

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΤΟΜΟΣ 73
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ 2
2011

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

VOLUME 73
SUPPLEMENT NUMBER 2
2011

ΠΡΑΚΤΙΚΑ
16ου ΕΤΗΣΙΟΥ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
Γ.Ν.Α. "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"
ΑΘΗΝΑ 21 - 25 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2011

PROCEEDINGS
16th ANNUAL SEMINAR
OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION
OF EVANGELISMOS GENERAL HOSPITAL
ATHENS 21 - 25 FEBRUARY 2011

NOSOKOMIAKA CHRONIKA
Official publication of the Scientific Society
of Evangelismos Hospital

ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ



16^ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ Γ.Ν.Α. “Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ”

ΑΘΗΝΑ 21 - 25 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2011

“Δώμα” Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χ. ΖΗΣΗΣ : Πρόεδρος

Α. ΚΟΤΑΝΙΔΟΥ : Αντιπρόεδρος

Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ : Μέλη

Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ

Δ. ΚΑΡΑΚΑΛΟΣ

Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ

Μ. ΠΑΡΑΡΑ

Γ. ΥΦΑΝΤΗ

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ : Πρόεδρος

Ν. ΒΙΑΖΗΣ : Μέλη

Σ. ΓΙΓΑΝΤΕΣ

Ι. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ

Ν. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΑΚΗΣ

Π. ΤΣΕΡΩΤΑΣ

Α. ΤΣΙΡΟΓΙΑΝΝΗ

ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Α. ΝΤΕΛΑΚΗ : Πρόεδρος

Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ : Μέλη

Δ. ΕΞΑΡΧΟΣ

Χ. ΖΗΣΗΣ

Ι. ΚΑΚΚΑΣ

Μ. ΣΧΙΝΑ

Α. ΤΑΡΑΣΗ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ : Πρόεδρος

Ν. ΧΑΡΧΑΛΑΚΗΣ : Αντιπρόεδρος

Μέλη :

Ν. ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ

Σ. ΝΑΝΑΣ

Δ. ΑΛΕΞΑΚΗΣ

Ν. ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ

Κ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΠΟΥΛΟΣ

Κ. ΝΟΥΤΣΗΣ

Δ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ

Γ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

Μ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ

Κ. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΑΚΟΣ

Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ

Ν. ΠΑΠΑΔΟΓΕΩΡΓΑΚΗΣ

Μ. ΑΡΓΥΡΙΟΥ

Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ

Ε. ΒΛΟΝΤΖΟΥ

Μ. ΠΑΡΑΡΑ

Ε. ΒΡΥΩΝΗΣ

Ε. ΠΕΛΕΓΡΙΝΗΣ

Ι. ΓΕΩΡΓΙΑΣ

Κ. ΠΕΤΡΑΚΗ

Δ. ΔΙΠΛΑΣ

Π. ΠΙΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ

Μ. ΕΛ-ΑΛΥ

Σ. ΠΙΠΗΣ

Χ. ΖΗΣΗΣ

Κ. ΠΡΟΚΟΠΑΚΗ

Σ. ΚΑΠΙΡΗΣ

Δ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ

Δ. ΚΑΡΑΚΑΛΟΣ

Χ. ΡΟΥΤΣΗ

Δ. ΚΑΡΑΜΑΝΩΛΗΣ

Α. ΣΑΛΑΧΑΣ

Σ. ΚΟΡΦΙΑΣ

Α. ΣΙΔΕΡΗΣ

Κ. ΚΟΤΣΙΦΑΣ

Α. ΣΚΟΥΤΕΛΗΣ

Λ. ΚΥΡΙΟΥ

Ι. ΣΚΡΑΠΑΡΗ

Δ. ΛΑΠΑΤΣΑΝΗΣ

Χ. ΣΦΟΝΤΟΥΡΗΣ

Δ. ΜΑΓΓΑΝΑΣ

Γ. ΤΑΤΣΗΣ

Δ. ΜΑΛΟΒΡΟΥΒΑΣ

Γ. ΥΦΑΝΤΗ

Γ. ΜΑΝΤΖΑΡΗΣ

Μ. ΦΑΜΕΛΗ

Α. ΜΑΝΩΛΗΣ

Μ. ΧΡΟΝΗ

Μ. ΜΠΑΚΙΡΗ

Α. ΨΑΡΡΑ

Σ. ΜΠΕΝΑΚΗΣ

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ Γ.Ν.Α.
«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα
Τηλ.: 213 2041744, 213 2045102, Fax: 210 7253912
e-mail: sseh@evaggelismos-hosp.gr
site: www.sseh.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤ/ΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΥΦΑΝΤΗ Γεωργία

ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΜΕΛΗ

ΖΗΣΗΣ Χαράλαμπος
ΚΑΡΑΚΑΛΟΣ Δημήτριος
ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα
ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ISSN 0369-5700

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχαήλ

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ Νεκτάριος
ΒΙΑΖΗΣ Νικόλαος
ΚΑΠΙΡΗΣ Στυλιανός
ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος
ΠΑΠΑΔΑΚΗ Θεοδώρα
ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα
ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη
ΣΚΥΛΑΚΑΚΗ Μαρία
ΤΖΑΝΕΛΑ Μαρινέλλα

ΕΚΤΥΠΩΣΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ
Καποδιστρίου 34 - 10432 Αθήνα
Τηλ. πληροφοριών: 2105279000

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 30 €
Εταιρείες - Οργανισμοί 50 €
Συνδρομές εξωτερικού 40 €
Φοιτητές 10 €

Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:

Θεοφάνης Αποστόλου
Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ



ΤΟΜΟΣ 73

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ 2
2011

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΤΕΥΧΟΣ Β΄

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

Η ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ

Συντονίστρια: Χ. Παπαστεριάδη - Εισαγωγή _____ 273-274

Διαγνωστική και προγνωστική σημασία γενετικών ανωμαλιών σε συμπαγή νεοπλάσματα

Θ. Αργυράκος, Μ. Κόττακα _____ 275-286

Ιστοικές Μοριακές Τεχνικές σε Λεμφοϋπερπλαστικές Επεξεργασίες PCR, FISH, ISH: Συμβολή στη διάγνωση, πρόγνωση, θεραπεία και παρακολούθηση

Μ. Φαμέλη-Παυλάκη _____ 287-295

Η εφαρμογή της μοριακής γενετικής στη διάγνωση και τη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών

Σ. Γιγάντες _____ 296-307

Μοριακή Διαγνωστική Λοιμώξεων

Ε. Γρίσπου _____ 308-317

Οι μοριακές τεχνικές στην μεταμόσχευση, την ανοσογενετική νοσημάτων και τον έλεγχο αμφισβητούμενης πατρότητας

Α. Τάρανη, Χ. Παπαστεριάδη _____ 318-323

Μοριακός έλεγχος ομάδων αίματος

Δ. Ζούλας _____ 324-329

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΕΠΑΝΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΑ ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ, ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΜΑΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ. ΜΙΑ ΝΕΑ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΛΛΗΝΑ ΙΑΤΡΟ

Συντονιστής: Α. Σκουτέλης

Φυματίωση: Το νέο πρόσωπο μιας παλιάς ασθένειας

Κ. Παπανικολάου _____ 330-338

Εξωτικές ιογενείς λοιμώξεις που πρέπει να γνωρίζω

Ε. Βρυώνης _____ 339-343

Λοιμώδη νοσήματα και extreme sports

Μ. Σαμάρκος _____ 344-351

Ελονοσία: Ένα ξεχασμένο για τις δομές του συστήματος υγείας νόσημά μας ξαναθυμάται

Ε. Κακάλου _____ 352-356

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΠΡΩΙΜΗ ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟΝ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ ΑΣΘΕΝΗ

Πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος: Διάγνωση και κλινική σημασία

Ι. Βασιλειάδης, Σ. Νανάς _____ 357-361

Πρώιμη κινητοποίηση και αποκατάσταση μετά τη ΜΕΘ

Μ. Παπαδόπουλος, Ε. Πατσάκη, Σ. Νανάς 362-374

Ο ρόλος του ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού στον βαρέως πάσχοντα ασθενή

Β. Γεροβασίλη, Σ. Νανάς 375-378

Μυοσκελετικές επιπλοκές μετά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ: Τρόποι αντιμετώπισης

Γ. Σταματάκης, Σ. Νανάς 379-388

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΧΡΟΝΙΟΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Πρόεδρος: Ι. Μπελλένης - Εισαγωγή 389

Ομιλήτρια: Ε. Πλέσια 390-393

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΓΕΝΩΣΗΜΑ - ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ: ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ -Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Πρόεδρος: Μ. Βασιλαματζής

Ομιλήτρια: Μ. Βλάχου

Συγγραφείς: Ι. Πόρτολος, Μ. Βλάχου 394-406

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ:

Η ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΣΤΟ ΠΡΟΣΕΧΕΣ ΜΕΛΛΟΝ

Συντονίστρια: Α. Ουζουνίδου

Η συμβολή των σύγχρονων ιατροτεχνολογικών μέσων και υλικών στη βελτίωση και εξέλιξη της νοσηλευτικής χειρουργείου

Α. Ράπη, Ε-Δ. Ιντζόγλου 407-412

LVAD: Ο ρόλος του νοσηλευτή αναισθησιολογικού. Παρουσίαση περιστατικού

Β. Κατσιαώνη, Ν. Δαβράζου 413-421

Προσέγγιση της διαπολιτισμικής νοσηλευτικής, σε γενικό δημόσιο νοσοκομείο

Σ. Τσιτιρίδης, Δ. Δριμάλα 422-427

Ο ρόλος των συναγερμών (alarm) στο χώρο της ανάνηψης

Β. Κατσιαώνη, Α. Μπουτζίκας, Ε. Μπακάλη 428-430

Μέθοδοι επικοινωνίας ασθενών στη ΜΕΘ

Α-Μ. Τερζή 431-434

Πένθος: Αντιμετώπιση από τον επαγγελματία Υγείας

Α. Σωτηροπούλου 435-444

Η σύγχρονη αντιμετώπιση των βαρέως πασχόντων στη Νευροχειρουργική

Α. Ανταλοπούλου, Γ. Στράντζαλης, Μ. Γιαννακίδου 445-449

ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΤΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΔΥΟ ΧΡΟΝΙΑ

