδα [572]. Σε μία άλλη πάλι πληθυσμιακή μελέτη ασθενών-μαρτύρων στη Γαλλία, το ιστορικό κνίδωσης ήταν επιβαρυντικό για NHL (ΣΚ: 1,7, 95% ΟΑ: 1,2 – 2,2), ενώ το ιστορικό άσθματος ή εκζέματος ήταν προστατευτικό [573].

Σε μια άλλη προοπτική μελέτη στη Σουηδία μεταξύ 6593 ασθενών που εξετάστηκαν με δερματικές δοκιμασίες βρέθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στα ατοπικά άτομα, καθώς και σε αυτά με ιστορικό ρινίτιδας [515], ενώ σε μία άλλη μελέτη, που χρησιμοποιήθηκαν πάλι δερματικές δοκιμασίες για την διάγνωση της ατοπίας, δεν παρατηρήθηκε καμιά σημαντική σχέση [486].

Ακόμα σε δύο μελέτες ασθενών –μαρτύρων, που πραγματοποιήθηκαν στην Ιταλία, δεν υπήρχε σχέση με το αναφερόμενο ιστορικό αλλεργίας [574, 575], ενώ σε μια τρίτη, παρόλο που δε διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση με την αλλεργία γενικά, καταγράφηκε μια θετική συσχέτιση με το έκζεμα και μία αρνητική συσχέτιση με την αλλεργική ρινίτιδα [576].

Σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη στου Εργαστηρίου μας [577], στην οποία μελετήθηκε αυτή η σχέση μεταξύ των παιδιών με NHL και αναφερόμενου ιστορικού αλλεργίας, αναφέρθηκε ότι τόσο η αλλεργία γενικά είναι προστατευτική αναφορικά με τον κίνδυνο NHL (ΣΚ: 0,50, 95% ΟΑ: 0,27-0,92), όσο και το άσθμα ειδικότερα (ΣΚ: 0,43, 95% ΟΑ: 0,21-0,88). Αντίθετα, η αλλεργία δεν φαίνεται να συνδέεται με κίνδυνο HL στην παιδική ηλικία, αν και η στατιστική ισχύς της μελέτης ήταν περιορισμένη. Στην μετανάλυση που πραγματοποιήθηκε συνδυάζοντας τα αποτελέσματα της ίδιας μελέτης με αυτή μιας ανάλογης ασθενών μαρτύρων που έγινε στην Γαλλία, βρέθηκε πάλι προστατευτική συσχέτιση με το άσθμα (ΣΚ: 0,52, 95% ΟΑ: 0,32- 0,84), ενώ για το HL ο ΣΚ ήταν 0,86, (95% ΟΑ: 0,51-1,45).

Τέλος, σε μια μετανάλυση, που πραγματοποιήθηκε πριν 3 χρόνια και περιελάμβανε 13 μελέτες ασθενών-μαρτύρων και 13535 ασθενείς με NHL, διαπιστώθηκε μειωμένος κίνδυνος για NHL στα άτομα με ιστορικό αλλεργίας (ΣΚ=0,8, 95% ΟΑ: 0,68-0,94) και ειδικότερα με τον τύπο Β NHL και φάνηκε αρνητική συσχέτιση, τόσο με την αλλεργική ρινίτιδα (ΣΚ:0,85, 95% ΟΑ:0,77-0,95), όσο και με κάθε ειδική μορφή αλλεργίας (τροφική, αλλεργία σε ζώα, φυτά, έντομα, σκόνη κ.α.) (ΣΚ: 0,84, 95% ΟΑ: 0,76-0,93) [578].

Πίνακας 3.7: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου Hodgkin και των μη Hodgkin λεμφωμάτων

Συγγρα - φείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Είδος Λεμφώ -ματος	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
Bernstein et al [570]	ΗΠΑ	1992	Ασθενών-Μαρτύρων	NHL	619	Έκζεμα: Α/Γ Ξηροί καρποί: Α/Γ Τσίμπημα εντόμων: Α/Γ	Έκζεμα : Α/Γ OR: 0,6 (0,3–1,2) /0,6 (0,3–1,2) Ξηροί καρποί Α/Γ OR: 0,5 (0,2–1,0) /0,8 (0,5–1,4) Τσίμπημα εντόμων Α/Γ OR: 0,9 (0, 4–1,8) /0,6 (0,4–1,0)
Briggs et al[579]	ΗΠΑ	2002	Ασθενών-Μαρτύρων	NHL	952	Φαρμακευτική αλλεργία Τροφική αλλεργία Αλλεργία στη σκόνη Αλλεργία στα φυτά Αλλεργία στα ζώα Αλλεργία σε τσίμπημα εντόμων Αλλεργία	Φαρμακ. αλλεργία OR: 1,0 (0,7–1,4) Τροφική αλλεργία OR: 1,1 (0,7–1,6) Αλλεργία στα φυτά OR: 1,0 (0,8–1,3) Αλλεργία στη σκόνη OR: 0,9 (0,7–1,2) Αλλεργία στα ζώα OR: 1,1 (0,7–1,7) Αλλεργία σε τσίμπημα εντόμων OR: 1,1 (0,5–2,8) Αλλεργία OR: 1,0 (0,8–1,2)
Cartwright et al [580]	Αγγλία	1988	Ασθενών-Μαρτύρων	NHL	437	Έκζεμα	Έκζεμα OR: 1,6 (1,1–2,4)
Doody et al [581]	ΗΠΑ	1992	Ασθενών-Μαρτύρων	NHL	100	Αλλεργική ρινίτιδα Έκζεμα	Αλλεργική ρινίτιδα OR: 0,5 (0,2–1,2) Έκζεμα OR:1,9 (0,6–5,8)
Eriksson et al [515]	Σουηδία	1995	Προοπτική	NHL	2	Ατοπία Άσθμα Κνίδωση Αλλεργική ρινίτιδα	Ατοπία OR: 3,8 (0,5-13,8) Άσθμα OR: 1,0 (0,0–5,8) Κνίδωση 0, 0 (0,0–13,6) Αλλεργική ρινίτιδα 2,9 (0,8–7,5)
Fabbro-Peray [573]	Γαλλία	2001	Ασθενών-Μαρτύρων	NHL	445	Άσθμα Έκζεμα Κνίδωση	Άσθμα OR: 0,8 (0,5–1,3) Έκζεμα OR: 0,5 (0,3–0,7) Κνίδωση OR: 1,7 (1,2–2,2)

Πίνακας 3.7: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου Hodgkin και των μη Hodgkin λεμφωμάτων (συνέχεια)

Συγγρα - φείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Είδος Λεμφώ -ματος	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
Franceschi et al [574]	Ιταλία	1989	Ασθενών-Μαρτύρων	NHL	208	Αλλεργία	Αλλεργία OR: 1,0 (0,6–1,5)
Holly et al [571]	ΗΠΑ	1997	Ασθενών-Μαρτύρων	NHL	1593	Αλλεργία: HIV+/HIV- Αλλεργία στα ζώα: HIV+/HIV- Αλλεργία στη σκόνη: HIV+/HIV- Τροφική αλλεργία: HIV+/HIV- Αλλεργία στα φυτά: HIV+/HIV-	Αλλεργία: HIV+/HIV- OR: 0,5 (0,3–0,8) /0,3 (0,2–0,6) Αλλεργία στα ζώα: HIV+/HIV- OR: 0,5 (0,2–1,3) /0,4 (0,1–1,5) Αλλεργία στη σκόνη HIV+/HIV- OR: 0,3 (0,1–0,7) / 0,4 (0,1–1,6) Τροφική αλλεργία OR: 0, 9 (0,4–1, 8) /0,3 (0,1–0,9) Αλλεργία στα φυτά: HIV+/HIV- OR:0,3 (0,2–0,6)/ 0,5 (0,2–1, 1)
Holly et al[582]	ΗΠΑ	1999	Πληθυ-σμιακή Ασθενών-Μαρτύρων	NHL	1281	Φαρμακευτική αλλεργία Τροφική αλλεργία Αλλεργία στα φυτά. Αλλεργία στη σκόνη Κνίδωση Άσθμα	Φαρμακευτική αλλεργία: Α/Γ OR: 1,0 (0,8–1,.3) /0,8 (0,6–0,9) Τροφική αλλεργία: Α/Γ OR: 1,0 (0,7–1,3) /0,8 (0,6–1, 0) Αλλεργία στα φυτά: Α/Γ OR: 0,6 (0,4–0,8) /0,5 (0,4–0,7) Στη σκόνη: Α/Γ OR:0,9 (0,6–1,3) /0,7 (0,5–1,0) Στα ζώα: Α/Γ OR:0,5 (0,3–0,8) /0,7 (0,5–1,1) Κνίδωση: Α/Γ OR:1,2 (0,9–1,5) /0,6 (0,5–0,8) Άσθμα: Α/Γ OR:0,9 (0,6–1, 2) /0,8 (0,5–1,2)

Πίνακας 3.7: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου Hodgkin και των μη Hodgkin λεμφωμάτων (συνέχεια)

Συγγρα - φείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Είδος Λεμφώ -ματος	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
La Vecchia et al [575]	Ιταλία	1999	Ασθενών-Μαρτύρων	NHL	177	Αλλεργία	Αλλεργία OR: 1,0 (0,6–2, 1)
McWhorter et al [497]	ΗΠΑ	1988	Προοπτική	Λεμφώ -ματα	20	Αλλεργία Κνίδωση	Αλλεργία OR: 3,8 (1,.6–9,5) Κνίδωση OR: 7,9 (3,1–19,9)
Mills et al [498]	ΗΠΑ	1992	Προοπτική	Λεμφώ -ματα	46	Αλλεργία Έντομα Φαρμακευτική Φυτά Άσθμα Αλ. ρινίτιδα	Αλλεργία OR: 1,7 (1,0–3,1) Αλλεργ/έντομα OR: 1,1 (0, 4–3,7) Φαρμακευτική OR: 1,6 (0,8–3,1) Φυτά OR: 1,5 (0,8–3,0) Άσθμα OR: 0,4 (0,0–2,5) Αλλεργική ρινίτιδα OR: 1,0 (0,4–2,3)
Talbot-Smith et al [486]	Αυστρα -λία	2003	Προοπτική	Λέμφω -ματα	20	Άσθμα: Αλλεργική ρινίτιδα Ατοπία:	Άσθμα: OR: 1,6 (0,2–13,4) Αλ. ρινίτιδα Α/Γ OR: 0,9 (0,1–6,9) /0,9 (0,1–7,3) Ατοπία: Α/Γ OR: 0,5 (0,1–5,8) /1,3 (0,1–20,5)
Tielsch et al [569]	ΗΠΑ	1987	Ασθενών-Μαρτύρων	NHL	109	Αλλεργία	Αλλεργία OR: 0,8 (0,5–1,3)
Vineis et al [583]	Ιταλία	2000-	Ασθενών-Μαρτύρων	NHL	1388	Αλλεργία Αλλεργική ρινίτιδα Έκζεμα	Αλλεργία OR: 0,9 (0,7–1,3) Αλλεργική ρινίτιδα OR: 0,7 (0,5–1,0) Έκζεμα OR: 1,1 (0,9–1,6)
Rudant et al [584]	Γαλλία	20	Ασθενών-Νοσοκο-μειακών Μαρτύρων	HL & NHL	292	Άσθμα	NHL Άσθμα OR: 0,6 [0,3-1,1)
Dikalioti et al [577]	Ελλάδα	2012	Ασθενών-Νοσοκο-μειακών Μαρτύρων	HL & NHL	277	Άσθμα Αλλεργία	NHL Άσθμα OR: 0,43 (0,21-0,88) Αλλεργία OR: 0,5(0,27-0,92)

Πίνακας 3.7: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου Hodgkin και των μη Hodgkin λεμφωμάτων (συνέχεια)

Συγγρα - φείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Είδος Λεμφώ -ματος	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
Vadjdic et al [578]	ΗΠΑ	2009	Μετα-ανάλυση (13 μελέτες ασθενών μαρτύρων	NHL	13535	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Έκζεμα Άλλες μορφές αλλεργίας	Άσθμα OR: 0,97 (0,84-1,11) Αλλ. ρινίτιδα OR: 0,89 (0,77-1,02) Έκζεμα OR: 1,04 (0,87-1,25) Άλλες μορφές αλλεργίας OR: 0,8 (0,68-0,94)

NHL: Non Hodgkin Lymphoma, HL: Hodgkin Lymphoma OR=odds ratio, RR=relative risk, A:Ανδρες, ΟΑ: Όρια Αξιοπιστίας, Α: Άνδρες, Γ: Γυναίκες

3.2.7 Αλλεργία και καρκίνοι των γεννητικών οργάνων

Οι περισσότερες επιδημιολογικές έρευνες, που μελέτησαν τη σχέση αλλεργίας με τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη, δεν κατάφεραν να δείξουν κάποιου είδους συσχέτιση (Πίνακας 3.8). Μία μόνο μελέτη έδειξε ότι η αλλεργία στους οικιακούς μύκητες μπορεί να είναι επιβαρυντική για τον καρκίνο του προστάτη, ενώ η μελέτη του Kaalen έδειξε το άσθμα να είναι προστατευτικό (ΣΚ: 0,72, 95% ΟΑ 0,67-0,78).

Τέλος, μια μετα-ανάλυση, που δημοσιεύτηκε πρόσφατα, δεν κατάφερε να δείξει καμία συσχέτιση με την αλλεργία γενικά, αλλά ούτε και με το άσθμα και την αλλεργική ρινίτιδα παρά μόνο με την ατοπία (ΣΚ1:1,43, 95% ΟΑ: 1,08-1,91) [552].

Σχετικά με το καρκίνο των ωοθηκών σε μία μόνο μελέτη φαίνεται κατά 87% μείωση του κινδύνου σε σχέση με το θετικό ιστορικό αλλεργίας στα φυτά, καθώς επίσης και με άλλες αλλεργικές καταστάσεις [498]. Οι υπόλοιπες μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία, εκτός από του Kaalen [517], δεν μπόρεσαν να στοιχειοθετήσουν κάποιου είδους σχέση [495, 516, 518].

Πίνακας 3.8 Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου του προστάτη

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
Vena et al [495]	ΗΠΑ	1985	Ασθενών-Μαρτύρων	263	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα	Άσθμα RR: 0,39 (0,14-1,09) Αλλεργική ρινίτιδα RR: 1,01 (0,45-2,29)
Mills et al [498]	ΗΠΑ	1992	Προοπτική	180	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Αλλεργία	Άσθμα OR: 0,99 (0,51–1,93) Αλ. Ρινίτιδα OR: 1,2 (0,77–1,85) Αλλεργία OR: 1,25 (0,9–1,6)
Kallen et al [517]	Σουηδία	1993	Προοπτική	671	Άσθμα	Άσθμα RR: 0,72 (0,67-0,78)
Vesterinen et al [516]	Φιλανδία	1993	Προοπτική	256	Άσθμα	Άσθμα OR: 1.1 (0,97–1,24)
McWhorter et al [497]	ΗΠΑ	1998	Προοπτική	34	Αλλεργία	OR: 1,32 (0,62–2,8)
Talbot-Smith et al[486]	Αυστραλία	2003	Προοπτική	86	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Ατοπία	Άσθμα OR: 1,89 (1–3,6) Αλ. Ρινίτιδα OR: 0,9 (0,5–1,7) Ατοπία OR: 2,49 (1,04–5,93)
Turner et al[518]	Καναδάς	2005	Προοπτική	5674	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Αλλεργία	Άσθμα RR: 0,92 (0,77-1,11) Αλ. ρινίτιδα RR:0,95 (0,86-1,05) Αλλεργία RR:0,94 (0,86-1,02)
Gonzalez-Perez et al[549]	Ισπανία	2006	Ασθενών-Μαρτύρων	407	Άσθμα	Άσθμα RR:0,86 (0,69-1,07)
Wang et al[550]	Γερμανία	2006	Ασθενών-Μαρτύρων	318	Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Ατοπία Αλλεργία	Άσθμα RR:1,09 (0,61-1,94) Αλ. ρινίτιδα RR: 0,9 (0,53-1,52) Ατοπία RR:1,35 (1-1,83) Αλλεργία RR:0,98 (0,66-1,45)

Πίνακας 3.8 Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και καρκίνου του προστάτη (συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
Vojtechova et al [552]	Αγγλία	2009	Μετα-ανάλυση 16μελέτες	7890	Άσθμα (8μελέτες) Αλλεργική ρινίτιδα (5 μελέτες) Ατοπία (3μελέτες) Αλλεργία (4μελετες)	Άσθμα OR: 0,93 (0,76-1,15) Αλλεργική ρινίτιδα OR: 0,96 (0,87-1,05) Ατοπία OR: 1,18 (0,9-1,55) Αλλεργία OR: 1,43 (1,08-1,91)

OR=odds ratio, RR=relative risk, ΟΑ:Όρια Αξιοπιστίας

3.8 Αλλεργία και άλλοι τύποι καρκίνου

Άλλοι τύποι καρκίνου, που έχουν μελετηθεί σε σχέση με διάφορες ατοπικές παθήσεις, περιλαμβάνουν του θυρεοειδή, του οισοφάγου, του ήπατος , του λάρυγγα και του στομάχου (Πίνακας 3.9).

Μία σουηδική πληθυσμιακή μελέτη ασθενών-μαρτύρων [585] ανέφερε μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς στα άτομα με ιστορικό αλλεργίας και άσθματος (ΣΚ: 0,4, 95% CI: 0,2 - 0,9). Αντίθετα μία μεγαλύτερη μελέτη έδειξε ότι τα αλλεργικά άτομα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς [586]. Ακόμα μία μελέτη που αφορούσε τον καρκίνο του οισοφάγου στη Σαγκάη έδειξε μειωμένο κίνδυνο ανάμεσα σε άτομα με ιστορικό αλλεργίας (OR 0,6, 95%CI: 0,4-0,9) [587].

Σχετικά με τον καρκίνο του στομάχου δύο μελέτες κατάφεραν να βρουν αρνητική συσχέτιση με την αλλεργία [486, 498].Οσον αφορά στον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας όλες οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί δείχνουν προστατευτική σχέση με την αλλεργία [495, 516, 556]. Τέλος, παρόμοια συσχέτιση παρατηρήθηκε και με τον καρκίνο του λάρυγγα και την ατοπία [495, 516, 556].

Πίνακας 3.9: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν τη σχέση αλλεργίας και άλλων τύπων καρκίνου

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος μελέτης	Είδος Καρκίνου	Πληθυσμός Νο ασθενών	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (RR,OR) με 95% ΟΑ
Negri et al [556]	Ιταλία	1999	Ασθενών-Μαρτύρων	Οισοφάγου	304	Αλλεργία	Αλλεργία OR: 0,8 (0,46-1,39)
Dai et al [587]	Κίνα	1997	Ασθενών-Μαρτύρων	Οισοφάγου	275	Αλλεργία Φαρμακευτική αλλεργία Τροφική αλλεργία Δερματίτιδα εξ επαφής Κνίδωση Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα	Αλλεργία OR: 0,6 (0,4–0,9) Φαρμακευτική αλλεργία OR: 0,8 (0,4–1,6) Τροφική αλλεργία OR: 0,7 (0,2–2,3) Δερματίτιδα εξ επαφής OR: 0,2 (0–0,9) Κνίδωση OR: 0,4 (0,2–0,9) Άσθμα OR: 1,1 (0,5–3,1) Αλ. ρινίτιδα OR: 0,8 (0,3–1,9)
Vena et al [495]	ΗΠΑ	1985	Ασθενών-Μαρτύρων	Στοματικής κοιλότητας	13.665	Αλλεργική ρινίτιδα	Αλλ. ρινίτιδα OR: 0,49
Negri et al [556]	Ιταλία	1999	Ασθενών-Μαρτύρων	Στοματικής κοιλότητας και φάρυγγα	598	Αλλεργία	Αλλεργία OR: 0,44 (0,26-0,95)
Hallquist et all [585]	Σουηδία	1994	Ασθενών-Μαρτύρων	Θυροειδή	180	Άσθμα ή αλλεργία	OR: 0,4 (0,2–0,9)
La Vecchia et al[588]	Ιταλία	1990	Ασθενών-Μαρτύρων	Ήπαρ	242	Φαρμακευτική αλλεργία	Φαρμακευτική αλλεργία OR: 0,05 (0,2-0,9)

OR=odds ratio, RR=relative risk, ΟΑ: Όρια Αξιοπιστίας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

4.1 Ερευνητικά δεδομένα

Η σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας φαίνεται ότι έχει απασχολήσει τους ερευνητές πάνω από 50 χρόνια [589]. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες, που στα πλαίσια διερεύνησης διαφόρων χαρακτηριστικών ή προδιαθεσικών παραγόντων για την ανάπτυξη λευχαιμίας, μελέτησαν και τη σχέση που μπορεί να έχει τόσο η αλλεργία γενικά, όσο και τα διαφορά αλλεργικά νοσήματα με την παιδική λευχαιμία [434, 589-601]. Την τελευταία δεκαετία, όμως, υπάρχουν 6 δημοσιεύσεις [602-607] στη διεθνή βιβλιογραφία, που μελετούν αποκλειστικά τη σχέση ατοπίας και λευχαιμίας στον παιδικό πληθυσμό. Οι μελέτες αυτές είναι όλες πληθυσμιακές, ασθενών-μαρτύρων. Τα δεδομένα που μελετήθηκαν προήλθαν από πληροφορίες, μετά από προσωπική συνέντευξη των γονέων ή με συμπλήρωση απευθείας από τους γονείς καλά διαμορφοποιημένου ερωτηματολογίου [603-605, 607] είτε από ανασκόπηση ιατρικών φακέλων [602, 606]. Το ποσοστό συμμετοχής των ασθενών κυμαινόταν από 71-100%, ενώ των μαρτύρων 55-100%.

Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.1, συμφωνούν μεταξύ τους ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ αλλεργίας και λευχαιμίας. Πιο συγκεκριμένα μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων στην Ιαπωνία, διαπίστωσε στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ ατοπίας και του κινδύνου ΟΛΛ στα παιδιά (ΣΚ: 0,3, 95% ΟΑ: 0,1- 0,6) [598].Μία άλλη μεγάλη μελέτη στις ΗΠΑ διαπίστωσε ότι οποιαδήποτε αναφερόμενη αλλεργική πάθηση στα παιδιά συσχετίζεται με 30% μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΟΛΛ [607]. Οι εκτιμήσεις ήταν παρόμοιες για συγκεκριμένες αλλεργικές καταστάσεις, δηλαδή το άσθμα, την αλλεργική ρινίτιδα, την τροφική και φαρμακευτική αλλεργία και το έκζεμα. Επίσης, υπήρξε μία γραμμική τάση μείωσης του κινδύνου με μία αύξηση στο συνολικό αριθμό των συγκεκριμένων αλλεργιών. Η μελέτη ανέφερε επίσης μία αντίστροφη σχέση της ΟΛΛ με το ιστορικό για αλλεργία των αδελφών των παιδιών που συμμετείχαν στην έρευνα (ΣΚ: 0,9, 95% ΟΑ: 0,8-1,0). Ωστόσο, τα αποτελέσματα

αυτής της μελέτης είναι περιορισμένα, λόγω της έλλειψης πληροφοριών για την ηλικία κατά την έναρξη των αλλεργικών διαταραχών, καθιστώντας δύσκολο να προσδιοριστεί η χρονική αλληλουχία της σύνδεσης μεταξύ της αλλεργικής διαταραχής και της ΟΛΛ.

Η προστατευτική επίδραση της ατοπίας στην παιδική ΟΛΛ επιβεβαιώνεται και σε μια πιο πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, που πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία [605]. Η μελέτη αυτή διαπίστωσε ότι υπάρχει μία στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση της ΟΛΛ με τα παιδιά, που είχαν ατοπία γενικά (ΣΚ: 0,5, 95% ΟΑ: 0,4 - 0,7), αλλεργική ρινίτιδα (ΣΚ: 0,5, 95% ΟΑ: 0,3 - 0,7), έκζεμα εξ επαφής (ΣΚ: 0,6, 95% ΟΑ: 0,4-1,0), αλλά όχι σε παιδιά με κνίδωση (ΣΚ=1,26, 95% ΟΑ: 0,55-2,88). Υπήρχε επίσης μειωμένος κίνδυνος ανάπτυξης ΟΛΛ μεταξύ των παιδιών, των οποίων οι γονείς ή τα αδέλφια είχαν ένα ατοπικό νόσημα.

Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασε μια μελέτη που έγινε στις ΗΠΑ, όπου διαπίστωσε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της αλλεργίας με την ΟΛΛ (ΣΚ=0,58 95% ΟΑ: 0,38-0,88) [603] καθώς και μία άλλη μελέτη από τη Αγγλία, από την οποία πρόεκυψε 30% μειωμένος κίνδυνος για εμφάνιση ΟΛΛ σε παιδιά που είχαν έκζεμα (ΣΚ=0,7, 95% ΟΑ: 0,51- 0,97). Προς την ίδια κατεύθυνση ήταν και τα αποτελέσματα μιας πολύ πρόσφατης μελέτης ασθενών – μαρτύρων που δημοσιεύτηκε από την Γαλλία, στην οποία διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση, τόσο με το έκζεμα όσο και με το άσθμα, με τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΛΛ.

Στην Ελλάδα, σε μια προηγούμενη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, του Εργαστηρίου την περίοδο 1993-94, κατά την οποία μελετήθηκαν διάφοροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΟΛΛ, βρέθηκε ότι η προηγούμενη νοσηλεία για αλλεργική νόσο σχετιζόταν με μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΟΛΛ στα παιδιά κατά 60% (ΣΚ: 0,36, 95% ΟΑ: 0,09 - 1,43) [434].

Σε αντίθεση με τα προηγούμενα ευρήματα, περί προστατευτικής σχέσης μεταξύ αλλεργίας και παιδικής λευχαιμίας, μία μελέτη στις ΗΠΑ ανέφερε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ΟΛΛ μεταξύ των παιδιών με ατοπία ή κνίδωση (ΣΚ: 2,2, 95% ΟΑ: 1,2 – 4,2), η οποία διαγνώστηκε μετά ένα έτος από τη διάγνωση της ΟΛΛ και ο οποίος ήταν ακόμη μεγαλύτερος, όταν η κνίδωση είχε διαγνωστεί κατά τη διάρκεια του τελευταίου χρόνου, πριν την εμφάνιση της ΟΛΛ (ΣΚ: 3,8, 95% ΟΑ:

1,0-14,3) [606]. Τέλος, πρόσφατα δημοσιεύτηκε και μία μετανάλυση που περιελάμβανε 10 μελέτες, οι περισσότερες πληθυσμιακές, ασθενών μαρτύρων, με 6.592 παιδιά με παιδική ή εφηβική λευχαιμία και 24.171 μάρτυρες. Σε 7 από αυτές τις μελέτες οι πληροφορίες συλλέχτηκαν μετά από συνέντευξη των γονέων, ενώ σε 3 από ιατρικά αρχεία. Το ποσοστό συμμετοχής ήταν 80% για τους ασθενείς στις περισσότερες από τις μισές μελέτες, ενώ για τους μάρτυρες αντίστοιχο ποσοστό είχαν μόνο το 20% αυτών των μελετών. Η μετανάλυση κατέληξε και αυτή στα ίδια συμπεράσματα, δηλαδή σε μια στατιστικά σημαντική αρνητική σχέση μεταξύ της ΟΛΛ και της αλλεργίας γενικά (ΣΚ: 0,69, 95% ΟΑ: 0,54-0,89), αλλά και ειδικότερα, με τη αλλεργική ρινίτιδα (ΣΚ: 0,55, 95% ΟΑ: 0,46-0,66) καθώς επίσης και με το έκζεμα (ΣΚ: 0,74, 95% ΟΑ: 0,58-0,96) [608].

Σε όλες τις μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα η διάγνωση της αλλεργίας αλλά και των διαφόρων αλλεργικών παθήσεων βασίστηκε μόνο σε στοιχεία από το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό και όχι σε εργαστηριακούς δείκτες. Με αυτό τον τρόπο πολλές φορές δημιουργούνται σφάλματα στην ταξινόμηση ή συστηματικά σφάλματα ανάκλησης.

Στους ενήλικες τώρα, η σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας παραμένει ακόμα ασαφής. Η πλειοψηφία των μελετών που υπάρχουν στη βιβλιογραφία είναι ασθενών-μαρτύρων, οι οποίες είναι σχετικά μικρές σε πληθυσμό και λίγες από αυτές παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα [581, 609-613]. Ειδικότερα, σε δύο μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχει σημειωθεί αντίστροφη σχέση μεταξύ των διαφόρων μορφών λευχαιμίας με τον αριθμό των αλλεργικών καταστάσεων [611, 612].

Ακόμα υπάρχουν δύο προοπτικές μελέτες που μελετούν αυτή τη σχέση, οι οποίες όμως έχουν βασιστεί σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών [497, 515]. Επίσης τόσο ο Mills [498] όσο και ο Soderberg [614] αναφέρουν μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τη λευχαιμία σε σχέση με μια ποικιλία δεικτών αλλεργικής κατάστασης. Ωστόσο, δύο μεγάλες μελέτες που συνδέονται μεταξύ τους και μελετούν το άσθμα και την αλλεργική ρινίτιδα ως παράγοντες για την ανάπτυξη διαφόρων μορφών καρκίνου, αναφέρουν 14-45% μειωμένο κίνδυνο για ανάπτυξη και θάνατο από λευχαιμία σε ασθματικούς ασθενείς [516, 518]. Επίσης, σε μια από

αυτές τις μελέτες έχει αναφερθεί μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση της θνησιμότητας της λευχαιμίας με το άσθμα (ΣΚ:0,8, 95% CI: 0,6 - 0,98), αλλά όχι και με οποιαδήποτε άλλη αλλεργική κατάσταση [518]. Τέλος μια μελέτη, που δημοσιεύτηκε πριν λίγους μήνες, υποστηρίζει, αντίθετα με την πλειοψηφία των προηγούμενων μελετών, ότι η αλλεργία δρα προστατευτικά στην ανάπτυξη λευχαιμίας στους ενήλικες (ΣΚ: 2,09, 95% ΟΑ: 1,22–3,58). Οι πιο σημαντικές μελέτες που διερευνούν τη σχέση αυτή στους ενήλικες φαίνονται στον Πίνακα 4.2.

Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν την σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας στα παιδιά

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος Μελέτης	Ηλικία (έτη)	Παράγοντες εξομοίωσης (Matching)	Παράγοντες προσαρμογής /διόρθωσης (adjustment)	Ασθενείς (N)	Μάρτυρες (N)	Τρόπος λήψης ιστορικού αλλεργίας	Είδη αλλεργίας	Εκτίμηση (OR, RR,HR) με 95% ΟΑ
Manning, et al[589]	ΗΠΑ	1957	Ασθενών - Μαρτύρων	0-14	Κανένας	Κανένας	188	50	Συνέντευξη γονέων	Άσθμα, έκζεμα, αλλεργική ρινίτιδα, κνίδωση	OR: 2,44 (0,97-6,14)
Stewart, et al [601]	Αγγλία	1958	Ασθενών - Μαρτύρων	0-10	Κανένας	Κανένας	1299	1299	Συνέντευξη Γονέων	Αλλεργία	OR: 1,12 (0,65- 1,94)
Fraumeni et al [594]	ΗΠΑ	1964	Ασθενών-Μαρτύρων	0-15	Ηλικία σειρά γέννησης, αριθμός τέκνων, φυλή	Κανένας	498	498	Συνέντευξη γονέων	Ατοπία (Άσθμα, έκζεμα, κνίδωση)	OR: 0,82 (0,53-,1,27)
Ager et al [590]	ΗΠΑ	1965	Ασθενών-Μαρτύρων	0-4	Φύλο, ηλικία, διαμονή	Κανένας	112	112	Συνέντευξη γονέων & ιατρικά αρχεία	Αλλεργία (Άσθμα, έκζεμα, κνίδωση)	Άσθμα OR: 0,66 (0,11 -4,03) Έκζεμα OR: 0,99(0,14- 7,16) Κνίδωση OR: 0,99 (0,14-7,16)
Bross et al [591]	ΗΠΑ	1972	Ασθενών-Μαρτύρων	1-14	Ηλικία	Κανένας	295	813	Συνέντευξη γονέων	Αλλεργία (Άσθμα, Κνίδωση)	Αλλεργία OR: 4,25 (2,54-7,12)

Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν την σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας στα παιδιά

(συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος Μελέτης	Ηλικία (έτη)	Παράγοντες εξομοίωσης (Matching)	Παράγοντες προσαρμογής /διόρθωσης (adjustment)	Ασθενείς (N)	Μάρτυρες (N)	Τρόπος λήψης ιστορικού αλλεργίας	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (OR, RR,HR) με 95% ΟΑ
Smith et al[600]	ΗΠΑ	1973	Ασθενών-Μαρτύρων		Επικαλύπτεται από τη μελέτη Bross,1972 [591]				Συνέντευξη Γονέων		Αλλεργία OR: 4,25 (2,54-7,12)
Natarajan et al [597]	ΗΠΑ	1973	Ασθενών-Μαρτύρων		Επικαλύπτεται από τη μελέτη Bross,1972 [591]				Συνέντευξη γονέων	Άσθμα, έκζεμα, κνίδωση	OR: 4,6 (P =0,0001) (Έκθεση της μητέρας σε ακτινοβολία πριν τη σύλληψη) OR: 1,9 (P= 0,03) (Χωρίς έκθεση της μητέρας σε ακτινοβολία πριν τη σύλληψη)
Bross et al[592]	ΗΠΑ	1974	Ασθενών-Μαρτύρων	1-14	Επικαλύπτεται από τη μελέτη Bross,1972 [591]				Συνέντευξη γονέων		OR: 4,1 (P =0,0001) (Έκθεση της μητέρας σε ακτινοβολία πριν τη σύλληψη) (OR: 1,6, P= 0,23) (Χωρίς έκθεση της μητέρας σε ακτινοβολία πριν τη σύλληψη)

Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν την σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας στα παιδιά

(συνέχεια)

Συγγρα-φείς	Χώρα	Έτος	Τύπος Μελέτης	Ηλικία (έτη)	Παράγοντες εξομοίωσης (Matching)	Παράγοντες προσαρμογής/ διόρθωσης (adjustment)	Ασθενείς (N)	Μάρτυρες (N)	Τρόπος λήψης ιστορικού αλλεργίας	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (OR, RR,HR) με 95% ΟΑ
Nish et al[598]	Ιαπωνία	1989	Ασθενών – νοσοκομεια-κών Μαρτύρων	0-14	Ηλικία, φύλο, διαμονή κατά τη διάγνωση	Ηλικία, φύλο, διαμονή κατά τη διάγνωση	63 ALL	126	Συνέντευξη μητέρας	Ατοπική προδιάθεση (Άσθμα, έκζεμα)	Ατοπική προδιάθεση OR: 0,26 (0,11-0,59)
Magnani et al[596]	Ιταλία	1990	Ασθενών - νοσοκομεια-κών Μαρτύρων	0-14		Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες	142 ALL, 22 AnLL 19 NHL	307		Αλλεργία	OR: 0,4 (0,2- 0,8)
Buckley et al [593]	ΗΠΑ	1994	Ασθενών-Μαρτύρων	0-14	Ηλικία, φυλή, οικογενειακό εισόδημα, αριθμός μελών της οικογένειας, γεωγραφική περιοχή	Ηλικία, φύλο, διαμονή κατά τη διάγνωση και μέγεθος οικογενείας	706	2076	Ερωτηματολόγιο σταλμένο ταχυδρομικώς συμπληρωμένο από γονείς	Οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας (άσθμα, αλλ. ρινίτιδα, κνίδωση, τροφική και φαρμακευτική αλλεργία)	OR: 1,3 (P < 0,05)
Petridou et al[434]	Ελλάδα	1997	Ασθενών – νοσοκομεια-κών Μαρτύρων	0-14	Ηλικία, φύλο, διαμονή διάγνωση, Έτος διάγνωσης	Ηλικία, φύλο, & άλλοι κοινωνικο-οικονομικοί, περιβαλλοντο-λογικοί, παράγοντες	153	300	Συνέντευξη γονέων	Αλλεργία	OR: 0,36 (0,09-1,43)

Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν την σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας στα παιδιά

(συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος Μελέτης	Ηλικία (έτη)	Παράγοντες εξομοίωσης (Matching)	Παράγοντες προσαρμογής /διόρθωσης (adjustment)	Ασθενείς (N)	Μάρτυρες (N)	Τρόπος λήψης ιστορικού αλλεργίας	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (OR, RR,HR) με 95% ΟΑ
Kaatsch et al [595]	Γερμανία	1998	Ασθενών-Μαρτύρων	Επικαλύπτεται από τη μελέτη Schuz, 2003							OR: 0,90 (0,6-1,3)
Schuz [599]	Γερμανία	1999	Ασθενών-Μαρτύρων	Επικαλύπτεται από τη μελέτη Schuz, 2003					Ερωτηματολόγιο σταλμένο ταχυδρομικώς συμπληρωμένο από γονείς		Αλλεργία OR: 0,6 (0,5- 0,8)
Wen et al[607]	ΗΠΑ	2000	Ασθενών-Μαρτύρων (3μελέτες)	0-14	Ηλικία, φύλο, διαμονή φυλή, διαμονή, οικογενειακό εισόδημα		1.842 ΟΛΛ	1.986	Τηλεφωνική συνέντευξη μητέρων	Αλλεργικές παθήσεις (έκζεμα, αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα, κνίδωση, φαρμακευτική & τροφική αλλεργία)	Αλλεργικές παθήσεις OR: 0,7 (0,6-0,8) Άσθμα OR: 0,8 (0,6-1) Αλ. ρινίτιδα OR: 0,6 (0,5-0,8) Φαρμακευτική & τροφική αλλεργία OR: 0,7 (0,6-0,8) Έκζεμα OR: 0,7 (0,5-0,9) Κνίδωση OR: 0,9 (0,7-1,2)

Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν την σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας στα παιδιά

(συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος Μελέτης	Ηλικία (έτη)	Παράγοντες εξομοίωσης (Matching)	Παράγοντες προσαρμογής διόρθωσης (adjustment)	Ασθενείς (N)	Μάρτυρες (N)	Τρόπος λήψης ιστορικού αλλεργίας	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (OR, RR,HR) με 95% ΟΑ
Schuz et al [605]	Γερμανία	2003	3 μελέτες Ασθενών-Μαρτύρων	0-14	Ηλικία, φύλο, διαμονή	Ηλικία, φύλο, περιοχή διαμονής (αστική, αγροτική, ημιαστική), κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες	1.130 ΟΛΛ 164 ΟΜΛ	2.957	Ερωτηματολόγιο σταλμένο ταχυδρομικώς, συμπληρωμένο από γονείς	Ατοπικά νοσήματα (άσθμα, νευροδερματί-τιδα, αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα, κνίδωση, φαρμακευτική, τροφική αλλεργία, έκζεμα εξ επαφής)	**ΟΛΛ**:Ατοπία OR: 0,52 (0,4-0,67) Αλ. ρινίτιδα OR: 0,45 (0,31-0,66) Νευροδερματίτιδα OR=0,49 (0,34-0,71) Άσθμα OR: 0,6 (0,2-1,4) Έκζεμα εξ επαφής OR: 0,62 (0,39-0,99) Κνίδωση OR: 1,26 (0,55-2,88) Φαρμακ.& τροφική OR: 0,81 (0,56-1,18) Άλλες αλλεργίες OR: 0,6 (0,32-1,14) **ΟΜΛ**: Ατοπία OR: 0,91(0,53-1,57) Αλλεργική ρινίτιδα OR: 1(0,5-2,08) Νευροδερματίτιδα OR: 0,81(0,39-1,7) Έκζεμα εξ επαφής OR: 0,81(0,31-2,12) Φαρμακ. & τροφική OR: 0,58(0,18-1,88) Άλλες αλλεργίες OR: 0,91(0,25-3,29)

Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν την σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας στα παιδιά

(συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος Μελέτης	Ηλικία (έτη)	Παράγοντες εξομοίωσης (Matching)	Παράγοντες προσαρμογής διόρθωσης (adjustment)	Ασθενείς (N)	Μάρτυρες (N)	Τρόπος λήψης ιστορικού αλλεργίας	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (OR, RR,HR) με 95% ΟΑ
Spector et al [606]	ΗΠΑ	2004	Ασθενών-Μαρτύρων	0-6	φύλο, ηλικία, οργανισμοί διατήρησης της υγείας	φύλο, ηλικία φυλή, οργανισμοί διατήρησης της υγείας	180 ΟΛΛ	718	Ιατρικά αρχεία ασθενούς από 4 οργανισμούς διατήρησης της υγείας (Διάγνωση από ιατρό)	Αλλεργία (άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, κνίδωση, έκζεμα τροφική & φαρμακευτική αλλεργία αλλεργία υμενόπτερα αλλεργία στη σκόνη, γύρη, τρίχωμα ζώων)	Α/Αλλεργίες που διαγνώστηκαν αργά (>1έτος) Η.Δ της νόσου Άσθμα OR: 1,56 (0,85-2,87) Έκζεμα OR: 1,09 (0,60-1,96) Τροφ. & φαρμακ. αλλεργία & αλλεργία στα υμενόπτερα OR:0,65 (0,28-1,51) Ατοπία ή κνίδωση OR: 2,20 (1,16-4,16) Αλλεργία στη σκόνη, γύρη, τρίχωμα ζώων OR:1,13 (0,25-5,15) Β/Αλλεργίες που διαγνώστηκαν νωρίς (<1έτος) Η.Δ της νόσου Τροφ. & φαρμακ. & στα υμενόπτερα αλλεργία OR:1,24 (0,35-4,42) Ατοπία ή κνίδωση OR:3,78 (1,00-14,29) Άσθμα OR: 3,10 (1,39-6,95)

Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν την σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας στα παιδιά

(συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος Μελέτης	Ηλικία (έτη)	Παράγοντες εξομοίωσης (Matching)	Παράγοντες προσαρμογής διόρθωσης (adjustment)	Ασθενείς (N)	Μάρτυρες (N)	Τρόπος λήψης ιστορικού αλλεργίας	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (OR, RR,HR) με 95% ΟΑ
Jourdan-Da Silva et al[430]	Γαλλία	2004	Ασθενών-Μαρτύρων	0-14	Ηλικία, φύλο, διαμονή	Ηλικία, φύλο, διαμονή	473 408 ΟΛΛ &65 ΟΜΛ	567	Ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν από τις μητέρες	Άσθμα	**ΟΛΛ**: Άσθμα OR: 0,5 (0,9-0,9) Άσθμα & χρήση βρογχοδιασταλτικών OR:0, 3 (0,1-0,7) **ΟΜΛ**: Άσθμα OR:0,4 (0,1-0,7) Άσθμα & χρήση βρογχοδιασταλτικών OR:0,3 (0,03-2,3)
Rosenbaum et al [603]	ΗΠΑ	2005	Ασθενών-Μαρτύρων	0-14	Ηλικία, φύλο, φυλή	Κάπνισμα μητέρας, μορφωτικό επίπεδο μητέρας, θηλασμός, φυλή, ηλικία	255 ΟΛΛ	760	Ερωτηματολόγιο σταλμένο ταχυδρομικώς συμπληρωμένο από γονείς	Αλλεργία (άσθμα, έκζεμα, τροφική &φαρμακευτική αλλεργία & αλλεργία σε υμενόπτερα, αλλεργία στη σκόνη, γύρη)	Θετικό οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας OR: 0,81 (0,61-1,09) Οποιαδήποτε αλλεργία OR:0,58 (0,38-0,88) Άσθμα :0,6 (0,25-1,37) Τροφ. & φαρμακ. αλλεργία σε υμενόπτερα, OR: 0,4 (0,21-0,77) Έκζεμα OR:0,7 (0,4-1,2)
Soberberg et al[615]	Σουηδία	2006	Ασθενών-Μαρτύρων	0-18	Φύλο, Η.Γ., έτος διάγνωσης	Φύλο, Η.Γ οικονομικοί παράγοντες	875ΟΛΛ 132 ΟΜΛ	14.865	Νοσοκομειακά Αρχεία καταγραφής εξιτηρίων	Άσθμα	Άσθμα ΟΛΛ: OR: 0,5 (0,2-1,1) ΟΜΛ: OR: 1,7 (0,5-5,4)

Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν την σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας στα παιδιά

(συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος Μελέτης	Ηλικία (έτη)	Παράγοντες εξομοίωσης (Matching)	Παράγοντες προσαρμογής διόρθωσης (adjustment)	Ασθενείς (N)	Μάρτυρες (N)	Τρόπος λήψης ιστορικού αλλεργίας	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (OR, RR,HR) με 95% ΟΑ
Hughes et al [602]	Αγγλία	2007	Ασθενών-Μαρτύρων	0-14	Φύλο, ηλικία γέννησης, ηλικία διαμονή κατά την διάγνωση	Φύλο, ηλικία, διαμονή	839 (720 ΟΛΛ, 101 ΟΜΛ)	1.337	Πρωτοβάθμιας περίθαλψης αρχεία	Αλλεργία (άσθμα, έκζεμα, αλλεργική ρινίτιδα)	ΟΛΛ : ≥ 1αλλεργία OR:0,87 (0,72-1,06) Έκζεμα OR: 0,9 (0,74-1,10) Άσθμα OR: 0,97 (0,71-1,33) Αλλεργική ρινίτιδα OR: 0,45 (0,25-0,82) ΟΜΛ ≥ 1αλλεργία OR: 0,84 (0,54-1,28) Έκζεμα OR: 0,77 (0,49-1,21) Άσθμα OR: 1,14 (0,61-2,15) Αλλεργική ρινίτιδα OR: 1,23 (0,54-2,78)
Rudant et al [604]	Γαλλία	2010	Ασθενών-Μαρτύρων	0-14	Φύλο, ηλικία γέννησης, διαμονή κατά την διάγνωση	Ηλικία, φύλο, επάγγελμα γονέων, Κατοικία (αγροτική/ αστική)	765 (647 ΟΛΛ 102 ΟΜΛ 16 άλλοι τύποι)	1,494	Τηλεφωνική συνέντευξη μητέρων	Αλλεργία (άσθμα, έκζεμα, βρογχίτιδα με συριγμό	ΟΛΛ: Άσθμα OR: 0,7 (0,4-1) Βρογχίτιδα με συριγμό OR: 0,7 (0,6-1) Έκζεμα OR: 0,7 (0,6-0,9) ΟΜΛ: Άσθμα OR: 0,6 (0,3-1,6) Βρογχίτιδα με συριγμό OR: 1 (0,6-1,8) Έκζεμα OR: 1,1 (0,7-1,9)

Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν την σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας στα παιδιά

(συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος Μελέτης	Ηλικία (έτη)	Παράγοντες εξομοίωσης (Matching)	Παράγοντες προσαρμογής διόρθωσης (adjustment)	Ασθενείς (N)	Μάρτυρες (N)	Τρόπος λήψης ιστορικού αλλεργίας	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση(OR, RR,HR) με 95% ΟΑ
Linabery et al [608]	ΗΠΑ	2010	Μετανάλυση (10 μελέτες Ασθενών-Μαρτύρων	0-18		Φύλο, ηλικία γέννησης, φυλή κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες, θηλασμός, διαμονή	6592	24171	7 μελέτες Συνέντευξη γονέων 3 μελέτες Ιατρικά αρχεία ασθενούς	Αλλεργία (άσθμα, έκζεμα, αλλεργική ρινίτιδα, κνίδωση)	Αλλεργία &λευχαιμίες (3 μελέτες) OR: 1,42 (0,60-3,35) Αλλεργία &ΟΛΛ (6 μελέτες) OR: 0,69 (0,54-0,89) Άσθμα (7 μελέτες) OR: 0,79 (0,61-1,02) Έκζεμα (5 μελέτες) OR: 0,74 (0,58-0,96) Αλλ.ρινίτιδα (3 μελέτες) OR: 0,55 (0,46-0,66) Κνίδωση (2 μελέτες) OR: 0,93 (0,73-1,19) Αλλεργία &ΟΜΛ (2 μελέτες) OR: 0,87 (0,62-1,22) Άσθμα (3 μελέτες) OR: 1,05 (0,56-1,95) Έκζεμα (2 μελέτες) OR: 0,78 (0,53-1,15) Αλ. ρινίτιδα (2 μελέτες) OR: 1,10 (0,65-1,86)

ΟΛΛ: οξεία λεμφογενής λευχαιμία, ΟΜΛ: οξεία μυελογενής λευχαιμία, ΜΛ: μυελογενής λευχαιμία, ΛΛ: λεμφοκυτταρική λευχαιμία, OR=odds ratio, RR=relative risk, ΟΑ: Όρια Αξιοπιστίας, Η. Δ.: Ηλικά Διάγνωσης, Η.Γ. Ηλικία Γέννησης

Πίνακας 4.2: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν την σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας στους ενήλικες

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος Μελέτης	Ηλικία (έτη)	Παράγοντες εξομοίωσης (Matching)	Παράγοντες προσαρμογής /διόρθωσης (adjustment)	Ασθενείς (N)	Μάρτυρες (N)	Τρόπος λήψης ιστορικού αλλεργίας	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (OR, RR,HR) με 95% ΟΑ
Viadana [616]	ΗΠΑ	1974	Ασθενών-Μαρτύρων	≥15	Κανένας	Φύλο, είδος λευχαιμίας	1237	1345	Συνέντευξη	Άσθμα, έκζεμα κνίδωση, αλλεργική ρινίτιδα	ΛΛ: Άσθμα (Α) RR: 4,09, p=0,003 (Γ) RR: 1,29, p=0,56 Αλ. ρινίτιδα (Α) RR: 3,8, p=0,008 (Γ) RR:2,07, p=0,40 Κνίδωση (Α) RR: 4,82, p=0,002 (Γ) RR: 4,37, p=0,009 Έκζεμα (Α) RR: 4,82, p=0,002 (Γ) RR:1,37, p=0,45 ΜΛ: Άσθμα (Α) RR: 1,78 p=0,18 (Γ) RR: 4,94, p=0,2 Αλ. ρινίτιδα (Α) RR: 1,79 p=0,18 (Γ) RR: 4,83, p=0,29 Κνίδωση (Α) RR: 1,25 p=0,44 (Γ) RR:0,32 p=0,94 Έκζεμα (Α) RR: 7,07, p=0,00 (Γ) RR: 1,27, p=0,44

Πίνακας 4.2: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν την σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας στους ενήλικες

(συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος Μελέτης	Ηλικία (έτη)	Παράγοντες εξομοίωσης (Matching)	Παράγοντες προσαρμογής /διόρθωσης (adjustment)	Ασθενείς (N)	Μάρτυρες (N)	Τρόπος λήψης ιστορικού αλλεργίας	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (OR, RR,HR) με 95% ΟΑ
Severson et al [612]	ΗΠΑ	1989	Ασθενών-Μαρτύρων	20-79	Γεωγραφική περιοχή, φύλο, ηλικία	κάπνισμα	114 ΧΛΛ 98 ΟΜΛ 16 non ΟΜΛ	133	Προσωπική συνέντευξη	Άσθμα, έκζεμα, κνίδωση Αλλεργία: αλλεργιογόνα Τροφικά, σκόνη, γύρη, έντομα, γάτα/σκύλος	Αλλεργία-non ΟΜΛ: OR: 0,86 (0,3-2,5) ΟΜΛ: OR: 0,35 (0,2-0,60) Άσθμα RR: 0,14 (0,1-0,4) Έκζεμα RR: 0,35 (0,1-1,2) Κνίδωση RR: 0,51 (0,2-1) Αλλεργιογόνα Σκόνη RR: 0,25 (0,1-0,5) Τροφικά: OR: 0,15 (0,1-0,4) Γύρη OR: 0,24 (0,1-0,5) Έντομα OR: 0,18(0,1-0,6) Σκύλος/γάτα OR: 0,12 (0,1-0,4)
Zheng et l[613]	Κίνα	1993	Ασθενών-Μαρτύρων	≥15	Ηλικία, φύλο,	Ηλικία, φύλο, κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες, οικογενειακό εισόδημα	486	502	Προσωπική συνέντευξη	Άσθμα Έκζεμα	Άσθμα OR: 0,5 (0,1-4,2) Έκζεμα OR: 1,7(0,7-4,5)

Πίνακας 4.2: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν την σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας στους ενήλικες

(συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος Μελέτης	Ηλικία (έτη)	Παράγοντες εξομοίωσης (Matching)	Παράγοντες προσαρμογής /διόρθωσης (adjustment)	Ασθενείς (N)	Μάρτυρες (N)	Τρόπος λήψης ιστορικού αλλεργίας	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (OR, RR,HR) με 95% ΟΑ
Cooper et al [609]	ΗΠΑ	1996	Ασθενών-Μαρτύρων	18-79	Ηλικία, φύλο, φυλή, μορφωτικό επίπεδο, κάπνισμα οικονομικοί παράγοντες	Ηλικία, φύλο, φυλή, διαμονή	624 ΟΛΛ 124 ΟΜΛ 63 (άλλοι τύποι)	811	Προσωπική ή τηλεφωνική συνέντευξη	Άσθμα, έκζεμα, κνίδωση	Άσθμα ΟΛΛ/ΟΜΛ OR: 0,7(0,5-1,2)/ 0,9 (0,4-1,9) Έκζεμα ΟΛΛ/ΟΜΛ OR:1,1 (0,6-2,0)/ 1,7 (0,7-4,2) Αλλεργική ρινίτιδα ΟΛΛ/ΟΜΛ OR: 1 (0,7-1,4)/ 1,0 (0,6-1,8)
LInet et al [611]	ΗΠΑ	1986	Ασθενών - νοσοκομει-ακών Μαρτύρων	>18	Φύλο, ηλικία γέννησης, ηλικία διάγνωσης, φυλή	Κανένας	342 ΧΛΛ	342	Τηλεφωνική συνέντευξη	Άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, έκζεμα, κνίδωση φαρμακευτική αλλεργία	Άσθμα OR: 1,1(0,46-2,6) Αλλεργική ρινίτιδα OR:0,52 (0,25-1,04) έκζεμα OR: 0,7(0,3-1,5) κνίδωση OR: 0,7(0,3-1,6) φαρμακευτική αλλεργία OR: 0,7 (0,4-1,0)

Πίνακας 4.2: Χαρακτηριστικά των ερευνών που μελετούν την σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας στους ενήλικες

(συνέχεια)

Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Τύπος Μελέτης	Ηλικία (έτη)	Παράγοντες εξομοίωσης (Matching)	Παράγοντες προσαρμογής /διόρθωσης (adjustment)	Ασθενείς (N)	Μάρτυρες (N)	Τρόπος λήψης ιστορικού αλλεργίας	Είδος αλλεργίας	Εκτίμηση (OR, RR,HR) με 95% ΟΑ
Soberberg [615]	Σουηδία	2006	Ασθενών-Μαρτύρων	0-103	Φύλο, ηλικία γέννησης, ηλικία διάγνωσης	Φύλο, ηλικία γέννησης, κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες	12,397 1446 ΟΛΛ 3490 ΟΜΛ 4744 ΧΛΛ 1164 ΧΜΛ	149.344	Αρχεία ιατρικά	Άσθμα	ΟΛΛ OR: 0,5 (0,3-1) ΟΜΛ OR: 0,8 (0,6-1,1)
Wang et al [617]	2012	Κίνα	Ασθενών-Μαρτύρων	>18	Ηλικία, φύλο, γεωγραφική περιοχή οικονομικό εισόδημα, λήψη αλκοόλ, συνθήκες διαμονής, προηγούμενες ασθένειες	Ηλικία, φύλο, γεωγραφική περιοχή οικονομικό εισόδημα, λήψη αλκοόλ, συνθήκες διαμονής, προηγούμενες ασθένειες	131	206	Προσωπική συνέντευξη	Αλλεργία	OR: 2,09 (1,22–3,58)

ΟΛΛ: οξεία λεμφογενής λευχαιμία, ΟΜΛ: οξεία μυελογενής λευχαιμία, ΜΛ: μυελογενής λευχαιμία, ΛΛ: λεμφοκυτταρική λευχαιμία, OR=odds ratio, RR=relative risk, ΟΑ: Όρια Αξιοπιστίας, Α: Άνδρες, Γ: Γυναίκες

4.2 Πιθανοί αιτιολογικοί συσχετισμοί

Η αιτιολογία της παιδικής λευχαιμίας, στην οποία εμπλέκονται τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστη [385-391], καθώς οι επιβεβαιωμένοι παράγοντες κινδύνου, όπως τα γενετικά σύνδρομα, η ιονίζουσα ακτινοβολία, η χημειοθεραπεία για άλλα είδη καρκίνου, μπορούν να εξηγήσουν μόνο 10% της νόσου [429].

Οι περισσότερες μελέτες, που διερεύνησαν τη σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας, δείχνουν ότι υπάρχει μια προστατευτική σχέση των αλλεργικών παθήσεων στην ανάπτυξη της παιδικής λευχαιμίας. Δύο αντικρουόμενες υποθέσεις έχουν προταθεί, για να εξηγήσουν την σχέση μεταξύ της ατοπίας και του καρκίνου. Η πρώτη υποστηρίζει την υπόθεση της ανοσο-επιτήρησης (Immune surveillance hypothesis), η οποία θεωρεί ότι το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει τα αντιγόνα των καρκινικών κυττάρων ως ξένα, απαντάει σε αυτά, προλαμβάνοντας έτσι την ανάπτυξη διαφόρων μορφών καρκίνων [618]. Η παρουσία συνεπώς της αλλεργίας πιστεύεται ότι αυξάνει την επαγρύπνηση του ανοσοποιητικού συστήματος στο να αναγνωρίζει και να εξαλείφει τα καρκινικά κύτταρα [488, 519]. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι στα ανοσοκατασταλμένα άτομα υπάρχει υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κακοηθειών, σε σχέση με τα άτομα χωρίς ανοσοκαταστολή [619]. Αξίζει να σημειωθεί ότι άτομα με ανοσοκαταστολή έχουν π.χ. αυξημένο κίνδυνο για μη Hodgkin λέμφωμα [620].

Η δεύτερη υπόθεση που έχει προταθεί, ως εξήγηση για τη θετική συσχέτιση μεταξύ της αλλεργίας και της λευχαιμίας, που υποστηρίζουν κάποιοι άλλοι ερευνητές, είναι ότι η χρόνια διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος από τα αλλεργιογόνα αυξάνει τον κίνδυνο καρκινογένεσης [519, 619]. Έτσι ένας μεγαλύτερος αριθμός πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων αυξάνει την πιθανότητα των γενετικών λαθών, όπως των προ-καρκινικών μεταλλάξεων.

Δεν είναι σαφές βέβαια εάν κάποιος από αυτούς τους μηχανισμούς ισχύει για την παιδική και εφηβική λευχαιμία, αλλά οι μελέτες, που ανέφεραν αρνητικές συσχετίσεις, υποστηρίζουν κυρίως την υπόθεση της ανοσο-επιτήρησης. Πολλοί

ερευνητές στην προσπάθεια τους να αιτιολογήσουν αυτή τη σχέση έχουν αναπτύξει παράλληλα και άλλους πιθανούς αιτιολογικούς μηχανισμούς και υποθέσεις.

Η υπόθεση της υγιεινής

Η "υπόθεση της υγιεινής" προτάθηκε για πρώτη φορά το 1989 από το Strachan προκειμένου να εξηγήσει την αυξανόμενη επικράτηση των αλλεργιών στο δυτικό πληθυσμό. Στην εν λόγω μελέτη, ο Strachan ανέφερε ότι ο αριθμός των μεγαλύτερων σε ηλικία παιδιών συσχετίζεται αντίστροφα με την ύπαρξη αλλεργικής ρινίτιδας και εκζέματος. Ο Strachan υπέθεσε ότι οι πρώιμες λοιμώξεις της παιδικής ηλικίας μπορεί να είναι προστατευτικές ενάντια στις αλλεργίες και ότι η μείωση του μεγέθους της οικογένειας, καθώς και η βελτίωση της υγιεινής μπορεί να μειώσει την πιθανότητα για πρώιμη λοίμωξη στα παιδιά με συνέπεια την αύξηση του επιπολασμού των αλλεργιών [192]. Έκτοτε και άλλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ των αλλεργιών και διαφόρων μέτρων, που υποδεικνύουν αυξημένη πιθανότητα πρόωρης λοίμωξης στην παιδική ηλικία, συμπεριλαμβανομένης της τριτοβάθμιας σειράς γέννησης των παιδιών [621-623] και την παρακολούθηση παιδικού σταθμού.

Η "υπόθεση της υγιεινής" είναι επίσης σχετική με την παιδική λευχαιμία. Μία μελέτη πάνω σε αυτή την υπόθεση έδειξε ότι η μείωση στη συχνότητα της ηπατίτιδας Α, ο οποίος είναι ένας δείκτης για την υγιεινή λόγω του τρόπου μετάδοσης, συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο για ΟΛΛ στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ιαπωνία [624]. Παρόμοια με τις αλλεργίες, μειωμένος κίνδυνος ΟΛΛ έχει παρατηρηθεί στα μεγαλύτερα κατά σειρά γέννησης παιδιά [471] και σε αυτά που παρακολουθούν από νωρίς παιδικό σταθμό [471, 625, 626].

Είναι αλήθεια ότι ο ρόλος των πρώιμων λοιμώξεων για τον κίνδυνο ΟΛΛ και άσθματος έχει ιδιαίτερα συζητηθεί. Κάποιες μελέτες υπέρ της «υπόθεσης της υγιεινής», δείχνουν ότι η έντονη πρώιμη έκθεση σε μία σειρά από λοιμογόνους παράγοντες δρα προστατευτικά ενάντια τόσο στο παιδικό άσθμα [212], όσο και στην παιδική λευχαιμία [430, 435, 604, 627], ενώ άλλες μελέτες έχουν δείξει σημαντική θετική συσχέτιση [432] ή καμία συσχέτιση [428] μεταξύ ΟΛΛ και

λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κατά την παιδική ηλικία. Όσον αφορά στο άσθμα, επιδημιολογικά δεδομένα από διάφορες μελέτες, έχουν δείξει ότι οι λοιμώξεις από τον ιό RSV [218, 219], και τους ρινοϊούς [220, 221], μπορεί να ενισχύσουν την αλλεργική ευαισθητοποίηση. Οι περισσότερες όμως μελέτες εστιάζουν στις συμπτωματικές λοιμώξεις και όχι στις μη συμπτωματικές, που μπορεί να είναι εξίσου σημαντικές. Ακόμα μεγάλη σημασία έχει και η χρονική περίοδος που διαδράμουν αυτές οι λοιμώξεις. Μία μελέτη ασθενών- μαρτύρων σχετικά με τη σχέση των λοιμώξεων και τον κίνδυνο ΟΛΛ, έδειξε ότι τα παιδιά με ΟΛΛ είχαν πιο πολλές λοιμώξεις στην βρεφική ηλικία σε σύγκριση με τους μάρτυρες [432]. Το ιστορικό αλλεργίας, κατά μερικούς, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο ενός παιδικού περιβάλλοντος στείρου μικροβίων, που είναι πιθανό να είναι προστατευτικό έναντι ειδικότερα του κινδύνου της παιδικής λευχαιμίας [430, 598, 602-605, 607, 608]. Έτσι οι λοιμογόνοι παράγοντες θα μπορούσανε να είναι ο συνδετικός κρίκος, των δυο καταστάσεων.

Η πλειονότητα των μελετών μέχρι σήμερα, όπως αναφέραμε, παρουσιάζουν μία αντίστροφη σχέση μεταξύ των διαφόρων μορφών αλλεργίας και του κινδύνου της παιδικής λευχαιμίας. Κατά μερικούς ερευνητές όμως οι παρατηρήσεις αυτές δεν είναι κάτι που θα μπορούσε να προβλέψει κανείς, αν λάβουμε υπόψη την υπόθεση ότι η καθυστερημένη έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο τόσο αλλεργίας, όσο και παιδικής λευχαιμίας. Έτσι θα περίμενε κανείς θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο ασθενειών και, εκτός από τις πιθανές μεροληψίες, που μπορεί να παρατηρηθούν σε μελέτες ασθενών- μαρτύρων, η μη αναμενόμενη αντίστροφη σχέση μεταξύ της αλλεργίας και της παιδικής λευχαιμίας, υποδηλώνει ότι η σχέση αυτή δεν είναι μία άμεσα αιτιατή, αλλά ότι οι δύο ασθένειες μπορούν να μοιράζονται κάποιους υποκείμενους βιολογικούς μηχανισμούς [628].

Th1,Th2,Th17 και Τ-ρυθμιστικά κύτταρα

Μετά την πρόταση από τον Strachan της «υπόθεση της υγιεινής», ως εξήγηση για την αυξημένη συχνότητα των αλλεργιών στο δυτικό πληθυσμό, έχουν ακολουθήσει πολλές επιδημιολογικές και εργαστηριακές μελέτες,

επιχειρώντας να παρέχουν μία βιολογική εξήγηση για την υπόθεση της υγιεινής [192]. Η πρώτη εξήγηση είναι η "υπόθεση της έλλειψης της ανοσιακής απόκλισης" [216]. Η Th κυτταρική ανοσιακή απόκλιση του εμβρύου χαρακτηρίζεται από καταστολή της Th1-απάντησης. Το γεγονός αυτό φαίνεται ότι εξασφαλίζει στο έμβρυο το εξελικτικό πλεονέκτημα της προστασίας του από τη φλεγμονή. Με την αύξηση της ηλικίας εμφανίζεται διαφοροποίηση των βοηθητικών Th κυττάρων του νεογνού από Th2 σε Th1- κατεύθυνση [163].

Φαίνεται ότι η έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες βοηθάει στη διαφοροποίηση αυτή με το να διεγείρει τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. δενδριτικά κύτταρα) να παράγουν IL12 και άλλες κυτοκίνες σημαντικές για την ανάπτυξη της Th1 απάντησης [216]. Η υπόθεση αυτή εξηγεί την αύξηση στον επιπολασμό των αλλεργιών στις ανεπτυγμένες χώρες, ως αποτέλεσμα μείωσης του μικροβιακού φορτίου, που οδηγεί σε μειωμένη προαγωγή της Th1 απάντησης [614]. Εάν η υπόθεση της έλλειψης της ανοσιακής απόκλισης ευσταθεί, τότε θα έπρεπε να είχαμε αύξηση του επιπολασμού των αλλεργικών ασθενειών, οι οποίες συνδέονται με την Th2 απάντηση αλλά και ταυτόχρονη μείωση του επιπολασμού των αυτοάνοσων παθήσεων, που συνδέονται με την Th1-απάντηση (π.χ. σκλήρυνση κατά πλάκας, διαβήτης τύπου 1, και νόσο του Crohn) [629]. Ωστόσο, παρατηρείται το αντίθετο με την παράλληλη αύξηση τόσο των αλλεργιών όσο και των αυτοάνοσων παθήσεων [629]. Επιπρόσθετα οι παρασιτικές λοιμώξεις που πυροδοτούν Th2 απάντηση δε συνδέονται με αλλεργία [630].

Η αναζήτηση για μία βιολογική εξήγηση για την "υπόθεση της υγιεινής", στη συνέχεια μετατοπίστηκε από την υπόθεση της έλλειψη της ανοσιακής απόκλισης στην υπόθεση "της μειωμένης καταστολής του ανοσοποιητικού", όταν ο Sagaguchi το 1995 [216] υπέδειξε το ρόλο των Τ-ρυθμιστικών κυττάρων (regulatory T cells, Tregs) στην ανοσοκαταστολή [630]. Τα Tregs είναι σε θέση να αποτρέψουν την υπερδιέγερση της δραστικότητας του ανοσοποιητικού συστήματος, παίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ανοσολογικής ανοχής στα αυτοαντιγόνα και στον έλεγχο των αντι-μικροβιακών και αντι-καρκινικών απαντήσεων [631].

Ο Steinborn και συν. παρατήρησαν ότι ο αριθμός των Tregs στο έμβρυο βαίνει μειούμενος με την πρόοδο της κύησης και ανευρίσκεται ιδιαίτερα

ελαττωμένος σε περίπτωση αυτόματου τοκετού. Οι ίδιοι ερευνητές εντόπισαν επίσης, ότι ο αριθμός και η κατασταλτική δραστηριότητα των Tregs είναι σταθερά ελαττωμένα στα μικρά για την ηλικία γέννησης νεογνά [632]. Στην υπόθεση της “μειωμένης καταστολής του ανοσοποιητικού" το μειωμένο μικροβιακό φορτίο οδηγεί σε μείωση των δραστηριοτήτων των Tregs και σε αύξηση Th1 και Th2 δραστικότητας, η οποία εξηγεί και την ταυτόχρονη αύξηση του επιπολασμού τόσο αλλεργικών όσο και αυτοάνοσων παθήσεων στις ανεπτυγμένες χώρες [216]. Ακόμη, σημαντική φαίνεται να είναι η παρατήρηση ότι η έκθεση των εγκύων σε αλλεργιογόνα του αγροτικού περιβάλλοντος συνδέεται με αυξημένο αριθμό και λειτουργία των Tregs του ομφαλικού αίματος και με ταυτόχρονη μείωση της παραγωγής Th2-κυτταροκινών και της ικανότητας πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων [216].

Ωστόσο, ο Romagnani (2004 & 2007) έδωσε νέα στήριξη στην υπόθεση της έλλειψης της ανοσιακής απόκλισης, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να είναι πρόωρο να εγκαταλειφθεί αυτή η υπόθεση και άφησε να εννοηθεί ότι η ανάπτυξη της αλλεργίας μπορεί να οφείλεται σε αμφότερες τις υποθέσεις [216, 633].

Ένας τέταρτος υπότυπος Τ βοηθητικών κυττάρων, τα Th17, πρόσφατα ταυτοποιήθηκε, ο οποίος είναι κρίσιμος για τη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια σε μικρόβια και τη συντήρηση των αυτοάνοσων αντιδράσεων. Τα Th17 κύτταρα μπορούν να μεσολαβήσουν σε αλλεργικούς φαινοτύπους που δεν σχετίζονται με την IgE. Ενώ και οι δύο τύποι των αλλεργιών, Th2 και Th17 μπορεί να οδηγήσουν σε ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και εμφάνιση παρόμοιων συμπτωμάτων, οι μεσολαβητές των Th2 αλλεργιών είναι τα ηωσινόφιλα, ενώ των Th17 τα ουδετερόφιλα [634]. Μελλοντικές μελέτες για την παιδική λευχαιμία είναι απαραίτητες για να διακρίνουν την ατοπική από την μη ατοπική αλλεργία προκειμένου να εκτιμήσουμε τη συμβολή αυτής της εναλλακτικής αλλεργίας, που συνδέεται σαφώς με τη λειτουργία των Tregs στον κίνδυνο εμφάνισης ΟΛΛ.

Ανεξάρτητα από τα βιολογικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για να εξηγήσουν την "υπόθεση της υγιεινής” έγινε προσπάθεια να εκτιμηθεί εάν η παιδική λευχαιμία ταιριάζει με αυτά. Στην υπόθεση της “μειωμένης καταστολής

του ανοσοποιητικού" η IL12 προκαλεί μειωμένη ενεργοποίηση της Th1 απάντησης. Η Th1 απάντηση σχετίζεται με την κυτταρική ανοσία και την αντι-καρκινική δραστηριότητα. Επιπλέον, η IL12 ενεργοποιεί τα φυσικά φονικά κύτταρα (natural killer cells), τα οποία συμμετέχουν επίσης σε αντι-καρκινική δραστηριότητα [635]. Η μείωση της παραγωγής IL-12 μπορεί να μειώσει, κατά συνέπεια, την ανοσολογική ικανότητα ενός ατόμου να εξαλείφει τα καρκινικά κύτταρα. Στην υπόθεση της "μειωμένη καταστολής του ανοσοποιητικού" η μειωμένη λειτουργία των Tregs προκαλεί διέγερση των Th1, Th2, και Th17 απαντήσεων, όταν εκτίθενται σε ανοσολογική πρόκληση. Αυτό μπορεί να επιτρέψει την ταχεία επέκταση των προ-λευχαιμικών κυττάρων (αυτά που απέκτησαν την πρώτη χρωμοσωμική ανωμαλία), αυξάνοντας την πιθανότητα να "κερδίσουν" μια δεύτερη χρωμοσωμική ανωμαλία, που θα οδηγήσει στην ανάπτυξη της παιδικής λευχαιμίας .

Παρόλο που η παιδική λευχαιμία και η αλλεργία μπορεί να μοιράζονται κάποια ανοσολογικά αίτια, η αναφερόμενη αντίστροφη συσχέτιση μπορεί να αντιπροσωπεύει μια πολύπλοκη σχέση μεταξύ των δύο ασθενειών. Είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι η καθυστερημένη ωρίμανση του ανοσοποιητικού, όπως περιγράφεται από την υπόθεση "της έλλειψης της ανοσιακής απόκλισης" και της "μειωμένης καταστολής του ανοσοποιητικού" μπορεί να έχει μία πιο άμεση επιρροή στην ανάπτυξη των αλλεργιών, ενώ η καθυστερημένη ωρίμανση του ανοσοποιητικού μπορεί να παίξει περισσότερο τροποποιητικό ή προωθητικό ρόλο στην ανάπτυξη της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας, διευκολύνοντας την εμφάνιση μίας δεύτερης χρωμοσωμικής ανωμαλίας.

Ο μητρικός παράγοντας

Μία μελέτη από τους Johnson και συν. (1996) έδειξε ότι το ιστορικό ατοπικής νόσου της μητέρας αλλά όχι του πατέρα, συνδέθηκε με μία αυξημένη IgE στο αίμα του ομφάλιου λώρου, ο οποίος αποτελεί προγνωστικό δείκτη της ατοπικής νόσου στα παιδιά, καθώς και στα νεογνά [636]. Στη συνέχεια, ο Liu (2003) έδειξε ότι το έκζεμα στα βρέφη σε ηλικία των 6 μηνών συνδέεται θετικά με ολική IgE της μητέρας αλλά όχι του πατέρα [637]. Έτσι ένα πλήθος μελετών έχουν δείξει ότι η ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος αρχίζει στη μήτρα και μπορεί να

ρυθμίζεται από την ανοσολογική κατάσταση της μητέρας [638-640]. Επιπλέον, μία μελέτη που διερεύνησε την επίδραση της ανοσολογικής κατάστασης της μητέρας, σχετικά με τον κίνδυνο παιδικής λευχαιμίας, αποκάλυψε αυξημένα επίπεδα ολικής IgE ή ειδικής IgE σε αναπνευστικά και τροφικά αλλεργιογόνα, μεταξύ των μητέρων των παιδιών με ΟΛΛ συγκριτικά με τις μητέρες των μαρτύρων [641]. Παρά το γεγονός ότι αυτό το εύρημα είναι μάλλον ασυμβίβαστο με την επικρατούσα θεωρία, για την αντίστροφη σχέση των αλλεργιών με την παιδική λευχαιμία, δεδομένου ότι οι μητέρες μοιράζονται μόνο το 50% του γενετικού υλικού με τα παιδιά τους, μπορεί να υποτεθεί ότι οι περιβαλλοντικές συνθήκες δύναται να επηρεάσουν έντονα την αλλεργική ευαισθητοποίηση. Τέλος, όλοι οι ΟΛΛ ασθενείς μπορούν να θεωρηθούν ως μη ατοπικά παιδιά ατοπικών μητέρων, με την έννοια ότι ένα παιδί που είναι γενετικά και περιβαλλοντικά προγραμματισμένο να αναπτύξει αλλεργία, αλλά τελικά δεν εμφανίζει, μπορεί να αδυνατεί και να απαντήσει σωστά σε νεοεμφανιζόμενα καρκινικά κύτταρα, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λευχαιμίας [639].

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Πολλές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη συσχέτιση μεταξύ της παιδικής λευχαιμίας και των διάφορων περιβαλλοντικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των φυτοφαρμάκων, του καπνίσματος της μητέρας, και του εμβολιασμού. Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι αυτοί οι παράγοντες ρυθμίζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος του παιδιού και έτσι δυνητικά επηρεάζουν τον κίνδυνο παιδικής λευχαιμίας. Ο Duramad και συν. το 2006 έδειξαν ότι ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός για 1 μήνα και η κατοχή κατοικίδιων ζώων σχετίστηκαν με Th1 αυξημένη δραστηριότητα, ενώ αγροτικές εργασίες της μητέρας και η παρουσία σόμπας αερίου στο σπίτι συνδέεται με αυξημένη Th2 δραστηριότητα [642]. Ανάλογα με τη χρονική στιγμή της περιβαλλοντικής έκθεσης υπάρχει αντιστοιχία και με το χρόνο ανάπτυξης των ανοσολογικών τύπων διαφόρων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων της ατοπίας, του άσθματος, και των αυτοάνοσων νοσημάτων [643]. Εάν αυτοί οι περιβαλλοντικοί παράγοντες

ρυθμίζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος του παιδιού, θα ήταν ενδιαφέρον να δούμε αν αυτοί αλληλεπιδρούν με την πρόωρη έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες στο να καθορίσουν τον κίνδυνο της παιδικής λευχαιμίας.

Άλλοι πιθανοί αιτιολογικοί μηχανισμοί

Η σχέση των φλεγμονωδών και αλλεργικών αντιδράσεων με τον καρκίνο δεν έχει διερευνηθεί επισταμένα. Η χρόνια φλεγμονή που προκαλείται από περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. λοίμωξη, καπνός, αμίαντος) και οι μεταλλάξεις στον ξενιστή μπορεί να προωθήσει την ανάπτυξη του καρκίνου [644, 645], ενώ άλλες μελέτες δείχνουν ότι ορισμένοι φλεγμονώδεις μεσολαβητές (IL-1β, IL-17) μπορεί να επιδείξουν αντι-καρκινικές λειτουργίες [646, 647].

Άλλες πιθανές εξηγήσεις περιλαμβάνουν την αντίστροφη αιτιότητα, όπου η διαδικασία λευχαιμογένεσης επάγει ατοπικές εκδηλώσεις, και αυτό αποτελεί κοινή αιτία τόσο για την ατοπία όσο και την λευχαιμία. Υπάρχουν αναφορές περιπτώσεων σε σχέση με αυτή την εξήγηση [648-650].

Πολλές μελέτες υποστηρίζουν την άποψη ότι η ενεργοποίηση των κυττάρων των φυσικών φονέων Τ (natutal killer-NK) μπορεί να αναστείλει την εξέλιξη του όγκου και να προωθήσει μόνιμη αντικαρκινική ανοσία [500]. Τέλος, σε μοντέλα ζώων, η φλεγμονή των αεραγωγών ως ένα χαρακτηριστικό του αλλεργικού άσθματος φάνηκε να απαιτεί την παρουσία ΝΚ Τ κυττάρων [501, 651, 652], παρέχοντας την πιθανή σύνδεση για την αντίστροφη συσχέτιση της αλλεργίας και ΟΛΛ. Ακόμα Th2 κυτοκίνες όπως IL-10 και IL-4 φάνηκε από μία σειρά μελετών ότι έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες [503, 504].

Μία λιγότερο πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι η αντικαρκινική δράση της ισταμίνης [582], χημικού μεσολαβητή των αλλεργικών αντιδράσεων, που προστατεύει τα φυσικά κύτταρα φονείς και τα Τ κύτταρα από τη βλάβη και το θάνατο που προκαλούν οι ρίζες-οξυγόνου, καταστέλλοντας το σχηματισμό ριζών οξυγόνου, και προκαλώντας την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων από κυτοκίνες [505]. Κλινικές δοκιμές σε μεταστατικό κακόηθες μελάνωμα[506] και στην οξεία μυελογενή λευχαιμία [506, 507] έχουν αποδείξει τη δυνατότητα βελτίωσης του

αποτελέσματος της θεραπείας, όταν η διυδροχλωρική ισταμίνη συνδυάζεται με την ανοσοθεραπεία. Αντίθετα, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι σε αλλεργικά άτομα, η διέγερση από τα αντιγόνα υποβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα σε μία κατάσταση υπεραντιδραστικότητας, οδηγώντας σε ένα φλεγμονώδη καταρράκτη κυτταρικών αντιδράσεων μέσω κυτταροκίνων, που επιβαρύνει την ανοσοανταπόκριση του ξενιστή, προκαλώντας ιστική βλάβη και τελικά οδηγεί σε νεοπλασία του λεμφικού ιστού [489].

ΙΙ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός - Ερευνητική υπόθεση

Η διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο ενός ευρύτερου επιδημιολογικού ερευνητικού προγράμματος του Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, το οποίο έχει ως στόχο την καταγραφή των αιματολογικών νοσημάτων του παιδικού πληθυσμού της Ελλάδος και τη μελέτη των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας και λεμφωμάτων. Η παρούσα εργασία αποτελεί συνέχεια προγενέστερων ερευνών του Εργαστηρίου που μελέτησαν τόσο τους παράγοντες κινδύνου, όσο και την επιδημιολογία της παιδικής λευχαιμίας. Σε μία από τις μελέτες αυτές, στην οποία εξετάστηκαν διάφοροι πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση της λευχαιμίας στα παιδιά, βρέθηκε ότι οι εισαγωγές των παιδιών με αλλεργία στο νοσοκομείο παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση μη στατιστικά σημαντική με την ανάπτυξη λευχαιμίας [434].

Η επίπτωση της παιδικής λευχαιμίας, συμπεριλαμβανομένης της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, φαίνεται από πολλές μελέτες, κατά τη διάρκεια της περιόδου 1970-1999 ότι έχει αυξηθεί σημαντικά, τόσο σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες [355], όσο και στις ΗΠΑ [356]. Υπάρχουν όμως χώρες, όπως η Γαλλία, η Ισπανία, η Ιρλανδία καθώς και οι Σκανδιναβικές Χώρες, οι οποίες δεν παρουσιάζουν σημαντικές αλλαγές στην επίπτωση εμφάνισης της παιδικής λευχαιμίας, ειδικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών [363, 373-376].

Μέρος της αύξησης που αναφέρθηκε στην επίπτωση της λευχαιμίας θα μπορούσε ίσως να αποδοθεί σε προηγμένες διαγνωστικές τεχνικές και σε μεθόδους καταγραφής των περιπτώσεων καρκίνου [361, 362], αλλά και στην αλλαγή του τρόπου ζωής [355, 363] ή και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες [364, 365]. Γι’ αυτό η χρήση δεδομένων από μεγάλες πληθυσμιακές βάσεις για τις λευχαιμίες, που συγκροτούνται με ενιαία κριτήρια εισαγωγής και κωδικοποίησης, παίζει σημαντικό ρόλο στην διευκρίνιση των αντιφατικών ευρημάτων των μελετών, στη γενίκευση των αιτιολογικών υποθέσεων και στον έλεγχο των κοινωνικο-οικονομικών ανισοτήτων των υπηρεσιών υγείας.

Στη χώρα μας δεν υπάρχει αρχείο καταγραφής νεοπλασματικών νοσημάτων. Η έλλειψη ενός εθνικού αρχείου καταγραφής νεοπλασματικών νοσημάτων οδήγησε

τους ερευνητές του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας να αναζητήσουν τη συνδρομή και συνεργασία των παιδο-ογκολογικών τμημάτων, που υπάρχουν στη χώρα μας, προκειμένου να δημιουργηθεί το Ελληνικό Αρχείο Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών (NaReCHeM: National Registry for Childhood Hematologic Malignancies). Η βάση τροφοδοτείται με αναλυτικά δεδομένα, που περιλαμβάνουν όλες τις νέες περιπτώσεις παιδιών Ελληνικής καταγωγής που διαγιγνώσκονται με αιματολογικές κακοήθειες. Έτσι, κατά τη διάρκεια μιας μεταγενέστερης περιόδου (1996-2006), για την οποία υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία στην Ελλάδα, έχει βρεθεί μια αυξανόμενη τάση στην επίπτωση της παιδικής λευχαιμίας στη χώρα μας ((57 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο παιδιά το 2011), η οποία είναι κατά 19% υψηλότερη από το μέσο όρο και ανάμεσα στις υψηλότερες από τα 27 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης [379].

Η αιτιολογία της παιδικής λευχαιμίας, στην οποία εμπλέκονται τόσο η γενετική προδιάθεση, όσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παραμένει μάλλον αδιευκρίνιστη [385-391]. Παρόλα αυτά, οι επιβεβαιωμένοι παράγοντες κινδύνου, όπως τα γενετικά σύνδρομα, η ιονίζουσα ακτινοβολία, η χημειοθεραπεία για άλλα είδη καρκίνου, μπορούν να εξηγήσουν μόνο ένα μικρό ποσοστό 10% της νόσου [429]. Σε πολλές μελέτες στα τέλη του 20ου αιώνα, έχει αναφερθεί ότι οι αλλεργικές παθήσεις, όπως το έκζεμα, η αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα, που προέρχονται από μια ανώμαλη ανοσολογική απάντηση σε αβλαβή περιβαλλοντικά αντιγόνα, αυξάνονται, τόσο παγκοσμίως, όσο και στην Ελλάδα [97, 105, 123, 139, 653]. Η αυξανόμενη επίπτωση των δύο παθήσεων κατά τη διάρκεια του τέλους του 20ου αιώνα θα μπορούσε να αποδοθεί σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, που αφορούν τόσο τις αλλεργικές παθήσεις, όσο και τη λευχαιμία. Ακόμα οι λοιμογόνοι παράγοντες θα μπορούσε να είναι ο συνδετικός κρίκος, των δύο καταστάσεων. Είναι αλήθεια ότι ο ρόλος των πρώιμων λοιμώξεων για τον κίνδυνο ΟΛΛ και άσθματος έχει ιδιαίτερα συζητηθεί. Κάποιες μελέτες υπέρ της «υπόθεσης της υγιεινής» δείχνουν ότι η έντονη πρώιμη έκθεση σε μια σειρά από λοιμογόνους παράγοντες δρα προστατευτικά ενάντια τόσο στο παιδικό άσθμα [212], όσο και στην παιδική λευχαιμία [430, 435, 604, 627], ενώ άλλες μελέτες έχουν δείξει σημαντική θετική συσχέτιση [432] ή καμία συσχέτιση [428] μεταξύ ΟΛΛ και

λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος κατά την παιδική ηλικία. Όσον αφορά στο άσθμα, επιδημιολογικά δεδομένα από διάφορες μελέτες, έδειξαν ότι οι λοιμώξεις από τον ιό RSV [218, 219], και τους ρινοϊούς [220, 221], μπορεί να ενισχύσουν την αλλεργική ευαισθητοποίηση. Το ιστορικό αλλεργίας συνήθως χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο ενός παιδικού περιβάλλοντος στείρο μικροβίων, που είναι πιθανό να είναι προστατευτικό έναντι ειδικότερα του κινδύνου της παιδικής λευχαιμίας [430, 598, 602-605, 607, 608]

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν, την τελευταία δεκαετία, αρκετές μελέτες που προσπάθησαν να διερευνήσουν τη σχέση αλλεργίας και παιδικής λευχαιμίας, οι οποίες έχουν διατυπώσει δύο θεωρίες: η πρώτη που υποστηρίζει ότι η αλλεργία αποτελεί προστατευτικό παράγοντα στην ανάπτυξη λευχαιμιών, θεωρεί ότι ανοσοποιητικό σύστημα που 'υπολειτουργεί' (hyperstimulated) αναγνωρίζει και εξαλείφει τα καρκινικά κύτταρα και μπορεί να προστατέψει την εμφάνιση πιθανών καρκίνων (υπόθεση της ανοσο-επιτήρησης- Immune surveillance hypothesis)· η δεύτερη που υποστηρίζει ότι η αλλεργία αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα, θεωρεί ότι η συνεχή διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος από αλλεργιογόνα αυξάνει τον κίνδυνο καρκινογένεσης (Antigenic stimulation hypothesis) .

Οι περισσότερες όμως μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει μια προστατευτική σχέση των αλλεργικών παθήσεων στην ανάπτυξη της παιδικής λευχαιμίας. Ωστόσο, στις περισσότερες από αυτές η εκτίμηση της αλλεργικής προδιάθεσης υπολογίζεται με ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων και/ ή με συνέντευξη των γονέων σχετικά με το αλλεργικό ιστορικό των παιδιών τους. Έτσι στις μελέτες αυτές υπάρχει αυξημένος ο κίνδυνος της εσφαλμένης ταξινόμησης ή των συστηματικών σφαλμάτων ανάκλησης. Από όσο γνωρίζουμε, μέχρι σήμερα δεν υπάρχει προηγούμενη μελέτη, που να έχει ερευνήσει τη σχέση μεταξύ αλλεργίας και ΟΛΛ, χρησιμοποιώντας τόσο το ατομικό ιστορικό αλλεργίας, καθώς και εργαστηριακή επιβεβαίωση της αλλεργικής κατάστασης.

Στην παρούσα έρευνα ασθενών- μαρτύρων, που περιλαμβάνει περιπτώσεις παιδικής λευχαιμίας, που προέρχονται από το Εθνικό Αρχείο Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών, καθώς και νοσοκομειακούς μάρτυρες, σκοπός μας ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ατοπίας, όπως αυτή προκύπτει από το

προτυπωμένο ιστορικό, την κλινική και εργαστηριακή έκφραση αλλεργίας και του κινδύνου λευχαιμογένεσης στην παιδική ηλικία. Γι΄αυτό το λόγο μετρήσαμε την ειδική ανοσοσφαιρίνη IgE (Rast tests) έναντι των πιο κοινών αναπνευστικών και τροφικών αλλεργιογόνων. Παράλληλα αξιολογήσαμε και τα στοιχεία από το ατομικό ιστορικό αλλεργίας, τα οποία συλλέξαμε μετά από συνέντευξη των κηδεμόνων των παιδιών με βάση ένα αναλυτικό προκωδικοποιημένο ερωτηματολόγιο. Σύμφωνα με την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, είναι η πρώτη φορά που μελετάται η σχέση αλλεργίας και λευχαιμίας σε παιδικό πληθυσμό τεκμηριωμένη τόσο κλινικά (βάση ιστορικού), όσο και εργαστηριακά.

Με τους επιμέρους στόχους της η διατριβή αναμένεται ότι θα συμβάλλει :

1. στον προσδιορισμό ειδικών αιτιολογικών μοντέλων ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας και στην περαιτέρω κατανόηση μηχανισμών λευχαιμογένεσης
2. στην αναγνώριση ομάδων αυξημένου κινδύνου
3. στην ενίσχυση θεωριών που συνδέουν την αλλεργία με την ανάπτυξη κακοηθειών είτε ως προστατευτικός είτε ως επιβαρυντικός παράγοντας

Υλικό και Μέθοδοι

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διεξαγωγή μιας τέτοιας έρευνας είναι η ύπαρξη καλής ποιότητας βάσεων δεδομένων, ώστε να περιγράφονται τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των λευχαιμιών, το ιατρικό ιστορικό των ασθενών και να παρακολουθούνται οι διαχρονικές τάσεις επίπτωσης.