Συντονιστής: Θ. Αποστόλου

ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ: ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Πρόεδρος: Δ. Ροντογιάννη - Εισαγωγή 450-453

Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο και λοιμώξεις

Ε. Δούκα 454-462

Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο και αιματολογικές κακοήθειες

Ι. Τζάννου, Α. Μπαλτά, Μ. Μπακίρη 463-464

Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο και Αυτοανοσία

Α. Τσιρογιάννη 465-469

ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Πρόεδρος: Ε. Ανδρεάδης - Εισαγωγή _____ 470

Αναθεωρημένες κλινικές οδηγίες

Θ. Αποστόλου _____ 471-476

ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Πρόεδρος: Χ. Ζήσης

Λειτουργική Νευροχειρουργική

Σ. Κορφιάς, Δ. Ε. Σακάς _____ 477-478

ΣΤΗΝ ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΑ

Πρόεδρος: Ν. Παπαδογεωργάκης

Κοχλιακά Εμφυτεύματα

Μ. Χρόνη, Σ. Παπασπύρου _____ 483-484

ΣΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ

Πρόεδρος: Ε. Αντύπα

Υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό: Απεικόνιση σε τακτική και επείγουσα βάση: Ενδείξεις, εφαρμογές, περιορισμοί

Δ. Κόκκινος _____ 485-492

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΨΕΥΔΩΣ ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟ ΡΕΤ. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΔΙΑΗΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΥΣΚΟΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Πρόεδρος: Μ. Σκυλακάκη - Εισαγωγή _____ 493-494

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ

Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ (ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ, ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ, ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ, ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ) ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ

Συντονιστής: Π. Πιπερόπουλος - Εισαγωγή _____ 495

Η χρήση του σπινθηρογραφήματος οστών ως υποχρεωτικής εξετάσεως στην σταδιακή εκτίμηση ασθενών με νεοπλασματική νόσο

Υπέρ: Ε. Πατήλα _____ 496-500

Κατά: Ε. Βλόντζου _____ 501-506

Η χρήση του υπερηχογραφήματος κοιλίας μεταξύ των πρώτων εξετάσεων ασθενών με κοιλιακό άλγος

Υπέρ: Ε. Χαριτάτος _____ 507-512

Κατά: Π. Τσερωτάς _____ 513-515

Η χρήση της αξονικής τομογραφίας θώρακος μεταξύ των πρώτων εξετάσεων ασθενών προσερχόμενων στο τμήμα με συμπτωματολογία εκ του αναπνευστικού

Υπέρ: Δ. Ζερβάκης _____ 516-532

Κατά: Σ. Μπενάκης _____ 533-537

Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας χωρίς προηγούμενη αξονική τομογραφία

Υπέρ: Μ. Σχινά _____ 538-545

Κατά: Ε. Τεστέμπαση _____ 546-550

ΔΙΑΛΕΞΗ

Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΥΤΟΛΟΓΩΝ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΛΑΣΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Πρόεδρος: Ν. Χαρχαλάκης

Ομιλήτρια: Ο. Καστανά _____ 551-553

Οι Μοριακές Τεχνικές στην καθημερινή Ιατρική Διαγνωστική

Χ Παπαστεριάδη

Συντονίστρια Διευθύντρια, Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μοριακές τεχνικές δηλ. οι τεχνικές της Μοριακής Βιολογίας και της Γενετικής μελετούν το γενετικό υλικό (DNA) και τη ροή της γενετικής πληροφορίας, την σχέση τους με τις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού και την συσχέτισή τους με παθολογικές καταστάσεις.

Το DNA (deoxyribonucleic acid-δεοξυριβονουκλεϊνικό οξύ) είναι το μόριο που φέρει τις γενετικές πληροφορίες και αποτελεί την γενετική ταυτότητα κάθε οργανισμού. Είναι υπεύθυνο για την διατήρηση και την μεταβίβαση στους απογόνους της γενετικής πληροφορίας.

Η ροή της γενετικής πληροφορίας περιλαμβάνει την αντιγραφή του DNA, την μεταγραφή του σε RNA και την μετάφραση σε πρωτεΐνη, η οποία και προσδιορίζει τον τελικό φαινότυπο.

Και ενώ ο Oswald T. Avery με τους συνεργάτες του, το 1944, ανακάλυψαν, ότι το DNA είναι το μόριο που περιέχει τις γενετικές πληροφορίες, η δομή του DNA περιγράφηκε το 1953 από τους James Watson και Francis Crick.

Έτσι σήμερα είναι γνωστό ότι το DNA είναι ένα λεπτό, μακρύ μεγαλομόριο που βρίσκεται στους πυρήνες των κυττάρων, στα χρωμοσώματα, τυλιγμένο σαν κουβάρι. Το DNA ενός κυττάρου θηλαστικού, εάν ξετυλιχθεί, έχει μήκος δύο μέτρα. Το συνολικό DNA των χρωμοσωμάτων αποτελεί το γονιδίωμα που όμως, μόνο το 3-5% είναι τα γονίδια που κωδικοποιούν για πρωτεΐνες.

Το DNA αποτελείται από δύο δεξιόστροφες πολυνουκλεοτιδικές αλυσείς (έλικες-κλώνους) που περιελίσσονται γύρω από τον ίδιο άξονα, ώστε να σχηματίζουν μια διπλή έλικα. Βασική μονάδα της πολυνουκλεοτιδικής αλυσούς αποτελούν τα δεοξυριβονουκλεοτίδια, καθένα από τα οποία αποτελείται από μια αζωτούχο βάση (αδενίνη(A), γουανίνη (G), θυμίνη (T), κυτοσίνη (C)) που σχηματίζουν ζεύγη A/T, G/C και φέρουν την γενετική πληροφορία και από ένα σάκχαρο (δεοξυριβόζη) και μία φωσφορική ομάδα που αποτελούν τον σκελετό του DNA.

Η δομή του DNA χαρακτηρίζεται από την συμπλη-

ρωματικότητα των βάσεων, που σημαίνει ότι η μονή έλικα του DNA έχει την δυνατότητα να αντιγράφεται παρουσία ειδικών ενζύμων και να προκύπτει το «κατοπτρικό» της αντίγραφο. Επίσης, λόγω της συμπληρωματικότητας των βάσεων, μια μονή αλυσίδα DNA «υβριδίζεται» με συμπληρωματικές αλληλουχίες και παρέχεται έτσι η δυνατότητα αναγνώρισης ενός συγκεκριμένου τμήματος του DNA.

Η αντικατάσταση μιας βάσης από μια άλλη έχει ως αποτέλεσμα αλλαγή της αλληλουχίας (μετάλλαξη), παραγωγή διαφορετικής γενετικής πληροφορίας και αλλαγή του φαινοτύπου, με παθολογικά, συνήθως, αποτελέσματα δηλ. νόσο.

Οι δύο έλικες-κλώνοι του DNA συγκρατούνται μεταξύ τους με τους δεσμούς των ζευγών των βάσεων και με δεσμούς υδρογόνου. Η σταθερότητα των δεσμών αυτών εξαρτάται από το pH του περιβάλλοντος και είναι μέγιστη σε pH 4-11. Σε χαμηλότερο ή υψηλότερο pH, με την επίδραση διαφόρων παραγόντων και με θερμοκρασία 90-95° C, οι δεσμοί διασπώνται και το δίκλωνο DNA γίνεται μονόκλωνο. Η μεταβολή αυτή ονομάζεται μετουσίωση (denaturation) του DNA και είναι αναστρέψιμη. Επαναφορά της θερμοκρασίας σε 25° C, περίπου, χαμηλότερα από την θερμοκρασία τήξεως του DNA, έχει ως αποτέλεσμα την μετατροπή του μονόκλωνου σε δίκλωνο DNA (renaturation).

Σήμερα, υπάρχει δυνατότητα παρέμβασης στην διπλή έλικα και αυτή η διαδικασία είναι γνωστή ως βιοτεχνολογία του ανασυνδυαζόμενου DNA. Επίσης υπάρχει δυνατότητα εύκολου πολλαπλασιασμού του DNA με την τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction-PCR). Τα δύο αυτά τεχνολογικά επιτεύγματα άνοιξαν νέους δρόμους στην ιατρική διαγνωστική και την έρευνα.

Η διπλή έλικα εξηγεί πως αποθηκεύονται, πως διαβιβάζονται και πως εκφράζονται οι γενετικές πληροφορίες και καθιστά κατανοητούς τους μοριακούς μηχανισμούς της κληρονομικότητας, αλλά και της φυσικής επιλογής. Με άλλα λόγια, οι Watson και Crick

ανακάλυψαν την στήλη της Ροζέτας, όπου με χημικά σύμβολα είναι γραμμένη η ιστορία της ζωής. Η ανακάλυψη της διπλής έλικας και οι εξελίξεις που ακολούθησαν αποτελούν αναμφισβήτητα την μεγαλύτερη πρόοδο του εικοστού αιώνα στο πεδίο των βιολογικών επιστημών και οι δύο επιστήμονες Watson και Crick τιμήθηκαν, το 1962 με βραβείο Νόμπελ.

Οι μοριακές τεχνικές βασίζονται στη δομή, στη λειτουργία και στις χαρακτηριστικές ιδιότητες των DNA και RNA μορίων και έχουν τα μέγιστα υποστηριχθεί από την εφαρμογή των εξελίξεων στην βιοτεχνολογία.

Διαφορική υβριδοποίηση (subtractive hybridization), differential display, RAP-PCR (RNA fingertinting by arbitrary primed PCA), EST (expressed sequence Tag) sequencing ανάλυση νουκλεοτιδικής αλληλουχίας, SAGE (serial analysis of gene expression), MPSS (massively parallel signature sequence), DNA μικροσυστοιχίες (microarrays) όπως c DNA μικροσυστοιχίες (spotted array), μικροσυστοιχίες ολιγονουκλεοτιδίων (gene chip, DNA chip, genome chip), συστοιχίες σφαιριδίων (bead array), είναι ορισμένες από τις χρησιμοποιούμενες τεχνικές.

Η εξέλιξη των τεχνικών αυτών σε εύχρηστες και

αυτοματοποιημένες τεχνικές, έφερε την εφαρμογή τους και στα διαγνωστικά εργαστήρια ρουτίνας.

Μεταλλάξεις γονιδίων που ευθύνονται ή συσχετίζονται με νοσήματα, μελέτη καρκίνου (π.χ. ανίχνευση ογκογονιδίων), προγενετικός έλεγχος, μελέτη ιστικής συμβατότητας (HLA,KIR) δότη-λήπτη σε μεταμοσχεύσεις ιστών και οργάνων, έλεγχος πατρότητας, αναγνώριση ατόμων στην ιατροδικαστική, φαρμακογενωμική, σχεδιασμός εμβολίων (π.χ. reverse vaccinology), ιατρική των μεταγγίσεων, γενετική μηχανική, διάγνωση λοιμώξεων από βακτηρία, μύκητες, παράσιτα ή ιούς (ελέγχοντας για DNA-RNA του παθογόνου) είναι μερικά από τα πεδία εφαρμογής των μοριακών τεχνικών.

Οι μοριακές τεχνικές δεν είναι παντού και πάντα χρήσιμες. Έχουν τους περιορισμούς τους και τις αδυναμίες τους. Υπάρχουν τεχνικά, ιατρικά και γενετικά λάθη (ο γονότυπος δεν αντικατοπτρίζει πάντα στον φαινότυπο). Για τους λόγους αυτούς χρειάζεται εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό, συνεργασία άλλων επιστημόνων, όπως βιολόγοι και άριστη τεχνολογική υποστήριξη προκειμένου οι μοριακές τεχνικές να αποτελούν χρήσιμο εργαλείο στην καθημερινή ιατρική πράξη.

Θεραπευτική και προγνωστική σημασία γενετικών ανωμαλιών σε συμπαγή νεοπλάσματα

Θ Αργυράκος,¹ Μ Κόπακα²

¹Παθολογοανατόμος, Επιμελητής Β',

² Ειδικευόμενος Ιατρός, Παθολογοανατομικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

ARGYRAKOS T, KOPAKA M. Therapeutic and prognostic significance of genetic anomalies in solid tumors. Pathology's effort to classify neoplasia has as a main aim to reflect the biological behavior of the disease, the therapeutic response, the inherited characteristics and the natural progress of the patient. This effort has been modified in the last years to include, for difficult differential diagnosis as well as for the selection of targeted therapies, molecular criteria from the genetic analysis of the tumors. Two main methods are used for these studies, *in situ* hybridization and polymerase chain reaction (PCR). The combination of histopathologic, immunophenotypic and molecular criteria increases the sensitivity and specificity of the final diagnosis. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 275-286, 2011.**

Key words: *in situ* hybridization, PCR, polymorphisms, Loss of heterozygosity, epigenetic factors, neoplasia

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προσπάθεια ορθής ταξινόμησης των νεοπλασιών από την ειδικότητα της Παθολογικής Ανατομικής, με κύριο στόχο οι κατηγορίες αυτών να αντανακλούν τη βιολογική συμπεριφορά της νόσου, τη θεραπευτική ανταπόκριση, την κληρονομικότητα και τη φυσική εξέλιξη του ασθενούς έχει τροποποιηθεί τα τελευταία χρόνια από την εισαγωγή κυρίως για δύσκολες διαφορικές διαγνώσεις αλλά και για την επιλογή στοχευμένων θεραπειών, κριτηρίων που προκύπτουν από τις διαφορές σε μοριακό επίπεδο των διαφόρων νεοπλασμάτων. Οι δύο κύριες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη των γενετικών ανωμαλιών είναι ο *in situ* υβριδισμός και η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR). Ο συνδυασμός των ιστοπαθολογικών, ανοσοφαινοτυπικών και μοριακών κριτηρίων αποσκοπεί στην αύξηση της ειδικότητας και ευαισθησίας της τελικής παθολογοανατομικής διάγνωσης. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 275-286, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: *in situ* υβριδισμός, PCR, πολυμορφισμοί, απώλεια ετεροζυγωτίας, επιγενετικοί παράγοντες, νεοπλασία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Η ολοκλήρωση τα τελευταία χρόνια της μελέτης του ανθρώπινου γονιδιώματος (Human Genome Project) καθιστούν τη «γενετική ιατρική» ένα από τα πλέον σημαντικά πεδία εξέλιξης της σύγχρονης ιατρικής που ενισχύουν την ποιότητα της παρεχόμενης Υγείας. Η «γενετική ιατρική» ασχολείται περισσότερο με νοσήματα στα οποία ένα συγκεκριμένο γονίδιο δι-

αδραματίζει τον κύριο ρόλο στην παθογένεια της νόσου και λιγότερο σε νοσήματα στα οποία ενέχονται πολλαπλά γονίδια ή και μη-γενετικοί παράγοντες. Η μοριακή παθολογική ανατομική (molecular pathology) ορίζεται ως η μελέτη των νουκλεϊνικών οξέων εντός ενός κλινικού πλαισίου με εφαρμογές που περιλαμβάνουν διαγνωστικές εξετάσεις για νοσήματα κληρονομικά, νεοπλασματικά και λοιμώδους αρχής. Οι βασικοί στόχοι των μοριακών τεχνικών αφορούν σε:

- Καθορισμό των διαγνωστικών κριτηρίων ενός συγκεκριμένου νοσήματος.
- Μελέτη της παρουσίας μια γενετικής διαταραχής προτού εκδηλωθεί η συμπτωματολογία.
- Ανίχνευση μεταλλάξεων που οδηγούν στην καρκινογένεση.
- Επιλογή κατάλληλης φαρμακευτικής θεραπείας.
- Έλεγχος των γενετικών ανωμαλιών του εμβρύου.

Το ανθρώπινο γονιδίωμα αποτελείται σε όλα τα φυσιολογικά εμπύρνηνα κύτταρα πλην των γενετικών κυττάρων από 46 χρωμοσώματα τα οποία διατάσσονται σε 23 ζεύγη καθένα από τα οποία περιλαμβάνει ένα χρωμόσωμα πατρικής και ένα μητρικής προέλευσης. Υπολογίζεται ότι το απλοειδικό γενετικό υλικό περιέχει περίπου 3×10^9 ζεύγη βάσεων DNA τα οποία διαμοιράζονται σε 22 αυτοσωμικά χρωμοσώματα, 2 φυλετικά χρωμοσώματα και στα μιτοχόνδρια. Από το DNA αυτό κωδικοποιούνται περίπου 30.000 γονίδια με το χρωμόσωμα 1 να περιέχει τα περισσότερα και το χρωμόσωμα Y να περιέχει τα λιγότερα γονίδια. Περίπου 100.000 πρωτεΐνες προέρχονται από τα 30.000 αυτά γονίδια. Λιγότερο από το 10% του γονιδιακού υλικού κωδικοποιεί πρωτεΐνες, το υπόλοιπο αποτελείται από επαναλαμβανόμενες DNA αλληλουχίες των οποίων η σημασία δεν είναι απόλυτα κατανοητή.

Το γονίδιο στην απλούστερη μορφή του αποτελεί ένα τμήμα του DNA που κωδικοποιεί την αλληλουχία των αμινοξέων που συνθέτουν μια πρωτεΐνη καθώς και τις ρυθμιστικές αλληλουχίες που ενέχονται στην έκφραση του γονιδίου. Τα περισσότερα γονίδια δεν αποτελούνται από συνεχείς περιοχές κωδικοποίησης πρωτεϊνών αλλά διακόπτονται από μια ή περισσότερες εμβόλιμες αλληλουχίες (intervening sequences / introns) οι οποίες εναλλάσσονται με τις αλληλουχίες κωδικοποίησης πρωτεϊνών (exons). Οι εμβόλιμες αλληλουχίες δεν περιλαμβάνονται στο τελικό mRNA αλλά αποκόπτονται κατά τη διαδικασία της παραγωγής του μεταγράφου (splicing). Σημαντικές επίσης περιοχές του γονιδίου αποτελούν οι αλληλουχίες που αλληλεπιδρούν με τον κυτταρικό μηχανισμό για να καθορίζουν το πότε και που θα επιτελεστεί η μεταγραφή και ακόλουθη έκφραση του γονιδίου. Στο τέλος του γονιδίου υπάρχει μια μη-μεταγράψιμη περιοχή η οποία περιέχει το σήμα για την προσθήκη της αλληλουχίας αδενοσίνης (poly-A tail) η οποία καθορίζει τη σταθερότητα του mRNA. Ο έλεγχος της έκφρασης των γονιδίων είναι πολύπλοκος και περιλαμβάνει μεταγραφικούς και μετα-μεταγραφικούς παράγοντες που ενεργοποιούν ή αναστέλουν την έκφραση των γονιδίων

ων ενώ υπάρχουν και γονίδια (Housekeeping genes) τα οποία είναι διαρκώς ενεργοποιημένα καθώς απαιτούνται για τις βασικές λειτουργίες του κυττάρου (π.χ. το γονίδιο της ακτίνης). Οι πρωτεΐνες που ελέγχουν αυτή τη διαδικασία λέγονται μεταγραφικοί παράγοντες (transcription factors) και αλληλεπιδρούν με τον εκκινητή (promoter) ενός γονιδίου με επακόλουθο την έναρξη της μετάγραφής του ή με αλληλουχίες ενίσχυσης (enhancer sequences) που αυξάνουν το ρυθμό έκφρασης του γονιδίου ή με αλληλουχίες σίγασης (silencer sequences) για να διακοπεί η έκφραση του γονιδίου. Ο έλεγχος όμως του γονιδίου συμβαίνει και σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο με τρόπους όπως η έξοδος του mRNA από τον πυρήνα, η σταθεροποίηση του mRNA και η αποδομή του mRNA. Την τελευταία δεκαετία τα «μικρού μεγέθους» mRNAs (microRNAs/microRNAs και βραχεία εμβόλιμα RNAs/short interfering RNAs) μελετούνται ως βασικά μονοπάτια απενεργοποίησης του RNA. Τα μεν miRNAs προκαλούν την αναστολή της μετάφρασης των mRNAs στα οποία προσδένονται ενώ τα siRNAs προκαλούν την αποδομή των mRNAs στα οποία προσδένονται και ενεργοποιούνται κατά την σύνδεση τους με το σύμπλεγμα πρωτεϊνών RISC (RNA induced silencing complex). Τέλος η έκφραση των γονιδίων μπορεί να τροποποιηθεί από επιγενετικούς δηλαδή μη-γενετικούς παράγοντες με κυριότερο παράδειγμα τη μεθυλίωση του DNA και την τροποποίηση των πρωτεϊνών ιστόνης που οδηγούν σε παύση της έκφρασης του DNA.