Έτσι, από το 1996, το Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών σε συνεργασία με τα 6 παιδοογκολογικά τμήματα (ΠΟΤ) της χώρας δημιούργησε το Εθνικό Αρχείο Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών (NaReCHeM), το οποίο τηρείται στο Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής. Πρόκειται για μία βάση δεδομένων, η οποία λειτουργεί χωρίς επίσημη χρηματοδότηση και στηρίζεται στην εθελοντική συμμετοχή όλων των συνεργαζόμενων μελών. Συγκεκριμένα,

απαρτίζεται από τις ακόλουθες έξι παιδιατρικές Αιματολογικές-Ογκολογικές Μονάδες:

1. Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Νοσοκομείου Παίδων « Η Αγία Σοφία»
2. Μονάδα Αιματολογίας-Ογκολογίας, Α' Παιδιατρικής Κλινικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείου Παίδων « Η Αγία Σοφία»
3. Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Νοσοκομείου Παίδων «Π.&Α. Κυριακού»
4. Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης
5. Β' Παιδιατρική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
6. Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Κρήτης (ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ)

Μέχρι σήμερα χάρη στη συμβολή του συγκεκριμένου αρχείου έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες μελέτες σχετικά με τα νεοπλάσματα του λεμφοαιμοποιητικού συστήματος [378].

Για τη συγκεκριμένη έρευνα η περίοδος μελέτης ήταν από 01/01/1999 έως 30/6/2003. Κατά τη διάρκεια των 4,5 ετών, λεπτομερή στοιχεία από συνέντευξη ήταν διαθέσιμα για 376 περιπτώσεις παιδικής λευχαιμίας. Από αυτές 338 ήταν ΟΛΛ 35 οξεία μυελογενή και 3 ήταν άλλες μορφές. Η διάγνωση όλων των περιπτώσεων έγινε με ταυτοποίηση του ανοσοφαινότυπου, μετά από βιοψία μυελού των οστών ή λεμφαδένα. Κατά τη διάρκεια της μελέτης ένα από τα δύο κέντρα αναφοράς από τη Θεσσαλονίκη και συγκεκριμένα το Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας του Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, δεν απεκόμισε λεπτομερή ερωτηματολόγια για 46 περιπτώσεις ΟΛΛ. Ο αποκλεισμός αυτός, επειδή οφείλονταν μόνο σε διοικητικούς λόγους, δεν είναι πιθανό να εισήγαγε κανένα είδος συστηματικού σφάλματος. Επιπλέον, μετά από την ανάλυση που έγινε, στις 46 περιπτώσεις ΟΛΛ που αποκλείσθηκαν, φάνηκε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική

διαφορά στην κατανομή του φύλου, της ηλικίας και του ανοσοφαινότυπου με το υπόλοιπο δείγμα της μελέτης.

Για κάθε ασθενή, έγινε προσπάθεια να βρεθεί ένας νοσοκομειακός μάρτυρας εξομοιωμένος ως προς το φύλο και την ηλικία (± 6 μήνες). Οι μάρτυρες προήλθαν ταυτόχρονα με τις αντίστοιχες περιπτώσεις ΟΛΛ, επίσης από παιδιατρικά νοσοκομεία, ανάμεσα σε εκείνα τα παιδιά που είχαν εισαχθεί για παιδικές ασθένειες, όπως ελαφριές αναπνευστικές παθήσεις ή ιογενείς λοιμώξεις, πυρετικοί σπασμοί, παθήσεις από το γαστρεντερικό ή από το ουροποιογεννητικό και οξείες δηλητηριάσεις. Για τον σκοπό της παρούσας μελέτης αποκλείστηκαν ακόμα 23 παιδιά από τους μάρτυρες, με διάγνωση εισαγωγής κάποιο ατοπικό νόσημα. Αυτό πραγματοποιήθηκε με σκοπό να μην υπάρξει μεροληψία στην επιλογή των μαρτύρων υπέρ της υπόθεσης της μελέτης και πιο συγκεκριμένα, ότι τα αλλεργικά παιδιά είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν ΟΛΛ. Επίσης, στο δείγμα μαρτύρων δεν έχει αναφερθεί παιδί με ιστορικό κακοήθειας ή χρόνιας νόσου. Η συγκατάθεση δόθηκε, μετά από ενημέρωση, από τους κηδεμόνες όλων των παιδιών και το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Οι κηδεμόνες των παιδιών ερωτήθηκαν με βάση ένα δομημένο ερωτηματολόγιο. Το ερωτηματολόγιο αυτό περιελάμβανε κοινωνικοοικονομικές και δημογραφικές μεταβλητές (όπως φύλο, ηλικία, κατοικία αστική ή αγροτική, ηλικία και εκπαίδευση μητέρας, σειρά γέννησης, αριθμός αδελφών, άτομα ανά δωμάτιο), βιοϊατρικές μεταβλητές (όπως βάρος γέννησης, ύψος και βάρος σώματος, προηγηθείσες νοσολογικές οντότητες) και συνήθειες τρόπου ζωής (όπως μητρικός θηλασμός, κατοχή γάτας ή σκύλου).

Επιπλέον, συλλέχθηκαν λεπτομερείς πληροφορίες τόσο για το ατομικό όσο και για το οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας με βάση ένα προκωδικοποιημένο ερωτηματολόγιο, το όποιο βασίστηκε σε διεθνή ερωτηματολόγια, που έχουν χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες· αυτό το ερωτηματολόγιο είναι σε θέση με τις πληροφορίες που μπορεί να συλλέξει, να εκτιμήσει την ύπαρξη αλλεργίας στο παιδικό πληθυσμό [90, 91, 94-96, 98, 102, 105, 106, 126, 129, 158, 207, 653]. Έτσι καταφέραμε να αντλήσουμε στοιχεία σχετικά με το ατομικό και οικογενειακό

ιστορικό του άσθματος, της αλλεργικής ρινίτιδας, του εκζέματος, της κνίδωσης της τροφικής και φαρμακευτικής αλλεργίας. Επιπρόσθετα, οι κηδεμόνες των παιδιών ρωτήθηκαν αν το κάθε παιδί είχε χρησιμοποιήσει ποτέ συνταγογραφούμενα ρινικά, εισπνεόμενα ή από του στόματος κορτικοστεροειδή, αντισταμινικά και βρογχοδιασταλτικά. Ακόμα υπήρχαν ερωτήσεις σχετικά με τις συνθήκες της κατοικίας των παιδιών (π.χ. παλαιότητα, είδος θέρμανσης, αριθμός δωματίων, ύπαρξη υγρασίας κ.α). Όλες οι απαντήσεις καταγράφηκαν και αργότερα ομαδοποιήθηκαν στις ακόλουθες κατηγορίες: i) αναπνευστική αλλεργία (άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα), ii) τροφική αλλεργία και iii) άλλες αλλεργίες (έκζεμα, φαρμακευτική αλλεργία, κνίδωση, που δεν οφείλεται σε φάρμακα ή τροφικά αλλεργιογόνα).

Μεταξύ των υπόλοιπων 292 ασθενών, πληροφορίες από το αναλυτικό ερωτηματολόγιο για το ιστορικό αλλεργίας δεν ήταν διαθέσιμες για 40 ΟΛΛ περιπτώσεις (86% ποσοστό ανταπόκρισης), ενώ μεταξύ των 315 μαρτύρων που επιλέχθηκαν, 21 δεν παρείχαν ερωτηματολόγιο για αλλεργία (93% ποσοστό ανταπόκρισης). Αρχικά, πραγματοποιήθηκε λεπτομερής και κατατοπιστική ενημέρωση των γονέων ή των συνοδών των παιδιών προκειμένου να διευκρινιστεί ο σκοπός συλλογής των πληροφοριών και εν συνεχεία ζητήθηκε η ελεύθερη και ρητή συναίνεσή τους. Δείγματα αίματος νηστείας συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών διαδικασιών ρουτίνας, πριν από την έναρξη της θεραπείας, από όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες (το αργότερο 9:00π.μ.). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα δείγματα αίματος ελήφθησαν επίσης με τη συγκατάθεση των κηδεμόνων όλων των βασικών περιπτώσεων και των μαρτύρων, πληρώντας τους βασικούς κανόνες του κώδικα ηθικής και δεοντολογίας, που διέπει τη διεξαγωγή βιοϊατρικής έρευνας σε ανθρώπινο πληθυσμό. Για όλους τους ΟΛΛ ασθενείς και τους αντίστοιχους μάρτυρες, η ηλικία του παιδιού αντιπροσωπεύει την ηλικία κατά τη διάγνωση, η οποία ήταν η ίδια κατά τη χρονική στιγμή της λήψης του αίματος και της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου. Δείγματα αίματος για την παρούσα έρευνα ήταν διαθέσιμα για 199 παιδιά με ΟΛΛ και 113 μάρτυρες. Οι 199 ασθενείς με δείγματα αίματος δεν διέφεραν σημαντικά στην κατανομή της ηλικίας, του φύλου

και των αναφερόμενων στοιχείων, σχετικά με την αλλεργία, με το υπόλοιπο των 252 ΟΛΛ περιπτώσεων.

Μετά τη λήψη φλεβικού αίματος, τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν και στη συνέχεια τα δείγματα των ορών διαχωρίστηκαν, αποθηκεύτηκαν στην κατάψυξη (-70^{0}C) και μεταφέρθηκαν υπό ψύξη στο Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας της Ιατρικής Σχολής, στη Λάρισα. Εκεί προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της ειδικής IgE σε αλλεργιογόνα με τη χρήση μιας ενζυμικής ανοσολογικής δοκιμασίας (EIA) (Hytec, HYCOR). Η ευαισθησία της δοκιμασίας ήταν 0,35IU/ml, ενώ ο συντελεστής διακύμανσης αυτής ήταν 7%. Ειδικότερα, μετρήθηκαν τα επίπεδα στον ορό των ειδικών IgE αντισωμάτων έναντι των 24 πιο συνηθισμένων στον Ελλαδικό χώρο, τροφικών και αναπνευστικών αλλεργιογόνων.

Η ομάδα των αναπνευστικών αλλεργιογόνων IgE περιελάμβανε 3 μείγματα (EX2, HX2, MX1) από 4 κοινά αλλεργιογόνα το καθένα: EX2 μείγμα: e1- επιθήλιο και τρίχωμα γάτας, e2- επιθήλιο σκύλου, e6- επιθήλιο ινδικό χοιριδίου, e84- επιθήλιο χρυσού χάμστερ, HX2 μείγμα: h2-σκόνη του σπιτιού (Hollister strier), ακάρεα (d1-Dermatophagoids pteronyssinus, d2-Dermatophagoids farinae, I6-κατσαρίδα και MX1 μείγμα μυκήτων: m1-penicillium notatum, m2-Cladosporium herbarum, m3-Aspergillus fumigatus, m6-Alternaria tenuis. Η ομάδα τροφικών (fx1 και fx5) περιελάμβανε 12 αλλεργιογόνα που είναι υπεύθυνα για τις περισσότερες αλλεργίες τροφίμων (γάλα, αυγό, βακαλάος, σιτάρι, σόγια, φράουλα, σέλινο, φιστίκι, φουντούκι, καρύδι Βραζιλίας, αμύγδαλα, καρύδα). Αναπνευστικά και τροφικά IgE κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: ≤ 0,35IU/ml ως αρνητικό και ≥ 0,35IU/ml ως θετικό. Η θετική απάντηση σε ένα ή περισσότερα από τα εξεταζόμενα αλλεργιογόνα θεωρήθηκε ως ένδειξη αλλεργίας. Τα δείγματα τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους μάρτυρες αναλύθηκαν την ίδια ημέρα, με τον ίδιο τρόπο, τυφλά δηλαδή· οι ερευνητές του εργαστηρίου δεν γνώριζαν εάν πρόκειται για ασθενή ή για μάρτυρα. Δείγματα του αίματος από την NARECHEM έχουν χρησιμοποιηθεί και παλαιοτέρα σε μια σειρά από μελέτες [378, 433, 470, 654, 655].

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν κατανομές συχνοτήτων και η δοκιμασία χ^2 για όλες τις ΟΛΛ περιπτώσεις, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους

μάρτυρες σε σχέση με τις μεταβλητές της μελέτης. Στη συνέχεια, μοντέλα πολλαπλής μη λογαριθμιστικής παλινδρόμησης αναπτύχθηκαν, χρησιμοποιώντας την κατάσταση ασθενών/μαρτύρων ως εξαρτημένη μεταβλητή, ενώ το ιστορικό αλλεργίας και η θετική ειδική IgE χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Στην ανάλυση μελετών τύπου ασθενών-μαρτύρων, η χρήση τεχνικών λογαριθμιστικής εξάρτησης παρέχει την δυνατότητα απευθείας προσδιορισμού του σχετικού κινδύνου. Έτσι, έγινε έλεγχος για μια σειρά από πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες που περιλάμβαναν την ηλικία, το φύλο, την εκπαίδευση της μητέρας, την ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση, διάρκεια θηλασμού, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το βάρος γέννησης και τη σειρά γέννησης. Σε όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το SAS στατιστικό πρόγραμμα (SAS Institute Inc, NC, USA) [656].

Αποτελέσματα

Ο Πίνακας 5.1 παρουσιάζει την κατανομή των 252 περιπτώσεων ΟΛΛ και των 294 εξομοιωμένων μαρτύρων με βάση κοινωνικο-δημογραφικές, ανθρωπομετρικές και περιγεννητικές μεταβλητές. Τα δεδομένα εξυπηρετούν, ως επί το πλείστον, περιγραφικούς σκοπούς και δεν είναι άμεσα ερμηνεύσιμα. Περισσότερα από τα μισά παιδιά με ΟΛΛ ήταν κάτω από 5 ετών. Ωστόσο, όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς τείνουν να έχουν μεγαλύτερο βάρος γέννησης από τους μάρτυρες. Επιπλέον οι μητέρες των μαρτύρων τείνουν να θηλάζουν περισσότερους μήνες από τις μητέρες των ασθενών. Τέλος ο αριθμός των αδερφών είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες.

Ο Πίνακας 5.2, απεικονίζει την κατανομή των ασθενών και των μαρτύρων με βάση το αναφερόμενο ιστορικό αλλεργίας, καθώς και τα επίπεδα της ειδικής για αλλεργιογόνα IgE. Ομοίως, τα στοιχεία αυτά δεν είναι άμεσα ερμηνεύσιμα και όπως ήταν αναμενόμενο, παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική αντίστροφη σχέση της ΟΛΛ με το αναφερόμενο ιστορικό αλλεργίας, δηλαδή του αναπνευστικού, του εκζέματος, της κνίδωσης, της φαρμακευτικής αλλεργίας, καθώς και με την οροθετικότητα της ειδικής IgE συνολικά. Ειδικότερα, τα θετικά επίπεδα της ειδικής IgE έναντι των

τροφικών αλλεργιογόνων των μαρτύρων παρουσιάζουν μια έντονα αρνητική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα αντίστοιχα των ασθενών. Η ίδια αρνητική συσχέτιση πρόεκυψε και με τα αναπνευστικά αλλεργιογόνα χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική.

Στον Πίνακα 5.3 παρουσιάζεται η συμφωνία των ασθενών και των μαρτύρων σε σχέση με τα κλινικά και με τα εργαστηριακά δεδομένα. Για την μελέτη της συμφωνίας χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συμφωνίας Kendall's (k). Η συμφωνία μεταξύ της αναφερόμενης τροφικής αλλεργίας και των επιπέδων IgE των τροφικών αλλεργιογόνων ανάμεσα στους ασθενείς και τους μάρτυρες ήταν 87%, ενώ για την αναπνευστική αλλεργία και τα αντίστοιχα αναπνευστικά αλλεργιογόνα ήταν 83%. Η συμφωνία μεταξύ ιστορικού της τροφικής αλλεργίας και των επιπέδων IgE των τροφικών αλλεργιογόνων ήταν 92% για τους ασθενείς και 80% για τους μάρτυρες (p-value 0,003). Ο συντελεστής συμφωνίας k ήταν 0,28 για τους ασθενείς και 0,10 για τους μάρτυρες. Η συμφωνία μεταξύ του αναφερόμενου ιστορικού αναπνευστικής αλλεργίας και των IgEs έναντι αναπνευστικών αλλεργιογόνων ήταν 84% για τους ασθενείς και το 81% για τους μάρτυρες (p-value 0,57), ενώ ο συντελεστής συμφωνίας k ήταν 0,09 για τους ασθενείς και 0,07 για τους μάρτυρες.

Στον πίνακα 5.4 παρουσιάζονται, μετά από έλεγχο με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τα αποτελέσματα της μη δεσμευμένης πολλαπλής λογαριθμιστικής ανάλυσης, όσον αφορά στη συσχέτιση της ΟΛΛ με το αναφερόμενο ιστορικό αλλεργίας και την εργαστηριακά επιβεβαιωμένα θετική ειδική IgE σε μια σειρά από αλλεργιογόνα, όπως τα αναπνευστικά ή τα τροφικά. Όσον αφορά στις κοινωνικό-δημογραφικές μεταβλητές καθώς και στις μεταβλητές σχετικά με τον τρόπο ζωής, τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες [434]. Σε αυτή τη μελέτη επιβεβαιώνεται η αναμενόμενη αντίστροφη σχέση της ΟΛΛ τόσο με την κλινικά διαγνωσμένη αλλεργία γενικά (ΣΚ: 0,49, 95% ΟΑ: 0,34 - 0,72), όσο και με τις διάφορες υποκατηγορίες της: αναπνευστική, τροφική, ή οποιαδήποτε άλλη κλινική αλλεργία (έκζεμα, κνίδωση, φαρμακευτική). Ομοίως, η αντίστροφη συσχέτιση των θετικών επιπέδων της ειδικής IgE με τον κίνδυνο ΟΛΛ ήταν της ίδιας τάξης μεγέθους (ΣΚ: 0,43, 95% ΟΑ: 0,22 - 0,84) και ειδικότερα αυτή των IgE έναντι των τροφικών αλλεργιογόνων (ΣΚ: 0,39, 95% ΟΑ: 0,18 - 0,83). Τα ίδια αποτελέσματα

προέκυψαν, όταν είτε το κλινικό ιστορικό αλλεργίας ή η οροθετικότητα της IgE συνολικά είτε οι υποκατηγορίες της (τροφική ή αναπνευστική), εισήχθησαν από κοινού στο μοντέλο.

Πίνακας 1: Κατανομή των 252 περιπτώσεων οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας και 294 μαρτύρων με βάση κοινωνικό-δημογραφικές και περιγεννητικές μεταβλητές

Μεταβλητή, κατηγορία ή αύξηση	Ασθενείς		Μάρτυρες		Τιμή κριτηρίου P για τάση (*) ή αντίθεση(**)
	N	%	N	%	
Ηλικία (έτη)					
<5	136	54,0	142	48,3	
5-9	80	31,7	88	29,9	0,05*
10+	36	14,3	64	21,8	
Φύλο					
Άρρεν	147	58,3	169	57,5	0,84**
Θήλυ	105	41,7	125	42,5	
Μορφωτικό επίπεδο μητέρας (έτη)					
<10	83	33,0	73	24,8	
10-12	113	44,8	157	53,4	0.21**
13+	56	22,2	64	21,8	
Ηλικία μητέρας κατά τη γέννηση (έτη)					
<20	11	4,4	12	4,1	
20-24	70	27,8	75	25,5	0,77*
25-29	76	30,1	106	36,1	
30-34	63	25,0	70	23,8	
35+	32	12,7	31	10,5	
Θηλασμός (μήνες)					
Όχι	61	24,2	62	21,1	
<2	69	27,4	58	19,7	
2-3.9	38	15,1	63	21,4	0,06*
4-5.9	35	13,9	38	12,9	
6+	49	19,4	73	24,9	
Κάπνισμα μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	203	80,6	249	84,7	
Όχι	49	19,4	45	15,3	0,20**
Ναι					
Βάρος γέννησης (gr)					
<3000	54	21,4	61	20,8	
3000-3499	97	38,5	140	47,6	
3500-3999	73	29,0	75	25,5	0,09*
4000+	28	11,1	18	6,1	

Πίνακας 1: (συνέχεια)

Μεταβλητή, κατηγορία ή αύξηση	Ασθενείς		Μάρτυρες		Τιμή κριτηρίου P για τάση (*) ή αντίθεση(**)
	N	%	N	%	
Αριθμός αδερφών			N		
ένας	62	24,6	72	24,5	0,28*
δύο	132	52,4	168	57,1	
τρία	40	15,9	41	14,0	
τέσσερα	18	7,1	13	4,4	
Σειρά γέννησης					
1ος/η	108	42,9	123	41,8	0,99*
2ος/η	104	41,2	127	43,2	
3+	40	15,9	44	15,0	

Πίνακας 2: Κατανομή 252 περιπτώσεων οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας και 294 μαρτύρων με βάση το αναφερόμενο κλινικό ιστορικό αλλεργίας, καθώς και των 199 ασθενών και 113 μαρτύρων με βάση την οροθετικότητα (ειδική IgE) στα αναπνευστικά ή τροφικά αλλεργιογόνα. ([1] διαθέσιμα στοιχεία για 199 ΟΛΛ και 113 μάρτυρες)

Είδος αλλεργίας	Ασθενείς		Μάρτυρες		Τιμή p
	N	%	N	%	
Αναφερόμενη κλινική αλλεργία					
Οποιαδήποτε κλινική αλλεργία (τροφική, αναπνευστική, έκζεμα, κνίδωση, φαρμακευτική αλλεργία)					0,001
Αρνητική	186	73,8	178	60,5	
Θετική	66	26,2	116	39,5	
Κλινική τροφική αλλεργία					0,07
Αρνητική	239	94,8	267	90,8	
Θετική	13	5,2	27	9,2	
Κλινική αναπνευστική αλλεργία					0,02
Αρνητική	222	88,1	238	81,0	
Θετική	30	11,9	56	19,0	
Άλλου είδους αλλεργία (έκζεμα, κνίδωση, φαρμακευτική αλλεργία)					0,03
Αρνητική	214	84,9	228	77,6	
Θετική	38	15,1	66	22,4	
Ειδική IgE					
IgE[1] σε οποιαδήποτε αλλεργιογόνο					0,04
Αρνητική	176	88,4	90	79,7	
Θετική	23	11,6	23	20,3	
IgE σε οποιαδήποτε τροφικό αλλεργιογόνο (FX1, FX5)[1]					0,03
Αρνητική	183	92,0	95	84,1	
Θετική	16	8,0	18	15,9	
IgE σε οποιαδήποτε αναπνευστικό αλλεργιογόνο (EX2, HX2 MX1)[1]					0,45
Αρνητική	189	95,0	105	92,9	
Θετική	10	5,0	8	7,1	
Κλινική αλλεργία και/ή ειδική IgE σε αλλεργιογόνα					
Οποιαδήποτε αλλεργία (κλινική ή IgE)[1]					0,01
Αρνητική	132	66,3	59	52,2	
Θετική	67	33,7	54	47,8	
Οποιαδήποτε τροφική αλλεργία (κλινική ή IgE)[1]					0,003
Αρνητική	178	89,5	87	77,0	
Θετική	21	10,5	26	23,0	
Οποιαδήποτε αναπνευστική αλλεργία (κλινική ή IgE)[1]					0,54
Αρνητική	164	82,4	90	79,7	
Θετική	35	17,6	23	20,3	

Πίνακας 3: Συμφωνία ασθενών-μαρτύρων ως προ τις αναφερόμενες αλλεργίες και την την οροθετικότητα της IgE έναντι αναπνευστικών ή τροφικών αλλεργιογόνων (συντελεστής συμφωνίας Kendall's-k)

	Ασθενείς N 199				**Μάρτυρες** N 113			
Αναφερόμενες αλλεργίες					Αναφερόμενες αλλεργίες			
	Καμία	Οποιοδή-ποτε	Συμφω-νία(%)	k	Καμία	Οποιοδή-ποτε	Συμφω-νία(%)	k
IgE σε αναπνευστικά αλλεργιογόνα								
Αρνητική	164	25	83,9	0,09	90	15	81,4	0,07
Θετική	7	3	16,1		6	2	18,6	
IgE σε τροφικά αλλεργιογόνα								
Αρνητική	178	5	91,5	0,28	87	8	79,6	0,1
Θετική	12	4	8,5		15	3	20,4	
IgE σε οποιοδήποτε αλλεργιογόνο								
Αρνητική	132	44	70,3		59	31	62,8	
Θετική	15	8	29,7		11	12	37,2	

Πίνακας 4: Σχετικοί κίνδυνοι (ΣΚ) και 95% Ο.Α. για ανάπτυξη παιδικής οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας σε συνάρτηση με κοινωνικο-δημογραφικές μεταβλητές, με το αναφερόμενο ιστορικό αλλεργίας και με την οροθετικότητα (ειδική IgE) στα αναπνευστικά ή τροφικά αλλεργιογόνα: Πολλαπλή μη δεσμευμένη λογαριθμιστική εξάρτηση.

Μεταβλητή	Κατηγορία ή Αύξηση	ΣΚ	95% ΟΑ		Τιμή p
	Βασικό μοντέλο				
Ηλικία	1 έτος και άνω	0,94	0,90	0,99	0,02
Φύλο	Άρρεν	Αναφερόμενο			
	Θήλυ	1,00	0,70	1,42	1,00
Μορφωτικό επίπεδο μητέρας	1επίπεδο περισσότερο	0,85	0,66	1,10	0,22
Ηλικία μητέρας κατά τη γέννηση	5 έτη και άνω	1,03	0,86	1,22	0,78
Θηλασμός	2 μήνες και άνω	0,89	0,79	1,00	0,06
Κάπνισμα μητέρας/εγκυμοσύνη	Ναι/Όχι	1,32	0,83	2,10	0,24
Βάρος γέννησης	500g και άνω	1,23	1,01	1,50	0,04
Αριθμός αδερφών	1 παραπάνω	1,45	1,02	2,06	0,04
Σειρά γέννησης	1 παραπάνω	0,72	0,49	1,06	0,09
	Εναλλακτικά επιπρόσθετες εισαγμένες μεταβλητές				
Οποιαδήποτε κλινική αλλεργία	Θετική /Αρνητική	0,49	0,34	0,72	0,0003
Κλινική τροφική αλλεργία	Θετική /Αρνητική	0,52	0,26	1,05	0,06
Κλινική αναπνευστική αλλεργία	Θετική /Αρνητική	0,52	0,32	0,86	0,01
Οποιαδήποτε άλλη κλινική αλλεργία	Θετική /Αρνητική	0,57	0,36	0,90	0,02
IgE σε οποιαδήποτε αλλεργιογόνο	Θετική/ Αρνητική[1]	0,43	0,22	0,84	0,01
IgE σε οποιαδήποτε τροφικό αλλεργιογόνο (FX1, FX5)	Θετική/ Αρνητική [1]	0,39	0,18	0,83	0,02
IgE σε οποιαδήποτε αναπνευστικό αλλεργιογόνο (EX2, HX2, MX1)	Θετική/Αρνητική [1]	0,62	0,23	1,72	0,36

Πίνακας 4: (συνέχεια)

Μεταβλητή	Κατηγορία ή Αύξηση	ΣΚ	95%ΟΑ		Τιμή p
Οποιαδήποτε αλλεργία (κλινική ή IgE)	Θετική/ Αρνητική [1]	0,48	0,29	0,79	0,004
Οποιαδήποτε τροφική αλλεργία (κλινική ή IgE)	Θετική/Αρνητική[1]	0,35	0,18	0,68	0,002
Οποιαδήποτε αναπνευστική αλλεργία (κλινική ή IgE)	Θετική/Αρνητική [1]	0,73	0,39	1,34	0,31

[1]: μοντέλο με 199 ΟΛΛ και 113 μάρτυρες

Δημοσίευση

Cancer Epidemiology 2013; 37: 146–151

Allergy and risk of acute lymphoblastic leukemia among children: a nationwide case control study in Greece

Αλλεργία και κίνδυνος οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας στα παιδιά: πανελλήνια μελέτη ασθενών μαρτύρων

Cancer Epidemiology 37 (2013) 146–151

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Cancer Epidemiology

The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention

journal homepage: www.cancerepidemiology.net

Allergy and risk of acute lymphoblastic leukemia among children: A nationwide case control study in Greece

Maria-Stella Lariou [a], Stavroula K. Dikalioti [a], Nick Dessypris [a], Margarita Baka [b], Sophia Polychronopoulou [c], Fani Athanasiadou-Piperopoulou [d], Maria Kalmanti [e], Ioanna Fragandrea [a], Maria Moschovi [f], Anastasios E. Germenis [g], Eleni T. Petridou [a,*]

[a] Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Athens University Medical School, 11527 Athens, Greece
[b] Department of Pediatric Haematology-Oncology, "P. & A. Kyriakou Children's Hospital, Athens, Greece
[c] Department of Pediatric Haematology-Oncology, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece
[d] 2nd Department of Pediatrics, Aristotelion University of Thessaloniki, AHEPA General Hospital, Greece
[e] Department of Pediatric Haematology-Oncology, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Greece
[f] Haematology-Oncology Unit, First Department of Pediatrics, Athens University Medical School, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece
[g] Department of Immunology and Histocompatibility, School of Medicine, University of Thessaly, University Hospital of Larissa, GR-411 10 Larissa, Greece

ARTICLE INFO

Article history:
Received 4 May 2012
Received in revised form 25 October 2012
Accepted 26 October 2012
Available online 21 November 2012

Keywords:
Allergy
Childhood
Food and respiratory allergens
IgE
Leukemia

ABSTRACT

Background: Several reports point to inverse associations between allergies and ALL; yet, no study has explored this link using both self-reported-data on allergic history and biomarkers of atopic sensitization. *Methods*: Clinical information for the variables of interest was available for 252 out of 292 cases of childhood (0–14 years) ALL, newly diagnosed across Greece over a 4.5 year period as well as for 294 hospital controls. Allergen-specific-IgEs, as markers of allergic predisposition, against 24 most prevalent respiratory and food allergens, were determined, using an enzyme immunoassay procedure for 199 children with ALL and 113 controls. Cases were compared with controls through frequency distributions and unconditional multiple logistic regression models to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence-intervals (CIs) regarding associations of allergy with childhood ALL. *Results*: Self-reported-allergic history overall (OR: 0.49, 95%CI: 0.34–0.72) and practically each one of its main components (respiratory, food, any other clinical allergy) were strongly and inversely associated with ALL. Likewise, the serum IgE inverse association was of the same magnitude (OR: 0.43, 95%CI: 0.22–0.84) mainly contributed by food IgE (OR: 0.39, 95%CI: 0.18–0.83). *Conclusion*: Beyond the already established inverse association of allergic history with childhood ALL, a same magnitude association is evident when serologic markers of allergic predisposition are used as an alternative measure of allergy. Further research with more appropriate study designs is needed to better understand possible associations between prior allergy and childhood ALL risk.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Leukemia represents one third of all malignancies among children (0–14 year old), with acute lymphoblastic leukemia (ALL), the predominant histological type, accounting for >80% of all leukemias [1]. Incidence of childhood lymphoblastic leukemia, including acute lymphoblastic leukemia, has been reported to have increased significantly in several European countries during the period 1970–1999 by an average of 1.4% per year [2], and 0.7% in the USA [3] whereas some investigators report no significant changes in the incidence of childhood leukemia overall or by leukemia subtypes, especially during the most recent decades [4–8]. During a later period (1996–2006) for which data are available in Greece, an increasing secular trend in the incidence of the disease has been found; of note, childhood leukemia incidence in Greece (46.60 cases per 1 million children annually) is 19% higher than the average and among the highest in the 27 European Union member states [9]. Part of the reported rise in ALL incidence might be attributed to advanced diagnostic techniques and cancer registration methods [10], yet changing lifestyle [2,8] and environmental exposures might also play a role [11,12].

The etiology of childhood leukemia remains rather obscure, with both genetic susceptibility and environmental factors being implicated [13–19]. Allergic diseases such as eczema, hay fever and

* Corresponding author at: Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Athens University Medical School, 75 Mikras Asias Str., Goudi, Athens 11527, Greece. Tel.: +30 210 7462187; fax: +30 210 7462105.
E-mail address: epetrid@med.uoa.gr (E.T. Petridou).

1877-7821/$ – see front matter © 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.
http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2012.10.012

asthma, originating from an aberrant immune response to innocuous environmental antigens, have also been reported to increase worldwide, as well as among Greek children, during the late 20th century [20–24]. The rising incidence of both conditions during the late 20th century might point to environmental risk factors that could be shared for both allergic disorders and leukemia. A possible infectious agent could be the missing link of the equation, despite the fact that the role of early infections in ALL and asthma risk is highly debated. Indeed, some reports in favor of the "hygiene hypothesis", are showing that intense early-life exposure to a range of infectious agents acts protectively against both childhood asthma [25], as well as childhood leukemia [26–29], whereas other studies have demonstrated significant positive associations [30] or no association [31] between ALL and infections of the upper respiratory tract during infancy. With regards to asthma, epidemiological data from various studies showed that RSV [32,33] and rhinovirus infections [34,35] can enhance allergic sensitization.

History of allergy is commonly used as a proxy of a germ-deficient childhood environment that is likely to be protective against the risk of childhood leukemia or ALL, in particular [28,29,36–42]. In most of the published studies, however, exposure assessment was estimated via retrospective review of medical records and/or parental report of allergic history, introducing several potential sources of misclassification or recall biases. To our knowledge, no previous study has investigated the reported link between allergy and ALL, using both self reported data on allergic history as well as laboratory confirmation of allergic status. In the current case control investigation, comprising childhood leukemia incidence cases derived from the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies (NARECHEM) in Greece and hospital controls, we sought to explore the individual as well as joint effect of allergen-specific (IgE) antibodies levels and self reported allergic history in the etiology of the disease [43]. To this end, we have opted to use both self reported data on allergic history as well as laboratory confirmation of allergic status.

2. Materials and methods

During the 4.5 year period (1/1/1999 to 30/6/2003) detailed interview data were available for 338 incident childhood ALL cases, diagnosed in all six pediatric hematology-oncology departments across Greece and contributed to NARECHEM [43]. During the study period one of the two centers reporting from Thessaloniki did not avail detailed questionnaires for its 46 ALL incident cases; as this exclusion was only due to administrative reasons, it is not likely to have introduced any sort of bias [44]; Moreover the 46 excluded ALL cases did not significantly differ in distribution of sex age and immunophenotype with the rest of the study sample (data not shown). Gender and age (±6 months) matched controls derived also from pediatric hospitals among those admitted for pediatric ailments such as minor respiratory conditions or viral infections, febrile seizures, gastrointestinal or genitourinary conditions and accidental poisonings at the same time as the corresponding cases. Eventually, 23 control children with atopic admission diagnoses were excluded for the purpose of this study. This was performed in order not to bias control selection in favor of the hypothesis under study, namely that allergic children were less likely to develop NHL. No history of malignancy or chronic disease was reported in the control series. Informed consent was obtained by the guardians of all children and the study protocol was approved by the Ethics Committee of the Athens University Medical School.

The guardians of cases and controls were interviewed in person on the basis of a structured questionnaire covering socio-demographic, anthropometric, perinatal and medical history characteristics. In addition, detailed information regarding past history of asthma, allergic rhinitis, eczema, and hives were collected. Moreover, the children's guardians were asked to report whether the index child had ever used prescribed nasal, inhaled or oral corticosteroids, antihistamines and bronchodilators. Food or medication allergy and the allergic reaction type were also documented. All answers were recorded and later grouped to the following categories: respiratory allergy (asthma and allergic rhinitis), food allergy and other allergies (eczema, medication allergy, hives not attributed to drug or food allergens).

Among the remaining 292 cases, information in the detailed allergic history questionnaire was not available for 40 ALL eligible cases (86% response rate), whereas among the 315 eligible controls, 21 did not provide an allergy questionnaire (93% response rate). Fasting blood samples were collected during routine clinical procedures before the initiation of therapy from all cases and controls (no later than 09:00 a.m.); the interview followed shortly after the establishment of a trust relation with the treating physician. Thus, for ALL cases and their respective controls, the child's age represents the age at diagnosis which was practically the same time of blood draw and completion of the questionnaire. NARECHEM blood samples have been previously used for a series of studies [44]; for the current investigation blood samples were available for 199 children with ALL and 113 controls.

Coded, frozen samples were transferred to the Department of Immunology and Histocompatibility of the University of Thessaly Medical School in Larissa, where allergen-specific IgE levels were determined using an enzyme immunoassay (EIA) (Hytec, Hycor). To determine the allergen-specific IgE antibodies, blood samples were centrifuged and the sera obtained were stored at −70 °C blinded as to case–control status. The sensitivity of the assay was 0.35 IU/ml and the intra-assay coefficient of variation was 7%. In particular, serum levels of specific IgE antibodies against the 24 most prevalent respiratory and food allergens were measured. The respiratory IgE panel included 3 mixtures (ex2, hx2, mx1) of 4 common allergens each: ex2 mixture of: e1 – cat epithelium and dander, e2 – dog epithelium, e6 – guinea pig epithelium, e84 – golden hamster epithelium, hx2 mixture of: h2 – house dust (Hollister strier), d1 – dermatophagoids pteronyssinus, d2 – dermatophagoids farinae, i6 – cockroach and mx1 mixture of: m1 – penicillium notatum, m2 – cladosporium herbarum, m3 – aspergillus fumigatus, m6 – alternaria tenuis. The food panel (fx1 and fx5) included 12 allergens that compromise most food allergies (milk, egg, codfish, wheat, soybean, strawberry, celery, peanut, hazelnut, brazil nut, almond, coconut). Respiratory and food IgE were categorized into two groups: <0.35 IU/ml = negative and ≥ 0.35 IU/ml = positive. Positivity to one or more of the allergens tested was defined as evidence of allergy. Samples of both cases and controls were analyzed at the same day, in the same manner, while the laboratory technicians were blinded to case/control status.

Frequency distributions for ALL cases compared to their controls by the study variables were initially generated, using Chi-square tests for trend or contrasts. Subsequently, unconditional multiple logistic regression models were developed using case/control status as the outcome variable, whereas allergic history and specific IgE positivity served as the predictor variables. Control for a series of potential confounders included age, gender, maternal education (one level more), maternal age at birth (5 years increment), breastfeeding duration (2 months increment), maternal smoking during pregnancy (yes vs. no), birth weight (500 g increment), birth order (1 more increment). The SAS statistical package (SAS Institute Inc., NC, USA) was used in all analyses [45].

3. Results

The distribution of cases and controls by socio-demographic, anthropometric and perinatal variables is shown in Table 1. The

Table 1
Distribution of the 252 acute lymphoblastic leukemia cases and 294 controls by socio-demographic and perinatal variables.

Variable, category or increment	Cases		Controls		*p*-Value for trend (*) or contrast (**)
	N	%	*N*	%	
Age, years					0.05*
<5	136	54.0	142	48.3	
5–9	80	31.7	88	29.9	
10+	36	14.3	64	21.8	
Gender					0.84**
Male	147	58.3	169	57.5	
Female	105	41.7	125	42.5	
Maternal education, years					0.21**
<10	83	33.0	73	24.8	
10–12	113	44.8	157	53.4	
13+	56	22.2	64	21.8	
Maternal age at birth, years					0.77*
<20	11	4.4	12	4.1	
20–24	70	27.8	75	25.5	
25–29	76	30.1	106	36.1	
30–34	63	25.0	70	23.8	
35+	32	12.7	31	10.5	
Breast feeding, months					0.06*
No	61	24.2	62	21.1	
<2	69	27.4	58	19.7	
2–3.9	38	15.1	63	21.4	
4–5.9	35	13.9	38	12.9	
6+	49	19.4	73	24.9	
Maternal smoking during pregnancy					0.20**
No	203	80.6	249	84.7	
Yes	49	19.4	45	15.3	
Birth weight, g					0.09*
<3000	54	21.4	61	20.8	
3000–3499	97	38.5	140	47.6	
3500–3999	73	29.0	75	25.5	
4000+	28	11.1	18	6.1	
Sibship size					0.28*
One	62	24.6	72	24.5	
Two	132	52.4	168	57.1	
Three	40	15.9	41	14.0	
Four+	18	7.1	13	4.4	
Birth order					0.99*
1st	108	42.9	123	41.8	
2nd	104	41.2	127	43.2	
3+	40	15.9	44	15.0	

data serve mostly descriptive purposes and are not directly interpretable because of mutual confounding. As expected, however, cases tend to be born with heavier birth weight. The 199 cases with readily available blood samples did not significantly differ in distribution of age, sex and self reported allergy data with the rest of the 252 ALL cases (data not shown). Table 2 shows the distribution of cases and controls by reported allergic history as well as by allergen specific IgE levels. Likewise, these data are not directly interpretable. As expected, they show statistically significant inverse associations of ALL with a reported history of allergy, namely respiratory, eczema, hives or drug allergy as well as the serum IgE-specific positivity overall and food allergens, in particular. Regarding the associations of any clinical and or IgE reactivity, the results are essentially driven by the inverse associations noted in the individual analyses.

We have estimated the concordance for both cases and controls regarding clinical and laboratory data. The relevant figures between self-reported food allergy and food IgE levels among both cases and controls were 87%, whereas the respective feature for respiratory allergens was 83%. Concordance between self reported food allergies and food IgEs was 92% for cases and 80% for controls (p-value 0.003). Concordance between self reported respiratory allergies and respiratory IgEs was 84% for cases and 81% for controls (p-value 0.57).

In Table 3, results of the unconditional multiple logistic analysis regarding the association of ALL with self reported allergic history and laboratory confirmed IgE-specific positivity to a series of allergens, including respiratory or food, are shown after adjustment with possible confounders. Concerning socio-demographic and lifestyle variables, the results are in line with previously published studies [37]. The expected inverse association of self-reported allergic history overall with ALL is confirmed in this study (OR: 0.49, 95%CI: 0.34–0.72) and practically each one of its main components (respiratory, food, any other clinical allergy). Likewise, the serum IgE inverse association was of the same magnitude (OR: 0.43, 95%CI: 0.22–0.84) and seemed to be mainly contributed by food IgE (OR: 0.39, 95%CI: 0.18–0.83). The same results were derived when either clinical allergic history or IgE overall or by subtype (food or respiratory) were jointly introduced in the model.

4. Discussion

A strong and statistically significant inverse association of ALL risk with both serum IgE-reactivity overall (OR = 0.43) and food allergens in particular (OR = 0.39) as well as with the allergic history reported by the child' s guardians was found for the first time in this case control study. The findings are rather robust, although the study design does not allow exploring whether the association is causal in nature.

Inverse association of clinically reported allergy with ALL: The low concordance between self reported food allergies and food related IgEs seems in line with the published literature [46]. Indeed, much of the discordance among cases and controls (self-report false positives) might probably reflect non allergic food hypersensitivity, an allergy that was surpassed or extended allergen avoidance. Self-report false negatives might be the result of food sensitization, either hypoclinical or not acknowledged by the mothers as a type of allergy [46]. Overall, the results regarding the association of clinically reported allergy with ALL, are consistent with findings from other case–control studies [28,29,36–42] suggesting that the combined history of allergic disorders evaluated among cases was associated with a significant reduced risk of ALL. This reduced likelihood of leukemogenesis among children with a household history of allergy in the latter studies could be suggestive of the shared genetic and environmental determinants in a family that both affect the manifestation of allergic disorders and ALL.

Inverse association of allergy biomarkers with ALL: Serum IgE measurement stands as a less subjective way to assess allergic predisposition and may help avoid possible biases arising through parental reporting of childhood allergy. As immunoglobulins, including IgE, however, are produced by the immune system in response to specific antigens that invade the human body, there is some skepticism whether the reported results are due to enhanced immune status in allergic controls or on account of reverse causality, namely reflecting disease immunosuppression in ALL cases. Yet, a retrospective study reports normal IgG, IgA and IgM concentration at ALL onset and normal cellular and humoral immunity values until after intense antineoplastic treatment or final disease stage [47].

The findings of the study might feature a protective association of allergy with childhood ALL; yet the link of inflammatory allergic reactions and cancer has not been thoroughly explored. Chronic inflammation triggered by environmental factors (e.g. infection, tobacco, asbestos) and/or host mutations can promote cancer development [48,49], whereas other studies show that certain inflammatory mediators (IL-1b, IL-17) may demonstrate anti-tumor functions [50,51]. Multiple studies support the notion that inducing invariant natural killer T (iNKT) cell activation can inhibit tumor progression and promote lasting tumor immunity [52]. Lastly, in animal models, airway inflammation as a feature of

Table 2
Distribution of the 252 acute lymphoblastic leukemia cases and 294 controls by reported clinical allergy history as well as of 199 ALL cases and 113 controls by serum specific IgE reactivity to respiratory or food allergens.