Με την αυστηρή του έννοια ο όρος μετάλλαξη αφορά σε αλλαγή στην αλληλουχία των βάσεων του DNA και συνήθως υπονοείται ότι μια τέτοια αλλαγή οδηγεί σε νόσο. Ο όρος πολυμορφισμός αφορά σε τροποποίηση της αλληλουχίας του DNA που δεν έχει ως αποτέλεσμα κάποιο νόσημα. Η τροποποίηση της αλληλουχίας ορισμένων βάσεων μπορεί να προκαλέσει νόσο με διάφορους μηχανισμούς ο συνηθέστερος των οποίων είναι η απώλεια ή η ελάττωση μιας ή περισσότερων φυσιολογικών λειτουργιών μιας πρωτεΐνης. Εντούτοις, είναι δυνατόν μια τέτοια τροποποίηση να οδηγήσει στην απόκτηση κάποιας «τοξικής» για το κύτταρο δράσης (gain of function). Τέτοιου είδους νέες λειτουργίες συνήθως κληρονομούνται με τον επικρατούντα τρόπο. Υπότυποι της τροποποίησης της αλληλουχίας του DNA αφορούν σε αλλαγές χωρίς νόημα ή με λάθος νόημα (missense/non-sense) ή αλλαγή της διαδικασίας μεταγραφής (splicing) αλλά ακόμα και σε διαγραφές (deletions), προσθήκες (insertions), μεταφορές του πεδίου ανάγνωσης του DNA (frameshifts), ανα-

διπλασιασμούς (duplications), ενισχύσεις (amplifications) και επεκτάσεις των τρινεοκλουτιδικών επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών (1, 2, 3).

ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

ΑΛΥΣΙΔΩΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ (PCR)

Η μέθοδος της PCR στηρίζεται στην επανάληψη τριών σταδίων που πραγματοποιούνται εντός θερμικού κυκλοποιητή. Στο πρώτο στάδιο επιτελείται η αποδιάταξη του DNA (θερμοκρασία 95°C), στο δεύτερο στάδιο η σύνδεση (annealing) των μονήρων μετά την αποδιάταξη αλύσεων του DNA με τους 2 ειδικούς εκκινητές/primers που έχουν σχεδιαστεί για να συνδέονται με το 5' (forward primer) και 3' (reverse primer) άκρο της υπό μελέτης περιοχής και στο τρίτο στάδιο γίνεται η σύνδεση της DNA πολυμεράσης με τους εκκινητές και η επιμήκυνση (extension) των εκκινητών μέσω προσθήκης συμπληρωματικών νουκλεοτιδίων κατά μήκος της μονήρους έλικας. Συνήθως πραγματοποιούνται 30-50 κύκλοι PCR των οποίων η ενισχυτική δυνατότητα είναι προοδευτικά μειούμενη. Οι εκκινητές (primers) οφείλουν να είναι ειδικοί ως προς την αλληλουχία της υπό μελέτη περιοχής αλλά και να μην είναι συμπληρωματικοί με τον εαυτό τους δημιουργώντας διμερή εκκινητών (primer-dimers). Τελικά το ενισχυμένο τμήμα του DNA γίνεται ορατό μετά από ηλεκτροφόρηση σε γέλη αγαρόζης δεδομένης της αρχής του ότι τα αρνητικά φορτισμένα τμήματα του DNA κινούνται με διαφορετική ταχύτητα βάσει του μεγέθους τους. Διαφορετικά η προσθήκη φθοριζουσών ουσιών επιτρέπει εκπομπή φθορίζοντος σήματος το οποίο επιτρέπει ποσοτικοποίηση της ενίσχυσης (real time PCR).

Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου συμπεριλαμβάνεται το ότι δεν είναι όσο χρονοβόρος είναι η μέθοδος του in situ υβριδισμού καθώς και ότι το γενετικό υλικό που προέρχεται από τομές παραφίνης μετά από μοινοποίηση με φορμόλη δεν προκαλεί πρόβλημα στη διαδικασία της ενίσχυσης.

Στα μειονεκτήματα αναφέρουμε το ότι η αλληλουχία στόχος πρέπει να είναι απολύτως γνωστή ώστε να επιλεγούν οι σωστοί εκκινητές (primers). Πολυμορφισμοί στην περιοχή σύνδεσης του εκκινητή στο γενικό πληθυσμό μπορεί να οδηγήσουν σε ανικανότητα σύνδεσης αυτού και κατά συνέπεια ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα. Επιπρόσθετα η αλληλουχία του εκκινητή οφείλει να είναι μοναδική αλλιώς θα ενισχυθούν μη ζητούμενες περιοχές του γενετικού υλικού. Ένας ακόμα περιορισμός αφορά στη αδυναμία των συνήθων

πολυμερασών να ενισχύσουν πολύ μακρυά τμήματα DNA. Σε ορισμένα νοσήματα (Μυοτονική δυστροφία, νόσος Huntington's) το μήκος των επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών ποικίλει από περίπτωση σε περίπτωση και εφόσον είναι πολύ μεγάλο η PCR αδυνατεί να τα ενισχύσει (7).

Για την περίπτωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών όπως οι μεταθέσεις (translocations), αναστροφές (inversions), ή μεγάλες διαγραφές (deletions) το αποτέλεσμα μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικό εάν η περιοχή πρόσδεσης του εκκινητή έχει υποστεί τροποποίηση. Σε αυτού του είδους τις ανωμαλίες υπερέχει σαφώς η μέθοδος FISH καθώς οι ανιχνευτές δεν επηρεάζονται από μικρές αλλαγές βάσεων στην περιοχή πρόσδεσης τους όπως επηρεάζονται οι εκκινητές. Εντούτοις, η PCR αποκτά μεγάλη ευαισθησία για μια μετάθεση εφόσον τα σημεία των δύο τμημάτων είναι γνωστά και διατηρούνται μεταξύ των διαφορετικών οργανισμών και περιπτώσεων.

Ο κίνδυνος της επιμόλυνσης και του ψευδώς θετικού αποτελέσματος είναι μεγάλος γι' αυτό το λόγο πάντα η δοκιμασία πρέπει να περιλαμβάνει αρνητικούς μάρτυρες με όλα τα αντιδραστήρια πλην του DNA προς μελέτη. Η δυνατότητα επιτέλεσης της μεθόδου σε δυο διαφορετικούς χώρους για την ενίσχυση και τις μεταενισχυτικές αντιδράσεις, η χρήση πιπετών μιας χρήσης, φράγματος aerosol, η χρήση γλυκοσυλάσης της ουρακίλης και η συχνή αλλαγή γαντιών αλλά και ενδυμάτων προσωπικού είναι μείζονος σημασίας στην αποφυγή της επιμόλυνσης.

Η μέθοδος της PCR είναι εξαιρετικά ευαίσθητη στην ανίχνευση μεταλλάξεων και πολυμορφισμών (SNPs) καθώς και της μεταβολής μικρών αλληλουχιών (αντικαταστάσεις, προσθήκες, διαγραφές λίγων βάσεων) (8). Η PCR λόγω της μεγάλης ευαισθησίας της μπορεί να ανιχνεύει ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (MRD) για παράδειγμα να ανιχνεύσει τη μετάθεση bcr-abl σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία και να αποτελέσει ένδειξη χορήγησης του φαρμάκου Gleevec. Η μέθοδος της ποσοτικοποιημένης RT-Q-PCR όχι απλώς ανιχνεύει την υπολειπόμενη νόσο αλλά και ποσοτικοποιεί την υποτροπή (9).

ΑΠΩΛΕΙΑ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΙΑΣ (Loss of Heterozygosity)

Η απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH) είναι μια τεχνική που ανιχνεύει απώλεια γενετικού υλικού συνήθως ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Η παρουσία σε έναν γονιδιακό επίτοπο μικρών διαφορών στην αλληλουχία βάσεων του DNA στα δύο διαφορετικά αλληλία στο ίδιο άτομο καλείται πολυμορφισμός. Οι πολυμορφι-

σμοί αφορούν σε βραχείες επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες (short tandem repeats, STRs), πολυμορφισμούς ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) και πολυμορφισμούς σε πιο μακριές αλληλουχίες. Όταν ένα άτομο κληρονομεί από τους δύο γονείς δυο πολυμορφικές θέσεις που διαφέρουν μεταξύ τους το άτομο θεωρείται ότι παρουσιάζει «πληροφοριακό» (informative) φαινότυπο δηλαδή παρουσιάζει ετεροζυγωτία ως προς τη θέση πολυμορφισμού, η οποία διαπιστώνεται με ευκολία με τη μέθοδο της PCR καθώς οι δύο διαφορετικοί επίτοποι έχουν διαφορετικό μέγεθος. Εάν ένα άτομο είναι ομόζυγο ως προς τον πολυμορφισμό, τότε ο επίτοπος είναι μη-πληροφοριακός (noninformative) και τα προϊόντα της PCR για τους 2 επίτοπους θα είναι πανομοιότυπα.