Allergy type	Cases		Controls		*p*-Value
	N	%	*N*	%	
Reported clinical allergy					
Any clinical allergy (food, respiratory, eczema, hives, medication allergy)					0.001
Negative	186	73.8	178	60.5	
Positive	66	26.2	116	39.5	
Clinical food allergy					0.07
Negative	239	94.8	267	90.8	
Positive	13	5.2	27	9.2	
Clinical respiratory allergy					0.02
Negative	222	88.1	238	81.0	
Positive	30	11.9	56	19.0	
Any other clinical allergy (eczema, hives, medication allergy)					0.03
Negative	214	84.9	228	77.6	
Positive	38	15.1	66	22.4	
Serum specific IgE reactivity					
Any IgE[a]					0.04
Negative	176	88.4	90	79.7	
Positive	23	11.6	23	20.3	
Any food IgE (FX1, FX5)[a]					0.03
Negative	183	92.0	95	84.1	
Positive	16	8.0	18	15.9	
Any respiratory IgE (ex2, hx2, mx1)[a]					0.45
Negative	189	95.0	105	92.9	
Positive	10	5.0	8	7.1	
Clinical allergy and/or serum specific IgE reactivity					
Any allergy (clinical or IgE)[a]					0.01
Negative	132	66.3	59	52.2	
Positive	67	33.7	54	47.8	
Any food allergy (clinical or IgE)[a]					0.003
Negative	178	89.5	87	77.0	
Positive	21	10.5	26	23.0	
Any respiratory allergy (clinical or IgE)[a]					0.54
Negative	164	82.4	90	79.7	
Positive	35	17.6	23	20.3	

[a] Data available for 199 ALL and 113 controls.

allergic asthma was shown to require the presence of iNKT cells [53–55], providing the possible link for the inverse association of allergy and ALL.

A less plausible explanation could point to the antitumor activity of histamine [56], a chemical mediator of allergic reactions, that protects natural killer cells and T cells against oxygen radical-induced damage and death by suppressing oxygen radical formation, and also optimizes lymphocyte activation by cytokines [57]. Clinical trials in metastatic malignant melanoma [58] and acute myeloid leukemia [58,59] have demonstrated the potential

Table 3
Unconditional multiple logistic regression-derived odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95%CIs) for childhood acute lymphoblastic leukemia by socio-demographic, reported allergy history and serum specific IgE reactivity to respiratory or food allergens.

Variable	Category or increment	ORs	95%CIs		*p*-Value
Core model					
Age	1 year more	0.94	0.90	0.99	0.02
Gender	Male	Referent			
	Female	1.00	0.70	1.42	1.00
Maternal education	1 level more	0.85	0.66	1.10	0.22
Maternal age at birth	5 years more	1.03	0.86	1.22	0.78
Breast feeding	2 months more	0.89	0.79	1.00	0.06
Maternal smoking during pregnancy	Yes vs. no	1.32	0.83	2.10	0.24
Birth weight	500 g more	1.23	1.01	1.50	0.04
Sibship size	One more	1.45	1.02	2.06	0.04
Birth order	One more	0.72	0.49	1.06	0.09
Alternatively additionally introduced variables					
Any clinical allergy	Positive vs. negative	0.49	0.34	0.72	0.0003
Clinical food allergy	Positive vs. negative	0.52	0.26	1.05	0.06
Clinical respiratory allergy	Positive vs. negative	0.52	0.32	0.86	0.01
Any other clinical allergy	Positive vs. negative	0.57	0.36	0.90	0.02
Any IgE	Positive vs. negative[a]	0.43	0.22	0.84	0.01
Any food IgE (FX1, FX5)	Positive vs. negative[a]	0.39	0.18	0.83	0.02
Any respiratory IgE (ex2, hx2, mx1)	Positive vs. negative[a]	0.62	0.23	1.72	0.36
Any allergy (clinical or IgE)	Positive vs. negative[a]	0.48	0.29	0.79	0.004
Any food allergy (clinical or IgE)	Positive vs. negative[a]	0.35	0.18	0.68	0.002
Any respiratory allergy (clinical or IgE)	Positive vs. negative[a]	0.73	0.39	1.34	0.31

[a] Models with 199 ALL and 113 controls.

to improve treatment outcome when histamine dihydrochloride is combined with immunotherapy. By contrast, it has been hypothesized that in allergic individuals, antigenic stimulation subjects the immune system to a chronically hyperreactive state, leading to an inflammatory cascade of cellular and cytokine reactions that tax the host immune response, provoke tissue injury and eventually result in lymphoid neoplasia [60].

A number of studies have shown that immune system development begins in utero and may be modulated by maternal immune status [61–63]. In addition, a study exploring the influence of maternal immune status on childhood leukemia risk has revealed elevated levels of total IgE or respiratory and food IgE, in particular among mothers of children with ALL compared to control children's mothers [64]. Although the finding is rather inconsistent with the prevailing theory, on the inverse association of allergies with childhood leukemia, – given that mothers share only 50% of the genetic reservoir with their children, it can be assumed that environmental aspects can also strongly affect allergic sensitization. Finally, ALL cases may be considered as nonatopic children of atopic mothers, in the sense that a child who is genetically and environmentally programmed to develop allergy but does not, might also be unable to respond correctly to emerging cancer cells, leading to augmented hazard of leukemia development [64].

The high response rates and quality of personal interview derived information as well as the simultaneous examination of a serological marker of allergic predisposition toward a variety of the most prevalent allergens in Greece are among the strengths of the study. Moreover, personal interview reporting of relatively mild conditions as hay fever, asthma and eczema data might be more accurate in comparison to that elicited and recorded by the busy clinician in the routine medical record [65]. Compared to studies among adults, misclassification or recall bias may be expected to have been less present in the current study, as the recall period refers to a shorter (15 years) time span compared to that for adults.

The findings of the study should be interpreted, however, in light of several limitations. Information bias cannot be excluded; even if such a bias was introduced to some extent, however, this would have led to an underestimation of the strength of the association between allergy and childhood ALL risk [65]. Blood samples were available for a subset of study subjects but this is unlikely to have introduced any bias as this was due to the depletion of the respective individual biological material reservoir. Despite the nationwide coverage of NARECHEM and the over 15 years study period, the sample size is by necessity modest, due to the rarity of neoplastic diseases in children, leading to limited statistical power, an inherent limitation that could be overcome only in large consortia studies, such as the Childhood Leukemia International Consortium [66]. Lastly the catchment areas of the participating pediatric hospitals from which the set of controls was generated, reaches more than half of the childhood population in the country, compensating for issues associated with hospital controls.

In conclusion, this study provides support that over and beyond the already established inverse association of clinical allergic history with childhood ALL risk, a same magnitude inverse association also holds regarding an alternative measure, namely serologic markers of allergic predisposition, and serum IgE-reactivity, in particular. The reported results, however, do not seem to support the hypothesis that the reported parallel rising trends in both ALL and allergy during the last part of the 20th century might be on account of shared etiologic factors or a direct link between allergy and childhood ALL. Further epidemiological research is required to better understand possible associations between prior allergy and childhood ALL risk entailing appropriate study designs; to this end, prospectively collected allergy information could minimize reporting biases, avail pretreatment biological indicators of allergic status, including total and specific levels of IgE and other relevant immune markers in order to avoid possible tumor- and treatment-related effects.

Funding

This research was partially supported by the University of Athens Medical School and the Department of Immunology and Histocompatibility of the University Hospital of Larissa, School of Medicine, University of Thessaly.

Conflict of interest statement

None declared.

References

[1] Bhatia S, Robinson LL. Epidemiology of leukemia in childhood. In: Nathan DG, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D, eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. Philadelphia, PA: Saunders, 2003: 1081–100.
[2] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. Lancet 2004;364(9451):2097–105.
[3] Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). Cancer 2008;112(2):416–32.
[4] Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, et al. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990–1999. Eur J Cancer Prev 2004;13(2):97–103.
[5] Gonzalez JR, Fernandez E, de Toledo JS, Galceran J, Peris M, Gispert R, et al. Trends in childhood cancer incidence and mortality in Catalonia, Spain, 1975–1998. Eur J Cancer Prev 2004;13(1):47–51.
[6] Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, Soderhall S, Kolmannskog S, Vettenranta K, et al. Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries. J Natl Cancer Inst 2003;95(20):1539–44.
[7] Stack M, Walsh PM, Comber H, Ryan CA, O'Lorcain P. Childhood cancer in Ireland: a population-based study. Arch Dis Child 2007;92(10):890–7.
[8] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW. Trends in childhood cancer incidence in Europe, 1970–1999. Lancet 2005;365(9477):2088.
[9] Petridou ET, Pourtsidis A, Dessypris N, Katsiardanis K, Baka M, Moschovi M, et al. Childhood leukaemias and lymphomas in Greece (1996–2006): a nationwide registration study. Arch Dis Child 2008;93(12):1027–32.
[10] Adamson P, Law G, Roman E. Assessment of trends in childhood cancer incidence. Lancet 2005;365(9461):753.
[11] Manda SO, Feltbower RG, Gilthorpe MS. Investigating spatio-temporal similarities in the epidemiology of childhood leukaemia and diabetes. Eur J Epidemiol 2009;24(12):743–52.
[12] Badham HJ, Winn LM. In utero exposure to benzene disrupts fetal hematopoietic progenitor cell growth via reactive oxygen species. Toxicol Sci 2010;113(1):207–15.
[13] Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Price A, Olver B, Sheridan E, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 2009;41(9):1006–10.
[14] Sherborne AL, Hemminki K, Kumar R, Bartram CR, Stanulla M, Schrappe M, et al. Rationale for an international consortium to study inherited genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2011;96(7):1049–54.
[15] Sherborne AL, Hosking FJ, Prasad RB, Kumar R, Koehler R, Vijayakrishnan J, et al. Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk. Nat Genet 2010;42(6):492–4.
[16] Trevino LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 2009;41(9):1001–5.
[17] Vijayakrishnan J, Houlston RS. Candidate gene association studies and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Haematologica 2010;95(8):1405–14.
[18] Borst L, Wesolowska A, Joshi T, Borup R, Nielsen FC, Andersen MK, et al. Genome-wide analysis of cytogenetic aberrations in ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2012;157(4):476–82.
[19] Almalte Z, Samarani S, Iannello A, Debbeche O, Duval M, Infante-Rivard C, et al. Novel associations between activating killer-cell immunoglobulin-like receptor genes and childhood leukemia. Blood 2011;118(5):1323–8.
[20] Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006;368(9537):733–43.

[21] Priftis K, Panagiotopoulou-Gartagani P, Tapratzi-Potamianou P, Zachariadi-Xypolita A, Sagriotis A, Saxoni-Papageorgiou P. Hospitalizations for childhood asthma in Athens, Greece, from 1978 to 2000. Pediatr Allergy Immunol 2005;16(1):82–5.
[22] Anthracopoulos MB, Liolios E, Panagiotakos DB, Triantou K, Priftis KN. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: four questionnaire surveys during 1978–2003. Arch Dis Child 2007;92(3):209–12.
[23] Pearce N, Douwes J. The global epidemiology of asthma in children. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10(2):125–32.
[24] Anthracopoulos MB, Antonogeorgos G, Liolios E, Triga M, Panagiotopoulou E, Priftis KN. Increase in chronic or recurrent rhinitis, rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren in Greece: three surveys during 1991–2003. Pediatr Allergy Immunol 2009;20(2):180–6.
[25] Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. N Engl J Med 2011;364(8):701–9.
[26] McNally RJ, Eden TO. An infectious aetiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence. Br J Haematol 2004;127(3):243–63.
[27] Perrillat F, Clavel J, Auclerc MF, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, et al. Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia: a multicentre French case–control study. Br J Cancer 2002;86(7):1064–9.
[28] Jourdan-Da Silva N, Perel Y, Mechinaud F, Plouvier E, Gandemer V, Lutz P, et al. Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia. Br J Cancer 2004;90(1):139–45.
[29] Rudant J, Orsi L, Menegaux F, Petit A, Baruchel A, Bertrand Y, et al. Childhood acute leukemia, early common infections, and allergy: the ESCALE Study. Am J Epidemiol 2010;172(9):1015–27.
[30] Roman E, Simpson J, Ansell P, Kinsey S, Mitchell CD, McKinney PA, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia and infections in the first year of life: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. Am J Epidemiol 2007;165(5):496–504.
[31] Cardwell CR, McKinney PA, Patterson CC, Murray LJ. Infections in early life and childhood leukaemia risk: a UK case–control study of general practitioner records. Br J Cancer 2008;99(9):1529–33.
[32] Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. Pediatr Infect Dis J 2003;22(2 Suppl.):S76–82.
[33] Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9(9):731–45.
[34] Bartlett NW, McLean GR, Chang YS, Johnston SL. Genetics and epidemiology: asthma and infection. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9(5):395–400.
[35] Jartti T, Korppi M. Rhinovirus-induced bronchiolitis and asthma development. Pediatr Allergy Immunol 2011;22(4):350–5.
[36] Nishi M, Miyake H. A case–control study of non-T cell acute lymphoblastic leukaemia of children in Hokkaido, Japan. J Epidemiol Community Health 1989;43(4):352–5.
[37] Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V, Pourtsidis A, Kogevinas M, Kalmanti M, et al. The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case–control study. Br J Cancer 1997;76(9):1241–7.
[38] Rosenbaum PF, Buck GM, Brecher ML. Allergy and infectious disease histories and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Paediatr Perinat Epidemiol 2005;19(2):152–64.
[39] Schuz J, Morgan G, Bohler E, Kaatsch P, Michaelis J. Atopic disease and childhood acute lymphoblastic leukemia. Int J Cancer 2003;105(2):255–60.
[41] Linabery AM, Jurek AM, Duval S, Ross JA. The association between atopy and childhood/adolescent leukemia: a meta-analysis. Am J Epidemiol 2010;171(7):749–64.
[42] Hughes AM, Lightfoot T, Simpson J, Ansell P, McKinney PA, Kinsey SE, et al. Allergy and risk of childhood leukaemia: results from the UKCCS. Int J Cancer 2007;121(4):819–24.
[43] NARECHEM – Nationwide Registry of Childhood Hematological Malignancies. [cited 26th May 2011].
[44] Petridou E, Mantzoros CS, Dessypris N, Dikalioti SK, Trichopoulos D. Adiponectin in relation to childhood myeloblastic leukaemia. Br J Cancer 2006;94(1):156–60.
[45] SAS Institute Inc. SAS/STAT user's guide, Version 6, 4th ed. Cary, NC; 1989.
[46] Wiemels JL, Wiencke JK, Patoka J, Moghadassi M, Chew T, McMillan A, et al. Reduced immunoglobulin E and allergy among adults with glioma compared with controls. Cancer Res 2004;64(22):8468–73.
[47] Martin Ibanez I, Arce Casas A, Cruz Martinez O, Estella Aguado J, Martin Mateos MA. Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. Allergol et Immunopathol 2003;31(6):303–10.
[48] Kamp DW, Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. Oncology (Williston Park) 2011;25(5). 400–10, 413.
[49] Porta C, Larghi P, Rimoldi M, Totaro MG, Allavena P, Mantovani A, et al. Cellular and molecular pathways linking inflammation and cancer. Immunobiology 2009;214(9–10):761–77.
[50] Apte RN, Voronov E. Interleukin-1—a major pleiotropic cytokine in tumor–host interactions. Semin Cancer Biol 2002;12(4):277–90.
[51] Benchetrit F, Ciree A, Vives V, Warnier G, Gey A, Sautes-Fridman C, et al. Interleukin-17 inhibits tumor cell growth by means of a T-cell-dependent mechanism. Blood 2002;99(6):2114–21.
[52] Cerundolo V, Silk JD, Masri SH, Salio M. Harnessing invariant NKT cells in vaccination strategies. Nat Rev Immunol 2009;9(1):28–38.
[53] Meyer EH, DeKruyff RH, Umetsu DT. iNKT cells in allergic disease. Curr Top Microbiol Immunol 2007;314:269–91.
[54] Meyer EH, DeKruyff RH, Umetsu DT. T cells and NKT cells in the pathogenesis of asthma. Annu Rev Med 2008;59:281–92.
[55] Oki S, Miyake S. Invariant natural killer T (iNKT) cells in asthma: a novel insight into the pathogenesis of asthma and the therapeutic implication of glycolipid ligands for allergic diseases. Allergol Int 2007;56(1):7–14.
[56] Holly EA, Lele C, Bracci PM, McGrath MS. Case–control study of non-Hodgkin's lymphoma among women and heterosexual men in the San Francisco Bay Area, California. Am J Epidemiol 1999;150(4):375–89.
[57] Hellstrand K. Histamine in cancer immunotherapy: a preclinical background. Semin Oncol 2002;29(3 Suppl. 7):35–40.
[58] Perz JB, Ho AD. Histamine dihydrochloride for the treatment of acute myeloid leukemia, malignant melanoma and renal cell carcinoma. Future Oncol 2008;4(2):169–77.
[59] Yang LP, Perry CM. Histamine dihydrochloride: in the management of acute myeloid leukaemia. Drugs 2011;71(1):109–22.
[60] Wang H, Diepgen TL. Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. Allergy 2005;60(9):1098–111.
[61] Amoudruz P, Holmlund U, Malmstrom V, Trollmo C, Bremme K, Scheynius A, et al. Neonatal immune responses to microbial stimuli: is there an influence of maternal allergy? J Allergy Clin Immunol 2005;115(6):1304–10.
[62] Schaub B, Campo M, He H, Perkins D, Gillman MW, Gold DR, et al. Neonatal immune responses to TLR2 stimulation: influence of maternal atopy on Foxp3 and IL-10 expression. Respir Res 2006;7:40.
[63] Schaub B, Liu J, Hoppler S, Haug S, Sattler C, Lluis A, et al. Impairment of T-regulatory cells in cord blood of atopic mothers. J Allergy Clin Immunol 2008;121(6). 1491–99, 1499.e1–13.
[64] Chang JS, Buffler PA, Metayer C, Chokkalingam AP, Patoka J, Kronish D, et al. Maternal immunoglobulin E and childhood leukemia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(8):2221–7.
[65] Grulich AE, Vajdic CM, Kaldor JM, Hughes AM, Kricker A, Fritschi L, et al. Birth order, atopy, and risk of non-Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst 2005;97(8):587–94.
[66] CLIC, Childhood Leukemia International Consortium, Available from: https://ccls.berkeley.edu/clic/about; 2012 [cited 25th October 2012].

Δημοσίευση μεταφρασμένη στην Ελληνική

Αλλεργία και κίνδυνος οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας στα παιδιά: πανελλήνια μελέτη ασθενών μαρτύρων

Βραχύς Τίτλος: Αλλεργία και παιδική ΟΛΛ στην Ελλάδα

Μαρία-Στέλλα Λαρίου[α], Σταυρούλα Κ. Δικαλιώτη[α], Νίκος Δεσύπρης[α], Μαργαρίτα Μπάκα[β], Σοφία Πολυχρονοπούλου[γ], Φανή Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου[δ], Μαρία Καλμαντή[ε], Ιωάννα Φραγανδρέα[α], Μαρία Μόσχοβη[στ], Αναστάσιος Ε. Γερμενής[ζ], Ελένη Θ. Πετρίδου[α]

Α) Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, 11527 Αθήνα, Ελλάδα

Β) Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Νοσοκομείο Παίδων «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, Ελλάδα

Γ) Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Νοσοκομείο Παίδων « Η Αγία Σοφία», Αθήνα, Ελλάδα

Δ) 2^0 Τμήμα Παιδιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Ελλάδα

Ε) Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Ηράκλειο, Ελλάδα

ΣΤ) Μονάδα Αιματολογίας-Ογκολογίας, 1ης Παιδιατρικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων « Η Αγία Σοφία», Αθήνα, Ελλάδα

Ζ) Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, GR-411 10, Λάρισα, Ελλάδα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Αρκετές μελέτες δείχνουν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ αλλεργικών παθήσεων και ΟΛΛ. Όμως, καμία μελέτη δεν έχει διερευνήσει αυτή τη σχέση, χρησιμοποιώντας τόσο τα αναφερόμενα στοιχεία από το ιστορικό αλλεργίας, όσο και τους βιολογικούς δείκτες της ατοπικής ευαισθητοποίησης.

Μέθοδοι: Κλινικές πληροφορίες για τις υπό εξέταση μεταβλητές ήταν διαθέσιμες για 252 από 292 νέες περιπτώσεις παιδικής ΟΛΛ (0-14 ετών), που έχουν διαγνωστεί σε όλη την Ελλάδα σε μια χρονική περίοδο 4,5 ετών, καθώς και για 294 νοσοκομειακούς μάρτυρες. Ειδικές ανοσοσφαιρίνες- IgEs σε αλλεργιογόνα, ως δείκτες αλλεργικής προδιάθεσης, έναντι 24 πιο κοινών αναπνευστικών και τροφικών αλλεργιογόνων, προσδιορίστηκαν για 199 παιδιά με ΟΛΛ και 113 μάρτυρες, χρησιμοποιώντας μια ανοσοενζυμική δοκιμασία. Η σύγκριση των ασθενών με τους μάρτυρες έγινε με κατανομές συχνοτήτων και πολλαπλή μη δεσμευμένη λογαριθμιστική εξάρτηση, για την εκτίμηση τόσο των σχετικών κινδύνων (ΣΚ) όσο και των κατά 95% ορίων αξιοπιστίας (ΟΑ), όσον αφορά στη σχέση αλλεργίας και παιδικής ΟΛΛ.

Αποτελέσματα: Το αναφερόμενο ιστορικό αλλεργίας συνολικά (ΣΚ: 0,49, 95% ΟΑ: 0,34 - 0,72), καθώς και κάθε μιας από τις κύριες υποκατηγορίες της (αναπνευστική, τροφική ή οποιαδήποτε άλλη κλινική αλλεργία) παρουσίαζαν έντονα αντίστροφη σχέση με την ΟΛΛ· ομοίως, προς την ίδια κατεύθυνση ήταν και η αντίστροφη συσχέτιση της ειδικής IgE στον ορό (ΣΚ: 0,43, 95% ΟΑ: 0,22 - 0,84), στην οποία συνέβαλε κυρίως η IgE έναντι των τροφικών αλλεργιογόνων (ΣΚ: 0,39, 95% ΟΑ: 0,18 - 0,83).

Συμπέρασμα: Πέρα από την ήδη επικρατούσα αρνητική συσχέτιση της παιδικής ΟΛΛ με το ιστορικό αλλεργίας, η ίδια συσχέτιση παρατηρείται και όταν οι ορολογικοί δείκτες της αλλεργικής προδιάθεσης χρησιμοποιούνται ως εναλλακτική μέθοδος διάγνωσης της αλλεργίας. Περαιτέρω έρευνα, με πιο ενδεδειγμένους σχεδιασμούς μελέτης, είναι απαραίτητη για να κατανοήσουμε καλύτερα τις πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της παιδικής αλλεργίας και του κινδύνου ΟΛΛ.

Λέξεις-κλειδιά: αλλεργία, παιδική ηλικία, τροφικά και αναπνευστικά αλλεργιογόνα, IgE, λευχαιμία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λευχαιμία αντιπροσωπεύει το ένα τρίτο του συνόλου των κακοηθειών μεταξύ των παιδιών (0-14 ετών), με την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) να αποτελεί το κυρίαρχο ιστολογικό τύπο, αντιπροσωπεύοντας το περισσότερο από το 80% του συνόλου των λευχαιμιών [1]. Η επίπτωση της παιδικής λευχαιμίας, συμπεριλαμβανομένης της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, έχει αναφερθεί ότι έχει αυξηθεί σημαντικά σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες στη διάρκεια της περιόδου 1970-1999, κατά μέσο όρο 1,4% ανά έτος, [2] και στις ΗΠΑ 0,7% [3], ενώ κάποιοι ερευνητές, ειδικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, δεν έχουν αναφέρει σημαντικές αλλαγές στη επίπτωση εμφάνισης της παιδικής λευχαιμίας συνολικά ή στους υποτύπους της [4-8]. Κατά τη διάρκεια μιας μεταγενέστερης περιόδου (1996-2006) για την οποία υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία στην Ελλάδα, έχει βρεθεί μία αυξανόμενη διαχρονική τάση στην επίπτωση της παιδικής λευχαιμίας στην Ελλάδα (46,60 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο παιδιά ετησίως), η οποία είναι κατά 19% υψηλότερη από το μέσο όρο και ανάμεσα στις υψηλότερες από τα 27 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης [9]. Μέρος της αύξησης που αναφέρθηκε στην επίπτωση της ΟΛΛ θα μπορούσε να αποδοθεί σε προηγμένες διαγνωστικές τεχνικές και σε μεθόδους καταγραφής των περιπτώσεων καρκίνου [10], σε αλλαγή του τρόπου ζωής [2, 8]· ενώ και η περιβαλλοντική έκθεση μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο [11, 12].

Η αιτιολογία της παιδικής λευχαιμίας παραμένει μάλλον αδιευκρίνιστη, στην οποία εμπλέκονται τόσο η γενετική προδιάθεση όσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες [13-19]. Στα τέλη του 20ου αιώνα, οι αλλεργικές παθήσεις, όπως το έκζεμα, η αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα, που προέρχονται από μια ανώμαλη ανοσολογική απάντηση σε αβλαβή περιβαλλοντικά αντιγόνα, όπως έχει αναφερθεί αυξάνονται τόσο παγκοσμίως, όσο και στην Ελλάδα [20-24]. Η αυξανόμενη επίπτωση των δύο καταστάσεων κατά τη διάρκεια του τέλους του 20ου αιώνα θα μπορούσε να αποδοθεί σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, που αφορούν

τις αλλεργικές παθήσεις αλλά και την λευχαιμία. Ένας πιθανός λοιμογόνος παράγοντας θα μπορούσε να είναι ο χαμένος κρίκος της εξίσωσης, παρά το γεγονός ότι ο ρόλος των πρώιμων λοιμώξεων για τον κίνδυνο ΟΛΛ και άσθματος έχει ιδιαίτερα συζητηθεί. Μάλιστα, κάποιες αναφορές υπέρ της «υπόθεσης της υγιεινής», δείχνουν ότι η έντονη πρώιμη έκθεση σε μια σειρά από λοιμογόνους παράγοντες δρα προστατευτικά ενάντια τόσο στο παιδικό άσθμα [25], καθώς και στην παιδική λευχαιμία [26-29]· ενώ άλλες μελέτες έχουν δείξει σημαντική θετική συσχέτιση [30] ή καμία συσχέτιση [31] μεταξύ ΟΛΛ και λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος κατά την παιδική ηλικία. Όσον αφορά στο άσθμα, επιδημιολογικά δεδομένα από διάφορες μελέτες, έδειξαν ότι οι λοιμώξεις από τον ιό RSV [32, 33], και τους ρινοϊούς [34, 35], μπορεί να ενισχύσει την αλλεργική ευαισθητοποίηση.

Το ιστορικό αλλεργίας συνήθως χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο ενός παιδικού περιβάλλοντος στείρο μικροβίων, που είναι πιθανό να είναι προστατευτικό έναντι ειδικότερα του κινδύνου της παιδικής λευχαιμίας [28, 29, 36-41]. Στις περισσότερες από τις δημοσιευμένες μελέτες, ωστόσο, η εκτίμηση της έκθεσης υπολογίζεται με αναδρομική ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων ή με αναφορά στο αλλεργικό ιστορικό από τους γονείς, εισάγοντας αρκετές πιθανές πηγές εσφαλμένης ταξινόμησης ή συστηματικά σφάλματα ανάκλησης. Από όσο γνωρίζουμε, δεν υπάρχει προηγούμενη μελέτη που να έχει ερευνήσει τη σχέση μεταξύ αλλεργίας και ΟΛΛ, χρησιμοποιώντας τόσο στοιχεία από το αναφερόμενο ιστορικό αλλεργίας, καθώς και εργαστηριακή επιβεβαίωση της αλλεργικής κατάστασης. Στην παρούσα έρευνα ασθενών-μαρτύρων, που περιλαμβάνει περιπτώσεις παιδικής λευχαιμίας, που προέρχονται από το Εθνικό Αρχείο Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών (NARECHEM) στην Ελλάδα, καθώς και νοσοκομειακούς μάρτυρες, προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε την επίδραση των επιπέδων των ειδικών αντισωμάτων (IgE) σε συγκεκριμένα αλλεργιογόνα τόσο ξεχωριστά όσο και μαζί με στοιχεία από το αναφερόμενο ατομικό ιστορικό αλλεργίας, στην αιτιολογία της νόσου [42]. Για το σκοπό αυτό, επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε τόσο στοιχεία από το αναφερόμενο ατομικό ιστορικό αλλεργίας, όσο και εργαστηριακή επιβεβαίωση της αλλεργικής κατάστασης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά τη διάρκεια 4,5 χρόνων (01/01/1999 -30/6/2003) λεπτομερή στοιχεία από συνέντευξη ήταν διαθέσιμα για 338 περιστατικά παιδικής ΟΛΛ, που είχαν διαγνωστεί στα έξι παιδιατρικά αιματολογικά-ογκολογικά τμήματα σε όλη την Ελλάδα και καταγράφηκαν στον NARECHEM [42]. Κατά τη διάρκεια της μελέτης ένα από τα δύο κέντρα αναφοράς από τη Θεσσαλονίκη δεν απεκόμισε λεπτομερή ερωτηματολόγια για 46 περιπτώσεις ΟΛΛ. Ο αποκλεισμός αυτός επειδή οφείλονταν μόνο σε διοικητικούς λόγους, δεν είναι πιθανό να εισήγαγε κανένα είδος συστηματικού σφάλματος. Επιπλέον, στις 46 περιπτώσεις ΟΛΛ, που αποκλείσθηκαν δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή του φύλο, της ηλικίας και του ανοσοφαινότυπου με το υπόλοιπο δείγμα της μελέτης (τα στοιχεία δεν παρουσιάζονται). Μάρτυρες εξομοιωμένοι κατά φύλο και ηλικία (±6 μήνες) προήλθαν, ταυτόχρονα με τις αντίστοιχες περιπτώσεις ΟΛΛ, επίσης από παιδιατρικά νοσοκομεία, ανάμεσα σε εκείνα τα παιδιά που έχουν εισαχθεί για παιδικές ασθένειες, όπως ελαφριές αναπνευστικές παθήσεις ή ιογενείς λοιμώξεις, πυρετικοί σπασμοί, παθήσεις από το γαστρεντερικό ή από το ουροποιογεννητικό και οξείες δηλητηριάσεις. Τελικά, 23 παιδιά από τους μάρτυρες με διάγνωση εισαγωγής ατοπικό νόσημα, αποκλείστηκαν για τον σκοπό της παρούσας μελέτης. Αυτό πραγματοποιήθηκε με σκοπό να μη υπάρξει μεροληψία στην επιλογή των μαρτύρων υπέρ της υπόθεσης της μελέτης, και πιο συγκεκριμένα ότι τα αλλεργικά παιδιά είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν ΟΛΛ. Στο δείγμα μαρτύρων δεν έχει αναφερθεί παιδί με ιστορικό κακοήθειας ή χρόνιας νόσου. Η συγκατάθεση δόθηκε μετά από ενημέρωση, από τους κηδεμόνες όλων των παιδιών και το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Οι κηδεμόνες των παιδιών ερωτήθηκαν με βάση ένα δομημένο ερωτηματολόγιο που κάλυπτε κοινωνικο-δημογραφικά, ανθρωπομετρικά, περιγεννητικά και ιατρικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον, συλλέχθηκαν λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό του άσθματος, της αλλεργικής ρινίτιδας, του εκζέματος και της κνίδωσης. Επιπρόσθετα, οι κηδεμόνες των παιδιών ρωτήθηκαν να αναφέρουν αν το κάθε παιδί είχε χρησιμοποιήσει ποτέ συνταγογραφούμενα

ρινικά, εισπνεόμενα φάρμακα ή από του στόματος κορτικοστεροειδή, αντισταμινικά και βρογχοδιασταλτικά. Επίσης στοιχειοθετήθηκε η τροφική ή φαρμακευτική αλλεργία και ο τύπος της αλλεργικής αντίδρασης. Όλες οι απαντήσεις καταγράφηκαν και αργότερα ομαδοποιήθηκαν στις ακόλουθες κατηγορίες: αναπνευστική αλλεργία (άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα), τροφική αλλεργία και "άλλες" αλλεργίες (έκζεμα, φαρμακευτική αλλεργία, κνίδωση, που δεν οφειλόταν σε φάρμακα ή τροφικά αλλεργιογόνα).

Μεταξύ των υπόλοιπων 292 ασθενών, πληροφορίες από το αναλυτικό ερωτηματολόγιο για το ιστορικό αλλεργίας δεν ήταν διαθέσιμες για 40 ΟΛΛ περιπτώσεις (86% ποσοστό ανταπόκρισης), ενώ μεταξύ των 315 μαρτύρων που επιλέχθηκαν, 21 δεν παρείχαν ερωτηματολόγιο για αλλεργία (93% ποσοστό ανταπόκρισης). Δείγματα αίματος νηστείας συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών διαδικασιών ρουτίνας, πριν από την έναρξη της θεραπείας από όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες (το αργότερο 9:00π.μ.)· η συνέντευξη ακολούθησε αμέσως μετά τη δημιουργία μιας σχέσης εμπιστοσύνης με τον θεράποντα ιατρό. Έτσι, για όλους τους ΟΛΛ ασθενείς και τους αντίστοιχους μάρτυρες, η ηλικία του παιδιού αντιπροσωπεύει την ηλικία κατά τη διάγνωση, η οποία ήταν η ίδια κατά τη χρονική στιγμή της λήψης του αίματος και της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου. Τα δείγματα του αίματος από τον NARECHEM έχουν χρησιμοποιηθεί και παλαιοτέρα σε μια σειρά από μελέτες [43]. Δείγματα αίματος για την παρούσα έρευνα ήταν διαθέσιμα για 199 παιδιά με ΟΛΛ και 113 μάρτυρες.

Κωδικοποιημένα κατεψυγμένα δείγματα μεταφέρθηκαν στο Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας της Ιατρικής Σχολής στη Λάρισα, όπου προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της ειδικής IgE σε αλλεργιογόνα με τη χρήση μιας ενζυμικής ανοσολογικής δοκιμασίας (EIA) (Hytec, HYCOR). Για τον προσδιορισμό των ειδικών αντισωμάτων IgE στα αλλεργιογόνα, τα δείγματα αίματος φυγοκεντρήθηκαν και οι οροί που λήφθηκαν αποθηκεύτηκαν στους-70^{0}C τυφλά, χωρίς να είναι γνωστό εάν πρόκειται για ασθενείς ή μάρτυρες. Η ευαισθησία της δοκιμασίας ήταν 0,35 IU/ml και ο εσωτερικός συντελεστής διακύμανσης της δοκιμασίας ήταν 7%. Ειδικότερα, μετρήθηκαν τα επίπεδα στον ορό των ειδικών IgE αντισωμάτων έναντι των 24 πιο συνηθισμένων τροφικών και

αναπνευστικών αλλεργιογόνων. Η ομάδα των αναπνευστικών αλλεργιογόνων IgE περιελάμβανε 3 μείγματα (EX2, HX2, MX1) από 4 κοινά αλλεργιογόνα το καθένα: EX2 μείγμα: e1- επιθήλιο και τρίχωμα γάτας, e2- επιθήλιο σκύλου, e6- επιθήλιο ινδικό χοιριδίου, e-84 επιθήλιο χρυσού χάμστερ, HX2 μείγμα: h2-σκόνη του σπιτιού (Hollister strier), ακάρεα (d1-Dermatophagoids pteronyssinus, d2-Dermatophagoids farinae, I6-κατσαρίδα και MX1 μείγμα μυκήτων: m1-penicillium notatum, m2-Cladosporium herbarum, m3-Aspergillus fumigatus, m6-Alternaria tenuis. Η ομάδα τροφικών (fx1 και fx5) περιελάμβανε 12 αλλεργιογόνα, που είναι υπεύθυνα για τις περισσότερες αλλεργίες τροφίμων (γάλα, αυγό, βακαλάος, σιτάρι, σόγια, φράουλα, σέλινο, φιστίκι, φουντούκι, καρύδι βραζιλίας, αμύγδαλα, καρύδα). Αναπνευστικά και τροφικά IgE κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: ≤0,35 IU/ml ως αρνητικό και ≥ 0,35 IU/ml ως θετικό. Θετική απάντηση σε ένα ή περισσότερα από τα εξεταζόμενα αλλεργιογόνα στοιχειοθετούσε την ύπαρξη αλλεργίας. Τα δείγματα τόσο από τους ασθενείς, όσο και από τους μάρτυρες αναλύθηκαν τυφλά, την ίδια ημέρα, με τον ίδιο τρόπο, ενώ οι τεχνικοί εργαστηρίου δεν γνώριζαν εάν πρόκειται για ασθενή ή για μάρτυρα.

Οι κατανομές συχνοτήτων για όλες τις ΟΛΛ περιπτώσεις, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες σχετικά με τις μεταβλητές της μελέτης ήταν αρχικά γενικές, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία χ^2 για τάση ή αντίθεση. Στη συνέχεια, αναπτύχθηκαν μοντέλα πολλαπλής μη λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιώντας την κατάσταση ασθενών/μαρτύρων ως εξαρτημένη μεταβλητή, ενώ το ιστορικό αλλεργίας και η θετική ειδική IgE χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Έγινε έλεγχος για μια σειρά από πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες που περιλάμβαναν την ηλικία, το φύλο, την εκπαίδευση της μητέρας (ένα επίπεδο περισσότερο), την ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση (αύξηση κατά 5 έτη), διάρκεια θηλασμού (αύξηση κατά 2 μήνες), το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ναι ή όχι), το βάρος γέννησης (500g προσαύξηση), σειρά γέννησης (1 περισσότερη). Σε όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το SAS στατιστικό πρόγραμμα (SAS Institute Inc, NC, USA) [44].

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει την κατανομή των ασθενών και των μαρτύρων με βάση κοινωνικο-δημογραφικές, ανθρωπομετρικές και περιγεννητικές μεταβλητές. Τα δεδομένα εξυπηρετούν ως επί το πλείστον περιγραφικούς σκοπούς και δεν είναι άμεσα ερμηνεύσιμα λόγω των αμοιβαίων συγχυτικών παραγόντων. Παρόλα αυτά, όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς τείνουν να έχουν μεγαλύτερο βάρος γέννησης. Οι 199 ασθενείς με άμεσα διαθέσιμα δείγματα αίματος δεν διέφεραν σημαντικά στην κατανομή της ηλικίας, του φύλου και των αναφερόμενων στοιχείων σχετικά με την αλλεργία με το υπόλοιπο των 252 ΟΛΛ περιπτώσεων (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται). Ο Πίνακας 2 απεικονίζει την κατανομή των ασθενών και των μαρτύρων με βάση το αναφερόμενο ιστορικό αλλεργίας, καθώς και τα επίπεδα της ειδικής για αλλεργιογόνα IgE. Ομοίως, τα στοιχεία αυτά δεν είναι άμεσα ερμηνεύσιμα. Όπως ήταν αναμενόμενο, παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική αντίστροφη σχέση της ΟΛΛ με το αναφερόμενο ιστορικό αλλεργίας, δηλαδή του αναπνευστικού, του εκζέματος, της κνίδωσης, της φαρμακευτικής αλλεργίας, καθώς και με την οροθετικότητα της ειδικής IgE- συνολικά αλλά και ειδικότερα έναντι των τροφικών αλλεργιογόνων. Όσον αφορά στις συσχετίσεις σχετικά με την κλινικά διαγνωσμένη αλλεργία ή και την οροθετικότητα της IgE, τα αποτελέσματα επηρεάζονται ουσιαστικά από τις αρνητικές συσχετίσεις, που έχουν σημειωθεί στις επιμέρους αναλύσεις.

Έχουμε υπολογίσει τη συμφωνία για τους ασθενείς και τους μάρτυρες τόσο με τα κλινικά όσο και με τα εργαστηριακά δεδομένα. Τα αντίστοιχα αριθμητικά στοιχεία μεταξύ της αναφερόμενης τροφικής αλλεργίας και των επίπεδων IgE των τροφικών αλλεργιογόνων ανάμεσα στους ασθενείς και τους μάρτυρες ήταν 87%, ενώ το αντίστοιχο χαρακτηριστικό για τα αναπνευστικά αλλεργιογόνα ήταν 83%. Η συμφωνία μεταξύ ιστορικού της τροφικής αλλεργίας και των επίπεδων για τα τροφικά αλλεργιογόνα, IgE ήταν 92% για τους ασθενείς και 80% για τους μάρτυρες (p-value=0,003). Η συμφωνία μεταξύ του αναφερόμενου ιστορικού αναπνευστικής αλλεργίας και των IgEs έναντι αναπνευστικών αλλεργιογόνων ήταν 84% για τους ασθενείς και το 81% για τους μάρτυρες (p-value= 0,57).

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται, μετά από έλεγχο με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τα αποτελέσματα της μη δεσμευμένης πολλαπλής λογαριθμιστικής ανάλυσης, όσον αφορά στη συσχέτιση της ΟΛΛ με το αναφερόμενο ατομικό ιστορικό αλλεργίας και την εργαστηριακά επιβεβαιωμένα θετική ειδική IgE σε μια σειρά από αλλεργιογόνα, όπως τα αναπνευστικά ή τα τροφικά. Όσον αφορά στις κοινωνικο-δημογραφικές μεταβλητές καθώς και στις μεταβλητές σχετικά με τον τρόπο ζωής, τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες [37]. Σε αυτή τη μελέτη επιβεβαιώνεται η αναμενόμενη αντίστροφη σχέση της ΟΛΛ, τόσο με το αναφερόμενο ιστορικό αλλεργίας γενικά (ΣΚ: 0,49, 95% ΟΑ: 0,34 - 0,72), όσο και σχεδόν με κάθε μία από τις κύριες συνιστώσες του (αναπνευστική, τροφική, ή οποιαδήποτε άλλη κλινική αλλεργία). Ομοίως, η αντίστροφη συσχέτιση της IgE ήταν της ίδιας τάξης μεγέθους (ΣΚ: 0,43, 95% ΟΑ: 0,22 - 0,84) και φαίνεται σε αυτό να συνέβαλε κυρίως η IgE έναντι των τροφικών αλλεργιογόνων (ΣΚ = 0,39, 95% ΟΑ: 0,18 - 0,83). Τα ίδια αποτελέσματα προέκυψαν, όταν είτε το κλινικό ιστορικό αλλεργίας είτε η IgE συνολικά ή οι υποκατηγορίες της (τροφική ή αναπνευστική) είχαν από κοινού εισαχθεί στο μοντέλο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή τη μελέτη ασθενών-μαρτύρων βρέθηκε για πρώτη φορά μια ισχυρή και στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση του κινδύνου της ΟΛΛ τόσο με την δραστικότητα της ειδικής IgE συνολικά (OR = 0,43) και ειδικότερα με τα τροφικά αλλεργιογόνα (OR = 0,39), όσο και με το ιστορικό αλλεργίας που αναφέρθηκε από τους κηδεμόνες του παιδιού. Τα ευρήματα είναι μάλλον ισχυρά, αν και ο σχεδιασμός της μελέτης δεν επιτρέπει να διερευνηθεί κατά πόσο η σχέση αυτή είναι αιτιακής φύσεως.

Αντίστροφη συσχέτιση της κλινικής αναφερόμενης αλλεργίας με την ΟΛΛ: η χαμηλή συμφωνία μεταξύ του αναφερόμενου κλινικού ιστορικού τροφικής αλλεργίας και των ειδικών IgEs των τροφικών αλλεργιογόνων φαίνεται να είναι σε αντιστοιχία με την δημοσιευμένη βιβλιογραφία [45]. Πράγματι, ένα μεγάλο μέρος της ασυμφωνίας μεταξύ ασθενών και μαρτύρων (ψευδώς θετικά αναφερόμενα αποτελέσματα) μπορεί να αντανακλά πιθανόν μια μη αλλεργικής φύσεως

υπερευαισθησία σε τρόφιμα, μια αλλεργία που δεν εξαρτάται από την αποφυγή των αλλεργιογόνων. Τα ψευδώς αρνητικά αναφερόμενα αποτελέσματα μπορεί να είναι συνέπεια ευαισθητοποίησης σε τρόφιμα, η οποία να είναι υποκλινική ή να μην αναγνωρίζεται από τις μητέρες ως ένα είδος αλλεργίας [45]. Συνολικά, τα αποτελέσματα σχετικά με τη σχέση του αναφερόμενου κλινικού ιστορικού αλλεργίας και την ΟΛΛ, είναι σύμφωνα με τα ευρήματα και άλλων μελετών ασθενών-μαρτύρων [28, 29, 36-41], υποδηλώνοντας ότι το ιστορικό αλλεργικών παθήσεων που εκτιμήθηκε μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων συσχετίζεται με σημαντικά μειωμένο ΟΛΛ κίνδυνο. Η μειωμένη πιθανότητα λευχαιμογένεσης μεταξύ των παιδιών με οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας, σε πρόσφατες μελέτες, θα μπορούσε να είναι ενδεικτική ότι σε μια οικογένεια οι γενετικοί και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες από κοινού επηρεάζουν την εκδήλωση των αλλεργικών παθήσεων και της ΟΛΛ.

Αντίστροφη συσχέτιση βιολογικών δεικτών αλλεργίας με την ΟΛΛ: Η μέτρηση της IgE στον ορό αποτελεί ένα λιγότερο υποκειμενικό τρόπο, για να εκτιμηθεί η αλλεργική προδιάθεση και μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή πιθανών μεροληψιών, που προκύπτουν από το αναφερόμενο ιστορικό των γονέων για την αλλεργία στη παιδική ηλικία. Ωστόσο, για τις ανοσοσφαιρίνες, συμπεριλαμβανομένης της IgE, που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα ως απάντηση σε ειδικά αντιγόνα που εισβάλλουν στο ανθρώπινο σώμα, υπάρχει κάποιος σκεπτικισμός, αν τα αναφερόμενα αποτελέσματα οφείλονται στην ενισχυμένη ανοσολογική κατάσταση των αλλεργικών μαρτύρων ή στην αντίστροφη αιτιότητα, δηλαδή δηλώνουν την ανοσοκαταστολή της νόσου στις περιπτώσεις ΟΛΛ. Όμως, μια αναδρομική μελέτη αναφέρει φυσιολογική συγκέντρωση IgG, IgA και IgM στην έναρξη της ΟΛΛ και φυσιολογική κυτταρική και χυμική ανοσία, μέχρι και μετά την έντονη αντινεοπλασματική θεραπεία ή στο τελικό στάδιο της νόσου

Τα ευρήματα της μελέτης χαρακτηρίζουν προστατευτική τη σχέση της αλλεργίας με την ΟΛΛ στην παιδική ηλικία· ακόμα η σχέση των φλεγμονωδών και αλλεργικών αντιδράσεων με τον καρκίνο δεν έχει διερευνηθεί συστηματικά. Η χρόνια φλεγμονή, που προκαλείται από περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. λοίμωξη, καπνός, αμίαντος) ή οι μεταλλάξεις στον ξενιστή, μπορεί να προωθήσουν

την ανάπτυξη του καρκίνου [47, 48], ενώ άλλες μελέτες δείχνουν ότι ορισμένοι φλεγμονώδεις μεσολαβητές (IL-1β, IL-17) μπορεί να επιδείξουν αντι-καρκινικές λειτουργίες [49, 50]. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν την άποψη ότι η ενεργοποίηση των κυττάρων των φυσικών φονέων Τ (iNKT) μπορεί να αναστείλει την εξέλιξη του όγκου και να προωθήσει μόνιμη αντικαρκινική ανοσία [51]. Τέλος, σε μοντέλα ζώων, η φλεγμονή των αεραγωγών, που είναι ένα χαρακτηριστικό του αλλεργικού άσθματος, φάνηκε να απαιτεί την παρουσία iNKT κυττάρων [52-54], παρέχοντας την πιθανή σύνδεση για την αντίστροφη συσχέτιση της αλλεργίας και ΟΛΛ.

Μια λιγότερο πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι η αντικαρκινική δράση της ισταμίνης [55], χημικός μεσολαβητής των αλλεργικών αντιδράσεων, που προστατεύει τα φυσικά κύτταρα φονείς και τα Τ κύτταρα από τη βλάβη και το θάνατο, που προκαλούν οι ρίζες-οξυγόνου καταστέλλοντας το σχηματισμό ριζών οξυγόνου, και βελτιώνοντας την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων από κυτοκίνες [56]. Κλινικές δοκιμές σε μεταστατικό κακόηθες μελάνωμα [57] και στην οξεία μυελογενή λευχαιμία [57, 58] έχουν αποδείξει τη δυνατότητα βελτίωσης του αποτέλεσματος της θεραπείας, όταν η διυδροχλωρική ισταμίνη συνδυάζεται με την ανοσοθεραπεία. Αντίθετα, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι σε αλλεργικά άτομα, η διέγερση από τα αντιγόνα υποβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα σε μία κατάσταση υπεραντιδραστικότητας, οδηγώντας σε ένα φλεγμονώδη καταρράκτη κυτταρικών αντιδράσεων μέσω των κυτταροκινών, που επιβαρύνει την ανοσοανταπόκριση του ξενιστή, προκαλώντας ιστική βλάβη και τελικά οδηγεί σε νεοπλασία του λεμφικού ιστού [59].

Ένας αριθμός μελετών έχουν δείξει ότι η ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος αρχίζει στη μήτρα και μπορεί να ρυθμίζεται από την ανοσολογική κατάσταση της μητέρας [60-62]. Επιπλέον, μία μελέτη, που διερεύνησε την επίδραση της ανοσολογικής κατάστασης της μητέρας σχετικά με τον κίνδυνο παιδικής λευχαιμίας, αποκάλυψε αυξημένα επίπεδα συνολικής IgE ή ειδικής IgE σε αναπνευστικά και τροφικά αλλεργιογόνα, μεταξύ των μητέρων των παιδιών με ΟΛΛ συγκριτικά με τις μητέρες των μαρτύρων [63]. Παρά το γεγονός ότι αυτό το εύρημα είναι μάλλον ασυμβίβαστο με την επικρατούσα θεωρία, για την αντίστροφη σχέση των αλλεργιών με την παιδική λευχαιμία, δεδομένου ότι οι μητέρες μοιράζονται

μόνο το 50% του γενετικού υλικού με τα παιδιά τους, μπορεί να υποτεθεί ότι οι περιβαλλοντικές συνθήκες δύναται να επηρεάσουν έντονα την αλλεργική ευαισθητοποίηση. Τέλος, όλες οι ΟΛΛ περιπτώσεις μπορούν να θεωρηθούν ως μη ατοπικά παιδιά ατοπικών μητέρων, με την έννοια ότι ένα παιδί που είναι γενετικά και περιβαλλοντικά προγραμματισμένο να αναπτύξει αλλεργία αλλά δεν μπορεί, μπορεί να αδυνατεί και να απαντήσει σωστά σε νεοεμφανιζόμενα καρκινικά κύτταρα, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λευχαιμίας [63].

Τα υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και η ποιότητα της προσωπικής συνέντευξης, απ' όπου προέρχονται οι πληροφορίες, καθώς και η ταυτόχρονη εξέταση των ορολογικών δεικτών της αλλεργικής προδιάθεσης έναντι των πιο συνηθισμένων αλλεργιογόνων στην Ελλάδα είναι από τα πλεονεκτήματα της μελέτης. Επιπλέον, τα στοιχεία από την προσωπική συνέντευξη των αναφερόμενων σχετικά ήπιων καταστάσεων, όπως η αλλεργική ρινίτιδα, το άσθμα και το έκζεμα μπορεί να είναι πιο ακριβή, σε σχέση με αυτά που καταγράφονται από τον πολυάσχολο γιατρό ως μέρος της ρουτίνας της λήψης του ιατρικού ιστορικού [64]. Σε σύγκριση με μελέτες σε ενήλικες, η εσφαλμένη ταξινόμηση ή το σφάλμα ανάκλησης μπορεί να παρουσιάζεται λιγότερο στην παρούσα μελέτη, καθώς η περίοδος ανάκλησης αναφέρεται σε μια βραχύτερη (15 έτη) χρονική περίοδο σε σύγκριση με αυτή των ενηλίκων.

Τα ευρήματα της μελέτης πρέπει να ερμηνεύονται, ωστόσο, υπό το πρίσμα αρκετών περιορισμών. Συστηματικό σφάλμα πληροφόρησης δεν μπορεί να αποκλειστεί· ακόμη και αν ένα τέτοιο σφάλμα προέκυπτε σε κάποιο βαθμό, αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα την υποτίμηση της ισχύς της συσχέτισης μεταξύ της παιδικής αλλεργίας και του κίνδυνου ΟΛΛ [64]. Τα δείγματα αίματος ήταν διαθέσιμα για ένα υποσύνολο των συμμετεχόντων στη μελέτη, γεγονός που είναι απίθανο να έχει δημιουργήσει κάποια προκατάληψη, καθώς αυτό οφείλεται στην εξάντληση του αντίστοιχου επιμέρους βιολογικού υλικού. Παρά την εθνική κάλυψη του NARECHEM και την πάνω από 15 χρόνια περίοδο μελέτης του, το μέγεθος του δείγματος είναι κατ' ανάγκη περιορισμένο, εξαιτίας της σπανιότητας της νόσου, πράγμα που οδηγεί σε περιορισμένη στατιστική ισχύ, που είναι ένας εγγενής περιορισμός, ο οποίος θα μπορούσε να ξεπεραστεί μόνο σε μεγάλες συνεργατικές

μελέτες, όπως η διεθνής μελέτη Childhood Leukemia International Consortium (CLIC) [65]. Τέλος η περιοχή που καλύπτουν τα συμμετέχοντα παιδιατρικά νοσοκομεία, απ' όπου πάρθηκε το σύνολο των μαρτύρων, αντιπροσωπεύει πάνω από το ήμισυ του παιδικού πληθυσμού της χώρας, αντισταθμίζοντας έτσι τα ζητήματα που προκύπτουν με τους νοσοκομειακούς μάρτυρες.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη υποστηρίζει ότι πέρα από την ήδη επικρατούσα αρνητική συσχέτιση του κλινικού ιστορικού αλλεργίας με τον κίνδυνο ΟΛΛ στην παιδική ηλικία, του ίδιου μεγέθους αντίστροφη συσχέτιση υπάρχει και με ένα εναλλακτικό μέτρο, δηλαδή τους ορολογικούς δείκτες της αλλεργικής προδιάθεσης και ειδικότερα την μέτρηση της IgE στον ορό. Τα αναφερόμενα αποτελέσματα, ωστόσο, δεν φαίνεται να στηρίζουν την υπόθεση ότι η παράλληλη ανοδική τάση κατά τα τέλη του 20ου αιώνα, τόσο της ΟΛΛ όσο και της αλλεργίας, μπορεί να αποδοθεί σε κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες ή σε μια άμεση συσχέτιση μεταξύ αλλεργίας και παιδικής ΟΛΛ. Περαιτέρω επιδημιολογικές έρευνες με κατάλληλους σχεδιασμούς είναι απαραίτητες για να κατανοήσουμε καλύτερα τις πιθανές συσχετίσεις μεταξύ του ιστορικού αλλεργίας και του κίνδυνου της παιδικής ΟΛΛ. Για το σκοπό αυτό, η προοπτική συλλογής πληροφοριών για την αλλεργία θα μπορούσε να ελαχιστοποιήσει τα συστηματικά σφάλματα κάνοντας χρήση, πριν την έναρξη θεραπείας, βιολογικών δεικτών της αλλεργικής κατάστασης, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων της ολικής και της ειδικής IgE, καθώς επίσης και άλλων σχετικών δεικτών του ανοσοποιητικού, προκειμένου να αποφευχθούν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται είτε με τον όγκο είτε με τη θεραπεία.

Χρηματοδότηση: Αυτή η έρευνα χρηματοδοτήθηκε εν μέρει από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστήμιου Αθηνών και το Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Πίνακας 1: Κατανομή των 252 περιπτώσεων οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας και 294 μαρτύρων με βάση κοινωνικο-δημογραφικές και περιγεννητικές μεταβλητές

Μεταβλητή (κατηγορία ή αύξηση)	Ασθενείς		Μάρτυρες		Τιμή κριτηρίου P για τάση (*) ή αντίθεση(**)
	N	%	N	%	
Ηλικία (έτη)					
<5	136	54,0	142	48,3	0,05*
5-9	80	31,7	88	29,9	
10+	36	14,3	64	21,8	
Φύλο					
Άρρεν	147	58,3	169	57,5	0,84**
Θήλυ	105	41,7	125	42,5	
Μορφωτικό επίπεδο μητέρας (έτη)					
<10	83	33,0	73	24,8	0.21**
10-12	113	44,8	157	53,4	
13+	56	22,2	64	21,8	
Ηλικία μητέρας κατά τη γέννηση (έτη)					
<20	11	4,4	12	4,1	
20-24	70	27,8	75	25,5	0,77*
25-29	76	30,1	106	36,1	
30-34	63	25,0	70	23,8	
35+	32	12,7	31	10,5	
Θηλασμός (μήνες)					
no	61	24,2	62	21,1	
<2	69	27,4	58	19,7	0,06*
2-3.9	38	15,1	63	21,4	
4-5.9	35	13,9	38	12,9	
6+	49	19,4	73	24,9	
Κάπνισμα μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	203	80,6	249	84,7	0,20**
Όχι	49	19,4	45	15,3	
Ναι					
Βάρος γέννησης (gr)					
<3000	54	21,4	61	20,8	
3000-3499	97	38,5	140	47,6	0,09*
3500-3999	73	29,0	75	25,5	
4000+	28	11,1	18	6,1	
Αριθμός αδερφών					
ένας	62	24,6	72	24,5	
δύο	132	52,4	168	57,1	0,28*
τρία	40	15,9	41	14,0	
τέσσερα	18	7,1	13	4,4	
Σειρά γέννησης					
1ος/η	108	42,9	123	41,8	0,99*
2ος/η	104	41,2	127	43,2	
3+	40	15,9	44	15,0	

Πίνακας 2: Κατανομή 252 περιπτώσεων οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας και 294 μαρτύρων με βάση το αναφερόμενο κλινικό ιστορικό αλλεργίας, καθώς και των 199 ασθενών και 113 μαρτύρων με βάση την οροθετικότητα (ειδική IgE) στα αναπνευστικά ή τροφικά αλλεργιογόνα

([1] διαθέσιμα στοιχεία για 199 ΟΛΛ και 113 μάρτυρες)

Είδος αλλεργίας	Ασθενείς		Μάρτυρες		Τιμή p
	N	%	N	%	
Αναφερόμενη κλινική αλλεργία					
Οποιαδήποτε κλινική αλλεργία (τροφική, αναπνευστική, έκζεμα, κνίδωση, φαρμακευτική αλλεργία)					0,001
Αρνητική	186	73,8	178	60,5	
Θετική	66	26,2	116	39,5	
Κλινική τροφική αλλεργία					0,07
Αρνητική	239	94,8	267	90,8	
Θετική	13	5,2	27	9,2	
Κλινική αναπνευστική αλλεργία					0,02
Αρνητική	222	88,1	238	81,0	
Θετική	30	11,9	56	19,0	
Άλλου είδους αλλεργία (έκζεμα, κνίδωση, φαρμακευτική αλλεργία)					0,03
Αρνητική	214	84,9	228	77,6	
Θετική	38	15,1	66	22,4	
Ειδική IgE					
IgE[1] σε οποιαδήποτε αλλεργιογόνο					0,04
Αρνητική	176	88,4	90	79,7	
Θετική	23	11,6	23	20,3	
IgE σε οποιαδήποτε τροφικό αλλεργιογόνο (FX1, FX5)[1]					0,03
Αρνητική	183	92,0	95	84,1	
Θετική	16	8,0	18	15,9	
IgE σε οποιαδήποτε αναπνευστικό αλλεργιογόνο (EX2, HX2 MX1)[1] Αρνητική	189	95,0	1058	92,9	0,45
Θετική	10	5,0		7,1	
Κλινική αλλεργία και/ή ειδική IgE σε αλλεργιογόνα					
Οποιαδήποτε αλλεργία (κλινική ή IgE)[1]					0,01
Αρνητική	132	66,3	59	52,2	
Θετική	67	33,7	54	47,8	
Οποιαδήποτε τροφική αλλεργία (κλινική ή IgE)[1]					0,003
Αρνητική	178	89,5	87	77,0	
Θετική	21	10,5	26	23,0	
Οποιαδήποτε αναπνευστική αλλεργία (κλινική ή IgE)[1]					0,54
Αρνητική	164	82,4	90	79,7	
Θετική	35	17,6	23	20,3	

Πίνακας 3: Σχετικοί κίνδυνοι (ΣΚ) και 95% διαστήματα αξιοπιστίας (95% ΟΑ) για ανάπτυξη παιδικής οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας σε συνάρτηση με κοινωνικο-δημογραφικές μεταβλητές, με το αναφερόμενο ιστορικό αλλεργίας και με την οροθετικότητα (ειδική IgE) στα αναπνευστικά ή τροφικά αλλεργιογόνα: Πολλαπλή μη δεσμευμένη λογαριθμιστική εξάρτηση.

Μεταβλητή	Κατηγορία ή Αύξηση	ΣΚ	95% ΟΑ		Τιμή p
	Βασικό μοντέλο				
Ηλικία	1 έτος και άνω	0,94	0,90	0,99	0,02
Φύλο	Άρρεν	Αναφερόμενο			
	Θήλυ	1,00	0,70	1,42	1,00
Μορφωτικό επίπεδο μητέρας	1επίπεδο περισσότερο	0,85	0,66	1,10	0,22
Ηλικία μητέρας κατά τη γέννηση	5έτη και άνω	1,03	0,86	1,22	0,78
Θηλασμός	2μήνες και άνω	0,89	0,79	1,00	0,06
Κάπνισμα μητέρας/εγκυμοσύνη	Ναι/Όχι	1,32	0,83	2,10	0,24
Βάρος γέννησης	500g και άνω	1,23	1,01	1,50	0,04
Αριθμός αδερφών	1παραπάνω	1,45	1,02	2,06	0,04
Σειρά γέννησης	1παραπάνω	0,72	0,49	1,06	0,09
	Εναλλακτικά επιπρόσθετες εισαγμένες μεταβλητές				
Οποιαδήποτε κλινική αλλεργία	Θετική /Αρνητική	0,49	0,34	0,72	0,0003
Κλινική τροφική αλλεργία	Θετική /Αρνητική	0,52	0,26	1,05	0,06
Κλινική αναπνευστική αλλεργία	Θετική /Αρνητική	0,52	0,32	0,86	0,01
Οποιαδήποτε άλλη κλινική αλλεργία	Θετική /Αρνητική	0,57	0,36	0,90	0,02
IgE σε οποιαδήποτε αλλεργιογόνο	Θετική/ Αρνητική[1]	0,43	0,22	0,84	0,01
IgE σε οποιαδήποτε τροφικό αλλεργιογόνο (FX1, FX5)	Θετική/ Αρνητική [1]	0,39	0,18	0,83	0,02
IgE σε οποιαδήποτε αναπνευστικό αλλεργιογόνο (EX2, HX2, MX1)	Θετική/Αρνητική [1]	0,62	0,23	1,72	0,36

Πίνακας 3: (συνέχεια)

Μεταβλητή	Κατηγορία ή Αύξηση	ΣΚ	95%ΟΑ		Τιμή p
Οποιαδήποτε αλλεργία (κλινική ή IgE)	Θετική/ Αρνητική [1]	0,48	0,29	0,79	0,004
Οποιαδήποτε τροφική αλλεργία (κλινική ή IgE)	Θετική/Αρνητική[1]	0,35	0,18	0,68	0,002
Οποιαδήποτε αναπνευστική αλλεργία (κλινική ή IgE)	Θετική/Αρνητική [1]	0,73	0,39	1,34	0,31

[1]: μοντέλο με 199 ΟΛΛ και 113 μάρτυρες

Βιβλιογραφία

[1] Bhatia S and Robinson LL. Epidemiology of leukemia in Childhood. In: Nathan DG, Orkin SH, Look AT, and Ginsburg D, editors. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood Philadelphia, PA: Saunders, 2003. p. 1081-1100.

[2] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. Lancet 2004;364(9451):2097-2105.

[3] Linabery AM and Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). Cancer 2008;112(2):416-432.

[4] Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, et al. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. Eur J Cancer Prev 2004;13(2):97-103.

[5] Gonzalez JR, Fernandez E, de Toledo JS, Galceran J, Peris M, Gispert R, et al. Trends in childhood cancer incidence and mortality in Catalonia, Spain, 1975-1998. Eur J Cancer Prev 2004;13(1):47-51.

[6] Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, Soderhall S, Kolmannskog S, Vettenranta K, et al. Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries. J Natl Cancer Inst 2003;95(20):1539-1544.

[7] Stack M, Walsh PM, Comber H, Ryan CA, and O'Lorcain P. Childhood cancer in Ireland: a population-based study. Arch Dis Child 2007;92(10):890-897.

[8] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, and Coebergh JW. Trends in childhood cancer incidence in Europe, 1970-99. Lancet 2005;365(9477):2088.

[9] Petridou ET, Pourtsidis A, Dessypris N, Katsiardanis K, Baka M, Moschovi M, et al. Childhood leukaemias and lymphomas in Greece (1996-2006): a nationwide registration study. Arch Dis Child 2008;93(12):1027-1032.

[10] Adamson P, Law G, and Roman E. Assessment of trends in childhood cancer incidence. Lancet 2005;365(9461):753.

[11] Manda SO, Feltbower RG, and Gilthorpe MS. Investigating spatio-temporal similarities in the epidemiology of childhood leukaemia and diabetes. Eur J Epidemiol

2009;24(12):743- 752.

[12] Badham HJ and Winn LM. In utero exposure to benzene disrupts fetal hematopoietic progenitor cell growth via reactive oxygen species. Toxicol Sci 2010;113(1):207-215.

[13] Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Price A, Olver B, Sheridan E, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 2009;41(9):1006-1010.

[14] Sherborne AL, Hemminki K, Kumar R, Bartram CR, Stanulla M, Schrappe M, et al. Rationale for an international consortium to study inherited genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2011;96(7):1049-1054.

[15] Sherborne AL, Hosking FJ, Prasad RB, Kumar R, Koehler R, Vijayakrishnan J, et al. Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk. Nat Genet 2010;42(6):492-494.

[16] Trevino LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 2009;41(9):1001-1005.

[17] Vijayakrishnan J and Houlston RS. Candidate gene association studies and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Haematologica 2010;95(8):1405- 1414.

[18] Borst L, Wesolowska A, Joshi T, Borup R, Nielsen FC, Andersen MK, et al. Genome-wide analysis of cytogenetic aberrations in ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2012;157(4):476-482.

[19] Almalte Z, Samarani S, Iannello A, Debbeche O, Duval M, Infante-Rivard C, et al. Novel associations between activating killer-cell immunoglobulin-like receptor genes and childhood leukemia. Blood 2011;118(5):1323-1328.

[20] Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006;368(9537):733-743.

[21] Priftis K, Panagiotopoulou-Gartagani P, Tapratzi-Potamianou P, Zachariadi-Xypolita A, Sagriotis A, and Saxoni-Papageorgiou P. Hospitalizations for childhood asthma in Athens, Greece, from 1978 to 2000. Pediatr Allergy Immunol 2005;16(1):82-85.

[22] Anthracopoulos MB, Liolios E, Panagiotakos DB, Triantou K, and Priftis KN. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: four questionnaire surveys during 1978-2003. Arch Dis Child 2007;92(3):209-212.

[23] Pearce N and Douwes J. The global epidemiology of asthma in children. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10(2):125-132.

[24] Anthracopoulos MB, Antonogeorgos G, Liolios E, Triga M, Panagiotopoulou E, and Priftis KN. Increase in chronic or recurrent rhinitis, rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren in Greece: three surveys during 1991-2003. Pediatr Allergy Immunol 2009;20(2):180-186.

[25] Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. N Engl J Med 2011;364(8):701-709.

[26] McNally RJ and Eden TO. An infectious aetiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence. Br J Haematol 2004;127(3):243-263.

[27] Perrillat F, Clavel J, Auclerc MF, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, et al. Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia: a multicentre French case-control study. Br J Cancer 2002;86(7):1064-1069.

[28] Jourdan-Da Silva N, Perel Y, Mechinaud F, Plouvier E, Gandemer V, Lutz P, et al. Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia. Br J Cancer 2004;90(1):139-145.

[29] Rudant J, Orsi L, Menegaux F, Petit A, Baruchel A, Bertrand Y, et al. Childhood acute leukemia, early common infections, and allergy: The ESCALE Study. Am J Epidemiol 2010;172(9):1015-1027.

[30] Roman E, Simpson J, Ansell P, Kinsey S, Mitchell CD, McKinney PA, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia and infections in the first year of life: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. Am J Epidemiol 2007;165(5):496-504.

[31] Cardwell CR, McKinney PA, Patterson CC, and Murray LJ. Infections in early life and childhood leukaemia risk: a UK case-control study of general practitioner records. Br J Cancer 2008;99(9):1529-1533.

[32] Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. Pediatr Infect Dis J 2003;22(2 Suppl):S76-82.

[33] Wu P and Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9(9):731-745.

[34] Bartlett NW, McLean GR, Chang YS, and Johnston SL. Genetics and epidemiology: asthma and infection. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9(5):395-400.

[35] Jartti T and Korppi M. Rhinovirus-induced bronchiolitis and asthma development. Pediatr Allergy Immunol 2011;22(4):350-355.

[36] Nishi M and Miyake H. A case-control study of non-T cell acute lymphoblastic leukaemia of children in Hokkaido, Japan. J Epidemiol Community Health 1989;43(4):352-355.

[37] Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V, Pourtsidis A, Kogevinas M, Kalmanti M, et al. The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study. Br J Cancer 1997;76(9):1241-1247.

[38] Rosenbaum PF, Buck GM, and Brecher ML. Allergy and infectious disease histories and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Paediatr Perinat Epidemiol 2005;19(2):152-164.

[39] Schuz J, Morgan G, Bohler E, Kaatsch P, and Michaelis J. Atopic disease and childhood acute lymphoblastic leukemia. Int J Cancer 2003;105(2):255-260.

[40] Linabery AM, Jurek AM, Duval S, and Ross JA. The association between atopy and childhood/adolescent leukemia: a meta-analysis. Am J Epidemiol 2010;171(7):749-764.

[41] Hughes AM, Lightfoot T, Simpson J, Ansell P, McKinney PA, Kinsey SE, et al. Allergy and risk of childhood leukaemia: results from the UKCCS. Int J Cancer 2007;121(4):819-824.

[42] NARECHEM- Nationwide Registry of Childhood Hematological Malignancies. [cited 2011 26th May].

[43] Petridou E, Mantzoros CS, Dessypris N, Dikalioti SK, and Trichopoulos D. Adiponectin in relation to childhood myeloblastic leukaemia. Br J Cancer 2006;94(1):156-160.

[44] SAS Institute Inc SAS/STAT User's Guide,Version 6, 4th ed.Cary, NC; 1989.

[45] Wiemels JL, Wiencke JK, Patoka J, Moghadassi M, Chew T, McMillan A, et al. Reduced immunoglobulin E and allergy among adults with glioma compared with controls. Cancer Res 2004;64(22):8468-8473.

[46] Martin Ibanez I, Arce Casas A, Cruz Martinez O, Estella Aguado J, and Martin Mateos MA. Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. Allergol Immunopathol (Madr) 2003;31(6):303-310.

[47] Kamp DW, Shacter E, and Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. Oncology (Williston Park) 2011;25(5):400-410, 413.

[48] Porta C, Larghi P, Rimoldi M, Totaro MG, Allavena P, Mantovani A, et al. Cellular and molecular pathways linking inflammation and cancer. Immunobiology 2009;214(9-10):761-777.

[49] Apte RN and Voronov E. Interleukin-1--a major pleiotropic cytokine in tumor-host interactions. Semin Cancer Biol 2002;12(4):277-290.

[50] Benchetrit F, Ciree A, Vives V, Warnier G, Gey A, Sautes-Fridman C, et al. Interleukin-17 inhibits tumor cell growth by means of a T-cell-dependent mechanism. Blood 2002;99(6):2114-2121.

[51] Cerundolo V, Silk JD, Masri SH, and Salio M. Harnessing invariant NKT cells in vaccination strategies. Nat Rev Immunol 2009;9(1):28-38.

[52] Meyer EH, DeKruyff RH, and Umetsu DT. iNKT cells in allergic disease. Curr Top Microbiol Immunol 2007;314(269-291.

[53] Meyer EH, DeKruyff RH, and Umetsu DT. T cells and NKT cells in the pathogenesis of asthma. Annu Rev Med 2008;59(281-292.

[54] Oki S and Miyake S. Invariant natural killer T (iNKT) cells in asthma: a novel insight into the pathogenesis of asthma and the therapeutic implication of glycolipid ligands for allergic diseases. Allergol Int 2007;56(1):7-14.

[55] Holly EA, Lele C, Bracci PM, and McGrath MS. Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma among women and heterosexual men in the San Francisco Bay Area, California. Am J Epidemiol 1999;150(4):375-389.

[56] Hellstrand K. Histamine in cancer immunotherapy: a preclinical background. Semin Oncol 2002;29(3 Suppl 7):35-40.

[57] Perz JB and Ho AD. Histamine dihydrochloride for the treatment of acute myeloid leukemia, malignant melanoma and renal cell carcinoma. Future Oncol 2008;4(2):169-177.

[58] Yang LP and Perry CM. Histamine dihydrochloride: in the management of acute myeloid leukaemia. Drugs 2011;71(1):109-122.

[59] Wang H and Diepgen TL. Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. Allergy 2005;60(9):1098-1111.

[60] Amoudruz P, Holmlund U, Malmstrom V, Trollmo C, Bremme K, Scheynius A, et al. Neonatal immune responses to microbial stimuli: is there an influence of maternal allergy? J Allergy Clin Immunol 2005;115(6):1304-1310.

[61] Schaub B, Campo M, He H, Perkins D, Gillman MW, Gold DR, et al. Neonatal immune responses to TLR2 stimulation: influence of maternal atopy on Foxp3 and IL-10 expression. Respir Res 2006;7(40.

[62] Schaub B, Liu J, Hoppler S, Haug S, Sattler C, Lluis A, et al. Impairment of T-regulatory cells in cord blood of atopic mothers. J Allergy Clin Immunol 2008;121(6):1491-1499, 1499 e1491-1413.

[63] Chang JS, Buffler PA, Metayer C, Chokkalingam AP, Patoka J, Kronish D, et al. Maternal immunoglobulin E and childhood leukemia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(8):2221- 2227.

[64] Grulich AE, Vajdic CM, Kaldor JM, Hughes AM, Kricker A, Fritschi L, et al. Birth order, atopy, and risk of non-Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst 2005;97(8):587-594.

[65] CLIC. Childhood Leukemia International Consortium. [cited 2012 25th October 2012]; Available from: https://ccls.berkeley.edu/clic/about.

Δημοσιευμένη περίληψη

Country specific serum IgE reactivity profile and concordance with allergic history among acute lymphoblastic leukemia children and controls.

Abstract No: e20002
Citation: J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr e20002)

Authors:
Maria Stella Lariou[1], Stavroula Dikalioti[1], Nick Dessypris[1], Apostolos Pourtsidis[2], Margarita Baka[2], Sophia Polychronopoulou[3], Fani Athanasiadou Piperopoulou[4], Maria Moschovi[5], Ioanna Fragandrea[1], Maria Kalmanti[6], Anastassios Germenis[7], Eleni Petridou[1].

1. Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Athens University Medical School, Athens, Greece;
2. Department of Pediatric Oncology, Aglaia Kyriakou Children's Hospital, Athens, Greece;
3. Department of Pediatric Haematology-Oncology, “Aghia Sophia” Children's Hospital, Athens, Greece;
4. 2nd Department of Pediatrics, Aristotelion University of Thessaloniki, AHEPA General Hospital,, Thessaloniki, Greece;
5. Haematology-Oncology Unit, First Department of Pediatrics, Athens University Medical School, “Aghia Sophia” Children's Hospital, Athens, Greece;
6. Department of Pediatric Haematology-Oncology,University Hospital of Heraklion, Heraklio, Greece;
7. Department of Immunology and Histocompatibility, School of Medicine, University of Thessaly, University Hospital of Larissa, Larissa, Greece;

Abstract

Background: Allergy has been studied as a risk factor for several malignancies, including childhood leukemia; yet, the tentative etiological nature of this association needs to be further explored. Published studies suffer inappropriate study design and accuracy of exposure variables. In response to the latter need, this study aims to use country specific biological markers, namely levels of the most prevalent allergen-specific immunoglobulin E (IgE) antibodies in Greece as an alternative exposure measurement to history of allergy and compare their concordance with allergic history.

Methods: Allergen-specific-IgEs against 24 most prevalent inhalant and food allergens were determined for 199 incident childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL), newly diagnosed cases across Greece and registered in the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies (NARECHEM) and 113 hospital controls. K statistic was used to check the concordance between serum IgE specific allergens and allergic history overall, as well as among cases and controls.

Results: Concordance between self-reported food allergy and food IgE levels in the same individual among both cases and controls was 87% and 83% for respiratory allergens. Among cases, concordance between self-reported food allergies and food IgEs was 92% and 80% for controls (p-value 0.003) and the respective κ statistics were 0.28 for cases and 0.10 for controls. Concordance between self-reported respiratory allergies and respiratory IgEs was 84% for cases and 81% for controls (p-value 0.57); κ statistics 0.09 for cases and 0.07 for controls.

Conclusions: Much of the discordance among cases and controls (self-report false positives) might probably be a reflection of non allergic food hypersensitivity, an allergy that was surpassed or extended allergen avoidance. Other discordance (self-report false negatives) seems to be the result of food sensitization, either hypoclinical or not acknowledged as a type of allergy by mothers of the children. Nevertheless, these measurements jointly analyzed are valuable in exploring the stated hypothesis, especially in well designed prospective studies.

Δημοσιευμένη περίληψη μεταφρασμένη στην Ελληνική

Το πρότυπο της δραστικότητας της ειδικής IgE στον ορό, στη χώρα μας και η συμφωνία με το αλλεργικό ιστορικό παιδιών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σε σύγκριση με εξομοιωμένους μάρτυρες

Μαρία-Στέλλα Λαρίου[1], Σταυρούλα Κ. Δικαλιώτη[1], Νίκος Δεσύπρης[1], Μαργαρίτα Μπάκα[2], Σοφία Πολυχρονοπούλου[3], Φανή Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου[4], Μαρία Μόσχοβη[5], Ιωάννα Φραγανδρέα[1], Μαρία Καλμαντή[6], Αναστάσιος Ε. Γερμενής[7], Ελένη Θ. Πετρίδου[1].

1) Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα
2) Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Νοσοκομείο Παίδων «Π. & Α. Κυριακού, Αθήνα, Ελλάδα
3) Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Νοσοκομείο «Η Αγία Σοφία» Παίδων, Αθήνα, Ελλάδα
4) 2^0 Τμήμα Παιδιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Ελλάδα
5) Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Ηράκλειο, Ελλάδα
6) Μονάδα Αιματολογίας-Ογκολογίας, $1^{ης}$ Παιδιατρικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Η Αγία Σοφία» Παίδων, Αθήνα, Ελλάδα
7) Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα, Ελλάδα.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η αλλεργία έχει μελετηθεί ως παράγοντας κινδύνου για διάφορες κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένης της παιδικής λευχαιμίας· όμως, η ενδεικτική αιτιολογική φύση αυτής της σχέσης χρειάζεται να διερευνηθεί περαιτέρω. Δημοσιευμένες μελέτες υπολείπονται στον σχεδιασμό και την ακρίβεια των υπό έκθεση μεταβλητών. Σαν απάντηση στην παραπάνω ανάγκη, η μελέτη αυτή έχει ως σκοπό να χρησιμοποιήσει ειδικούς στη χώρα βιολογικούς δείκτες, δηλαδή επίπεδα αντισωμάτων της ειδικής ανοσοσφαιρίνη Ε (IgE) στα επικρατέστερα αλλεργιογόνα της Ελλάδος, ως εναλλακτική μέτρηση της έκθεσης αλλεργίας και να συγκρίνει τη συμφωνία τους με το ιστορικό αλλεργίας.

Μέθοδοι: Ειδικές ανοσοσφαιρίνες-IgEs έναντι 24 πιο συνηθισμένων αναπνευστικών και τροφικών αλλεργιογόνων προσδιορίστηκαν για 199 παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), τα οποία ήταν νέες διαγνωσμένες περιπτώσεις σε όλη την Ελλάδα και είναι καταγεγραμμένα στο Αρχείο Καταγραφής Αιματολογικών Κακοηθειών της παιδικής ηλικίας (NARECHEM) και 113 νοσοκομειακούς μάρτυρες. Η στατιστική σταθερά κ χρησιμοποιήθηκε για να ελέγξει τη συμφωνία μεταξύ της ειδικής IgE του ορού σε αλλεργιογόνα και του ιστορικού κλινικής αλλεργίας συνολικά, τόσο ανάμεσα στους ασθενείς, όσο και στους μάρτυρες.

Αποτελέσματα: Η συμφωνία μεταξύ της αναφερόμενης τροφικής αλλεργίας των επιπέδων IgE για τα τροφικά αλλεργιογόνα ανάμεσα στους ασθενείς και στους μάρτυρες ήταν 87% και 83% για τα αναπνευστικά αλλεργιογόνα. Για τους ασθενείς, η συμφωνία μεταξύ των αναφερόμενων κλινικών τροφικών αλλεργιών και των IgE έναντι των τροφικών αλλεργιογόνων ήταν 92% και 80% για τους μάρτυρες (p-value 0,003) και η αντίστοιχη κ στατιστική σταθερά ήταν 0,28 για τους ασθενείς και 0,1 για τους μάρτυρες. Η συμφωνία μεταξύ των κλινικών αναπνευστικών αλλεργιών και των αναπνευστικών IgEs ήταν 84% για τους ασθενείς και 81% για τους μάρτυρες (p-value 0,57)· η κ στατιστική σταθερά ήταν 0,09 για τους ασθενείς και 0,07 για τους μάρτυρες.

Συμπεράσματα: Μεγάλο μέρος της ασυμφωνίας μεταξύ ασθενών και μαρτύρων (αναφερόμενα ψευδώς θετικά αποτελέσματα) θα μπορούσε πιθανότατα να μπορεί να είναι αντανάκλαση μίας μη αλλεργικής τροφικής υπερευαισθησίας, μία αλλεργία που ξεπερνιέται ή παρατείνεται ανεξάρτητα από την αποφυγή των αλλεργιογόνων. Άλλη ασυμφωνία (αναφερόμενα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα) φαίνεται να οφείλεται σε ευαισθητοποίηση σε τρόφιμα, η οποία είναι υποκλινική ή μπορεί να μην έχει αναγνωριστεί ως είδος αλλεργίας από τις μητέρες των παιδιών. Παρ' όλα αυτά, η από κοινού ανάλυση αυτών των μετρήσεων είναι πολύτιμη στην εξερεύνηση της αρχικής υπόθεσης, ειδικά σε καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες.

5.6 Επίκριση

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί αύξηση της επίπτωσης των αλλεργικών νοσημάτων, ενώ πιθανολογείται αυξητική τάση και στις λευχαιμίες της παιδικής ηλικίας. Για αρκετούς τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένης της παιδικής λευχαιμίας, έχει βρεθεί συσχέτιση με την ατοπία, αλλά τα αποτελέσματα παραμένουν γενικώς αμφιλεγόμενα και ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός αδιευκρίνιστος.

Οι πιο πολλές μελέτες έχουν προτείνει μια σχέση προστατευτική μεταξύ της αλλεργίας και καρκίνου αλλά είναι δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα λόγω της έλλειψης σταθερών αποτελεσμάτων που μπορεί να έχουν σχέση με το είδος, τη θέση του καρκίνου, καθώς και την αλλεργική πάθηση. Με εξαίρεση λίγες μελέτες, ισχυρή αντίστροφη σχέση έχει αναφερθεί για τον καρκίνο του παγκρέατος, τα γλοιώματα και τη λευχαιμία στην παιδική ηλικία, ενώ ο καρκίνος του πνεύμονα φαίνεται να συνδέεται θετικά με το άσθμα. Ακόμα, τα αντικρουόμενα ευρήματα από τις διάφορες έρευνες μπορεί να οφείλονται σε προβλήματα μεθοδολογίας, όπως μικρό αριθμό ασθενών, διαφορετικοί τρόποι διάγνωσης της αλλεργίας, διαφορετικές υποκατηγορίες αλλεργικών νοσημάτων και διαφορετικοί τρόποι συλλογής των πληροφοριών από τον υπό μελέτη πληθυσμό. Ακόμα, από αυτές λίγες ήταν οι μελέτες, που εκτιμούν την επίπτωση εμφάνισης του κάθε τύπου καρκίνου και λίγες ήταν σε θέση να λάβουν υπόψη πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες για το κάθε είδος καρκίνου χωριστά (π.χ. το κάπνισμα). Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι να υπάρχουν πολύ συχνά συστηματικά σφάλματα επιλογής και ανάκλησης.

Σχετικά με τη λευχαιμία, την τελευταία δεκαετία υπάρχουν 6 δημοσιεύσεις [602-607] και μία μεταανάλυση [608] στη διεθνή βιβλιογραφία, που μελετούν αποκλειστικά τη σχέση ατοπίας και λευχαιμίας στον παιδικό πληθυσμό. Οι μελέτες αυτές είναι όλες πληθυσμιακές, ασθενών-μαρτύρων. Τα δεδομένα που μελετήθηκαν προήλθαν από πληροφορίες, μετά από προσωπική συνέντευξη των γονέων ή με συμπλήρωση απευθείας από τους γονείς καλά διαμορφοποιημένου ερωτηματολογίου [603-605, 607] είτε από ανασκόπηση ιατρικών φακέλων [602,

606]. Έτσι και σε αυτές τις μελέτες υπάρχει αυξημένος ο κίνδυνος της εσφαλμένης ταξινόμησης ή των συστηματικών σφαλμάτων ανάκλησης.

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ αλλεργίας και του κινδύνου ανάπτυξης ΟΛΛ στα παιδιά, χρησιμοποιώντας, τόσο στοιχεία από το ιστορικό αλλεργίας καθώς και βιολογικούς δείκτες για τη διάγνωση της ατοπίας. Μετά από ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, φαίνεται ότι πρόκειται για την πρώτη μελέτη σε παγκόσμιο επίπεδο που διερευνά τη σχέση μεταξύ αλλεργίας και ΟΛΛ, χρησιμοποιώντας τόσο δεδομένα από το αναφερόμενο ατομικό ιστορικό αλλεργίας, καθώς και εργαστηριακή επιβεβαίωση της αλλεργικής κατάστασης.

Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει μια προστατευτική σχέση των αλλεργικών παθήσεων στην ανάπτυξη της παιδικής λευχαιμίας, υποστηρίζοντας την υπόθεση της ανοσο-επιτήρησης (Immune surveillance hypothesis), η οποία θεωρεί ότι το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει τα αντιγόνα των καρκινικών κυττάρων ως ξένα και απαντάει σε αυτά, προλαμβάνοντας έτσι την ανάπτυξη διαφόρων μορφών καρκίνων. Η παρουσία συνεπώς της αλλεργίας πιστεύεται ότι αυξάνει την επαγρύπνηση του ανοσοποιητικού συστήματος στο να αναγνωρίζει και να εξαλείφει τα καρκινικά κύτταρα. Ακόμα πολλοί ερευνητές στην προσπάθεια τους να αιτιολογήσουν αυτή τη σχέση έχουν αναπτύξει παράλληλα και άλλους πιθανούς αιτιολογικούς μηχανισμούς και υποθέσεις.

Στη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από το Ελληνικό Αρχείο Καταγραφής Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών (National Registry for Childhood Hematologic Malignancies, NARECHEM). Επίσης χρησιμοποιήθηκαν μάρτυρες εξομοιωμένοι κατά φύλο και ηλικία (± 6μήνες) που προήλθαν, ταυτόχρονα με τις αντίστοιχες περιπτώσεις ΟΛΛ, επίσης από παιδιατρικά νοσοκομεία, ανάμεσα σε εκείνα τα παιδιά που έχουν εισαχθεί για παιδικές ασθένειες.

Ακόμα, μετρήθηκε η ειδική IgE έναντι 24, πιο κοινών αναπνευστικών και τροφικών αλλεργιογόνων στην χώρα μας, ως δείκτης αλλεργικής προδιάθεσης. Οι μετρήσεις έγιναν χρησιμοποιώντας μια ενζυμική ανοσολογική δοκιμασία. Παράλληλα, αξιολογήσαμε και τα στοιχεία από το ατομικό ιστορικό αλλεργίας, τα

όποια συλλέξαμε μετά από συνέντευξη των κηδεμόνων των παιδιών με βάση ένα αναλυτικό προκωδικοποιημένο ερωτηματολόγιο.

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήσαμε κατανομές συχνοτήτων, τη δοκιμασία χ^2 και στη συνέχεια μοντέλα πολλαπλής μη λογαριθμιστικής εξάρτησης. Παράλληλα έγινε έλεγχος και για μια σειρά από πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Από την ανάλυση πρόεκυψε χαμηλή συμφωνία μεταξύ του αναφερόμενου κλινικού ιστορικού τροφικής αλλεργίας και των ειδικών IgEs των τροφικών αλλεργιογόνων, που φαίνεται να είναι σε αντιστοιχία και με άλλες μελέτες [564]. Πράγματι, ένα μεγάλο μέρος της ασυμφωνίας μεταξύ ασθενών και μαρτύρων (ψευδώς θετικά αναφερόμενα αποτελέσματα) μπορεί να αντανακλά πιθανόν μία μη αλλεργικής φύσεως υπερευαισθησία σε τρόφιμα, που δεν εξαρτάται από την αποφυγή των αλλεργιογόνων. Τα ψευδώς αρνητικά αναφερόμενα αποτελέσματα μπορεί να είναι το αποτέλεσμα ευαισθητοποίησης σε τρόφιμα, η οποία να είναι υποκλινική μορφή ή μπορεί να μην αναγνωρίζεται και από τις μητέρες ως ένα είδος αλλεργίας.

Ακόμα, όσον αφορά στη σχέση αλλεργίας και ΟΛΛ, προέκυψε ότι οι αλλεργικές παθήσεις αποτελούν προστατευτικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης της ΟΛΛ στην παιδική ηλικία. Τα αποτελέσματα ήταν ίδια για την τροφική αλλά κυρίως για την αναπνευστική αλλεργία (άσθμα ή και αλλεργική ρινίτιδα), με βάση τις πληροφορίες από το ιστορικό. Προς την ίδια κατεύθυνση ήταν τα ευρήματα για τα αερο-αλλεργιογόνα αλλά και τα τροφικά αλλεργιογόνα, για τα οποία η συσχέτιση ήταν εντονότερη και στατιστικά σημαντική. Τα συμπεράσματά μας σχετικά με τη σχέση του αναφερόμενου κλινικού ιστορικού αλλεργίας και την ΟΛΛ, είναι σύμφωνα με τα ευρήματα και άλλων μελετών ασθενών-μαρτύρων [356, 430, 434, 602-605, 607].