Για να μπορεί η μέθοδος LOH να εφαρμοστεί πρέπει να μπορεί να ξεχωρίσει τα δύο διαφορετικά αντίγραφα του γονιδίου χρησιμοποιώντας τους πολυμορφισμούς αλληλουχιών που παρατηρούνται πλησίον ενός γονιδίου αντί για την ανίχνευση του ίδιου του γονιδίου, οπότε οι εκκινητές προσδένονται σε αυτές τις πολυμορφικές θέσεις. Εφόσον ο επίτοπος είναι πληροφοριακός (informative) τα προϊόντα της PCR θα έχουν διαφορετικά μήκη γιατί τα δύο γονιδιακά αντίγραφα θα έχουν διαφορετικές πολυμορφικές θέσεις οπότε και θα τοποθετηθούν σε διαφορετική θέση στη γέλη ηλεκτροφόρησης. Όταν υπάρχει διαγραφή ενός γονιδίου τότε με τη μέθοδο της PCR θα γίνει ορατό μόνο το ένα από τα δύο αντίγραφα ή η ποσότητα των δυο προϊόντων θα είναι διαφορετική (διαφορά πυκνότητας οπτικής έντασης μεγαλύτερη του 50% σε ηλεκτροφόρηση γέλης ή σύγκρισή των λόγων ύψους των δύο διαφορετικών καμπυλών σε φυσιολογικό και νεοπλασματικό ιστό κατά την τριχοειδική ηλεκτροφόρηση). Η απώλεια του επίτοπου μετατρέπει το άτομο «ομόζυγο» για ένα πολυμορφικό επίτοπο κατά συνέπεια και για το γονίδιο με το οποίο συνδέεται, εξ' ου και ο όρος «απώλεια ετεροζυγωτίας».

Η μέθοδος PCR-LOH είναι απόλυτα ενδεδειγμένη για γενετικές ανωμαλίες του τύπου της απώλειας (deletion) γονιδιακού υλικού όπως για παράδειγμα παρατηρείται στη διπλή διαγραφή των χρωμοσωμικών σκελών 1p και 19q που συμβαίνει στα ολιγοδενδρογλιώματα. Επίσης μπορεί να απαντήσει στο ερώτημα της πιθανής μετάστασης ενός νεοπλάσματος ή της δεύτερης πρωτοπαθούς εστίας μέσω της σύγκρισης του αριθμού και του είδους της απώλειας των ογκοκατασταλτικών γονιδίων που χαρακτηρίζουν τα δύο νεοπλάσματα χρησιμεύοντας στην ουσία ως δείκτης κλωνικότητας.

Μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν: 1. Η παρουσία κυτταρικών υποπληθυσμών άλλων από το νεοπλασματικό (όπως φλεγμονώδη κύτταρα, στρωματικά κύτταρα κτλ). Η χρήση της επιλογής κυττάρων μέσω μικροεκτομής (microdissection) βελτιώνει εξαιρετικά την ειδικότητα του αποτελέσματος 2. Η απόσταση της θέσεως πολυμορφισμού από το μελετούμενο ογκοκατασταλτικό γονίδιο, δεδομένου ότι αυξανόμενη της απόστασης, αυξάνεται η πιθανότητα το εν λόγω γονίδιο να μην συνδέεται με τη μελετούμενη θέση πολυμορφισμού, 3. Μικρή συγκέντρωση του DNA του δείγματος, που μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη διαφορά στην ενίσχυση των δύο αλληλίων (allelic dropout) με αποτέλεσμα τη μη ενίσχυση του ενός (ψευδώς θετικό συμπέρασμα). Λύση στο πρόβλημα αυτό δίνει η πραγματοποίηση διπλών δοκιμασιών και σύγκριση της οπτικής έντασης των σημάτων ή του λόγου των καμπυλών.

ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ: ΜΕΘΥΛΙΩΣΗ ΤΟΥ DNA

Ως επιγενετικές χαρακτηρίζονται αλλαγές του γενετικού υλικού που δεν χαρακτηρίζονται από τροποποίηση της αλληλουχίας των βάσεων αλλά από βιοχημική τροποποίηση της μεθυλίωσης ρυθμιστικών αλληλουχιών που βρίσκονται στους υποκινητές των γονιδίων όπως είναι οι αλληλουχίες CpG. Η μεθυλίωση εμποδίζει την έκφραση του γονιδίου και κατά συνέπεια τις λειτουργίες αυτού. Χαρακτηριστικό παράδειγμα επιγενετικής αναστολής μέσω μεθυλίωσης είναι η απενεργοποίηση του ενός χρωμοσώματος X στις γυναίκες. Επιπρόσθετη χρησιμότητα της διαδικασίας αποτελεί η μόνιμη απενεργοποίηση «άχρηστων» αλληλουχιών που έχουν συσσωρευθεί στο γενετικό μας υλικό κυρίως μέσω της διαδικασίας της ιογενούς διαμόλυνσης (περίπου το 45% του γενετικού υλικού αποτελείται από ιογενή τρανσποσώματα). Η μεθυλίωση εμποδίζει το γενετικό υλικό του ιού EBV να εκφραστεί κατά τη λανθάνουσα φάση αυτού ενώ αντίστοιχα η τροποποίηση των πρωτεϊνών ιστόνης εμποδίζει την έκφραση του γενετικού υλικού του ιού HSV1. Δύο βασικές διαφορετικές γενετικές διαταραχές αναγνωρίζονται: 1. Η υπερμεθυλίωση των περιοχών CpG που οδηγεί σε αναστολή της λειτουργίας των προστατευτικών γονιδίων και 2. Η υπομεθυλίωση του συνόλου του γονιδιώματος. Τρία διαφορετικά ένζυμα μεθυλίωσης ενέχονται στη διαδικασία (DNMT1, DNMT3a, and DNMT3b) ενώ μελετάται το ενδεχόμενο παρουσίας φαρμάκων που δρουν ως αναστολείς των μεθυλιωτών DNMT ή των ενζύμων αποακετυλίωσης των ιστονών.

Τα πρότυπα μεθυλίωσης των διαφορετικών νεο-

πλασμάτων επιτρέπουν τη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων νεοπλασμάτων, τον καθορισμό της ιστογενετικής προέλευσης συγκεκριμένων νεοπλασιών καθώς και την απόδειξη κλωνικότητας μεταξύ δύο νεοπλασματικών εστιών σε περιπτώσεις που η μορφολογία και ο ανοσοφαινότυπος έχουν τροποποιηθεί στα πλαίσια της αποδιαφοροποίησης του νεοπλασματος. Εξαιρετικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανίχνευση της υπερμεθυλίωσης του ενζύμου επιδιόρθωσης MGMT (Ο6-μεθυλογουανινο-DNA μεθυλοτρανσφεράση) η οποία αναστέλει τη λειτουργία του ενζύμου αυτού καθιστώντας τα κύτταρα του γλοιοβλαστώματος ή του αναπλαστικού ολιγοδενδρογλοιώματος εξαιρετικά ευαίσθητα στη θεραπεία με τον αλκυλιωτικό παράγοντα τεμοζολομίδη. Η παρουσία της μεθυλίωσης αυτής προβλέπει τη δυνατότητα του νεοπλασματος να απαντήσει στη θεραπεία. Παρόμοιες μελέτες σε λεμφώματα και όγκους από γεννητικά κύτταρα απέδειξαν ότι η υπερμεθυλίωση του υποκινητή των γονιδίων RASSF1A και HIC1 οδηγεί σε χημειοανθεκτικότητα ενώ η μεταγραφική αναστολή του MGMT μέσω επιγενετικών μετατροπών προσφέρει εξαιρετική ευαισθησία του νεοπλασματος στο cisplatin. Αντίστοιχα, υπερμεθυλίωση του γονιδίου DAPK (death-associated protein kinase) σχετίζεται με μικρότερη επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνωμα πνεύμονα.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

Σε ότι αφορά τον έλεγχο ποιότητας των μεθόδων μοριακής μελέτης αλλά και τις κοινές συμφωνίες (consensus) των επιμέρους κριτηρίων για την κατάταξη των νοσημάτων βάσει των γενετικών αλλοιώσεων, το Αμερικάνικο Κολλέγιο Παθολογοανατόμων (College of American Pathologists, CAP) αποτελεί το μέτρο αναφοράς και σύγκρισης των εργαστηρίων ανά τον κόσμο μέσω της CAP Molecular Pathology Checklist η οποία συνεχώς ενημερώνεται για την ποιότητα των περιοριστικών ενζύμων (restriction enzymes), των εκκινητών (primers) και των ανιχνευτών υβριδισμού (probes) που χρησιμοποιούνται σε κάθε μοριακή δοκιμασία. Μεγίστης σημασίας σε οποιαδήποτε μοριακή μελέτη αποτελεί η χρήση θετικών και αρνητικών μαρτύρων οι οποίοι στην περίπτωση των ανιχνευτών συγκεκριμένων μεταλλάξεων ή λοιμωδών παραγόντων θα πρέπει να περιλαμβάνουν δείγματα που να είναι γνωστό ότι περιέχουν και δεν περιέχουν το συγκεκριμένο επίτοπο. Στην περίπτωση σπάνιων μεταλλάξεων κάτι τέτοιο είναι πολύ δύσκολο έως αδύνατο εντούτοις ορισμένες εταιρείες συμπεριλαμβάνουν τον αρνητικό και θετικό μάρτυρα στο εκάστοτε πακέτο αντιδραστηρίων (kit).

Παρόμοια σε οποιαδήποτε ανάλυση με PCR ένας μάρτυρας χωρίς DNA είναι απολύτως απαραίτητος για τον έλεγχο της περίπτωσης της επιμόλυνσης. Επιπρόσθετα, ακόμα και όταν δεν χρησιμοποιείται ποσοτική μέθοδος όπως η real-time PCR, συνιστάται να υπάρχει στοιχειώδης ποσοτικοποίηση της μεθόδου διαμέσου ενός τεστ ευαισθησίας κατά το οποίο, για παράδειγμα, κατά τον έλεγχο κλωνικής γονιδιακής μετάθεσης το θετικό δείγμα διαλύεται σε ένα αρνητικό έως το επίπεδο της απαιτούμενης για το τεστ ευαισθησίας (περίπου 5%). Οιοδήποτε αρνητικό αποτέλεσμα μιας PCR πρέπει να ελέγχεται με σύγχρονη ενίσχυση μιας διαφορετικής αλληλουχίας στόχου ώστε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αποτυχίας της διαδικασίας ενίσχυσης. Η μέθοδος της PCR ενέχει σοβαρό κίνδυνο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων συνεπώς είναι εξαιρετικής σημασίας σύμφωνα με την παγκόσμια οδηγία ο διαχωρισμός των δειγμάτων πριν και μετά την ενίσχυση ει δυνατόν σε ξεχωριστούς χώρους με μεταφορά των ενισχυόμενων δειγμάτων μονίμως προς την ίδια κατεύθυνση και όχι αντίστροφα.