Πλεονεκτήματα της μελέτης μας αποτέλεσαν η κάλυψη σε πανελλαδική κλίμακα, το μικρό ποσοστό αρνήσεων συμμετοχής στους ασθενείς και στους μάρτυρες, οι απόλυτα συγκρίσιμες συνθήκες λήψης ερωτηματολογίου μεταξύ των ασθενών και μαρτύρων, καθώς και η ταυτόχρονη εξέταση των ορολογικών δεικτών της αλλεργικής προδιάθεσης έναντι των πιο συνηθισμένων αλλεργιογόνων στην

Ελλάδα. Επιπλέον, τα στοιχεία από την προσωπική συνέντευξη των αναφερόμενων σχετικά ήπιων καταστάσεων, όπως η αλλεργική ρινίτιδα, το άσθμα και το έκζεμα μπορεί να είναι πιο ακριβή, σε σχέση με αυτά που καταγράφονται από τον πολυάσχολο γιατρό ως μέρος της ρουτίνας της λήψης του ιατρικού ιστορικού [64].

Μειονεκτήματα θα μπορούσαν να θεωρηθούν το μικρό μέγεθος της μελέτης, όπως προκύπτει από την χαμηλή επίπτωση της ΟΛΛ στα παιδιά. Παρά την εθνική κάλυψη του NARECHEM για περισσότερο από 15 χρόνια, το μέγεθος του δείγματος είναι κατ' ανάγκη περιορισμένο, εξαιτίας της σπανιότητας της νόσου, πράγμα που οδηγεί σε περιορισμένη στατιστική ισχύ, που είναι ένας εγγενής περιορισμός ο οποίος θα μπορούσε να ξεπεραστεί μόνο με μεγάλες μελέτες, όπως η διεθνής μελέτη Childhood Leukemia International Consortium (CLIC) [657]. Ακόμα τα δείγματα του αίματος ήταν διαθέσιμα για ένα υποσύνολο των συμμετεχόντων στη μελέτη, γεγονός που είναι απίθανο να έχει δημιουργήσει κάποια προκατάληψη, καθώς αυτό οφειλόταν στην εξάντληση του αντίστοιχου επιμέρους βιολογικού υλικού. Μειονέκτημα μπορεί να αποτελέσει και το γεγονός ότι αποτελεί μελέτη ασθενών και νοσοκομειακών μαρτύρων. Παρότι οι μάρτυρες γενικού πληθυσμού είναι περισσότερο αποδεκτοί, τα ποσοστά αρνήσεων συμμετοχής μπορεί στις αντίστοιχες μελέτες να είναι τόσο υψηλά, ώστε να επηρεάσουν την επιθυμητή συγκρισιμότητα μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Τέλος, η περιοχή που καλύπτουν τα συμμετέχοντα παιδιατρικά νοσοκομεία, από όπου πάρθηκε το σύνολο των μαρτύρων, ανέρχεται πάνω από το ήμισυ του παιδικού πληθυσμού της χώρας, αντισταθμίζοντας έτσι τα ζητήματα που προκύπτουν με τους νοσοκομειακούς μάρτυρες.

Σε σύγκριση με μελέτες σε ενήλικες, η εσφαλμένη ταξινόμηση ή το σφάλμα ανάκλησης μπορεί να παρουσιάζεται λιγότερο στην παρούσα μελέτη, καθώς η περίοδος ανάκλησης αναφέρεται σε μια βραχύτερη (15 έτη) χρονική περίοδο σε σύγκριση με αυτή των ενηλίκων. Συστηματικό σφάλμα πληροφόρησης δεν μπορεί να αποκλειστεί· ακόμη και αν ένα τέτοιο σφάλμα προέκυπτε σε κάποιο βαθμό, αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα την υποτίμηση της δύναμης της συσχέτισης μεταξύ της παιδικής αλλεργίας και του κίνδυνου ΟΛΛ [641].

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της μελέτης μας υποστηρίζουν ότι πέρα από την ήδη επικρατούσα αρνητική συσχέτιση της παιδικής ΟΛΛ με το ιστορικό αλλεργίας, η ίδια συσχέτιση παρατηρείται και όταν οι ορολογικοί δείκτες της αλλεργικής προδιάθεσης χρησιμοποιούνται ως εναλλακτική μέθοδος διάγνωσης της αλλεργίας. Τόσο η αλλεργία όσο και η ΟΛΛ, δεδομένης της παράλληλης αύξησης της συχνότητάς τους, φαίνεται ότι μάλλον δεν συσχετίζονται άμεσα αλλά πιθανότατα μοιράζονται κάποιους κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες. Οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν προς διερεύνηση. Γι αυτό χρειάζονται μεγαλύτερες ισχύος μελέτες με συναφή επιδημιολογικό σχεδιασμό, σε διαφορετικούς πληθυσμούς, με πιο ακριβείς δείκτες αλλεργικής προδιάθεσης.

Ελπίζουμε ότι τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής θα συμβάλλουν στην ενίσχυση των θεωριών, που συνδέουν την αλλεργία με την ανάπτυξη κακοηθειών, ως προστατευτικός παράγοντας, καθώς επίσης και στον καλύτερο προσδιορισμό ειδικών αιτιολογικών μοντέλων ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας και στην περαιτέρω κατανόηση μηχανισμών λευχαιμογένεσης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Η Λευχαιμία αντιπροσωπεύει το ένα τρίτο του συνόλου των κακοηθειών μεταξύ των παιδιών (0-14 ετών), με την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), να αποτελεί το κυρίαρχο ιστολογικό τύπο, αντιπροσωπεύοντας περισσότερο από το 80% του συνόλου των λευχαιμιών. Ο επιπολασμός των αλλεργικών νοσημάτων στην παιδική ηλικία φαίνεται να έχει αυξηθεί παγκοσμίως στα τέλη του 20ου αιώνα, ενώ πιθανολογείται αυξητική τάση και στην επίπτωση της παιδικής ΟΛΛ. Αρκετές μελέτες δείχνουν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των αλλεργικών παθήσεων και της ΟΛΛ· όμως, καμία μελέτη μέχρι σήμερα, δεν έχει διερευνήσει αυτή την σχέση, χρησιμοποιώντας τόσο τα αναφερόμενα στοιχεία από το ατομικό ιστορικό αλλεργίας, όσο και βιολογικούς δείκτες της ατοπικής ευαισθητοποίησης.

Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ αλλεργίας και του κινδύνου ανάπτυξης ΟΛΛ στα παιδιά, χρησιμοποιώντας τόσο τα αναφερόμενα στοιχεία από το ατομικό ιστορικό αλλεργίας, καθώς και εργαστηριακή επιβεβαίωση για τη διάγνωση της ατοπίας. Τα στοιχεία τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους εξομοιωμένους, κατά φύλο και ηλικία, μάρτυρες προήλθαν από το Αρχείο Καταγραφής των Παιδικών και Αιματολογικών Κακοηθειών (NARECHEM, http://narechem.gr) και περιελάμβαναν δείγματα αίματος και πληροφορίες από το αλλεργικό ιστορικό των παιδιών. Σε χρονικό διάστημα 4,5 ετών (1/1/1999 έως 30/6/2003) καταγράφηκαν 338 παιδιά με παιδική ΟΛΛ (0-14 ετών). Στοιχεία για τις μεταβλητές που μελετήθηκαν ήταν διαθέσιμα για 252 παιδιά με ΟΛΛ και 292 μάρτυρες.

Η ειδική IgE έναντι των αλλεργιογόνων ως δείκτης αλλεργικής προδιάθεσης προσδιορίστηκε για 24, κοινά στην Ελλάδα, αναπνευστικά και τροφικά αλλεργιογόνα, χρησιμοποιώντας μια ενζυμική ανοσολογική δοκιμασία. Οροθετικότητα, σε ένα ή περισσότερα αλλεργιογόνα από αυτά που εξετάσθηκαν, θεωρήθηκε διαγνωστική για αλλεργία. Πολλαπλή μη δεσμευμένη λογαριθμιστική εξάρτηση χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να εκτιμηθούν οι Σχετικοί Κίνδυνοι και τα 95% τα Όρια Αξιοπιστίας. Το αναφερόμενο ιστορικό αλλεργίας συνολικά (ΣΚ: 0,49,

95% ΟΑ: 0,34-0,72) καθώς και κάθε μία από κύριες υποκατηγορίες του (αναπνευστική, τροφική, οποιαδήποτε άλλη κλινική αλλεργία), είχαν έντονα αντίστροφη σχέση με την ΟΛΛ· ομοίως, προς την ίδια κατεύθυνση ήταν και η αντίστροφη συσχέτιση της ειδικής IgE στον ορό (ΣΚ: 0,43, 95% ΟΑ: 0,22-0,84), στην οποία συνέβαλε κυρίως η IgE έναντι των τροφικών αλλεργιογόνων (ΣΚ: 0,39, 95% ΟΑ: 0,18 - 0,83). Τα ίδια αποτελέσματα προέκυψαν, όταν είτε το κλινικό ιστορικό αλλεργίας είτε η IgE συνολικά ή οι υποκατηγορίες της (τροφική ή αναπνευστική) εισήχθησαν από κοινού στο μοντέλο.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της μελέτης μας υποστηρίζουν ότι πέρα από την ήδη επικρατούσα αρνητική συσχέτιση της παιδικής ΟΛΛ με το ιστορικό αλλεργίας, η ίδια συσχέτιση παρατηρείται και όταν οι ορολογικοί δείκτες της αλλεργικής προδιάθεσης χρησιμοποιούνται ως εναλλακτική μέθοδος διάγνωσης της αλλεργίας. Δεδομένης της παράλληλης αύξησης στη συχνότητά τους, οι δύο οντότητες φαίνεται να μοιράζονται κάποιους κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες, παρά να συσχετίζονται άμεσα μεταξύ τους. Οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν προς διερεύνηση, σε διαφορετικούς πληθυσμούς με πιο ακριβείς δείκτες αλλεργικής προδιάθεσης και μελέτες με συναφή επιδημιολογικό σχεδιασμό. Διεθνείς συνεργατικές μελέτες μπορεί επίσης να παρέχουν το πλαίσιο, στο οποίο διεπιστημονικές ομάδες ερευνητών να μπορούν να ανταλλάξουν απόψεις σχετικά με τους παθογενετικούς μηχανισμούς, που συνδέουν την περιβαλλοντική έκθεση με τον κίνδυνο λευχαιμογένεσης στην παιδική ηλικία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ-SUMMARY

INVESTIGATION OF THE RELATION OF ALLERGY AND CHILDHOOD LEYKEMIA

BY MARIA STELLA X. LARIOU

Leukemia represents one third of all malignancies among children (0-14 year old), with acute lymphoblastic leukemia (ALL), the predominant histological type, accounting for >80% of all leukemias. The prevalence of childhood allergy showed a worldwide has increased during the end of the 20th century, while is probable an increasing trend in the incidence of childhood ALL. Several reports point to inverse associations between allergies and ALL; yet, no study has explored this link using both self-reported-data on allergic history and biomarkers of atopic sensitization.

This study aimed to explore the association of allergy with ALL in children using both self-reported-data on allergic history as well as laboratory confirmation of atopic status. Data for cases and age/gender matched controls including blood samples were derived from the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies (NARECHEM, http://narechem.gr) along with clinical information on allergy history. Over a 4.5 year period (1/1/1999 to 30/6/2003) there were 338 incident cases of childhood ALL (0-14 years).

Information for the variables of interest was available for 252 ALL and 294 controls. Allergen-specific-IgEs, as markers of allergic predisposition, against 24 most prevalent in Greece, respiratory and food allergens, were determined, using an enzyme immunoassay procedure. Positivity to one or more of the allergens tested was defined as evidence of allergy. Unconditional multiple logistic regression models were used to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence-intervals (CIs).

Self-reported-allergic history overall (OR: 0.49, 95% CI: 0.34-0.72) and practically each one of its main components (respiratory, food, any other clinical allergy), were strongly and inversely associated with ALL; of the same direction and magnitude was the association with serum IgE (OR: 0.43, 95%CI: 0.22- 0.84) mainly contributed by food IgE (OR: 0.39, 95% CI: 0.18-0.83). The same results were derived when either clinical or IgE overall or by subtype (food or respiratory) were jointly introduced in the model.

In conclusion, the findings of our study provide support that over and beyond the already established inverse association of allergic history with childhood ALL, a same magnitude association is evident when serologic markers of allergic predisposition are used as an alternative measure of allergy. Given the parallel increase in occurrence, however, the two entities may share etiologic factor(s) rather than a direct link. The underline pathophysiological mechanisms remain to be explored in different population settings with more precise markers of allergic predisposition and studies of pertinent epidemiological design. International scientific consortia can also provide the fora, in which multidisciplinary teams of researchers can exchange views on what might be underlying pathogenetic mechanisms for linking a common environmental exposure with leukemogenesis in childhood.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Roitt I, Brostoff J, Male D: Immunology, Third edition edn: Mosby; 1993.
2. Shearer WT, Fischer TA: The Immune system. In: *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* Edited by Adkinson N, Yunginger J, Busse W, Bochner B, Holgate ST, Simons F: Mosby; 2003.
3. William P: Fundamental Immunology, Fourth edition edn: Lippincott-Raven; 1999.
4. Παυλάτου Μ: Ανοσολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας; 1997.
5. Ritter MA, Rozing J, Schuurman HJ: The true function of the thymus? *Immunol Today* 1988, 9(7-8):189-193.
6. von Boehmer H, Teh HS, Kisielow P: The thymus selects the useful, neglects the useless and destroys the harmful. *Immunol Today* 1989, 10(2):57-61.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pober GS: Cellular and Molecular Immunology, 2 edn: WB Saunders, Philadelphia 1994.
8. Gell PGH, Coombs RRA, Laehman PJ: Clinical aspects of immunology, 3rd edn: Blackwell Oxford; 1977.
9. Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Thestrup-Pedersen K: Essential Allergy, vol. 1-433. Oxford: Blackwell 1996.
10. Rosse WF: The spleen as a filter. *N Engl J Med* 1987, 317(11):704-706.
11. Claman HN: The biology of the immune response. *Jama* 1987, 258(20):2834-2840.
12. Lewis DE, Harriman GR: Cells and tissues of the immune system. In: *Clinical Immunology: Principles and Practice.* Edited by Rich R, Fleischer T, Schwartz B: Mosby,St Louis; 1996: 15-38.
13. Gelfand EW, Finkel TH: The T-lymphocyte system. . In: *Immunology disorders in infants and children.* Edited by Stiehm E: WB Saunders, Philadelphia; 1996: 14-34.
14. Cooper MD: Current concepts. B lymphocytes. Normal development and function. *N Engl J Med* 1987, 317(23):1452-1456.

15. Hercend T, Schmidt RE: Characteristics and uses of natural killer cells. *Immunol Today* 1988, 9(10):291-293.
16. Snapper CM, Mond JJ: Towards a comprehensive view of immunoglobulin class switching. *Immunol Today* 1993, 14(1):15-17.
17. Auger MJ: Mononuclear phagocytes. *Bmj* 1989, 298(6673):546-548.
18. Johnston RB, Jr.: Current concepts: immunology. Monocytes and macrophages. *N Engl J Med* 1988, 318(12):747-752.
19. Natvig JB, Kunkel HG: Human immunoglobulins: classes, subclasses, genetic variants, and idiotypes. *Adv Immunol* 1973, 16:1-59.
20. Parslow TG: Immunoglobulin genes, B cells and the humoral immune response. . In: *Basic and Clinical Immunology.* Edited by Stites D, Terr A, Parslow T, 8 edn: Appleton and Lange,Norwalk; 1994: 83-93.
21. Kay AB: Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* 2001, 344(1):30-37.
22. Balkwill FR, Burke F: The cytokine network. *Immunol Today* 1989, 10(9):299-304.
23. Pearlman DS: Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104(4 Pt 1):S132-137.
24. Barnes NC, Smith LJ: Biochemistry and physiology of the leukotrienes. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999, 17(1-2):27-42.
25. Wardlaw AJ: Molecular basis for selective eosinophil trafficking in asthma: A multistep paradigm. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104(5):917-926.
26. Salmun LM: Antihistamines in late-phase clinical development for allergic disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2002, 11(2):259-273.
27. Borish L, Rosenwasser L: TH1/TH2 lymphocytes: doubt some more. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99(2):161-164.
28. Romagnani S: The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today* 1997, 18(6):263-266.
29. Romagnani S: Type 1 T helper and type 2 T helper cells: functions, regulation and role in protection and disease. *Int J Clin Lab Res* 1991, 21(2):152-158.
30. Romagnani S: Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol* 1994, 12:227-257.

31. Romagnani S: Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int Arch Allergy Immunol* 1992, 98(4):279-285.

32. Clark JM, Abraham WM, Fishman CE, Forteza R, Ahmed A, Cortes A, Warne RL, Moore WR, Tanaka RD: Tryptase inhibitors block allergen-induced airway and inflammatory responses in allergic sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152(6 Pt 1):2076-2083.

33. Galli SJ: Complexity and redundancy in the pathogenesis of asthma: reassessing the roles of mast cells and T cells. *J Exp Med* 1997, 186(3):343-347.

34. Walker C, Kaegi MK, Braun P, Blaser K: Activated T cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88(6):935-942.

35. Galli SJ, Costa JJ: Mast-cell-leukocyte cytokine cascades in allergic inflammation. *Allergy* 1995, 50(11):851-862.

36. Schroeder JT, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM: The role of the basophil in allergic inflammation. *Allergy* 1995, 50(6):463-472.

37. Silberstein DS: Eosinophil function in health and disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995, 19(1):47-77.

38. Rothenberg ME: Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998, 338(22):1592-1600.

39. Shearer WT, Fischer TA: Mast Cell-Derived Mediators. In: *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* Edited by Adkinson N, Yunginger J, Busse W, Bochner B, Holgate ST, Simons F: Mosby; 2003.

40. Baraniuk JN: Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99(2):S763-772.

41. Burke F, Naylor MS, Davies B, Balkwill F: The cytokine wall chart. *Immunol Today* 1993, 14(4):165-170.

42. Schroeder JT, Schleimer RP, Lichtenstein LM, Kreutner W: Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine. *Clin Exp Allergy* 2001, 31(9):1369-1377.

43. Izuhara K, Shirakawa T: Signal transduction via the interleukin-4 receptor and its correlation with atopy. *Int J Mol Med* 1999, 3(1):3-10.

44. Brown MA, Hural J: Functions of IL-4 and control of its expression. *Crit Rev Immunol* 1997, 17(1):1-32.

45. Shi HZ, Xiao CQ, Zhong D, Qin SM, Liu Y, Liang GR, Xu H, Chen YQ, Long XM, Xie ZF: Effect of inhaled interleukin-5 on airway hyperreactivity and eosinophilia in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157(1):204-209.

46. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, Mathur AK, Cowley HC, Chung KF, Djukanovic R *et al*: Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000, 356(9248):2144-2148.

47. Bochner BS, Klunk DA, Sterbinsky SA, Coffman RL, Schleimer RP: IL-13 selectively induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *J Immunol* 1995, 154(2):799-803.

48. Takanashi S, Hasegawa Y, Kanehira Y, Yamamoto K, Fujimoto K, Satoh K, Okamura K: Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur Respir J* 1999, 14(2):309-314.

49. Till S, Durham S, Dickason R, Huston D, Bungre J, Walker S, Robinson D, Kay AB, Corrigan C: IL-13 production by allergen-stimulated T cells is increased in allergic disease and associated with IL-5 but not IFN-gamma expression. *Immunology* 1997, 91(1):53-57.

50. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, Donaldson DD: Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998, 282(5397):2258-2261.

51. Grunig G, Warnock M, Wakil AE, Venkayya R, Brombacher F, Rennick DM, Sheppard D, Mohrs M, Donaldson DD, Locksley RM *et al*: Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* 1998, 282(5397):2261-2263.

52. Callard RE, Matthews DJ, Hibbert L: IL-4 and IL-13 receptors: are they one and the same? *Immunol Today* 1996, 17(3):108-110.

53. Zurawski G, de Vries JE: Interleukin 13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunol Today* 1994, 15(1):19-26.

54. Tang ML, Coleman J, Kemp AS: Interleukin-4 and interferon-gamma production in atopic and non-atopic children with asthma. *Clin Exp Allergy* 1995, 25(6):515-521.

55. Tang M, Kemp A, Varigos G: IL-4 and interferon-gamma production in children with atopic disease. *Clin Exp Immunol* 1993, 92(1):120-124.

56. Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, Torigoe K, Okura T, Nukada Y, Hattori K *et al*: Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995, 378(6552):88-91.

57. Xu D, Trajkovic V, Hunter D, Leung BP, Schulz K, Gracie JA, McInnes IB, Liew FY: IL-18 induces the differentiation of Th1 or Th2 cells depending upon cytokine milieu and genetic background. *Eur J Immunol* 2000, 30(11):3147-3156.

58. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H: Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001, 12(1):53-72.

59. Hoshino T, Yagita H, Ortaldo JR, Wiltrout RH, Young HA: In vivo administration of IL-18 can induce IgE production through Th2 cytokine induction and up-regulation of CD40 ligand (CD154) expression on CD4+ T cells. *Eur J Immunol* 2000, 30(7):1998-2006.

60. Yoshimoto T, Mizutani H, Tsutsui H, Noben-Trauth N, Yamanaka K, Tanaka M, Izumi S, Okamura H, Paul WE, Nakanishi K: IL-18 induction of IgE: dependence on CD4+ T cells, IL-4 and STAT6. *Nat Immunol* 2000, 1(2):132-137.

61. Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, Hoshino K, Okamura H, Akira S, Paul WE, Nakanishi K: IL-18, although antiallergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, 96(24):13962-13966.

62. Hoshino T, Wiltrout RH, Young HA: IL-18 is a potent coinducer of IL-13 in NK and T cells: a new potential role for IL-18 in modulating the immune response. *J Immunol* 1999, 162(9):5070-5077.

63. Cameron LA, Taha RA, Tsicopoulos A, Kurimoto M, Olivenstein R, Wallaert B, Minshall EM, Hamid QA: Airway epithelium expresses interleukin-18. *Eur Respir J* 1999, 14(3):553-559.

64. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, Takahashi R, Kon S, Okamura H, Kurimoto M, Hiraga Y, Tatsuno T, Abe S *et al*: IL-12 and IL-18 are increased and stimulate IFN-gamma production in sarcoid lungs. *J Immunol* 2001, 166(1):642-649.

65. El-Mezzein RE, Matsumoto T, Nomiyama H, Miike T: Increased secretion of IL-18 in vitro by peripheral blood mononuclear cells of patients with bronchial asthma and atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2001, 126(2):193-198.

66. Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, Teramoto S, Shiratori M, Hashimoto M, Ohmichi M, Abe S: IL-18 might reflect disease activity in mild and moderate asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107(2):331-336.

67. Ho LP, Davis M, Denison A, Wood FT, Greening AP: Reduced interleukin-18 levels in BAL specimens from patients with asthma compared to patients with sarcoidosis and healthy control subjects. *Chest* 2002, 121(5):1421-1426.

68. Kumano K, Nakao A, Nakajima H, Hayashi F, Kurimoto M, Okamura H, Saito Y, Iwamoto I: Interleukin-18 enhances antigen-induced eosinophil recruitment into the mouse airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160(3):873-878.

69. Wild JS, Sigounas A, Sur N, Siddiqui MS, Alam R, Kurimoto M, Sur S: IFN-gamma-inducing factor (IL-18) increases allergic sensitization, serum IgE, Th2 cytokines, and airway eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. *J Immunol* 2000, 164(5):2701-2710.

70. McKay A, Komai-Koma M, MacLeod KJ, Campbell CC, Kitson SM, Chaudhuri R, Thomson L, McSharry C, Liew FY, Thomson NC: Interleukin-18 levels in induced sputum are reduced in asthmatic and normal smokers. *Clin Exp Allergy* 2004, 34(6):904-910.

71. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P *et al*: A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001, 56(9):813-824.

72. Papageorgiou PS: Particularities of pollen allergies in Greece. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999, 18:168-171.

73. Burge HA, Rogers CA: Outdoor allergens. *Environ Health Perspect* 2000, 108 Suppl 4:653-659.

74. Quiralte J, Palacios L, Rodriguez R, Cardaba B, Arias de Saavedra JM, Villalba M, Florido JF, Lahoz C: Modelling diseases: the allergens of Olea europaea pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007, 17 Suppl 1:24-30.

75. Ahluwalia SK, Matsui EC: The indoor environment and its effects on childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011, 11(2):137-143.

76. Milian E, Diaz AM: Allergy to house dust mites and asthma. *P R Health Sci J* 2004, 23(1):47-57.

77. Kelly LA, Erwin EA, Platts-Mills TA: The indoor air and asthma: the role of cat allergens. *Curr Opin Pulm Med* 2012, 18(1):29-34.

78. Katotomichelakis M, Anastassakis K, Gouveris H, Tripsianis G, Paraskakis E, Maroudias N, Danielides V: Clinical significance of Alternaria alternata sensitization in patients with allergic rhinitis. *Am J Otolaryngol* 2012, 33(2):232-238.

79. Thomas WR, Hales BJ, Smith WA: House dust mite allergens in asthma and allergy. *Trends Mol Med* 2010, 16(7):321-328.

80. Anastassakis KK, Chatzimichail A, Androulakis I, Charisoulis S, Riga M, Eleftheriadou A, Danielides V: Skin prick test reactivity to common aeroallergens and ARIA classification of allergic rhinitis in patients of Central Greece. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010, 267(1):77-85.

81. Kattan JD, Cocco RR, Jarvinen KM: Milk and soy allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011, 58(2):407-426, x.

82. Tey D, Heine RG: Egg allergy in childhood: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009, 9(3):244-250.

83. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA: The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120(6):1413-1417.

84. Otsu K, Dreskin SC: Peanut allergy: an evolving clinical challenge. *Discov Med* 2011, 12(65):319-328.

85. Finkelman FD: Peanut allergy and anaphylaxis. *Curr Opin Immunol* 2010, 22(6):783-788.

86. Pascual CY, Reche M, Fiandor A, Valbuena T, Cuevas T, Esteban MM: Fish allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008, 19(7):573-579.

87. Halmepuro L, Salvaggio JE, Lehrer SB: Crawfish and lobster allergens: identification and structural similarities with other crustacea. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987, 84(2):165-172.

88. Gonzalez-de-olano D, Pastor-Vargas C, Gandolfo-Cano M, Gonzalez-Mancebo E, Melendez-Baltanas A, Morales-Barrios MP, Perez-Gordo M, Vivanco F, Bartolome B: Allergy to crayfish. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011, 21(4):318-319.

89. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A: Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012, 7(7):e39803.

90. Liao MF, Liao MN, Lin SN, Chen JY, Huang JL: Prevalence of allergic diseases of schoolchildren in central taiwan. From ISAAC surveys 5 years apart. *J Asthma* 2009, 46(6):541-545.

91. Chereches-Panta P, C S, Dumitrescu D, Marshall M, Mirestean I, Muresan M, Iacob D, Farcau M, Ichim GE, Nanulescu MV: Epidemiological survey 6 years apart: increased prevalence of asthma and other allergic diseases in schoolchildren aged 13-14 years in cluj-napoca, romania (based on isaac questionnaire). *Maedica (Buchar)* 2011, 6(1):10-16.

92. Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK: Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2001, 84(1):20-23.

93. Howarth PH: Is allergy increasing?--early life influences. *Clin Exp Allergy* 1998, 28 Suppl 6:2-7.

94. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C: Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007, 62(9):758-766.

95. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S: Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009, 64(6):476-483.

96. Al Ghobain MO, Al-Hajjaj MS, Al Moamary MS: Asthma prevalence among 16- to 18-year-old adolescents in Saudi Arabia using the ISAAC questionnaire. *BMC Public Health* 2012, 12(239):239.

97. Anthracopoulos MB, Liolios E, Panagiotakos DB, Triantou K, Priftis KN: Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: four questionnaire surveys during 1978-2003. *Arch Dis Child* 2007, 92(3):209-212.

98. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI, Beasley R, Bjorksten B, Burr M *et al*: Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997, 8(4):161-176.

99. Wuthrich B: Epidemiology of the allergic diseases: are they really on the increase? *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989, 90 Suppl 1:3-10.

100. Anandan C, Gupta R, Simpson CR, Fischbacher C, Sheikh A: Epidemiology and disease burden from allergic disease in Scotland: analyses of national databases. *J R Soc Med* 2009, 102(10):431-442.

101. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E: Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989, 64(10):1452-1456.

102. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of

Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998, 351(9111):1225-1232.

103. Royal College of Physicians. Containing the allergy epidemic: summary and recommendations of a new report from the Royal College of Physicians. *Clin Exp Allergy* 2004, 34(4):515-517.

104. Nakagomi T, Itaya H, Tominaga T, Yamaki M, Hisamatsu S, Nakagomi O: Is atopy increasing? *Lancet* 1994, 343(8889):121-122.

105. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H: Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006, 368(9537):733-743.

106. Chong Neto HJ, Rosario NA, Sole D: Asthma and Rhinitis in South America: How Different They are From Other Parts of the World. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012, 4(2):62-67.

107. Wood RA: Pediatric asthma. *Jama* 2002, 288(6):745-747.

108. Bisgaard H, Szefler S: Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007, 42(8):723-728.

109. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Moorman JE, Gwynn C, Redd SC: Surveillance for asthma--United States, 1980-1999. *MMWR Surveill Summ* 2002, 51(1):1-13.

110. Busse W, Banks-Schlegel SP, Larsen GL: Childhood- versus adult-onset asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151(5):1635-1639.

111. Stein R, Canny GJ, Bohn DJ, Reisman JJ, Levison H: Severe acute asthma in a pediatric intensive care unit: six years' experience. *Pediatrics* 1989, 83(6):1023-1028.

112. Evans R, 3rd, Mullally DI, Wilson RW, Gergen PJ, Rosenberg HM, Grauman JS, Chevarley FM, Feinleib M: National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. Prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades: 1965-1984. *Chest* 1987, 91(6 Suppl):65S-74S.

113. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X: Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. *Natl Health Stat Report* 2011(32):1-14.

114. Osman M, Tagiyeva N, Wassall HJ, Ninan TK, Devenny AM, McNeill G, Helms PJ, Russell G: Changing trends in sex specific prevalence rates for childhood asthma, eczema, and hay fever. *Pediatr Pulmonol* 2007, 42(1):60-65.

115. Zollner IK, Weiland SK, Piechotowski I, Gabrio T, von Mutius E, Link B, Pfaff G, Kouros B, Wuthe J: No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992-2001. *Thorax* 2005, 60(7):545-548.

116. Wennergren G, Ekerljung L, Alm B, Eriksson J, Lotvall J, Lundback B: Asthma in late adolescence--farm childhood is protective and the prevalence increase has levelled off. *Pediatr Allergy Immunol* 2010, 21(5):806-813.

117. Zilmer M, Steen NP, Zachariassen G, Duus T, Kristiansen B, Halken S: Prevalence of asthma and bronchial hyperreactivity in Danish schoolchildren: no change over 10 years. *Acta Paediatr* 2011, 100(3):385-389.

118. Eder W, Ege MJ, von Mutius E: The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006, 355(21):2226-2235.

119. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR: Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *Cmaj* 2009, 181(9):E181-190.

120. Punekar YS, Sheikh A: Establishing the incidence and prevalence of clinician-diagnosed allergic conditions in children and adolescents using routinely collected data from general practices. *Clin Exp Allergy* 2009, 39(8):1209-1216.

121. Anthracopoulos M, Karatza A, Liolios E, Triga M, Triantou K, Priftis K: Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: three surveys over 20 years. *Thorax* 2001, 56(7):569-571.

122. Anthracopoulos MB, Pandiora A, Fouzas S, Panagiotopoulou E, Liolios E, Priftis KN: Sex-specific trends in prevalence of childhood asthma over 30 years in Patras, Greece. *Acta Paediatr* 2011, 2011(7):1651-2227.

123. Priftis K, Panagiotopoulou-Gartagani P, Tapratzi-Potamianou P, Zachariadi-Xypolita A, Sagriotis A, Saxoni-Papageorgiou P: Hospitalizations for childhood asthma in Athens, Greece, from 1978 to 2000. *Pediatr Allergy Immunol* 2005, 16(1):82-85.

124. Priftis KN, Paliatsos AG, Panagiotopoulou-Gartagani P, Kotsonis K, Tapratzi-Potamianou P: Decrease in childhood asthma admissions in Athens, Greece from 2001 to 2005. *Acta Paediatr* 2007, 96(6):924-925.

125. Priftis K, Anagnostakis J, Harokopos E, Orfanou I, Petraki M, Saxoni-Papageorgiou P: Time trends and seasonal variation in hospital admissions for childhood asthma in the Athens region of Greece: 1978-88. *Thorax* 1993, 48(11):1168-1169.

126. Kolokotroni O, Middleton N, Nicolaou N, Pipis S, Priftis KN, Milton DK, Yiallouros PK: Temporal changes in the prevalence of childhood asthma and allergies in urban and rural areas of Cyprus: results from two cross sectional studies. *BMC Public Health* 2011, 11(858):858.

127. Wu WF, Wan KS, Wang SJ, Yang W, Liu WL: Prevalence, severity, and time trends of allergic conditions in 6-to-7-year-old schoolchildren in Taipei. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011, 21(7):556-562.

128. Singh K, Axelrod S, Bielory L: The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126(4):778-783 e776.

129. Lima RG, Pastorino AC, Casagrande RR, Sole D, Leone C, Jacob CM: Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in 6 - 7 years old students from the western districts of Sao Paulo City, using the standardized questionnaire of the "International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC)-phase IIIB. *Clinics (Sao Paulo)* 2007, 62(3):225-234.

130. Dottorini ML, Bruni B, Peccini F, Bottini P, Pini L, Donato F, Casucci G, Tantucci C: Skin prick-test reactivity to aeroallergens and allergic symptoms in an urban population of central Italy: a longitudinal study. *Clin Exp Allergy* 2007, 37(2):188-196.

131. Westman M, Stjarne P, Asarnoj A, Kull I, van Hage M, Wickman M, Toskala E: Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129(2):403-408.

132. Kulig M, Klettke U, Wahn V, Forster J, Bauer CP, Wahn U: Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106(5):832-839.

133. Bhattacharyya N: Incremental healthcare utilization and expenditures for allergic rhinitis in the United States. *Laryngoscope* 2011, 121(9):1830-1833.

134. Schatz M, Zeiger RS, Chen W, Yang SJ, Corrao MA, Quinn VP: The burden of rhinitis in a managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 101(3):240-247.

135. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, Asher I, Beasley R, Bjorksten B, Burr M *et al*: Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103(1 Pt 1):125-138.

136. DaVeiga SP: Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc* 2012, 33(3):227-234.

137. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL: Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol* 2011, 131(1):67-73.

138. Trepka MJ, Heinrich J, Wichmann HE: The epidemiology of atopic diseases in Germany: an east-west comparison. *Rev Environ Health* 1996, 11(3):119-131.

139. Anthracopoulos MB, Antonogeorgos G, Liolios E, Triga M, Panagiotopoulou E, Priftis KN: Increase in chronic or recurrent rhinitis, rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren in Greece: three surveys during 1991-2003. *Pediatr Allergy Immunol* 2009, 20(2):180-186.

140. Branum AM, Lukacs SL: Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009, 124(6):1549-1555.

141. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, Massing M, Cohn RD, Zeldin DC: National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126(4):798-806 e713.

142. Sicherer SH, Sampson HA: 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117(2 Suppl Mini-Primer):S470-475.

143. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, Dean T: Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117(5):1118-1124.

144. Pyrhonen K, Nayha S, Kaila M, Hiltunen L, Laara E: Occurrence of parent-reported food hypersensitivities and food allergies among children aged 1-4 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2009, 20(4):328-338.

145. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA: US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125(6):1322-1326.

146. Host A: Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002, 89(6 Suppl 1):33-37.

147. Host A, Halken S: A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990, 45(8):587-596.

148. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U: Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99(5):613-617.

149. Burks AW, Jones SM, Boyce JA, Sicherer SH, Wood RA, Assa'ad A, Sampson HA: NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics* 2011, 128(5):955-965.

150. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, Dahdah L, Sprikkelman AB, Schoemaker AA, Roberts G *et al*: The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2012, 23(3):230-239.

151. Ζαρκινός Φ, Τσανακας Ι, Παπασταύρου- Μαυρουδή Θ, και συν.: Πανελληνια μελέτη της συχνότητας του παιδικού άσθματος. *Παιδιατρική Βορείου Ελλάδας* 1995, 7:123-130.

152. Κρομμύδας Γ , Γουργουλιάνης Κ , Μολυβδάς Π.Α: Συχνότητα και έκβαση του παιδικού βρογχικού άσθματος στην πόλη της Λάρισας. *Πνεύμων* 2003, 16:82-88.

153. Τσαπάκη Ε, Σούγκα Κ, Τρίμης Γ, και συν.: Μελέτη παιδικού βρογχικού άσθματος στην περιοχή της Σητείας. *Παιδιατρική Βορείου Ελλάδας* 2002, 65:424-432.

154. Sichletidis L, Tsiotsios I, Gavriilidis A, Chloros D, Kottakis I, Daskalopoulou E, Konstantinidis T: Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and rhinitis in northern Greece. *Respiration* 2005, 72(3):270-277.

155. Gourgoulianis KI, Brelas N, Hatziparasides G, Papayianni M, Molyvdas PA: The influence of altitude in bronchial asthma. *Arch Med Res* 2001, 32(5):429-431.

156. Zekveld C, Bibakis I, Bibaki-Liakou V, Pedioti A, Dimitroulis I, Harris J, Newman Taylor AJ, Cullinan P: The effects of farming and birth order on asthma and allergies. *Eur Respir J* 2006, 28(1):82-88.

157. Bacopoulou F, Veltsista A, Vassi I, Gika A, Lekea V, Priftis K, Bakoula C: Can we be optimistic about asthma in childhood? A Greek cohort study. *J Asthma* 2009, 46(2):171-174.

158. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP: Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004, 24(3):406-412.

159. Papadopoulou A, Hatziagorou E, Matziou VN, Grigoropoulou DD, Panagiotakos DB, Tsanakas JN, Gratziou C, Priftis KN: Comparison in asthma and allergy prevalence in the two major cities in Greece: the ISAAC phase II survey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011, 39(6):347-355.

160. Sterk PJ: Virus-induced airway hyperresponsiveness in man. *Eur Respir J* 1993, 6(6):894-902.

161. Cookson WO, Hopkin JM: Dominant inheritance of atopic immunoglobulin-E responsiveness. *Lancet* 1988, 1(8577):86-88.

162. Bahna SL: Factors determining development of allergy in infants. *Allergy Proc* 1992, 13(1):21-25.

163. Prescott SL, Holt PG, Jenmalm M, Bjorksten B: Effects of maternal allergen-specific IgG in cord blood on early postnatal development of allergen-specific T-cell immunity. *Allergy* 2000, 55(5):470-475.

164. Edfors-Lubs ML: Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971, 26(4):249-285.

165. Moffatt MF, Cookson WO: Linkage and candidate gene studies in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156(4 Pt 2):S110-112.

166. Moffatt MF, Hill MR, Cornelis F, Schou C, Faux JA, Young RP, James AL, Ryan G, le Souef P, Musk AW *et al*: Genetic linkage of T-cell receptor alpha/delta complex to specific IgE responses. *Lancet* 1994, 343(8913):1597-1600.

167. Doull IJ, Lawrence S, Watson M, Begishvili T, Beasley RW, Lampe F, Holgate T, Morton NE: Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153(4 Pt 1):1280-1284.

168. Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM: Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989, 1(8650):1292-1295.

169. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF, Daniels SE, Ra C, Faux JA, Young RP, Nakamura Y, Lathrop GM, Cookson WO *et al*: Localisation of atopy and beta subunit of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on chromosome 11q. *Lancet* 1993, 341(8841):332-334.

170. Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, Dekker JW, Shaw AE, Faux JA, Ra C, Cookson WO, Hopkin JM: Association between atopy and variants of the beta subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nat Genet* 1994, 7(2):125-129.

171. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, Schou C, Krishnaswamy G, Beaty TH: Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994, 264(5162):1152-1156.

172. Holgate ST, Davies DE, Rorke S, Cakebread J, Murphy G, Powell RM, Holloway JW: ADAM 33 and its association with airway remodeling and hyperresponsiveness in asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004, 27(1):23-34.

173. Denham S, Koppelman GH, Blakey J, Wjst M, Ferreira MA, Hall IP, Sayers I: Meta-analysis of genome-wide linkage studies of asthma and related traits. *Respir Res* 2008, 9(38):38.

174. Ferreira MA, Zhao ZZ, Thomsen SF, James M, Evans DM, Postmus PE, Kyvik KO, Backer V, Boomsma DI, Martin NG *et al*: Association and interaction analyses of eight genes under asthma linkage peaks. *Allergy* 2009, 64(11):1623-1628.

175. Joubert BR, Reif DM, Edwards SW, Leiner KA, Hudgens EE, Egeghy P, Gallagher JE, Hubal EC: Evaluation of genetic susceptibility to childhood allergy and asthma in an African American urban population. *BMC Med Genet* 2011, 12(25):25.

176. Ober C, Pan L, Phillips N, Parry R, Kurina LM: Sex-specific genetic architecture of asthma-associated quantitative trait loci in a founder population. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006, 6(3):241-246.

177. Wahn U: What drives the allergic march? *Allergy* 2000, 55(7):591-599.

178. Davies RJ, Rusznak C, Devalia JL: Why is allergy increasing?--environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1998, 28 Suppl 6:8-14.

179. Williams TJ, Jones CA, Miles EA, Warner JO, Warner JA: Fetal and neonatal IL-13 production during pregnancy and at birth and subsequent development of atopic symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105(5):951-959.

180. Karachaliou FH, Panagiotopoulou K, Manousakis M, Sinaniotis K, Papageorgiou F: Month of birth, atopic disease, and sensitization to common aeroallergens in Greece. *Pediatr Allergy Immunol* 1995, 6(4):216-219.

181. Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W, Turner SW, Helms PJ, Seaton A: Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax* 2007, 62(9):773-779.

182. Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP, Tantisira KG, Rich-Edwards JW, Camargo CA, Jr., Weiss ST, Gillman MW, Gold DR: Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. *Am J Clin Nutr* 2006, 84(4):903-911.

183. Camargo CA, Jr., Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW: Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007, 85(3):788-795.

184. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Nevalainen J, Veijola R, Pekkanen J, Ilonen J, Simell O *et al*: Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009, 39(6):875-882.

185. Oddy WH: Breastfeeding and asthma in children. A prospective cohort study. *Adv Exp Med Biol* 2000, 478:393-394.

186. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW, Wahn U: Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002, 32(2):205-209.

187. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Poulton R: Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002, 360(9337):901-907.

188. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M: Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001, 139(2):261-266.

189. Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D: In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy* 2001, 56(6):491-497.

190. Bager P, Melbye M, Rostgaard K, Benn CS, Westergaard T: Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111(1):51-56.

191. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH: Skin test reactivity and number of siblings. *Bmj* 1994, 308(6930):692-695.

192. Strachan DP: Hay fever, hygiene, and household size. *bmj* 1989, 299(6710):1259-1260.

193. Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD: Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100(6 Pt 1):S2-24.

194. Basagana X, Sunyer J, Kogevinas M, Zock JP, Duran-Tauleria E, Jarvis D, Burney P, Anto JM: Socioeconomic status and asthma prevalence in young adults: the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Epidemiol* 2004, 160(2):178-188.

195. Patel S, Henderson J, Jeffreys M, Davey Smith G, Galobardes B: Associations between socioeconomic position and asthma: findings from a historical cohort. *Eur J Epidemiol* 2012, 27(8):623-631.

196. Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M: Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2008, 63(7):857-864.

197. Almqvist C, Egmar AC, Hedlin G, Lundqvist M, Nordvall SL, Pershagen G, Svartengren M, van Hage-Hamsten M, Wickman M: Direct and indirect exposure to pets - risk of sensitization and asthma at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2003, 33(9):1190-1197.

198. Huss K, Naumann PL, Mason PJ, Nanda JP, Huss RW, Smith CM, Hamilton RG: Asthma severity, atopic status, allergen exposure and quality of life in elderly persons. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, 86(5):524-530.

199. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Kramer U, Behrendt H, Herbarth O, von Berg A, Bauer CP *et al*: Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 177(12):1331-1337.

200. Cross CE, Valacchi G, Schock B, Wilson M, Weber S, Eiserich J, van der Vliet A: Environmental oxidant pollutant effects on biologic systems: a focus on micronutrient antioxidant-oxidant interactions. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166(12 Pt 2):S44-50.

201. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Cazzola M: Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma. *Eur Respir J* 2002, 20(3):763-776.

202. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, Peng JL, Bursill LA: Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997, 27(3):246-251.

203. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsch C, Duhme H, Keil U: Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998, 351(9106):862-866.

204. Tariq SM, Hakim EA, Matthews SM, Arshad SH: Influence of smoking on asthmatic symptoms and allergen sensitisation in early childhood. *Postgrad Med J* 2000, 76(901):694-699.

205. James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, Musk AW: Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171(2):109-114.

206. Semic-Jusufagic A, Simpson A, Custovic A: Environmental exposures, genetic predisposition and allergic diseases: one size never fits all. *Allergy* 2006, 61(4):397-399.

207. Remes ST, Pekkanen J, Soininen L, Kajosaari M, Husman T, Koivikko A: Does heredity modify the association between farming and allergy in children? *Acta Paediatr* 2002, 91(11):1163-1169.

208. Naleway AL: Asthma and atopy in rural children: is farming protective? *Clin Med Res* 2004, 2(1):5-12.

209. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R: Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001, 357(9258):752-756.