Σε ότι αφορά τη διαδικασία του υβριδισμού σημειώνεται ότι στην κοινή συμφωνία των οδηγιών, ο εκτιμητής του αποτελέσματος του υβριδισμού πρέπει να είναι γνώστης ιστοπαθολογίας καθώς είναι απολύτως απαραίτητη η μορφολογική/τοπογραφική αναγνώριση του σήματος κατά συνέπεια η παρουσία παθολογοανατόμου είναι απαραίτητη. Αλλά και στην περίπτωση της PCR είναι εξαιρετικά χρήσιμο ο παθολογοανατόμος να έχει επιλέξει (ει δυνατόν με χρήση μικροεκτομής/microdissection) τη σωστή περιοχή που θα υποστεί την ενίσχυση καθώς είναι δυνατόν η τυχαία επιλογή περιοχής να μην περιέχει τον κλωνικό πληθυσμό. Εφόσον, στην περίπτωση του υβριδισμού, η αναζητούμενη περιοχή δεν συνυπάρχει σε παρακείμενο πληθυσμό κυττάρων (ενδογενής μάρτυρας όπως στην περίπτωση ανίχνευσης του ιού HPV ή EBV) η χρήση θετικού μάρτυρα σε κάθε δοκιμασία είναι απολύτως απαραίτητη.

Η μέθοδος της ανάλυσης του DNA (DNA sequencing) δίνει τη δυνατότητα ανίχνευσης μικρών διαφορών μεταξύ γονοτύπων ασθενών, νεοπλασμάτων ή λοιμωδών παραγόντων εντούτοις μια τέτοια ανάλυση προϋποθέτει την απόλυτη γνώση του φυσιολογικού (wild type) γονιδίου καθώς και γνώση των «κλινικά καλοήθων» ή σιωπηρών μεταλλάξεων. Εντούτοις, παρά την όποια γνώση, είναι δεδομένο ότι κατά τη μελέτη νεοπλασμάτων νέες παραλλαγές μεταλλάξεων θα παρατηρηθούν και είναι χρέος του κάθε εργαστηρίου να

αναφέρει οιαδήποτε τέτοια μετάλλαξη η οποία είναι δυνατόν να έχει κλινική σημασία. Η χρήση αυτόματων αναλυτών DNA sequencing με φθορίζουσες ουσίες δεν λύνει τα προβλήματα διότι για παράδειγμα ευμεγέθεις διαγραφές βάσεων είναι αόρατες στο κλασικό sequencing εφόσον μόνο το φυσιολογικό αλληλίο θα αναδιπλασιαστεί και αναλυθεί αλλά αυτή ακριβώς η διαταραχή συμβαίνει στο φαινόμενο απώλειας ετεροζυγωτίας στους νεοπλασματικούς όγκους.

Επίσης υπό συζήτηση τίθεται σε παγκόσμιο επίπεδο το θέμα αναφοράς στην ιστοπαθολογική έκθεση γενετικών ανωμαλιών όπως για παράδειγμα η ανωμαλία της μικροδορυφορικής αστάθειας στον καρκίνο του παχέος εντέρου δεδομένου του κληρονομικού χαρακτήρα της ανωμαλίας. Σύμφωνα με την παρούσα κοινή συμφωνία εναπόκειται στο διευθυντή του παθολογοανατομικού εργαστηρίου το εάν θα κοινοποιηθεί το αποτέλεσμα στην ιστοπαθολογική έκθεση και εφόσον έχει ζητηθεί η συγκατάθεση του ασθενούς (4, 5, 6).

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΣΕ ΣΥΜΠΑΓΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το καρκίνωμα του παχέος εντέρου (CRC) αποτελεί το δεύτερο αίτιο θανάτου από κακοήθεια στις Ηνωμένες Πολιτείες συνεπώς τα τελευταία χρόνια γίνεται μεγάλη προσπάθεια ανεύρεσης της μοριακής παθογένεσης αυτού του νεοπλάσματος. Τρία βιοχημικά μονοπάτια έχουν ενοχοποιηθεί έως στιγμής: η χρωμοσωμιακή αστάθεια, η μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) και η μεθυλίωση των CpG-αλληλουχιών. Η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP) και ο κληρονομικός μη-σχετιζόμενος με πολυποδίαση καρκίνος του παχέος εντέρου (HNPCC) αποτελούν τα δύο πρότυπα της χρωμοσωμιακής και μικροδορυφορικής αστάθειας αντίστοιχα ενώ η μεθυλίωση παρτηρείται σε σποραδικές περιπτώσεις στις οποίες είναι δυνατόν να συνυπάρχει MSI. Σε λιγότερες περιπτώσεις το καρκίνωμα του παχέος εντέρου αναπτύσσεται στα πλαίσια συνδρόμου Peutz-Jeghers ή νεανικής/juvenile πολυποδίασης. Τη δεκαετία του 60 ο Henry Lynch περιέγραψε για πρώτη φορά την αυξημένη επίπτωση CRC σε μια οικογένεια από την οποία απουσίαζε η πολυποδίαση. Σήμερα είναι γνωστό ότι το HNPCC αφορά στο 3-5% του συνόλου των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου και μολοντί αρχικά εθεωρείτο ότι τέτοιους είδους καρκινώματα αναπτύσσονται χωρίς πρόδρομες αλλοιώσεις σήμερα είναι γνωστό ότι στην πλειονότητα των

περιπτώσεων τέτοιες αλλοιώσεις αφορούν σε ταχέως αναπτυσσόμενα αδενώματα. Στους ασθενείς με HNPCC ανιχνεύονται μεταλλάξεις σε 4 γονίδια επιδιόρθωσης των αναντιστοιχιών του DNA: το MutL homologue 1/MLH1 (40-45%), το MutS homologue 2/MSH2(40-45%), το MSH6 (5-10%) και το PMS2 (1%). Στο 5% των περιπτώσεων δεν ανιχνεύεται καμία μετάλλαξη. Όταν επέλθει απώλεια του φυσιολογικού αλληλίου στις περιπτώσεις αυτές, επέρχεται μεγάλη αδυναμία επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού με συνέπεια τη συσσώρευση με κάθε κυτταρικό πολλαπλασιασμό πολλαπλών μεταλλάξεων που εν τέλει οδηγούν στο καρκίνο του παχέος εντέρου αλλά και του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, του παγκρέατος και των χοληφόρων, του ενδομητρίου, των ωοθηκών και του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος. Η εμφάνιση των νεοπλασιών γίνεται συνήθως τη 4^η έως την 6^η δεκαετία της ζωής.

Το τεστ ανίχνευσης της MSI βασίζεται στο γεγονός ότι όταν τα γονίδια αυτά δυσλειτουργούν, δημιουργείται αστάθεια στις μικροδορυφορικές αλληλουχίες οι οποίες αποτελούν επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες 1-6 νουκλεοτιδίων σε ολόκληρο το γονιδίωμα. Η κοινή συμφωνία του 1997 από το National Cancer Institute προτείνει τον έλεγχο 5 μικροδορυφορικών αλληλουχιών (BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, D17S250) για τον έλεγχο της μικροδορυφορικής αστάθειας με τη μέθοδο της PCR. Εάν καμία από αυτές της αλληλουχίες δεν παρουσιάσει μετάλλαξη το νεόπλασμα χαρακτηρίζεται μικροδορυφορικά σταθερό (MSS), εάν παρατηρηθούν μεταλλάξεις σε 2 ή περισσότερες αλληλουχίες (>30%) το νεόπλασμα χαρακτηρίζεται ως έχον υψηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H, 40%) και εάν παρατηρηθεί μετάλλαξη μόνο σε 1 αλληλουχία (<30%) ως χαμηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-L, 20%). Οι ασθενείς με χαμηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια συμπεριφέρονται σαν αυτούς που είναι μικροδορυφορικά σταθεροί ενώ οι ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο MSH6 έχουν συνηθέστερα χαμηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια και αυτοί οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται σε επιπρόσθετες 5 μικροδορυφορικές αλληλουχίες. Εφόσον ο ασθενής έχει περισσότερα του ενός νεοπλάσματα η μελέτη γίνεται στο καρκίνωμα του παχέος καθώς τα εξωκολονικά καρκινώματα είναι σπανιότερα μικροδορυφορικά σταθνή. Ο έλεγχος είναι δυνατόν να γίνει και σε αδένωμα όμως μόνο τα αδενώματα με λαχνωτή μορφολογία, μεγέθους >1εκ και με σοβαρή δυσπλασία έχουν σοβαρή πιθανότητα να παρουσιάζουν μικροδορυφορική αστάθεια.

Η υψηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια δεν είναι εύρημα απολύτως ειδικό για το σύνδρομο HNPCC δεδομένου ότι 10-15% των σποραδικών καρκινωμάτων φέρουν επίσης υψηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια και σε αυτές τις περιπτώσεις τα καρκινώματα προκύπτουν από υπερμεθυλίωση του νησιδίου CpG στον εκκινητή του γονιδίου MLH1. Ενώ αρχικά η υψηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια συσχετίστηκε με αυξημένη επιβίωση ιδιαίτερα των νεαρών ασθενών, πρόσφατες μελέτες δεν επιβεβαιώνουν αυτή την παρατήρηση. Εντούτοις η παρουσία MSI καθιστά το νεόπλασμα ανθεκτικό στο χημειοθεραπευτικό παράγοντα 5-φθοριοουρακίλη συνεπώς η ανίχνευση της έχει προγνωστική σημασία για τη θεραπευτική ανταπόκριση. Τα καρκινώματα με μικροδορυφορική αστάθεια (σποραδικά και στα πλαίσια HNPCC) εντοπίζονται συνηθέστερα στο δεξιό κόλον, είναι βλεννώδη ή χαμηλής διαφοροποίησης από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου, έχουν μυελοειδές πρότυπο ανάπτυξης, χωρίς φλεγμονώδη νέκρωση και παρουσιάζουν ικανή (Crohn-like) ενδοεπιθηλιακή διήθηση του νεοπλάσματος από λεμφοκύτταρα. Το τελευταίο εύρημα είναι αρκετά ευαίσθητο και ειδική ένδειξη για την ύπαρξη MSI-H εντούτοις σε ιστοπαθολογικό επίπεδο δεν είναι δυνατή η διάκριση των σποραδικών περιπτώσεων από αυτές στα πλαίσια του HNPCC μολονότι οι σποραδικές περιπτώσεις με MSI-H αναπτύσσονται συχνότερα σε οδοντωτές πρόδρομες αλλοιώσεις, είναι μονήρεις και συνηθέστερα βλεννώδους συστάσεως. Η ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό αποτελούν σημαντικές ενδείξεις για την παρουσία HNPCC. Σε ανοσοϊστοχημικό επίπεδο εφόσον υπάρχει υπόνοια MSI ελέγχεται η παρουσία πρωτεϊνών των γονιδίων MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2. Η απουσία έκφρασης πρωτεϊνών άλλων από αυτή του γονιδίου MLH1 είναι έντονα ενδεικτική HNPCC.

Ο ρόλος του παθολογοανατόμου είναι να υποδείξει τις περιπτώσεις οι οποίες πρέπει να υποστούν έλεγχο για MSI. Η κοινή συμφωνία κατά Bethesda 2003 θέτει τα ακόλουθα κριτήρια ως ενδείξεις πιθανής μικροδορυφορικής αστάθειας που καλεί για περαιτέρω μοριακή ανάλυση του νεοπλάσματος: 1. Διάγνωση καρκινώματος του παχέος εντέρου πριν την ηλικία των 50 ετών, 2. Σύγχρονη ή μετάχρονη παρουσία καρκινώματος παχέος εντέρου ή άλλων καρκινωμάτων (στομάχου, ουροδόχου κύστεως, ουρητήρα, νεφρικής πυέλου, χοληφόρου δέντρου, γλοιώματος), 3. Μορφολογικά χαρακτηριστικά σε ιστοπαθολογικό επίπεδο ενδεικτικά μικροδορυφορικής αστάθειας (βλ. παρα-

πάνω) σε ασθενή ηλικίας μικρότερης των 60 ετών, 4. Καρκίνωμα παχέος σε ασθενή με έναν ή περισσότερους συγγενείς πρώτου βαθμού με καρκίνωμα παχέος εντέρου ή HNPCC-σχετιζόμενου νεοπλάσματος με ένα από τα νεοπλάσματα διαγνωσθέν σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών (ή αδένωμα σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών), 5. Καρκίνωμα παχέος εντέρου με 2 ή περισσότερους συγγενείς με καρκίνωμα παχέος εντέρου ή άλλο HNPCC-σχετιζόμενο νεόπλασμα ανεξαρτήτου ηλικίας.

Εφόσον υπάρχει μια από τις ανώτερες ενδείξεις πραγματοποιείται αρχικά ανοσοϊστοχημικός έλεγχος καθώς η μεγάλη πλειοψηφία των καρκινωμάτων με MSI-H παρουσιάζουν πλήρη απουσία πυρηνικής έκφρασης τουλάχιστον μιας πρωτεΐνης στα νεοπλασματικά κύτταρα μολονότι λιγότερες περιπτώσεις MSI δεν παρουσιάζουν καμία απώλεια έκφρασης. Η απώλεια έκφρασης της MLH1 συνήθως σχετίζεται με την απώλεια έκφραση της PMS2 ενώ η απώλεια της MSH2 συνοδεύεται από απώλεια της MSH6 με συνοδό μετάλλαξη της MSH2. Σε περιπτώσεις με MSI-H πρέπει να γίνεται έλεγχος μεταλλάξεων πρώτα στα γονίδια MLH1, MSH2 και εφόσον δεν αποδειχθεί μετάλλαξη πραγματοποιείται έλεγχος στο γονίδιο MSH6. Με τις σημερινές μεθόδους η νοσογόνος μετάλλαξη ανιχνεύεται στο 50-70% των ασθενών αλλά εφόσον αυτή εντοπιστεί η επιτυχία ανίχνευσής της στους συγγενείς του ατόμου αγγίζει το 100% (10, 11, 12, 13, 15).

Το σύνδρομο οικογενούς πολυποδίασης (FAP) ενοχοποιείται για το 0.5% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου, εφόσον όμως ο ασθενής πάσχει από αυτό η πιθανότητα να εμφανίσει καρκίνωμα του παχέος εντέρου είναι 100%. Στις περιπτώσεις της κλασσικής οικογενούς πολυποδίασης, η διάγνωση τίθεται από την παρουσία περισσότερων από 100 (έως 1000) κολονικών πολυπόδων. Στην περίπτωση της οικογενούς πολυποδίασης με ηπιότερη κλινική έκφραση (Attenuated Familial Adenomatous Polyposis, AFAP) ο αριθμός των κολονικών πολυπόδων δεν ξεπερνά τους 100 (συνήθως >15 αλλά <100) και οι πολύποδες είναι μικροί και επίπεδοι και οι ασθενείς έχουν 70% πιθανότητα ανάπτυξης καρκινώματος του παχέος εντέρου. Σε αυτή την περίπτωση η μοριακή ανάλυση διαχωρίζει τα σποραδικά αδενώματα από τους ασθενείς με AFAP. Έχουν καταγραφεί περισσότερες από 700 διαφορετικές μεταλλάξεις του γονιδίου APC που σχετίζεται με το σύνδρομο FAP οι οποίες οδηγούν σε συσώρευση της β-κατενίνης στον πυρήνα του κυττάρου και τη συνοδό ενεργοποίηση πρωτο-ογκογονιδίων όπως το MYC και το CCND1. Ο μεγάλος αριθμός των μεταλλάξεων έχει

ως αποτέλεσμα τη χρήση πολλαπλών διαφορετικών μοριακών δοκιμασιών οι οποίες έχουν διαφορετική ευαισθησία στην ανίχνευση της κάθε μετάλλαξης (protein truncation test, conformation specific gel electrophoresis (CSGE), denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE), and single-strand conformation polymorphism (SSCP), Southern blotting, quantitative PCR, και FISH) (16, 17).

Το 2007 οι Jass et al. πρότειναν νέα κατάταξη των σποραδικών καρκινωμάτων του παχέος εντέρου βασισμένοι σε μορφολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά που διαχωρίζουν ανάλογα με την παρουσία MSI ή μεθυλίωσης του νησιδίου CpG (φαινότυπος CIMP) τα καρκινώματα του παχέος εντέρου σε 5 μοριακούς υπότυπους Τύπος 1: CIMP-high/MSI-H/BRAF μετάλλαξη, Τύπος 2: CIMP-high/MSI-L ή MSS/BRAF μετάλλαξη, Τύπος 3: CIMP-low/MSS ή MSI-L/KRAS μετάλλαξη, Τύπος 4: CIMP-neg/MSS και Τύπος 5 ή Lynch σύνδρομο: CIMP-neg/MSI-H (18). Στους τύπους 1 και 2 πρόδρομες αλλοιώσεις είναι οδοντωτοί πολύποδες, στους τύπους 4 και 5 παρατηρείται η αλληλουχία αδένωμα-καρκίνωμα ενώ στον τύπο 3 μπορεί να παρατηρηθεί οιοσδήποτε πολύποδας.

Τα περισσότερα σποραδικά καρκινώματα αναπτύσσονται διαμέσου της χρωμοσωμιακής αστάθειας όπως παρατηρείται στο σύνδρομο FAP και αναπτύσσονται με την αλληλουχία αδένωμα-καρκίνωμα με μεταλλάξεις του γονιδίου APC, του πρωτοογκογονιδίου KRAS, του ογκοκατασταλτικού γονιδίου TP53 και του γονιδίου SMAD4. Από αυτές τις περιπτώσεις εξαιρετικής κλινικής σημασίας είναι η ανίχνευση των μεταλλάξεων του γονιδίου KRAS καθώς η παρουσία μεταλλάξεων προβλέπει μεγάλη αντίσταση στη θεραπεία με τους αναστολείς του EGFR: Panitumumab (Vectibix) και Cetuximab (Erbix). Οι περιπτώσεις σποραδικών καρκινωμάτων με μικροδορυφορική αστάθεια υψηλού βαθμού παρουσιάζουν κοινές μεταλλάξεις με αυτές των περιπτώσεων NHPCC αλλά και σημαντικές διαφορές όπως μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF, απουσία μεταλλάξεων του TP53 και παρουσία μεθυλίωσης των νησιδίων CpG (CIMP phenotype) κατά την οποία μεθυλιώνονται εξαιρετικής σημασίας γονίδια για την προστασία του DNA όπως τα CDKN2A, MGMT, MLH1, APC κτλ Το είδος αυτό ανιχνεύεται με PCR ειδική για την ανίχνευση μεθυλίωσης. Οι CIMP όγκοι συνηθέστερα αναπτύσσονται σε προϋπάρχουσα οδοντωτή αλλοίωση (πολύποδα ή αδένωμα).