210. Roy SR, Schiltz AM, Marotta A, Shen Y, Liu AH: Bacterial DNA in house and farm barn dust. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112(3):571-578.

211. Mingomataj EC, Xhixha F, Gjata E: Helminths can protect themselves against rejection inhibiting hostile respiratory allergy symptoms. *Allergy* 2006, 61(4):400-406.

212. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, Heederik D, Piarroux R, von Mutius E: Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011, 364(8):701-709.

213. Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE: Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999, 353(9151):450-454.

214. Gurka MJ, Blackman JA, Heymann PW: Risk of childhood asthma in relation to the timing of early child care exposures. *J Pediatr* 2009, 155(6):781-787 e781.

215. Schmidt WP: Model of the epidemic of childhood atopy. *Med Sci Monit* 2004, 10(2):HY5-9.

216. Romagnani S: The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology* 2004, 112(3):352-363.

217. Falcone FH, Pritchard DI: Parasite role reversal: worms on trial. *Trends Parasitol* 2005, 21(4):157-160.

218. Martinez FD: Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003, 22(2 Suppl):S76-82.

219. Wu P, Hartert TV: Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011, 9(9):731-745.

220. Bartlett NW, McLean GR, Chang YS, Johnston SL: Genetics and epidemiology: asthma and infection. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009, 9(5):395-400.

221. Jartti T, Korppi M: Rhinovirus-induced bronchiolitis and asthma development. *Pediatr Allergy Immunol* 2011, 22(4):350-355.

222. Kieninger E, Fuchs O, Latzin P, Frey U, Regamey N: Rhinovirus infections in infancy and early childhood. *Eur Respir J* 2012, 2012:27.

223. Narita A, Nishimura N, Arakawa Y, Suzuki M, Sakamoto K, Sakamoto M, Hosono H, Yamamoto Y, Kimura H, Ozaki T: Relationship between lower respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus and subsequent development of asthma in Japanese children. *Jpn J Infect Dis* 2011, 64(5):433-435.

224. Ahanchian H, Jones CM, Chen YS, Sly PD: Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them? *BMC Pediatr* 2012, 12(147):147.

225. Michos A, Terzidis A, Kanariou M, Kalampoki V, Koilia C, Giannaki M, Liatsis M, Pangalis A, Petridou E: Association of allergic sensitization with infectious diseases burden in Roma and non-Roma children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011, 22(2):243-248.

226. Peroni DG, Bonomo B, Casarotto S, Boner AL, Piacentini GL: How changes in nutrition have influenced the development of allergic diseases in childhood. *Ital J Pediatr* 2012, 38(22):22.

227. Seaton A, Godden DJ, Brown K: Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994, 49(2):171-174.

228. Lieberman P, Anderson J. A: Allergic Diseases Diagnosis and Treatment, 2nd edn. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2000.

229. Pastercamp. H: The history and physical examination. In: *Disorders of the respiratory tract in children.* Edited by Kendig., Chernicks., 8th edn; 2012.

230. Kliegman R: Nelson Textbook of Pediatrics 19th edn: W.B. Saunders Company; 2011.

231. LeMasters GK, Wilson K, Levin L, Biagini J, Ryan P, Lockey JE, Stanforth S, Maier S, Yang J, Burkle J *et al*: High prevalence of aeroallergen sensitization among infants of atopic parents. *J Pediatr* 2006, 149(4):505-511.

232. Saxon A: Immediate Hypersensitivity.Aproach to diagnosis. In: *Manual of Allergy and Immunology.* Edited by Lawlor GJ, Fischer TJ, 2nd edn. Boston Massachusetts: Little Brown and Company; 1988.

233. Petridou E, Kanariou M, Liatsis M, Spanou K, Revinthi K, Mandalenaki-Lambrou K, Trichopoulos D: Factors influencing serum immunoglobulin E levels in Greek children. *Allergy* 1995, 50(3):210-214.

234. Grigoreas C, Pappas D, Galatas ID, Kollias G, Papadimos S, Papadakis P: Serum total IgE levels in a representative sample of a Greek population. I. Correlation with age, sex, and skin reactivity to common aeroallergens. *Allergy* 1993, 48(3):142-146.

235. Sherrill DL, Lebowitz MD, Halonen M, Barbee RA, Burrows B: Longitudinal evaluation of the association between pulmonary function and total serum IgE. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152(1):98-102.

236. Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, Friedrichs F, Grinsted P, Lack G, Meylan G *et al*: Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003, 58(7):559-569.

237. Kerkhof M, Dubois AE, Postma DS, Schouten JP, de Monchy JG: Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults. *Allergy* 2003, 58(9):905-911.

238. Dreborg S: Diagnosis of food allergy: tests in vivo and in vitro. *Pediatr Allergy Immunol* 2001, 12 Suppl 14:24-30.

239. Lasley MV, Shapiro GG: Testing for allergy. *Pediatr Rev* 2000, 21(2):39-43; quiz 43.

240. Waserman S, Watson W: Food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011, 7 Suppl 1(10):S7.

241. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS: The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004, 15(5):435-441.

242. Sampson HA: Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113(5):805-819; quiz 820.

243. Dolen WK: IgE antibody in the serum--detection and diagnostic significance. *Allergy* 2003, 58(8):717-723.

244. Eriksson NE: Allergy screening with Phadiatop and CAP Phadiatop in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis. *Allergy* 1990, 45(4):285-292.

245. Komata T, Soderstrom L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M: The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119(5):1272-1274.

246. Sicherer SH, Wood RA: Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics* 2012, 129(1):193-197.

247. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, FitzGerald JM: Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2009, 9(24):24.

248. Sennhauser FH, Braun-Fahrlander C, Wildhaber JH: The burden of asthma in children: a European perspective. *Paediatr Respir Rev* 2005, 6(1):2-7.

249. Akinbami LJ, Moorman JE, Garbe PL, Sondik EJ: Status of childhood asthma in the United States, 1980-2007. *Pediatrics* 2009, 123 Suppl 3(3):S131-145.

250. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X: Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. *Natl Health Stat Report* 2011, 12(32):1-14.

251. GINA Report Global Strategy for Asthma Management andPrevention.From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention,Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. Available from url:http://www.ginasthma.org

252. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM: Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161(5):1720-1745.

253. Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT: The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2010, 11(7):577-584.

254. Spertini F, Reymond C, Leimgruber A: Allergen-specific immunotherapy of allergy and asthma: current and future trends. *Expert Rev Respir Med* 2009, 3(1):37-51.

255. Holgate ST: The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev* 2011, 242(1):205-219.

256. Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, Haitchi HM, Vernon-Wilson E, Sammut D, Bedke N *et al*: Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128(3):549-556 e541-512.

257. Holt PG, Sly PD: Prevention of allergic respiratory disease in infants: current aspects and future perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007, 7(6):547-555.

258. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, de Jongste JC, Eber E, Everard ML *et al*: Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008, 32(4):1096-1110.

259. Castro-Rodriguez JA: The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126(2):212-216.

260. Larsen GL, Kang JK, Guilbert T, Morgan W: Assessing respiratory function in young children: Developmental considerations. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115(4):657-666; quiz 667.

261. Agache I, Ciobanu C: Predictive value of lung function trend and FeNO for difficult asthma in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012, 22(6):419-426.

262. Martini A, Sbardella D, Bertini L, Capanna S, Spalletta M, D'Ovidio MC: Airway inflammation in professional divers: FeNO as a marker. *Undersea Hyperb Med* 2012, 39(5):901-907.

263. Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, Welker L, Karsch-Volk M, Jorres RA: FENO measurement and sputum analysis for diagnosing asthma in clinical practice. *Respir Med* 2012, 6111(12):00367-00368.

264. Gibson PG, Grootendor DC, Henry RL, Pin I, Rytila PH, Wark P, Wilson N, Djukanovic R: Sputum induction in children. *Eur Respir J Suppl* 2002, 37:44s-46s.

265. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, Helms PJ, Hunt J, Liu A, Papadopoulos N *et al*: Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008, 63(1):5-34.

266. Ng ML, Warlow RS, Chrishanthan N, Ellis C, Walls R: Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (I). *Clin Exp Allergy* 2000, 30(9):1314-1331.

267. Ng ML, Warlow RS, Chrishanthan N, Ellis C, Walls RS: Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (II). *Clin Exp Allergy* 2000, 30(10):1417-1422.

268. Borish L: Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112(6):1021-1031.

269. Hansen I, Klimek L, Mosges R, Hormann K: Mediators of inflammation in the early and the late phase of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004, 4(3):159-163.

270. Naclerio RM, Proud D, Togias AG, Adkinson NF, Jr., Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Plaut M, Norman PS, Lichtenstein LM: Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *N Engl J Med* 1985, 313(2):65-70.

271. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N: Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108(5 Suppl):S147-334.

272. Watson WT, Becker AB, Simons FE: Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 91(1 Pt 1):97-101.

273. Bender BG: Cognitive effects of allergic rhinitis and its treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005, 25(2):301-312, vi-vii.

274. Gendo K, Larson EB: Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. *Ann Intern Med* 2004, 140(4):278-289.

275. Szeinbach SL, Harpe SE, Williams PB, Elhefni H: Testing for allergic disease: parameters considered and test value. *BMC Fam Pract* 2008, 9(47):47.

276. Sazonov Kocevar V, Thomas J, 3rd, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD, Bisgaard H: Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy* 2005, 60(3):338-342.

277. Williams HC: Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005, 352(22):2314-2324.

278. Spergel JM, Paller AS: Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112(6 Suppl):S118-127.

279. Rudikoff D, Lebwohl M: Atopic dermatitis. *Lancet* 1998, 351(9117):1715-1721.

280. Leung DY, Bieber T: Atopic dermatitis. *Lancet* 2003, 361(9352):151-160.

281. Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MM, Bos JD, Spuls PI: Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2008, 158(4):754-765.

282. Abramovits W: Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53(1 Suppl 1):S86-93.

283. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, Bingham EA, Finlay AY, Pembroke AC, Graham-Brown RA *et al*: The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994, 131(3):383-396.

284. Gelmetti C, Colonna C: The value of SCORAD and beyond. Towards a standardized evaluation of severity? *Allergy* 2004, 59 Suppl 78:61-65.

285. Eichenfield LF: Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2004, 59 Suppl 78:86-92.

286. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Junger M, Brautigam M: Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002, 205(3):271-277.

287. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, Lipozencic J *et al*: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006, 61(8):969-987.

288. Grattan CE, Humphreys F: Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007, 157(6):1116-1123.

289. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, Kapp A, Kozel MM, Maurer M, Merk HF *et al*: EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006, 61(3):321-331.

290. Sachdeva S, Gupta V, Amin SS, Tahseen M: Chronic urticaria. *Indian J Dermatol* 2011, 56(6):622-628.

291. Kaplan AP, Greaves MW: Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53(3):373-388; quiz 389-392.

292. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Chou CC, Chang YJ, Wu HP: First attack of acute urticaria in pediatric emergency department. *Pediatr Neonatol* 2008, 49(3):58-64.

293. Krishnamurthy A, Naguwa SM, Gershwin ME: Pediatric angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008, 34(2):250-259.

294. Plumb J, Norlin C, Young PC: Exposures and outcomes of children with urticaria seen in a pediatric practice-based research network: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001, 155(9):1017-1021.

295. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH *et al*: Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126(6):1105-1118.

296. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ: Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Diet Assoc* 2011, 111(1):17-27.

297. Han Y, Kim J, Ahn K: Food allergy. *Korean J Pediatr* 2012, 55(5):153-158.

298. Sampson HA: Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103(5 Pt 1):717-728.

299. Heine RG: Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004, 4(3):221-229.

300. Scurlock AM, Lee LA, Burks AW: Food allergy in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005, 25(2):369-388, vii-viii.

301. Sicherer SH, Sampson HA: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125(2 Suppl 2):S116-125.

302. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME: Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007, 133(4):1342-1363.

303. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA: The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120(5):1172-1177.

304. Khan DA, Solensky R: Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125(2 Suppl 2):S126-137.

305. Riedl MA, Casillas AM: Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003, 68(9):1781-1790.

306. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama* 1998, 279(15):1200-1205.

307. Pichler WJ: Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003, 139(8):683-693.

308. Warrington R, Silviu-Dan F: Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011, 7 Suppl 1(10):S10.

309. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugue P, Friedmann PS, English JS, Huber PA, Nasser SM: BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009, 39(1):43-61.

310. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA, Jr., Cydulka R, Galli SJ *et al*: Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117(2):391-397.

311. Kemp SF, Lockey RF: Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110(3):341-348.

312. Ben-Shoshan M, Clarke AE: Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy* 2011, 66(1):1-14.

313. Erjefalt JS, Korsgren M, Malm-Erjefalt M, Conroy DM, Williams TJ, Persson CG: Acute allergic responses induce a prompt luminal entry of airway tissue eosinophils. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003, 29(4):439-448.

314. Simons FE, Ardusso LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Ledford DK, Lockey RF, Ring J, Sanchez-Borges M *et al*: 2012 Update: World Allergy

Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, 12(4):389-399.

315. Simons FE: Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 125(2 Suppl 2):S161-181.

316. Golden DB: Insect allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006, 6(4):289-293.

317. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN: Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005, 60(11):1339-1349.

318. Muller UR: Insect venoms. *Chem Immunol Allergy* 2010, 95:141-156.

319. Hamilton RG: Diagnostic methods for insect sting allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004, 4(4):297-306.

320. Golden DB: Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007, 27(2):261-272, vii.

321. Bain B, Catovsky D: Current concerns in haematology. 2: Classification of acute leukaemia. *J Clin Pathol* 1990, 43(11):882-887.

322. Martinez-Climent JA: Molecular cytogenetics of childhood hematological malignancies. *Leukemia* 1997, 11(12):1999-2021.

323. Pui CH: Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995, 332(24):1618-1630.

324. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976, 33(4):451-458.

325. Colby-Graham MF, Chordas C: The childhood leukemias. *J Pediatr Nurs* 2003, 18(2):87-95.

326. Pui CH: Acute lymphoblastic leukemia in children. *Curr Opin Oncol* 2000, 12(1):3-12.

327. van Dongen JJ: Proposals for immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995, 9(12):2149-2150.

328. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Richards SM, Eden OB, Chessells JM, Bailey CC: Cytomorphology of childhood lymphoblastic leukaemia: a prospective

study of 2000 patients. United Kingdom Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia. *Br J Haematol* 1992, 81(1):52-57.

329. Miller DR, Leikin S, Albo V, Sather H, Hammond D: Prognostic importance of morphology (FAB classification) in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Br J Haematol* 1981, 48(2):199-206.

330. Elghetany MT, MacCallum JM, Davey FR: The use of cytochemical procedures in the diagnosis and management of acute and chronic myeloid leukemia. *Clin Lab Med* 1990, 10(4):707-720.

331. Greaves MF, Janossy G, Peto J, Kay H: Immunologically defined subclasses of acute lymphoblastic leukaemia in children: their relationship to presentation features and prognosis. *Br J Haematol* 1981, 48(2):179-197.

332. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van't Veer MB: Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995, 9(10):1783-1786.

333. Brown G, Capellaro D, Greaves M: Leukemia-associated antigens in man. *J Natl Cancer Inst* 1975, 55(6):1281-1289.

334. Cortes JE, Kantarjian HM: Acute lymphoblastic leukemia. A comprehensive review with emphasis on biology and therapy. *Cancer* 1995, 76(12):2393-2417.

335. Foa R, Baldini L, Cattoretti G, Foa P, Gobbi M, Lauria F, Madon E, Masera G, Miniero R, Paolucci P *et al*: Multimarker phenotypic characterization of adult and childhood acute lymphoblastic leukaemia: an Italian multicentre study. *Br J Haematol* 1985, 61(2):251-259.

336. Nadler LM, Korsmeyer SJ, Anderson KC, Boyd AW, Slaughenhoupt B, Park E, Jensen J, Coral F, Mayer RJ, Sallan SE *et al*: B cell origin of non-T cell acute lymphoblastic leukemia. A model for discrete stages of neoplastic and normal pre-B cell differentiation. *J Clin Invest* 1984, 74(2):332-340.

337. Reinherz EL, Schlossman SF: Derivation of human T-cell leukemias. *Cancer Res* 1981, 41(11 Pt 2):4767-4770.

338. Roper M, Crist WM, Metzgar R, Ragab AH, Smith S, Starling K, Pullen J, Leventhal B, Bartolucci AA, Cooper MD: Monoclonal antibody characterization of surface antigens in childhood T-cell lymphoid malignancies. *Blood* 1983, 61(5):830-837.

339. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Pei D, Cheng C, Su X, Rubnitz JE, Basso G *et al*: Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009, 10(2):147-156.

340. Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, Coustan-Smith E, Kikuchi A, Kobayashi M, Takahashi H, Koh K, Manabe A, Kumagai M *et al*: Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Br J Haematol* 2012, 156(3):358-365.

341. Hurwitz CA, Mirro J, Jr.: Mixed-lineage leukemia and asynchronous antigen expression. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990, 4(4):767-794.

342. Lee EJ, Schiffer CA: Leukemias of indeterminant lineage. *Clin Lab Med* 1990, 10(4):737-754.

343. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, Gadner H, Odenwald E, Riehm H: Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster. *Leukemia* 2000, 14(12):2205-2222.

344. Pui CH, Crist WM, Look AT: Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1990, 76(8):1449-1463.

345. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, Zhang T, Hutchinson RJ, Nachman JB, Lange BJ, Steinherz PG, Bostrom BC, Reaman GH *et al*: Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17, and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (> 50 chromosomes). *J Clin Oncol* 2000, 18(9):1876-1887.

346. Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, Cheung KL, Harris RL, Reza Jalali G, Robinson HM, Barber KE, Richards SM, Mitchell CD *et al*: Three distinct

subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2004, 125(5):552-559.

347. Mirro J, Jr.: Pathology and immunology of acute leukemia. *Leukemia* 1992, 6 Suppl 4:13-15.

348. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV: Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012, 120(6):1165-1174.

349. Raimondi SC, Behm FG, Roberson PK, Pui CH, Rivera GK, Murphy SB, Williams DL: Cytogenetics of childhood T-cell leukemia. *Blood* 1988, 72(5):1560-1566.

350. Borowitz MJ, Chan JKC: Precursor lymphoid neoplasms In: *Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al (eds) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* IARC Press, Lyon; 2008: 168−178.

351. Bhatia S, Robinson LL: Epidemiology of leukemia in Childhood. In: *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood,.* Edited by Nathan DG, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D, 6th edn. Philadelphia: Saunders Publishers; 2003: 1081-1100.

352. Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS: Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91(12):1051-1058.

353. Sandler DP, Ross JA: Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 1997, 24(1):3-16.

354. WHO: European Environment and Health Information System Incidence of childhood leukaemia 2009:Fact sheet; 4.1.

355. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M: Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* 2004, 364(9451):2097-2105.

356. Linabery AM, Ross JA: Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer* 2008, 112(2):416-432.

357. Chen BA, Huang ZH, Zhang XP, Ou-Yang J, Li JY, Zhai YP, Sun XM, Xu YL, Lu Q, Wang JM *et al*: An epidemiological investigation of leukemia incidence between 2003 and 2007 in Nanjing, China. *J Hematol Oncol* 2010, 3(21):21.

358. Mejia-Arangure JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juarez-Ocana S, de Reyes G, Perez-Saldivar ML, Gonzalez-Miranda G, Bernaldez-Rios R, Ortiz-Fernandez A, Ortega-Alvarez M *et al*: Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: population-based data. *BMC Cancer* 2005, 5:33.

359. Perez-Saldivar ML, Fajardo-Gutierrez A, Bernaldez-Rios R, Martinez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernandez L, Flores-Chapa Jde D, Amador-Sanchez R, Penaloza-Gonzalez JG, Alvarez-Rodriguez FJ *et al*: Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011, 11:355.

360. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, Robison LL, Ross JA: Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). *Cancer* 2003, 97(9):2229-2235.

361. Adamson P, Law G, Roman E: Assessment of trends in childhood cancer incidence. *Lancet* 2005, 365(9461):753.

362. Kroll ME, Carpenter LM, Murphy MF, Stiller CA: Effects of changes in diagnosis and registration on time trends in recorded childhood cancer incidence in Great Britain. *Br J Cancer* 2012, 107(7):1159-1162.

363. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW: Trends in childhood cancer incidence in Europe, 1970-99. *Lancet* 2005, 365(9477):2088.

364. Manda SO, Feltbower RG, Gilthorpe MS: Investigating spatio-temporal similarities in the epidemiology of childhood leukaemia and diabetes. *Eur J Epidemiol* 2009, 24(12):743-752.

365. Badham HJ, Winn LM: In utero exposure to benzene disrupts fetal hematopoietic progenitor cell growth via reactive oxygen species. *Toxicol Sci* 2010, 113(1):207-215.

366. McNeil DE, Cote TR, Clegg L, Mauer A: SEER update of incidence and trends in pediatric malignancies: acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2002, 39(6):554-557; discussion 552-553.

367. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL: Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995, 75(8):2186-2195.

368. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008, 58(2):71-96.

369. Cancer Statistics Review. Surveillance Epidemiology and end Results (SEER) http://seer.cancer.gov

370. Kaatsch P: Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010, 36(4):277-285.

371. Stiller CA, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Pannelli F, Almar Marques E, Canada Martinez A, Steliarova-Foucher E: Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006, 42(13):1952-1960.

372. Shah A, Coleman MP: Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. *Br J Cancer* 2007, 97(7):1009-1012.

373. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, Philippe N *et al*: Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 2004, 13(2):97-103.

374. Gonzalez JR, Fernandez E, de Toledo JS, Galceran J, Peris M, Gispert R, Borras JM: Trends in childhood cancer incidence and mortality in Catalonia, Spain, 1975-1998. *Eur J Cancer Prev* 2004, 13(1):47-51.

375. Stack M, Walsh PM, Comber H, Ryan CA, O'Lorcain P: Childhood cancer in Ireland: a population-based study. *Arch Dis Child* 2007, 92(10):890-897.

376. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, Soderhall S, Kolmannskog S, Vettenranta K, Kristinsson J, Clausen N, Melbye M, Hjalgrim H *et al*: Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95(20):1539-1544.

377. Svendsen AL, Feychting M, Klaeboe L, Langmark F, Schuz J: Time trends in the incidence of acute lymphoblastic leukemia among children 1976-2002: a population-based Nordic study. *J Pediatr* 2007, 151(5):548-550.

378. NARECHEM- Nationwide Registry of Childhood Hematological Malignancies. In: http://narechem.gr/

379. Petridou ET, Pourtsidis A, Dessypris N, Katsiardanis K, Baka M, Moschovi M, Polychronopoulou S, Koliouskas D, Sidi V, Athanasiadou-Piperopoulou F *et al*: Childhood leukaemias and lymphomas in Greece (1996-2006): a nationwide registration study. *Arch Dis Child* 2008, 93(12):1027-1032.

380. McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA: Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol* 1997, 15(4):173-189.

381. Swensen AR, Ross JA, Severson RK, Pollock BH, Robison LL: The age peak in childhood acute lymphoblastic leukemia: exploring the potential relationship with socioeconomic status. *Cancer* 1997, 79(10):2045-2051.

382. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM: Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012, 119(1):34-43.

383. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG: Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* Edited by Pizzo PA, Poplack DG, 4th edn. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001: 489.

384. Wilkinson JD, Gonzalez A, Wohler-Torres B, Fleming LE, MacKinnon J, Trapido E, Button J, Peace S: Cancer incidence among Hispanic children in the United States. *Rev Panam Salud Publica* 2005, 18(1):5-13.

385. Almalte Z, Samarani S, Iannello A, Debbeche O, Duval M, Infante-Rivard C, Amre DK, Sinnett D, Ahmad A: Novel associations between activating killer-cell immunoglobulin-like receptor genes and childhood leukemia. *Blood* 2011, 118(5):1323-1328.

386. Borst L, Wesolowska A, Joshi T, Borup R, Nielsen FC, Andersen MK, Jonsson OG, Wehner PS, Wesenberg F, Frost BM *et al*: Genome-wide analysis of cytogenetic aberrations in ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2012, 157(4):476-482.

387. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Price A, Olver B, Sheridan E, Kinsey SE, Lightfoot T, Roman E, Irving JA *et al*: Loci on 7p12.2, 10q21.2 and

14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009, 41(9):1006-1010.

388. Sherborne AL, Hemminki K, Kumar R, Bartram CR, Stanulla M, Schrappe M, Petridou E, Semsei AF, Szalai C, Sinnett D *et al*: Rationale for an international consortium to study inherited genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2011, 96(7):1049-1054.

389. Sherborne AL, Hosking FJ, Prasad RB, Kumar R, Koehler R, Vijayakrishnan J, Papaemmanuil E, Bartram CR, Stanulla M, Schrappe M *et al*: Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk. *Nat Genet* 2010, 42(6):492-494.

390. Trevino LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M, Willman C, Neale G, Downing J, Raimondi SC *et al*: Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009, 41(9):1001-1005.

391. Vijayakrishnan J, Houlston RS: Candidate gene association studies and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2010, 95(8):1405-1414.

392. Belson M, Kingsley B, Holmes A: Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect* 2007, 115(1):138-145.

393. Petridou E, Alexander FE, Trichopoulos D, Revinthi K, Dessypris N, Wray N, Haidas S, Koliouskas D, Kosmidis H, Piperopoulou F *et al*: Aggregation of childhood leukemia in geographic areas of Greece. *Cancer Causes Control* 1997, 8(2):239-245.

394. Mertens AC, Wen W, Davies SM, Steinbuch M, Buckley JD, Potter JD, Robison LL: Congenital abnormalities in children with acute leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr* 1998, 133(5):617-623.

395. Maarek O, Jonveaux P, Le Coniat M, Derre J, Berger R: Faconi anemia and bone marrow clonal chromosome abnormalities. *Leukemia* 1996, 10(11):1700-1704.

396. Sacchi N: Down syndrome and chromosome 21 abnormalities in leukaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1992, 5(4):815-831.

397. Bhatia S, Neglia JP: Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995, 17(2):94-100.

398. O'Marcaigh AS, Shannon KM: Role of the NF1 gene in leukemogenesis and myeloid growth control. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997, 19(6):551-554.

399. Draper GJ, Heaf MM, Kinnier Wilson LM: Occurrence of childhood cancers among sibs and estimation of familial risks. *J Med Genet* 1977, 14(2):81-90.

400. Infante-Rivard C, Guiguet M: Family history of hematopoietic and other cancers in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Detect Prev* 2004, 28(2):83-87.

401. Knox EG, Marshall T, Barling R: Leukaemia and childhood cancer in twins. *J Epidemiol Community Health* 1984, 38(1):12-16.

402. Mahmoud HH, Ridge SA, Behm FG, Pui CH, Ford AM, Raimondi SC, Greaves MF: Intrauterine monoclonal origin of neonatal concordant acute lymphoblastic leukemia in monozygotic twins. *Med Pediatr Oncol* 1995, 24(2):77-81.

403. Prasad RB, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Papaemmanuil E, Koehler R, Greaves M, Sheridan E, Gast A, Kinsey SE, Lightfoot T *et al*: Verification of the susceptibility loci on 7p12.2, 10q21.2, and 14q11.2 in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Blood* 2010, 115(9):1765-1767.

404. Ε. Πετρίδου, Ι Σκαλκίδης, Δικαλιώτη ΣΚ: Λεξικό 100 επιδημιολογικών όρων. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2007, 24(4):*353-362*.

405. Greaves MF: Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997, 349(9048):344-349.

406. Doll R, Wakeford R: Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997, 70:130-139.

407. Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, Sinnaeve J, Tzvetansky CG, Geryk E, Storm HH *et al*: Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996, 73(8):1006-1012.

408. Petridou E: Fallout from Chernobyl. Leukaemia in Greece did not rise. *Bmj* 1994, 309(6964):1299; author reply 1300.

409. Sali D, Cardis E, Sztanyik L, Auvinen A, Bairakova A, Dontas N, Grosche B, Kerekes A, Kusic Z, Kusoglu C *et al*: Cancer consequences of the Chernobyl

accident in Europe outside the former USSR: a review. *Int J Cancer* 1996, 67(3):343-352.

410. Petridou E, Trichopoulos D, Dessypris N, Flytzani V, Haidas S, Kalmanti M, Koliouskas D, Kosmidis H, Piperopoulou F, Tzortzatou F: Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* 1996, 382(6589):352-353.

411. Wakeford R, Little MP: Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol* 2003, 79(5):293-309.

412. Wakeford R: Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiat Prot Dosimetry* 2008, 132(2):166-174.

413. Rajaraman P, Simpson J, Neta G, Berrington de Gonzalez A, Ansell P, Linet MS, Ron E, Roman E: Early life exposure to diagnostic radiation and ultrasound scans and risk of childhood cancer: case-control study. *Bmj* 2011, 342:d472.

414. Wakeford R, Little MP, Kendall GM: Risk of childhood leukemia after low-level exposure to ionizing radiation. *Expert Rev Hematol* 2010, 3(3):251-254.

415. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, Howe NL, Ronckers CM, Rajaraman P, Sir Craft AW *et al*: Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012, 380(9840):499-505.

416. Lagiou P, Tamimi R, Lagiou A, Mucci L, Trichopoulos D: Is epidemiology implicating extremely low frequency electric and magnetic fields in childhood leukemia? *Environ Health Prev Med* 2002, 7(2):33-39.

417. Petridou E, Trichopoulos D, Kravaritis A, Pourtsidis A, Dessypris N, Skalkidis Y, Kogevinas M, Kalmanti M, Koliouskas D, Kosmidis H *et al*: Electrical power lines and childhood leukemia: a study from Greece. *Int J Cancer* 1997, 73(3):345-348.

418. Petridou E: Is chemical pollution responsible for childhood tumors? *Epidemiology* 2001, 12(1):4-6.

419. Olsen JH, Hertz H, Blinkenberg K, Verder H: Vitamin K regimens and incidence of childhood cancer in Denmark. *Bmj* 1994, 308(6933):895-896.

420. Greaves MF: Infant leukaemia biology, aetiology and treatment. *Leukemia* 1996, 10(2):372-377.

421. Petridou E, Dessypris N: Maternal pesticide exposure and childhood leukemia. *Epidemiology* 2000, 11(2):230.

422. Turner MC, Wigle DT, Krewski D: Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2010, 118(1):33-41.

423. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, Brandalise S, Cabrera ME, Chan LC, Chen Z, Cimino G, Cordoba JC, Gu LJ *et al*: Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res* 2001, 61(6):2542-2546.

424. Glass DC, Gray CN, Jolley DJ, Gibbons C, Sim MR, Fritschi L, Adams GG, Bisby JA, Manuell R: Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. *Epidemiology* 2003, 14(5):569-577.

425. Van Maele-Fabry G, Lantin AC, Hoet P, Lison D: Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2010, 21(6):787-809.

426. Castro-Jimenez MA, Orozco-Vargas LC: Parental exposure to carcinogens and risk for childhood acute lymphoblastic leukemia, Colombia, 2000-2005. *Prev Chronic Dis* 2011, 8(5):A106.

427. Shu XO, Stewart P, Wen WQ, Han D, Potter JD, Buckley JD, Heineman E, Robison LL: Parental occupational exposure to hydrocarbons and risk of acute lymphocytic leukemia in offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8(9):783-791.

428. Cardwell CR, McKinney PA, Patterson CC, Murray LJ: Infections in early life and childhood leukaemia risk: a UK case-control study of general practitioner records. *Br J Cancer* 2008, 99(9):1529-1533.

429. Greaves MF, Alexander FE: An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? *Leukemia* 1993, 7(3):349-360.

430. Jourdan-Da Silva N, Perel Y, Mechinaud F, Plouvier E, Gandemer V, Lutz P, Vannier JP, Lamagnere JL, Margueritte G, Boutard P *et al*: Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia. *Br J Cancer* 2004, 90(1):139-145.

431. Neglia JP, Linet MS, Shu XO, Severson RK, Potter JD, Mertens AC, Wen W, Kersey JH, Robison LL: Patterns of infection and day care utilization and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000, 82(1):234-240.

432. Roman E, Simpson J, Ansell P, Kinsey S, Mitchell CD, McKinney PA, Birch JM, Greaves M, Eden T: Childhood acute lymphoblastic leukemia and infections in the first year of life: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Am J Epidemiol* 2007, 165(5):496-504.

433. Petridou E, Dalamaga M, Mentis A, Skalkidou A, Moustaki M, Karpathios T, Trichopoulos D: Evidence on the infectious etiology of childhood leukemia: the role of low herd immunity (Greece). *Cancer Causes Control* 2001, 12(7):645-652.

434. Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V, Pourtsidis A, Kogevinas M, Kalmanti M, Koliouskas D, Kosmidis H, Panagiotou JP, Piperopoulou F *et al*: The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study. *Br J Cancer* 1997, 76(9):1241-1247.

435. Perrillat F, Clavel J, Auclerc MF, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Schaison G, Sommelet D, Vilmer E *et al*: Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia: a multicentre French case-control study. *Br J Cancer* 2002, 86(7):1064-1069.

436. Greaves MF: Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988, 2(2):120-125.

437. Kinlen L: Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet* 1988, 2(8624):1323-1327.

438. Petridou E, Revinthi K, Alexander FE, Haidas S, Koliouskas D, Kosmidis H, Piperopoulou F, Tzortzatou F, Trichopoulos D: Space-time clustering of

childhood leukaemia in Greece: evidence supporting a viral aetiology. *Br J Cancer* 1996, 73(10):1278-1283.

439. Alexander FE, Boyle P, Carli PM, Coebergh JW, Draper GJ, Ekbom A, Levi F, McKinney PA, McWhirter W, Michaelis J *et al*: Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the EUROCLUS project. *Br J Cancer* 1998, 77(5):818-824.

440. Alexander FE, Boyle P, Carli PM, Coebergh JW, Ekbom A, Levi F, McKinney PA, McWhirter W, Michaelis J, Peris-Bonet R *et al*: Population density and childhood leukaemia: results of the EUROCLUS Study. *Eur J Cancer* 1999, 35(3):439-444.

441. Urayama KY, Buffler PA, Gallagher ER, Ayoob JM, Ma X: A meta-analysis of the association between day-care attendance and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Epidemiol* 2010, 39(3):718-732.

442. Petridou E, Kassimos D, Kalmanti M, Kosmidis H, Haidas S, Flytzani V, Tong D, Trichopoulos D: Age of exposure to infections and risk of childhood leukaemia. *Bmj* 1993, 307(6907):774.

443. Petridou E, Ntouvelis E, Dessypris N, Terzidis A, Trichopoulos D: Maternal diet and acute lymphoblastic leukemia in young children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14(8):1935-1939.

444. Musselman JR, Jurek AM, Johnson KJ, Linabery AM, Robison LL, Shu XO, Ross JA: Maternal dietary patterns during early pregnancy and the odds of childhood germ cell tumors: A Children's Oncology Group study. *Am J Epidemiol* 2011, 173(3):282-291.

445. Kwan ML, Jensen CD, Block G, Hudes ML, Chu LW, Buffler PA: Maternal diet and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Public Health Rep* 2009, 124(4):503-514.

446. Diamantaras AA, Dessypris N, Sergentanis TN, Ntouvelis E, Athanasiadou-Piperopoulou F, Baka M, Fragandrea I, Moschovi M, Polychronopoulou S, Stiakaki E *et al*: Nutrition in early life and risk of childhood leukemia: a case-control study in Greece. *Cancer Causes Control* 2012.

447. Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML, Armstrong BK: Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. *Lancet* 2001, 358(9297):1935-1940.

448. Milne E, Royle JA, Miller M, Bower C, de Klerk NH, Bailey HD, van Bockxmeer F, Attia J, Scott RJ, Norris MD *et al*: Maternal folate and other vitamin supplementation during pregnancy and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. *Int J Cancer* 2010, 126(11):2690-2699.

449. Linabery AM, Puumala SE, Hilden JM, Davies SM, Heerema NA, Roesler MA, Ross JA: Maternal vitamin and iron supplementation and risk of infant leukaemia: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Cancer* 2010, 103(11):1724-1728.

450. Brondum J, Shu XO, Steinbuch M, Severson RK, Potter JD, Robison LL: Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. *Cancer* 1999, 85(6):1380-1388.

451. Infante-Rivard C, Fortier I, Olson E: Markers of infection, breast-feeding and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000, 83(11):1559-1564.

452. Ferreira JD, Couto AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S: Pregnancy, maternal tobacco smoking, and early age leukemia in Brazil. *Front Oncol* 2012, 2:151.

453. Klimentopoulou A, Antonopoulos CN, Papadopoulou C, Kanavidis P, Tourvas AD, Polychronopoulou S, Baka M, Athanasiadou-Piperopoulou F, Kalmanti M, Sidi V *et al*: Maternal smoking during pregnancy and risk for childhood leukemia: a nationwide case-control study in Greece and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2012, 58(3):344-351.

454. Chang JS, Selvin S, Metayer C, Crouse V, Golembesky A, Buffler PA: Parental smoking and the risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol* 2006, 163(12):1091-1100.

455. Liu R, Zhang L, McHale CM, Hammond SK: Paternal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. *J Oncol* 2011, 2011:854584.

456. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL: Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88(1):24-31.

457. Latino-Martel P, Chan DS, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T: Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010, 19(5):1238-1260.

458. Oksuzyan S, Crespi CM, Cockburn M, Mezei G, Kheifets L: Birth weight and other perinatal characteristics and childhood leukemia in California. *Cancer Epidemiol* 2012, 36(6):e359-365.

459. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H, Engels EA: Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2003, 158(8):724-735.

460. Caughey RW, Michels KB: Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. *Int J Cancer* 2009, 124(11):2658-2670.

461. Ross JA, Potter JD, Shu XO, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL: Evaluating the relationships among maternal reproductive history, birth characteristics, and infant leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Ann Epidemiol* 1997, 7(3):172-179.

462. Petridou E, Dessypris N, Spanos E, Mantzoros C, Skalkidou A, Kalmanti M, Koliouskas D, Kosmidis H, Panagiotou JP, Piperopoulou F *et al*: Insulin-like growth factor-I and binding protein-3 in relation to childhood leukaemia. *Int J Cancer* 1999, 80(4):494-496.

463. Petridou E, Skalkidou A, Dessypris N, Moustaki M, Mantzoros C, Spanos E, Trichopoulos D: Endogenous risk factors for childhood leukemia in relation to the IGF system (Greece). The Childhood Haematologists-Oncologists Group. *Cancer Causes Control* 2000, 11(8):765-771.

464. Ross JA, Perentesis JP, Robison LL, Davies SM: Big babies and infant leukemia: a role for insulin-like growth factor-1? *Cancer Causes Control* 1996, 7(5):553-559.

465. Yeazel MW, Buckley JD, Woods WG, Ruccione K, Robison LL: History of maternal fetal loss and increased risk of childhood acute leukemia at an early age. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer* 1995, 75(7):1718-1727.

466. Savitz DA, Ananth CV: Birth characteristics of childhood cancer cases, controls, and their siblings. *Pediatr Hematol Oncol* 1994, 11(6):587-599.

467. Shaw G, Lavey R, Jackson R, Austin D: Association of childhood leukemia with maternal age, birth order, and paternal occupation. A case-control study. *Am J Epidemiol* 1984, 119(5):788-795.

468. Petridou E, Kosmidis H, Haidas S, Tong D, Revinthi K, Flytzani V, Papaioannou D, Trichopoulos D: Survival from childhood leukemia depending on socioeconomic status in Athens. *Oncology* 1994, 51(5):391-395.

469. Charalampopoulou A, Petridou E, Spyridopoulos T, Dessypris N, Oikonomou A, Athanasiadou-Piperopoulou F, Baka M, Kalmanti M, Polychronopoulou S, Trichopoulos D: An integrated evaluation of socioeconomic and clinical factors in the survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: a study in Greece. *Eur J Cancer Prev* 2004, 13(5):397-401.

470. Petridou E, Mantzoros CS, Dessypris N, Dikalioti SK, Trichopoulos D: Adiponectin in relation to childhood myeloblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2006, 94(1):156-160.

471. Dockerty JD, Draper G, Vincent T, Rowan SD, Bunch KJ: Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers. *Int J Epidemiol* 2001, 30(6):1428-1437.

472. Feller M, Adam M, Zwahlen M, Brazzola P, Niggli F, Kuehni C: Family characteristics as risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based case-control study. *PLoS One* 2010, 5(10).

473. Petridou ET, Sergentanis TN, Panagopoulou P, Moschovi M, Polychronopoulou S, Baka M, Pourtsidis A, Athanassiadou F, Kalmanti M, Sidi

V *et al*: In vitro fertilization and risk of childhood leukemia in Greece and Sweden. *Pediatr Blood Cancer* 2012, 58(6):930-936.

474. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO: Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 2010, 126(2):270-276.

475. Abadi-Korek I, Stark B, Zaizov R, Shaham J: Parental occupational exposure and the risk of acute lymphoblastic leukemia in offspring in Israel. *J Occup Environ Med* 2006, 48(2):165-174.

476. Keegan TJ, Bunch KJ, Vincent TJ, King JC, O'Neill KA, Kendall GM, Maccarthy A, Fear NT, Mfg M: Case-control study of paternal occupation and childhood leukaemia in Great Britain, 1962-2006. *Br J Cancer* 2012, 107(9):1652-1659.

477. Guise JM, Austin D, Morris CD: Review of case-control studies related to breastfeeding and reduced risk of childhood leukemia. *Pediatrics* 2005, 116(5):e724-731.

478. Rogalsky RJ, Black GB, Reed MH: Orthopaedic manifestations of leukemia in children. *J Bone Joint Surg Am* 1986, 68(4):494-501.

479. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S: Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop* 2008, 28(1):20-28.

480. Korholz D, Bruder M, Engelbrecht V, Ruther W, Gobel U: Aseptic osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1998, 15(4):307-315.

481. Bleyer WA: Central nervous system leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1988, 35(4):789-814.

482. Ingram LC, Fairclough DL, Furman WL, Sandlund JT, Kun LE, Rivera GK, Pui CH: Cranial nerve palsy in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1991, 67(9):2262-2268.

483. Simone JV, Verzosa MS, Rudy JA: Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1975, 36(6):2099-2108.

484. Corrigan JJ, Feig SA: Guidelines for pediatric cancer centers. *Pediatrics* 2004, 113(6):1833-1835.

485. Rowe JM, Lichtman MA: Hyperleukocytosis and leukostasis: common features of childhood chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1984, 63(5):1230-1234.

486. *Talbot-Smith A FL, Divitini M, et al.* : *Allergy, atopy, and cancer: a prospective study of the 1981 Busselton cohort*. *Am J Epidemiol 2003*, *157*:*606-612.*

487. Turner MC: Epidemiology: allergy history, IgE, and cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2011.

488. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Ghadirian P: An overview of the association between allergy and cancer. *Int J Cancer* 2006, 118(12):3124-3132.

489. Wang H, Diepgen TL, Turner MC, Chen Y, Krewski D, Ghadirian P: Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. *Allergy* 2005, 60(9):1098-1111.

490. Carrozzi L, Viegi G: Allergy and cancer: a biological and epidemiological rebus. *Allergy* 2005, 60(9):1095-1097.

491. Merrill RM, Isakson RT, Beck RE: The association between allergies and cancer: what is currently known? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 99(2):102-116; quiz 117-109, 150.

492. Lindelof B, Granath F, Tengvall-Linder M, Ekbom A: Allergy and cancer. *Allergy* 2005, 60(9):1116-1120.

493. Chae YK, Neagu S, Kim J, Smyrlis A, Gooptu M, Tester W: Association between Common Allergic Symptoms and Cancer in the NHANES III Female Cohort. *PLoS One* 2012, 7(9):e42896.

494. Boffetta P, Ye W, Boman G, Nyren: Lung cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for asthma in Sweden. *Eur Respir J* 2002, 19(1):127-133.

495. Vena JE, Bona JR, Byers TE, Middleton E, Jr., Swanson MK, Graham S: Allergy-related diseases and cancer: an inverse association. *Am J Epidemiol* 1985, 122(1):66-74.

496. Allegra J, Lipton A, Harvey H, Luderer J, Brenner D, Mortel R, Demers L, Gillin M, White D, Trautlein J: Decreased prevalence of immediate hypersensitivity (atopy) in a cancer population. *Cancer Res* 1976, 36(9 pt.1):3225-3226.

497. McWhorter WP: Allergy and risk of cancer. A prospective study using NHANESI followup data. *Cancer* 1988, 62(2):451-455.

498. Mills PK, Beeson WL, Fraser GE, Phillips RL: Allergy and cancer: organ site-specific results from the Adventist Health Study. *Am J Epidemiol* 1992, 136(3):287-295.

499. Pompei R, Lampis G, Ingianni A, Nonnis D, Ionta MT, Massidda B: Allergy and tumour outcome after primary cancer therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2004, 133(2):174-178.

500. Cerundolo V, Silk JD, Masri SH, Salio M: Harnessing invariant NKT cells in vaccination strategies. *Nat Rev Immunol* 2009, 9(1):28-38.

501. Meyer EH, DeKruyff RH, Umetsu DT: T cells and NKT cells in the pathogenesis of asthma. *Annu Rev Med* 2008, 59:281-292.

502. Imai K, Matsuyama S, Miyake S, Suga K, Nakachi K: Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet* 2000, 356(9244):1795-1799.

503. Mocellin S, Wang E, Marincola FM: Cytokines and immune response in the tumor microenvironment. *J Immunother* 2001, 24(5):392-407.

504. Saleh M, Wiegmans A, Malone Q, Stylli SS, Kaye AH: Effect of in situ retroviral interleukin-4 transfer on established intracranial tumors. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91(5):438-445.

505. Hellstrand K: Histamine in cancer immunotherapy: a preclinical background. *Semin Oncol* 2002, 29(3 Suppl 7):35-40.

506. Perz JB, Ho AD: Histamine dihydrochloride for the treatment of acute myeloid leukemia, malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Future Oncol* 2008, 4(2):169-177.

507. Yang LP, Perry CM: Histamine dihydrochloride: in the management of acute myeloid leukaemia. *Drugs* 2011, 71(1):109-122.

508. Reali E, Greiner JW, Corti A, Gould HJ, Bottazzoli F, Paganelli G, Schlom J, Siccardi AG: IgEs targeted on tumor cells: therapeutic activity and potential in the design of tumor vaccines. *Cancer Res* 2001, 61(14):5517-5522.

509. Samoszuk M: Eosinophils and human cancer. *Histol Histopathol* 1997, 12(3):807-812.

510. Gould HJ, Mackay GA, Karagiannis SN, O'Toole CM, Marsh PJ, Daniel BE, Coney LR, Zurawski VR, Jr., Joseph M, Capron M *et al*: Comparison of IgE and IgG antibody-dependent cytotoxicity in vitro and in a SCID mouse xenograft model of ovarian carcinoma. *Eur J Immunol* 1999, 29(11):3527-3537.

511. Kershaw MH, Darcy PK, Trapani JA, MacGregor D, Smyth MJ: Tumor-specific IgE-mediated inhibition of human colorectal carcinoma xenograft growth. *Oncol Res* 1998, 10(3):133-142.

512. Mechtcheriakova D, Svoboda M, Meshcheryakova A, Jensen-Jarolim E: Activation-induced cytidine deaminase (AID) linking immunity, chronic inflammation, and cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2012, 61(9):1591-1598.

513. Jensen-Jarolim E, Achatz G, Turner MC, Karagiannis S, Legrand F, Capron M, Penichet ML, Rodriguez JA, Siccardi AG, Vangelista L *et al*: AllergoOncology: the role of IgE-mediated allergy in cancer. *Allergy* 2008, 63(10):1255-1266.

514. Jensen-Jarolim E, Pawelec G: The nascent field of AllergoOncology. *Cancer Immunol Immunother* 2012, 61(9):1355-1357.

515. Eriksson NE, Holmen A, Hogstedt B, Mikoczy Z, Hagmar L: A prospective study of cancer incidence in a cohort examined for allergy. *Allergy* 1995, 50(9):718-722.

516. Vesterinen E, Pukkala E, Timonen T, Aromaa A: Cancer incidence among 78,000 asthmatic patients. *Int J Epidemiol* 1993, 22(6):976-982.

517. Kallen B, Gunnarskog J, Conradson TB: Cancer risk in asthmatic subjects selected from hospital discharge registry. *Eur Respir J* 1993, 6(5):694-697.

518. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Ghadirian P, Thun MJ, Calle EE: Cancer mortality among US men and women with asthma and hay fever. *Am J Epidemiol* 2005, 162(3):212-221.

519. Eriksson NE, Mikoczy Z, Hagmar L: Cancer incidence in 13811 patients skin tested for allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005, 15(3):161-166.

520. Alavanja MC, Brownson RC, Boice JD, Jr., Hock E: Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women. *Am J Epidemiol* 1992, 136(6):623-632.

521. Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, Wang L, Zhang S, Metayer C, Chen K, Lei S, Cui H, Lubin JH: Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China. *Int J Epidemiol* 2001, 30(1):118-124.

522. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT: Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1999, 149(1):13-20.

523. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler P, Liff J, Boyd P, Henderson BE, Correa P: Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol* 1995, 141(11):1023-1032.

524. Vena JE, Bona JR, Byers TE, Middleton E, Jr., Graham S: 'Asthma and cancer' The authors reply (Letter). *Am J Epidemiol* 1987, 125(1):540.

525. Santillan AA, Camargo CA, Jr., Colditz GA: A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2003, 14(4):327-334.

526. Reynolds P, Kaplan GA: Asthma and cancer. *Am J Epidemiol* 1987, 125(3):539-540.

527. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J: Mortality in adults with self-reported asthma. Copenhagen City Heart Study Group. *Lancet* 1996, 347(9011):1285-1289.

528. Huovinen E, Kaprio J, Vesterinen E, Koskenvuo M: Mortality of adults with asthma: a prospective cohort study. *Thorax* 1997, 52(1):49-54.

529. Wang H, Yang L, Zou L, Huang D, Guo Y, Pan M, Tan Y, Zhong H, Ji W, Ran P *et al*: Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer: A Case-Control Study in Southern Chinese and a Meta-Analysis. *PLoS One* 2012, 7(9):e46144.

530. Wu AH, Yu MC, Thomas DC, Pike MC, Henderson BE: Personal and family history of lung disease as risk factors for adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res* 1988, 48(24 Pt 1):7279-7284.

531. Osann KE: Lung cancer in women: the importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease. *Cancer Res* 1991, 51(18):4893-4897.

532. Brownson RC, Alavanja MC: Previous lung disease and lung cancer risk among women (United States). *Cancer Causes Control* 2000, 11(9):853-858.

533. Osann KE, Lowery JT, Schell MJ: Small cell lung cancer in women: risk associated with smoking, prior respiratory disease, and occupation. *Lung Cancer* 2000, 28(1):1-10.

534. Rosenberger A, Bickeboller H, McCormack V, Brenner DR, Duell EJ, Tjonneland A, Friis S, Muscat JE, Yang P, Wichmann HE *et al*: Asthma and lung cancer risk: a systematic investigation by the International Lung Cancer Consortium. *Carcinogenesis* 2012, 33(3):587-597.

535. Gold EB, Gordis L, Diener MD, Seltser R, Boitnott JK, Bynum TE, Hutcheon DF: Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer* 1985, 55(2):460-467.

536. Mack TM, Yu MC, Hanisch R, Henderson BE: Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *J Natl Cancer Inst* 1986, 76(1):49-60.

537. Jain M, Howe GR, St Louis P, Miller AB: Coffee and alcohol as determinants of risk of pancreas cancer: a case-control study from Toronto. *Int J Cancer* 1991, 47(3):384-389.

538. Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Moerman CJ, Walker AM: Aspects of medical history and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands. *Int J Cancer* 1992, 52(1):17-23.

539. Kalapothaki V, Tzonou A, Hsieh CC, Toupadaki N, Karakatsani A, Trichopoulos D: Tobacco, ethanol, coffee, pancreatitis, diabetes mellitus, and cholelithiasis as risk factors for pancreatic carcinoma. *Cancer Causes Control* 1993, 4(4):375-382.

540. Holly EA, Eberle CA, Bracci PM: Prior history of allergies and pancreatic cancer in the San Francisco Bay area. *Am J Epidemiol* 2003, 158(5):432-441.

541. Farrow DC, Davis S: Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. *Int J Cancer* 1990, 45(5):816-820.

542. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Ferraroni M, Gramenzi A, Savoldelli R, Boyle P, Franceschi S: Medical history, diet and pancreatic cancer. *Oncology* 1990, 47(6):463-466.

543. Dai Q, Zheng W, Ji BT, Shu XO, Jin F, Zhu JL, Gao YT: Prior immunity-related medical conditions and pancreatic-cancer risk in Shanghai. *Int J Cancer* 1995, 63(3):337-340.

544. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, Goldstein A, Lillemoe KD, Swanson GM, Schwartz AG, Brown LM, Greenberg RS, Schoenberg JB *et al*: Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999, 80(11):1830-1837.

545. Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee EM, Armstrong TD, Maisonneuve P: Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14(8):1908-1916.

546. McKee WD, Arnold CA, Perlman MD: A double-blind study of the comparative incidence of malignancy and allergy. *J Allergy* 1967, 39(5):294-301.

547. Shapiro S, Heinonen OP, Siskind V: Cancer and allergy. *Cancer* 1971, 28(2):396-400.

548. Hedderson MM, Malone KE, Daling JR, White E: Allergy and risk of breast cancer among young women (United States). *Cancer Causes Control* 2003, 14(7):619-626.

549. Gonzalez-Perez A, Fernandez-Vidaurre C, Rueda A, Rivero E, Garcia Rodriguez LA: Cancer incidence in a general population of asthma patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, 15(2):131-138.

550. Wang H, Rothenbacher D, Low M, Stegmaier C, Brenner H, Diepgen TL: Atopic diseases, immunoglobulin E and risk of cancer of the prostate, breast, lung and colorectum. *Int J Cancer* 2006, 119(3):695-701.

551. Petridou ET, Chavelas C, Dikalioti SK, Dessypris N, Terzidis A, Nikoulis DI, Markopoulos C, Papadiamantis Y, Germenis AE: Breast cancer risk in relation

to most prevalent IgE specific antibodies: a case control study in Greece. *Anticancer Res* 2007, 27(3B):1709-1713.

552. Vojtechova P, Martin RM: The association of atopic diseases with breast, prostate, and colorectal cancers: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2009, 20(7):1091-1105.

553. Petroianu A, Chaves DN, De Oliveira O, Jr.: Comparative incidence of allergy in the presence or absence of cancer. *J Int Med Res* 1995, 23(5):358-363.

554. Ghadirian P, Lacroix A, Perret C, Maisonneuve P, Boyle P: Sociodemographic characteristics, smoking, medical and family history, and breast cancer. *Cancer Detect Prev* 1998, 22(6):485-494.

555. Kune GA, Kune S, Watson LF: Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res* 1988, 48(15):4399-4404.

556. Negri E, Bosetti C, La Vecchia C, Levi F, Tomei F, Franceschi S: Allergy and other selected diseases and risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999, 35(13):1838-1841.

557. La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S: History of selected diseases and the risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1991, 27(5):582-586.

558. Hochberg F, Toniolo P, Cole P, Salcman M: Nonoccupational risk indicators of glioblastoma in adults. *J Neurooncol* 1990, 8(1):55-60.

559. Schlehofer B, Blettner M, Becker N, Martinsohn C, Wahrendorf J: Medical risk factors and the development of brain tumors. *Cancer* 1992, 69(10):2541-2547.

560. Cicuttini FM, Hurley SF, Forbes A, Donnan GA, Salzberg M, Giles GG, McNeil JJ: Association of adult glioma with medical conditions, family and reproductive history. *Int J Cancer* 1997, 71(2):203-207.

561. Ryan P, Lee MW, North B, McMichael AJ: Risk factors for tumors of the brain and meninges: results from the Adelaide Adult Brain Tumor Study. *Int J Cancer* 1992, 51(1):20-27.

562. Wiemels JL, Wiencke JK, Sison JD, Miike R, McMillan A, Wrensch M: History of allergies among adults with glioma and controls. *Int J Cancer* 2002, 98(4):609-615.

563. Brenner AV, Linet MS, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, Black PM, Inskip PD: History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults. *Int J Cancer* 2002, 99(2):252-259.

564. Wiemels JL, Wiencke JK, Patoka J, Moghadassi M, Chew T, McMillan A, Miike R, Barger G, Wrensch M: Reduced immunoglobulin E and allergy among adults with glioma compared with controls. *Cancer Res* 2004, 64(22):8468-8473.

565. Schwartzbaum J, Jonsson F, Ahlbom A, Preston-Martin S, Lonn S, Soderberg KC, Feychting M: Cohort studies of association between self-reported allergic conditions, immune-related diagnoses and glioma and meningioma risk. *Int J Cancer* 2003, 106(3):423-428.

566. Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D: Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99(20):1544-1550.

567. Wang M, Chen C, Qu J, Xu T, Lu Y, Chen J, Wu S: Inverse association between eczema and meningioma: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011, 22(10):1355-1363.

568. Schwartzbaum J, Ding B, Johannesen TB, Osnes LT, Karavodin L, Ahlbom A, Feychting M, Grimsrud TK: Association between prediagnostic IgE levels and risk of glioma. *J Natl Cancer Inst* 2012, 104(16):1251-1259.

569. Tielsch JM, Linet MS, Szklo M: Acquired disorders affecting the immune system and non-Hodgkin's lymphoma. *Prev Med* 1987, 16(1):96-106.

570. Bernstein L, Ross RK: Prior medication use and health history as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results from a case-control study in Los Angeles County. *Cancer Res* 1992, 52(19 Suppl):5510s-5515s.

571. Holly EA, Lele C: Non-Hodgkin's lymphoma in HIV-positive and HIV-negative homosexual men in the San Francisco Bay Area: allergies, prior medication use, and sexual practices. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997, 15(3):211-222.

572. Cartwright RA, McKinney PA, O'Brien C, Richards ID, Roberts B, Lauder I, Darwin CM, Bernard SM, Bird CC: Non-Hodgkin's lymphoma: case control epidemiological study in Yorkshire. *Leuk Res* 1988, 12(1):81-88.

573. Fabbro-Peray P, Daures JP, Rossi JF: Environmental risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Languedoc-Roussillon, France. *Cancer Causes Control* 2001, 12(3):201-212.

574. Franceschi S, Serraino D, Bidoli E, Talamini R, Tirelli U, Carbone A, La Vecchia C: The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma in the north-east of Italy: a hospital-based case-control study. *Leuk Res* 1989, 13(6):465-472.

575. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S: Medical history and the risk of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992, 1(7):533-536.

576. Vineis P, Crosignani P, Sacerdote C, Fontana A, Masala G, Miligi L, Nanni O, Ramazzotti V, Rodella S, Stagnaro E *et al*: Haematopoietic cancer and medical history: a multicentre case control study. *J Epidemiol Community Health* 2000, 54(6):431-436.

577. Dikalioti SK, Chang ET, Dessypris N, Papadopoulou C, Skenderis N, Pourtsidis A, Moschovi M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, Sidi V *et al*: Allergy-associated symptoms in relation to childhood non-Hodgkin's as contrasted to Hodgkin's lymphomas: a case-control study in Greece and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012, 48(12):1860-1866.

578. Vajdic CM, Falster MO, de Sanjose S, Martinez-Maza O, Becker N, Bracci PM, Melbye M, Smedby KE, Engels EA, Turner J *et al*: Atopic disease and risk of non-Hodgkin lymphoma: an InterLymph pooled analysis. *Cancer Res* 2009, 69(16):6482-6489.

579. Briggs NC, Levine RS, Brann EA: Allergies and risk of non-Hodgkin's lymphoma by subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, 11(4):401-407.

580. Cartwright RA, Darwin C, McKinney PA, Roberts B, Richards ID, Bird CC: Acute myeloid leukemia in adults: a case-control study in Yorkshire. *Leukemia* 1988, 2(10):687-690.

581. Doody MM, Linet MS, Glass AG, Friedman GD, Pottern LM, Boice JD, Jr., Fraumeni JF, Jr.: Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma following selected medical conditions. *Cancer Causes Control* 1992, 3(5):449-456.

582. Holly EA, Lele C, Bracci PM, McGrath MS: Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma among women and heterosexual men in the San Francisco Bay Area, California. *Am J Epidemiol* 1999, 150(4):375-389.

583. Vineis P, Miligi L, Crosignani P, Fontana A, Masala G, Nanni O, Ramazzotti V, Rodella S, Stagnaro E, Tumino R *et al*: Delayed infection, family size and malignant lymphomas. *J Epidemiol Community Health* 2000, 54(12):907-911.

584. Rudant J, Orsi L, Monnereau A, Patte C, Pacquement H, Landman-Parker J, Bergeron C, Robert A, Michel G, Lambilliotte A *et al*: Childhood hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma and factors related to the immune system: the Escale study (SFCE). *Int J Cancer* 2010.

585. Hallquist A, Hardell L, Degerman A, Boquist L: Thyroid cancer: reproductive factors, previous diseases, drug intake, family history and diet. A case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1994, 3(6):481-488.

586. Negri E, Ron E, Franceschi S, La Vecchia C, Preston-Martin S, Kolonel L, Kleinerman RA, Mabuchi K, Jin F, Wingren G *et al*: Risk factors for medullary thyroid carcinoma: a pooled analysis. *Cancer Causes Control* 2002, 13(4):365-372.

587. Dai Q, Zheng W, Ji BT, Shu XO, Jin F, Cheng HX, Gao YT: Prior immunity-related medical conditions and oesophageal cancer risk: a population-based case-control study in Shanghai. *Eur J Cancer Prev* 1997, 6(2):152-157.

588. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Boyle P, Franceschi S: Medical history and primary liver cancer. *Cancer Res* 1990, 50(19):6274-6277.

589. Manning MD, Carroll BE: Some epidemiological aspects of leukemia in children. *J Natl Cancer Inst* 1957, 19(6):1087-1094.

590. Ager EA, Schuman LM, Wallace HM, Rosenfield AB, Gullen WH: An Epidemiological Study of Childhood Leukemia. *J Chronic Dis* 1965, 18:113-132.

591. Bross ID, Natarajan N: Leukemia from low-level radiation: identification of susceptible children. *N Engl J Med* 1972, 287(3):107-110.

592. Bross ID, Natarajan N: Risk of leukemia in susceptible children exposed to preconception, in utero and postnatal radiation. *Prev Med* 1974, 3(3):361-369.

593. Buckley JD, Buckley CM, Ruccione K, Sather HN, Waskerwitz MJ, Woods WG, Robison LL: Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia. Analysis by immunophenotype. The Childrens Cancer Group. *Leukemia* 1994, 8(5):856-864.

594. Fraumeni JF, Jr., Manning MD, Stark CR: Diseases of Hypersensitivity and Childhood Leukemia. *Jama* 1964, 188(459):459.

595. Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Miesner A, Hoisl M, Schuz J, Michaelis J: German case control study on childhood leukaemia--basic considerations, methodology and summary of the results. *Klin Padiatr* 1998, 210(4):185-191.

596. Magnani C, Pastore G, Luzzatto L, Terracini B: Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori* 1990, 76(5):413-419.

597. Natarajan N, Bross ID: Preconception radiation and leukemia. *J Med* 1973, 4(5):276-281.

598. Nishi M, Miyake H: A case-control study of non-T cell acute lymphoblastic leukaemia of children in Hokkaido, Japan. *J Epidemiol Community Health* 1989, 43(4):352-355.

599. Schuz J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J: Association of childhood leukaemia with factors related to the immune system. *Br J Cancer* 1999, 80(3-4):585-590.

600. Smith PG, Pike MC, Hamilton LD: Multiple factors in leukaemogenesis. *Br Med J* 1973, 2(5864):482-483.

601. Stewart A, Webb J, Hewitt D: A survey of childhood malignancies. *Br Med J* 1958, 1(5086):1495-1508.

602. Hughes AM, Lightfoot T, Simpson J, Ansell P, McKinney PA, Kinsey SE, Mitchell CD, Eden TO, Greaves M, Roman E: Allergy and risk of childhood leukaemia: results from the UKCCS. *Int J Cancer* 2007, 121(4):819-824.

603. Rosenbaum PF, Buck GM, Brecher ML: Allergy and infectious disease histories and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005, 19(2):152-164.

604. Rudant J, Orsi L, Menegaux F, Petit A, Baruchel A, Bertrand Y, Lambilliotte A, Robert A, Michel G, Margueritte G *et al*: Childhood acute leukemia, early common infections, and allergy: The ESCALE Study. *Am J Epidemiol* 2010, 172(9):1015-1027.

605. Schuz J, Morgan G, Bohler E, Kaatsch P, Michaelis J: Atopic disease and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2003, 105(2):255-260.

606. Spector L, Groves F, DeStefano F, Liff J, Klein M, Mullooly J, Black S, Shinefield H, Ward J, Marcy M: Medically recorded allergies and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 2004, 40(4):579-584.

607. Wen W, Shu XO, Linet MS, Neglia JP, Potter JD, Trigg ME, Robison LL: Allergic disorders and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (United States). *Cancer Causes Control* 2000, 11(4):303-307.

608. Linabery AM, Jurek AM, Duval S, Ross JA: The association between atopy and childhood/adolescent leukemia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010, 171(7):749-764.

609. Cooper GS, Kamel F, Sandler DP, Davey FR, Bloomfield CD: Risk of adult acute leukemia in relation to prior immune-related conditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5(11):867-872.

610. Gibson R, Graham S, Lilienfeld A, Schuman L, Levin M, Swanson M: Epidemiology of diseases in adult males with leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1976, 56(5):891-898.

611. Linet MS, McCaffrey LD, Humphrey RL, Brookmeyer R, Van Natta ML, Tielsch JM, Bias WB, Markowitz JA, Kravitz SC, Szklo M: Chronic lymphocytic leukemia and acquired disorders affecting the immune system: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1986, 77(2):371-378.

612. Severson RK, Davis S, Thomas DB, Stevens RG, Heuser L, Sever LE: Acute myelocytic leukemia and prior allergies. *J Clin Epidemiol* 1989, 42(10):995-1001.

613. Zheng W, Linet MS, Shu XO, Pan RP, Gao YT, Fraumeni JF, Jr.: Prior medical conditions and the risk of adult leukemia in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Causes Control* 1993, 4(4):361-368.

614. Soderberg KC, Hagmar L, Schwartzbaum J, Feychting M: Allergic conditions and risk of hematological malignancies in adults: a cohort study. *BMC Public Health* 2004, 4:51.

615. Soderberg KC, Jonsson F, Winqvist O, Hagmar L, Feychting M: Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: a nationwide case-control study in Sweden. *Eur J Cancer* 2006, 42(17):3028-3033.

616. Viadana E, Bross ID: Use of the medical history to predict the future occurrence of leukemias in adults. *Prev Med* 1974, 3(1):165-170.

617. Wang H, Lin H, Shao N, Zhang J, Zou J, Ji C: Family History and Prior Allergies of Cancers and the Risk of Adult Leukemia in Shandong Province, China. *Iran J Public Health* 2012, 41(1):9-16.

618. Markiewicz MA, Gajewski TF: The immune system as anti-tumor sentinel: molecular requirements for an anti-tumor immune response. *Crit Rev Oncog* 1999, 10(3):247-260.

619. Penn I: Depressed immunity and the development of cancer. *Cancer Detect Prev* 1994, 18(4):241-252.

620. Kersey JH, Shapiro RS, Filipovich AH: Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy. *Pediatr Infect Dis J* 1988, 7(5 Suppl):S10-12.

621. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG: Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 1996, 74(5):422-426.

622. Westergaard T, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Andersen PK, Aaby P, Melbye M: Sibship characteristics and risk of allergic rhinitis and asthma. *Am J Epidemiol* 2005, 162(2):125-132.

623. Bernsen RM, de Jongste JC, van der Wouden JC: Birth order and sibship size as independent risk factors for asthma, allergy, and eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2003, 14(6):464-469.

624. Smith MA, Simon R, Strickler HD, McQuillan G, 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(3):285-298.

625. Ma X, Buffler PA, Wiemels JL, Selvin S, Metayer C, Loh M, Does MB, Wiencke JK: Ethnic difference in daycare attendance, early infections, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14(8):1928-1934.

626. Ma X, Buffler PA, Selvin S, Matthay KK, Wiencke JK, Wiemels JL, Reynolds P: Daycare attendance and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2002, 86(9):1419-1424.

627. McNally RJ, Eden TO: An infectious aetiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence. *Br J Haematol* 2004, 127(3):243-263.

628. Chang JS, Wiemels JL, Buffler PA: Allergies and childhood leukemia. *Blood Cells Mol Dis* 2009, 42(2):99-104.

629. Bach JF: The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002, 347(12):911-920.

630. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R: Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002, 296(5567):490-494.

631. Wing K, Fehervari Z, Sakaguchi S: Emerging possibilities in the development and function of regulatory T cells. *Int Immunol* 2006, 18(7):991-1000.

632. Steinborn A, Engst M, Haensch GM, Mahnke K, Schmitt E, Meuer S, Sohn C: Small for gestational age (SGA) neonates show reduced suppressive activity of their regulatory T cells. *Clin Immunol* 2010, 134(2):188-197.

633. Romagnani S: Coming back to a missing immune deviation as the main explanatory mechanism for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119(6):1511-1513.

634. Oboki K, Ohno T, Saito H, Nakae S: Th17 and allergy. *Allergol Int* 2008, 57(2):121-134.

635. Papamichail M, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevanis CN: Natural killer lymphocytes: biology, development, and function. *Cancer Immunol Immunother* 2004, 53(3):176-186.

636. Johnson CC, Ownby DR, Peterson EL: Parental history of atopic disease and concentration of cord blood IgE. *Clin Exp Allergy* 1996, 26(6):624-629.

637. Liu CA, Wang CL, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, Yang KD: Prenatal prediction of infant atopy by maternal but not paternal total IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112(5):899-904.

638. Schaub B, Liu J, Hoppler S, Haug S, Sattler C, Lluis A, Illi S, von Mutius E: Impairment of T-regulatory cells in cord blood of atopic mothers. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121(6):1491-1499, 1499 e1491-1413.

639. Chang JS, Buffler PA, Metayer C, Chokkalingam AP, Patoka J, Kronish D, Wiemels JL: Maternal immunoglobulin E and childhood leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, 18(8):2221-2227.

640. Schaub B, Campo M, He H, Perkins D, Gillman MW, Gold DR, Weiss S, Lieberman E, Finn PW: Neonatal immune responses to TLR2 stimulation: influence of maternal atopy on Foxp3 and IL-10 expression. *Respir Res* 2006, 7:40.

641. Grulich AE, Vajdic CM, Kaldor JM, Hughes AM, Kricker A, Fritschi L, Turner JJ, Milliken S, Benke G, Armstrong BK: Birth order, atopy, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97(8):587-594.

642. Duramad P, Harley K, Lipsett M, Bradman A, Eskenazi B, Holland NT, Tager IB: Early environmental exposures and intracellular Th1/Th2 cytokine profiles in 24-month-old children living in an agricultural area. *Environ Health Perspect* 2006, 114(12):1916-1922.

643. Hertz-Picciotto I, Park HY, Dostal M, Kocan A, Trnovec T, Sram R: Prenatal exposures to persistent and non-persistent organic compounds and effects on immune system development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008, 102(2):146-154.

644. Kamp DW, Shacter E, Weitzman SA: Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. *Oncology (Williston Park)* 2011, 25(5):400-410, 413.

645. Porta C, Larghi P, Rimoldi M, Totaro MG, Allavena P, Mantovani A, Sica A: Cellular and molecular pathways linking inflammation and cancer. *Immunobiology* 2009, 214(9-10):761-777.

646. Apte RN, Voronov E: Interleukin-1--a major pleiotropic cytokine in tumor-host interactions. *Semin Cancer Biol* 2002, 12(4):277-290.

647. Benchetrit F, Ciree A, Vives V, Warnier G, Gey A, Sautes-Fridman C, Fossiez F, Haicheur N, Fridman WH, Tartour E: Interleukin-17 inhibits tumor cell growth by means of a T-cell-dependent mechanism. *Blood* 2002, 99(6):2114-2121.

648. Chien AJ, Argenyi ZB, Colven RM, Kirby P: Acute lymphoblastic leukemia presenting with urticarial plaques and hypereosinophilia in a child. *J Am Acad Dermatol* 2004, 51(5 Suppl):S151-155.

649. Breda L, Di Marzio D, Rollo V, De Sanctis S, La Barba G, Chiarelli F: Acute myeloid leukaemia presenting as recurrent generalized urticaria in infancy. *Eur J Pediatr* 2008, 167(6):697-698.

650. Heath JA: Leukaemia presenting as respiratory distress in a child with asthma. *J Paediatr Child Health* 2001, 37(4):397-399.

651. Meyer EH, DeKruyff RH, Umetsu DT: iNKT cells in allergic disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2007, 314:269-291.

652. Oki S, Miyake S: Invariant natural killer T (iNKT) cells in asthma: a novel insight into the pathogenesis of asthma and the therapeutic implication of glycolipid ligands for allergic diseases. *Allergol Int* 2007, 56(1):7-14.

653. Pearce N, Douwes J: The global epidemiology of asthma in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006, 10(2):125-132.

654. Petridou E, Klimentopoulou AE, Moustaki M, Kostrikis LG, Hatzakis A, Trichopoulos D: Recent thymic emigrants and prognosis in T- and B-cell childhood hematopoietic malignancies. *Int J Cancer* 2002, 101(1):74-77.

655. Petridou E, Skalkidou A, Dessypris N, Moustaki M, Mantzoros C, Spanos E, Trichopoulos D: Insulin-like growth factor binding protein-3 predicts survival from acute childhood leukemia. *Oncology* 2001, 60(3):252-257.

656. SAS Institute, Inc SAS /STAT user's guide, version 6; 4th ed. Cary, NC;1989.

657. CLIC:Childhood Leukemia International Consortium: https://ccls.berkeley.edu/clic/about.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Α. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ-ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Δημοσιευσεις

Πλήρης

Lariou MS, Dikalioti SK, Dessypris N, Baka M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, Kalmanti M, Fragandrea I, Moschovi M, Germenis A, Petridou E Allergy and risk of acute lymphoblastic leukemia among children: a nationwide case control study in Greece. Cancer Epidemiology Cancer Epidemiol. 2012 Nov 20. pii: S1877-7821(12)00151-8. doi: 10.1016.

Υπο μορφή περίληψης

Lariou MS, Dikalioti SK, Dessypris N, Pourtsidis A, Baka M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, Moschovi M, Fragandrea I, Kalmanti M, Germenis A, Petridou E. Country specific serum IgE reactivity profile and concordance with allergic history among Acute Lymphoblastic Leukemia children and controls. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr e20002).

Ανακοινώσεις σε διεθνή και ελληνικά συνέδρια

1. **Lariou MS**, Dikalioti S, Germenis A, Dessypris N, Childhood Hematology Oncology Group, Petridou E.
   Atopy and risk of Acute Lymphoblastic Leukemia among children. Pediatric Allergy and Asthma Meeting 2011 (EAACI). Βαρκελώνη, 13-15 Οκτωβρίου 2011.

2. **Lariou MS**, Dikalioti SK, Baka Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, Kalmanti M, Fragandrea I, Moschovi M, Germenis A, Petridou E. Using allergic history and biomarkers of atopic sensitization in exploring the increasing trends of atopy and childhood leukemia: results from a case control study in Greece International scientific conference on Early Exposures and Childhood Cancer (CLIC). Λονδίνο, Απρίλιος 2011.

3. **Lariou MS**, Dikalioti S, Dessypris N, Pourtsidis A, Baka M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, Moschovi M, Fragandrea I, Kalmanti M, Germenis A, Petridou E. Country specific serum IgE reactivity profile and concordance with allergic history among Acute Lymphoblastic Leukemia children and controls. 2012 ASCO Annual Meeting. Σικάγο, 5-12 Ιουνίου 2012.

4. **Λαρίου ΜΣ**, Πουρτσίδης Α , Μοσχόβη Μ, Πολυχρονοπούλου Σ, Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου Φ, Πετρίδου Ε.
   Διερεύνηση της σχέσης αλλεργίας & λευχαιμίας στην παιδική ηλικία.
   22^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρία Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας. Αθήνα, 26-27 Νοεμβρίου 2010.

5. **Λαρίου ΜΣ**, Γερμενής Α, Δικαλιώτη Σ, Δεσύπρης Ν, Μπάκα Μ, Μοσχόβη Μ, Πολυχρονοπούλου Σ, Αθανασιάδου- Πιπεροπούλου Φ, ΠετρίδουΕ.
Αλλεργία και οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία στην παιδική ηλικία: Πανελλήνια μελέτη ασθενών- μαρτύρων.
49ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Μεσσηνία, 10-12 Ιουνίου 2011.

6. **Λαρίου ΜΣ**, Δικαλιώτη Σ, Δεσύπρης Ν, Μπάκα Μ, Πολυχρονοπούλου Σ, Αθανασιάδου- Πιπεροπούλου Φ, Καλμαντή Μ, Φραγκανδρέα Ι, Μοσχόβη Μ, Γερμενής Α, Πετρίδου Ε. Λευχαιμία στην παιδική ηλικία και ευαισθητοποίηση σε συνήθη αλλεργιογόνα: αποτελέσματα πανελλήνιας έρευνας τύπου ασθενών μαρτύρων. 23ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρία Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας. Αθήνα, 26-27 Νοεμβρίου 2011.

7. **Λαρίου ΜΣ**, Δικαλιώτη Σ, Δεσύπρης Ν, Μπάκα Μ, Πολυχρονοπούλου Σ, Αθανασιάδου- Πιπεροπούλου Φ, Καλμαντή Μ, Φραγκανδρέα Ι, Μοσχόβη Μ, Γερμενής Α, Πετρίδου Ε.
Ατοπία: προστατευτικός ή επιβαρυντικός παράγοντας στην ανάπτυξη της παιδικής λευχαιμίας. 23ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας. Αθήνα, 26-27 Νοεμβρίου 2011.

Β. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

1.Το παιδί σας είχε ποτέ σοβαρό επεισόδιο:
1=βήχα (χωρίς κρυολόγημα) 2=βράσιμο (γατάκια) 3=δύσπνοιας (Ο=ΟΧΙ, 9=Άγνωστο)
|__|__|

Εάν ναι (0=0ΧΙ 1=ΝΑΙ 9=άγνωστο 8=δεν ισχύει)
α) αυτό συμβαίνει τακτικά σε συγκεκριμένα μέρη(π.χ.ανθισμένοι αγροί)|__|
μετά από ίωση|__|

μετά από άσκηση (παιχνίδι) |__|
μετά από έκθεση σε ζώα |__|

μετά από έκθεση σε φυτά |__|
έκθεση σε καπνό (τσιγάρο) |__|

β) Σε ποια ηλικία παρουσίασε το πρώτο επεισόδιο; |__|__| έτη
(88=δεν ισχύει 99=άγνωστο)

γ) Πόσα τέτοια επεισόδια πέρασε τους τελευταίους 12 μήνες; |__|__|
(88=δεν ισχύει 99=άγνωστο)

Πόσο συχνά (χρονικό διάστημα); |__| Πόσες φορές |__|__|
1= την εβδομάδα 6=τη διετία
2= το μήνα 7=στη ζωή του
3= το τρίμηνο 8=δεν ισχύει
4= το εξάμηνο 9=άγνωστο
5= το χρόνο

δ) Πότε είχε το τελευταίο επεισόδιο; Ηλικία |__|__| έτη
(88=δεν ισχύει 99=άγνωστο)

ε) Ποιά είναι η εποχή έξαρσης των επεισοδίων; 1=Άνοιξη 2=Καλοκαιρι
3=Φθινόπωρο 4=Χειμώνας
5=Ανεξαρτήτου εποχής
(8=δεν ισχύει 9=άγνωστο) |__|__|

στ) Νοσηλεύτηκε ποτέ λόγω τέτοιων επεισοδίων; Εάν ναι πόσες φορές;
(88=δεν ισχύει 99=άγνωστο) |__|__|
Ηλικία πρώτης νοσηλείας |__|__| έτη
Ηλικία τελευταίας νοσηλείας |__|__| έτη
(88=δεν ισχύει 99=αγνωστο)

2. Το παιδί σας είχε ποτέ έντονο βήχα,βράσιμο ή λαχάνιασμα;
1=τη νύχτα ή νωρίς το πρωί
2=μετά από άσκηση 0=0ΧΙ 9=άγνωστο |__|__|

3.Υπήρξε ποτέ ανάγκη για λήψη εισπνεόμενων φαρμάκων από το στόμα με ή χωρίς μάσκα;
(88=δεν ισχύει 99=άγνωστο) |__|

Εάν ναι, ποιά από τα σκευάσματα έχει χρησιμοποιήσει;0=0ΧΙ 1=ΝΑΙ 99=άγνωστο 8=δεν ισχύει

Aerolin	Becotide	Lomudal
Dracanyl	Flixotide |__|	Tilade |__|
Salbunova |__|	Pulmicort	΄Αλλο
Oxez		Λευκοτριένια
Serevent		Atrovent
Drops soldesanyl		Tb Κορτιζόνης

Πόσο συχνά παίρνει Aerolin,Dracanyl,Salbunova (β2-διεγέρτες); |__| Πόσες φορές; |__|__|

99=άγνωστο	88=δεν ισχύει
1= την εβδομάδα	6=τη διετία
2= το μήνα	7=στη ζωή του
3= το τρίμηνο	8=δεν ισχύει
4= το εξάμηνο	9=άγνωστο
5= το χρόνο	

4.Έχει ή είχε ποτέ περάσει βρογχικό άσθμα το παιδί σας; 0=0ΧΙ 1=ΝΑΙ 9=άγνωστο |__|

Εάν ναι έχει διαγνωσθεί από παιδίατρο ή αλλεργιολόγο;
0=ΟΧΙ 1=ΝΑΙ 8=δεν ισχύει 9=άγνωστο |__|

5.Έχει παρουσιάσει ποτέ το παιδί σας λαρυγγίτιδα; 0=ΟΧΙ 1=ΝΑΙ 9=άγνωστο |__|

Εάν ναι α) πόσα επεισόδια έχει κάνει μέχρι σήμερα;
(88=δεν ισχύει 99=άγνωστο) |__|__|

β) πόσες φορές νοσηλεύτηκε γι' αυτό; |__|__|
(88=δεν ισχύει 99=άγνωστο)

6.Είχε ποτέ το παίδι σας κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα (φτάρνισμα, μπούκωμα,
καταρροή, φαγούρα στο φάρυγγα)χωρίς να είναι κρυωμένο;
0=0ΧΙ , 1=ΝΑΙ, 9=άγνωστο |__|

Εάν ναι ποιό;

1.Φτάρνισμα	3. Καταρροή |__|__|__|__|
2.Μπούκωμα	4. Φαγούρα στη μύτη ή στο φάρυγγα
8.=Δεν Ισχύει	9=Άγνωστο

α) Ποιά εποχή του χρόνου έχετε παρατηρήσει να συμβαίνουν περισσότερο αυτά τα συμπτώματα;

1=Άνοιξη 2= Καλοκαίρι 3=Φθινόπωρο 4=Χειμώνα
5= Ανεξαρτήτου εποχής (8=δεν ισχύει 9=άγνωστο) |__|__|

β) πόσο συχνά είναι τα επεισόδια; |__| Πόσες φορές |__|__|
(88 δεν ισχύει, 99 άγνωστο)

1=την εβδομάδα 6=τη διετία
2=το μήνα 7=στη ζωή του
3=το τρίμηνο 8=δεν ισχύει
4=το εξάμηνο 9=άγνωστο
5=το χρόνο

γ) σε ποιά ηλικία εμφανίστηκαν πρώτη φορά; |__|__| έτη
(88 =δεν ισχύει, 99=άγνωστο)

δ) σε ποια ηλικία εμφανίστηκαν τελευταία φορά; |__|__| έτη
(88 =δεν ισχύει, 99=άγνωστο)

7.Έχει πάρει ποτέ εισπνεόμενα φάρμακα από τη μύτη για αυτά τα συμπτώματα;
(Ο=ΟΧΙ, 1=ΝΑΙ, 9=άγνωστο) |__|

Εάν ναι ποιο σκεύασμα; 0=0ΧΙ 1=ΝΑΙ 8=Δεν ισχύει 9=Άγνωστο
Pulmicort nasal Tilade nasal
Flixotide nasal |__| Lomudal nasal |__|
Νασocort

7. Έχει διαγνωσθεί ποτέ ότι έπασχε από αλλεργική ρινίτιδα;
0=ΟΧΙ 1=ΝΑΙ 9=άγνωστο |__|

Εάν ναι, έχει διαγνωσθεί από γιατρό (Παιδίατρο, Ω.Ρ.Λ., Αλλεργιολόγο) ;
0=ΟΧΙ 1=ΝΑΙ 8=δεν ισχύει 9=άγνωστο |__|

9.Είχε ποτέ το παιδί σας επίμονα κάποιο από τα παρακάτω προβλήματα με τα μάτια του χωρίς να είναι κρυωμένο;

1=Κοκκίνισμα 2=Πρήξιμο 3=Φαγούρα |__|__|
4= Άλλο Τι…… Ο=ΟΧΙ 9=άγνωστο

Εάν ναι α) ποια ηλικία περίπου ξεκίνησε το πρόβλημα;
(88=Δεν ισχύει, 99=άγνωστο) |__|__| έτη

β) ποτέ συνέβη για τελευταία φορά; (88=δεν ισχύει, 99=άγνωστο)
Ηλικία |__|__|

γ) πόσο συχνά συμβαίνει; |__| Πόσες φορές |__|__|
1= την εβδομάδα 6=τη διετία 88 δεν ισχύει, 99 άγνωστο)
2= το μήνα 7=στη ζωή του
3= το τρίμηνο 8=δεν ισχύει
4= το εξάμηνο 9=άγνωστο
5= το χρόνο

10α.Είχε ποτέ το παιδί σας κάποια αλλεργική αντίδραση (πρήξιμο προσώπου ή ματιών ή χειλέων ή φαγούρα ή βράγχος φωνής ή shock) σε κάποια τροφή εντός μιας ώρας από τη λήψη της;

0=ΟΧΙ 1=ΝΑΙ 9=άγνωστο |__|

Τρόφιμο 88=δεν ισχύει 99= άγνωστο	Είδος αντίδρασης 1=κνιδωση 2=αγγειοοίδημα 3=αγγειοοίδημα με συμμετοχή αναπνευστικού 4.shock 8=Δεν ισχύει 9=Άγνωστο 6= διαγνωσμένο με αλλεργικά τεστ	Ηλικία 1ου Επεισοδίου 88=Δεν ισχύει 99=Άγνωστο	Ηλικία τελευταίου Επεισοδίου 88=Δεν ισχύει 99=Άγνωστο	Τρώει αυτή τη τροφή χωρίς προβλήματα τώρα και από ποιά ηλικία;	
				Ο=ΟΧΙ 1=ΝΑΙ 8=Δεν ισχύει 9=Άγνω-στο	Ηλικία 88=Δεν ισχύει 9=Άγνω-στο
1					
2					
3					
4					

10β. Είχε ποτέ το παιδί σας κάποια αλλεργική αντίδραση σε φάρμακο;

0=ΟΧΙ 1=ΝΑΙ 9=άγνωστο |__|
Εάν ναι:

Φάρμακο (ονομασία) 88=δεν ισχύει 99=άγνωστο	Είδος αντίδρασης 1=κνίδωση 2=αγγειοοιδημα 3=αγγειοοιδημα με συμμετοχή αναπνευστικού 4=shock 8=δεν ισχύει 9=άγνωστο	Ηλικία 1ου Επεισοδίου 88=δεν ισχύει 99=άγνωστο	Ηλικία τελευταίου Επεισοδίου 88=Δεν ισχύει 99=άγνωστο
1			
2			
3			
4			

11. Είχε ποτέ το παιδί σας πρόβλημα με έκζεμα ή ατοπική δερματίτιδα;
0=ΟΧΙ 1=ΝΑΙ 9=άγνωστο |__|

12. Είχε ποτέ το παιδί σας κνίδωση ή αγγειοοίδημα που δεν οφειλόταν σε τροφή ή φάρμακο;
0=ΟΧΙ 1=ΝΑΙ 9=άγνωστο |__|

Εάν ναι,
α) έχετε παρατηρήσει να σχετίζεται με:

- την εποχή |__| 1=Άνοιξη 2= Καλοκαίρι 3=Φθινόπωρο 4=Χειμώνας 8=δεν ισχύει 9=άγνωστο
- δήγμα εντόμων |__| 0=ΌΧΙ 1=ΝΑΙ 8=δεν ισχύει 9=άγνωστο
- άλλο |__| Τι…… 0=ΌΧΙ 1=ΝΑΙ 8=δεν ισχύει 9=άγνωστο

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΓΙΑ ΑΛΛΕΡΓΙΑ

0=ΟΧΙ 1=ΝΑΙ 9=άγνωστο |__|

	Εισπνέο-μένα φάρμακα Aerolin, Dracanyl	Βρογχ. Άσθμα	Αλλ. Ρινί-τιδα	Αλλ. επιπε-φυκίτιδα	Ατοπική δερματί-τιδα Έκζεμα	Άλλη αλλεργία (1=τροφική, 2=φαρμακευτική, 3=υμενόπτερα) 99=άγνωστη απάντηση 98 άγνωστο αίτιο 0=ΟΧΙ	
						Αίτιο	Είδος αντίδρασης 1=κνίδωση 2=αγγειοοιδημα 3=αγγειοοιδημα με συμμετοχή αναπνευστικού 4=shock 99=άγνωστο
Πατέρας							
Μητέρα							
Αδερφός/η1							
Αδερφός/η2							
Αδερφός/η3							
Άλλος συγγενής							

Είδος κατοικίας:

1. διαμέρισμα 2. μονοκατοικία 3. διπλοκατοικία 4. υπόγειο |__| όροφος |__|__|

Πόσα υπνοδωμάτια έχει το σπίτι σας; |__|

Στο υπνοδωμάτιο του παιδιού υπάρχει:

1. χαλί 2. μοκέτα 3. βαμβακερό χαλί 4. τίποτα |__|

Εάν ναι πόσους μήνες το χρόνο; |__|__|

Τι θέρμανση υπάρχει στο σπίτι; (μπορούν να δοθούν πολλαπλές απαντήσεις)

1. καλοριφέρ 2.τζάκι 3.σόμπα πετρελαίου
4. σόμπα υγραερίου 5.ξυλόσομπα 6.ηλεκρική θερμάστρα
7.θερμοσυσσωρευτες 8.αεροθερμο 9.άλλο 99.αγνωστο|__|__|

Πόσους μήνες; |__|__|

Υπάρχει κάποιο δωμάτιο με υγρασία τοίχου στο σπίτι σας; 0=ΟΧΙ 1=ΝΑΙ |__|

Το σπίτι σας έχει: 1. κήπο 2. μπαλκόνι με πολλά λουλούδια 3. φυτά εσωτερικού χώρου(>1γλάστρα) 4. τίποτα 9.άγνωστο |__|__|

Είναι συχνή (>1φορά το μήνα) η μετάβαση του παιδιού στην ύπαιθρο; Ο=ΟΧΙ 1=ΝΑΙ 2=Μένει μόνιμα στην ύπαιθρο |__|