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Στην παθογένεση του υψηλού βαθμού κακοηθείας

πρωτοπαθούς γλοιακού νεοπλάσματος του εγκεφάλου του τύπου του γλοιοβλαστώματος ενοχοποιούνται δύο γενετικά μονοπάτια. Στη μεν de novo εμφάνισή του σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας παρατηρείται ενίσχυση του EGFR με συνοδό υπερέκφραση της αντίστοιχης πρωτεΐνης. Αντίθετα η εμφάνιση γλοιοβλαστώματος σε νεαρότερα άτομα συνήθως εμφανίζεται ως εξέλιξη ενός χαμηλόβαθμου αστροκυτώματος και σχετίζεται με μεταλλάξεις του ογκογονιδίου p53. Προγνωστική ή θεραπευτική διαφορά στις δύο υπομάδες δεν έχει διαπιστωθεί. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν τη χρησιμότητα των αναστολέων του EGFR στις περιπτώσεις όπου παρατηρείται ενίσχυση αυτού. Η ενίσχυση πρέπει να εκτιμάται όχι με την ανοσοϊστοχημική μέθοδο καθώς υπερέκφραση της πρωτεΐνης μπορεί να παρατηρηθεί και χωρίς ενίσχυση του γονιδίου αλλά με τη μέθοδο FISH η οποία καθορίζει με ακρίβεια την παρουσία της ενίσχυσης. Επιπρόσθετα, η ενίσχυση αυτή αποτελεί σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο μεταξύ της μικροκυτταρικής ποικιλίας του γλοιοβλαστώματος και του αναπλαστικού ολιγοδενδρογλωιώματος στο οποίο παρατηρείται εξαιρετικά σπάνια. Όσον αφορά στην ογκοπρωτεΐνη p53 σημειώνεται ότι η ανίχνευσή της ανοσοϊστοχημικά σε ποσοστό >50% των νεοπλασματικών κυττάρων αποτελεί ισχυρή ένδειξη παρουσίας μετάλλαξης αυτής, η οποία συνηθέστερα σε αυτού του είδους τα νεοπλάσματα επηρεάζει τη θέση πρόσδεσής της πρωτεΐνης στο DNA. Μεταλλάξεις της p53 είναι συχνότερες στα αμιγώς αστροκυτταρικά γλωιώματα.

Η μεγαλύτερης σημασίας μοριακή ανωμαλία που παρατηρείται στους όγκους του εγκεφάλου και υπάρχει η τάση ανίχνευσής της σε επίπεδο ρουτίνας στα περισσότερα παθολογοανατομικά εργαστήρια, είναι η διπλή διαγραφή των χρωμοσωμιακών σκελών 1p και 19q. Η διπλή αυτή διαγραφή ανιχνεύεται στο 60-80% των ολιγοδενδρογλωιωμάτων και αποτελεί εξαιρετικά χρήσιμο κριτήριο στη διαφορική διάγνωση των όγκων αυτών με σημαντική προγνωστική και θεραπευτική σημασία. Εκτός από τη διαφορική διάγνωση από τα αστροκυτταρικά νεοπλάσματα, σημαντική είναι η προσφορά της μελέτης της διπλής αυτής διαγραφής στη διαφορική διάγνωση του ολιγοδενδρογλωιώματος από το δυσεμβρυοπλαστικό νευροεπιθηλιακό όγκο (DNT) ο οποίος παρατηρείται σε άτομα μικρής ηλικίας με συχνή κλινική εκδήλωση την επιληψία. Ειδικά σε υλικό προερχόμενο από μικρή βιοψία, στο οποίο καθίσταται εξαιρετικής δυσκολίας η διαφορική αυτή διάγνωση σε ιστοπαθολογικό επίπεδο, η ανίχνευση της διπλής

διαγραφής λύνει το πρόβλημα καθώς ουδέποτε παρατηρείται η διπλή διαγραφή στο νεόπλασμα DNT. Η ανίχνευση αυτών των διαγραφών εφόσον αυτές είναι μεγάλου μεγέθους γίνεται με μεγάλη ευαισθησία με τη μέθοδο FISH. Εντούτοις εάν το μέγεθος της διαγραφής είναι η πληροφορία που διερευνάται τότε η μέθοδος PCR-LOH είναι η πλέον ενδεδειγμένη (20, 21, 22).

ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

Το μελάνωμα έχει ταξινομηθεί σε ιστοπαθολογικό επίπεδο στους βασικούς υπότυπους του επιφανειακά επεκτεινόμενου, του οζώδους, του εφηλιδειδούς των άκρων, της κακοήθους φακής, του βλεννογονικού και του μελανώματος του επιπεφυκότα. Η ταξινόμηση αυτή όπως και οι υπόλοιπες στην παθολογική ανατομική επιχειρεί να αναδείξει διαφορές στην κλινική συμπεριφορά και την πρόγνωση των μελανωμάτων. Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια επαναταξινόμησης των μελανωμάτων βάσει των παρατηρούμενων μοριακών διαφορών. Γενικά, το μελάνωμα που σχετίζεται με την περιστασιακή (intermittent) έκθεση στη ηλιακή ακτινοβολία (το συνηθέστερο) σχετίζεται με σημειακές μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF στο 70% των περιπτώσεων και του γονιδίου NRAS στο 30% των περιπτώσεων με συνυπόστατη απενεργοποίηση μέσω υπερμεθυλίωσης του γονιδίου PTEN. Οι μεταλλάξεις αυτές ανιχνεύονται με τη μέθοδο της PCR. Αντίθετα το μελάνωμα των βλεννογόνων, των άκρων και το σχετιζόμενο με χρόνια έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία δεν παρουσιάζουν μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά αλλά παρουσιάζουν σημειακές μεταλλάξεις ή ενίσχυση του γονιδίου KIT στο 40% των περιπτώσεων που ανιχνεύονται είτε με τη μέθοδο της PCR είτε με τη μέθοδο FISH.

Η μέθοδος της PCR αντεδεικνύεται μέχρι στιγμής, για την εκτίμηση του λεμφαδένα φρουρού καθώς αδυνατεί να διακρίνει τα κύτταρα του μελανώματος από τα φυσιολογικά σπιλοκύτταρα των ενδοκαψικών περιλεμφαδενικών σπύλων δίνοντας ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Η διαφορική διάγνωση του μελανώματος από καλοήθεις αλλοιώσεις που τον μιμούνται όπως είναι ο σπίλος του Spitz μπορεί να είναι σε ιστοπαθολογικό και ανοσοϊστοχημικό επίπεδο αδύνατη. Τα τελευταία χρόνια οι μελετητές εισήγαγαν τον όρο MELTUMP (μελανοκυτταρικό νεόπλασμα αγνώστου δυναμικού κακοηθείας) για να περιγράψουν μελανοκυτταρικές αλλοιώσεις με οριακούς ανοσομορφολογικούς χαρακτήρες. Σε μοριακό επίπεδο ο σπίλος του Spitz χαρακτηρίζεται από διπλασιασμό ή ενίσχυση βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 11 εντός του επίτοπου του HRAS ή και μεταλλάξεις

του HRAS ενώ ανωμαλίες αυτού του τύπου δεν παρατηρούνται ποτέ στο μελάνωμα το οποίο επιπρόσθετα παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου NRAS. Εντούτοις, οι ανωμαλίες αυτές παρατηρούνται σε ένα μόνο ποσοστό αμφοτέρων των αλλοιώσεων μη προσφέροντας ασφαλή διαφορική διάγνωση αυτών (23, 24, 25).

Σε πρόσφατη μελέτη από τους Vergier B et al. μελετήθηκαν με τη μέθοδο FISH, χρησιμοποιώντας ανιχνευτές για τους επιτόπους 6p25, 6q23, 11q13 και CEP6, 113 περιπτώσεις μελανοκυτταρικών νεοπλασμάτων με αμφίβολη ιστοπαθολογία (spitzoid αλλοιώσεις). Η μελέτη έγινε ταυτόχρονα και σε ιστοπαθολογικό επίπεδο διαχωρίζοντας τις αλλοιώσεις σε «πιθανότερα καλοήθεις» και «πιθανότερα κακοήθεις», ακολούθησε δε σύγκριση με τα κλινικά δεδομένα (υποτροπή, μετάσταση, χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου) καθώς και με το αποτέλεσμα του FISH. Το αποτέλεσμα της μελέτης ανέδειξε 95% ευαισθησία και 52% ειδικότητα για την ιστοπαθολογική διάγνωση (σε 9 περιπτώσεις δεν υπήρξε καμία συμφωνία μεταξύ των ιστοπαθολόγων) και 34.5% ευαισθησία και 91% ειδικότητα για τη μέθοδο FISH. Εντυπωσιακά χαμηλή η ειδικότητα της ιστοπαθολογικής διάγνωσης (με σημαντικό ποσοστό ψευδώς θετικών περιπτώσεων) όπως και η ευαισθησία της μεθόδου FISH (σημαντικό ποσοστό ψευδώς αρνητικών περιπτώσεων). Σημαντική παρατήρηση αποτελεί το ότι ο συνδυασμός ιστοπαθολογίας και in situ υβριδισμού βελτιώνει την ειδικότητα και ευαισθησία της τελικής διάγνωσης στο 76% και 90% αντίστοιχα (26).

ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Η συχνότερη νεοπλασία του θυρεοειδούς αδένα, το θηλώδες καρκίνωμα, χαρακτηρίζεται από την ενδοχρωμοσωμιακή μετάθεση του γονιδίου RET προς τα γονίδια H4(PTC1) και ELE1(PTC3). Αυτές οι μεταθέσεις είναι συχνότερες σε καρκινώματα σχετιζόμενα με έκθεση σε ακτινοβολία. Η σημειακή μετάλλαξη στο κωδικόνιο 600 του γονιδίου BRAF επίσης απαντάται στο 40-60% των σποραδικών θηλωδών καρκινωμάτων συχνότερα στον κλασικό υπότυπο και σε αυτόν από υψηλά κυλινδρικά κύτταρα ενώ είναι σπάνια στον υπότυπο της θυλακιδώδους ποικιλίας του θηλώδους καρκινώματος η οποία παρουσιάζει συχνά μεταλλάξεις του γονιδίου RAS ή τη μετάθεση PAX8/PPAR η οποία συνηθέστερα παρατηρείται στα θυλακιδώδη καρκινώματα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το υαλινοποιούμενο δοκιδώδες αδένωμα του θυρεοειδούς στο 66% των περιπτώσεων παρουσιάζει τη μετάθεση RET/PTC εντούτοις ουδέποτε παρατηρούνται μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF.

Στην παθογένεια των θυλακιοκυτταρικών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένος ενέχονται μεταλλάξεις των γονιδίων KRAS, NRAS και HRAS στο 50% των περιπτώσεων. Στο 40% παρατηρείται μετάθεση μεταξύ των γονιδίων PAX8 και PPAR. Η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της πρωτεΐνης PPAR σχετίζεται σε κάποιο βαθμό με την παρουσία της εν λόγω μετάθεσης (27, 28, 29).

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Η παθογένεια του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα ιδίως του πλακώδους καρκινώματος αφορά σε αρχικό στάδιο στην απώλεια της ετεροζυγωτίας στις θέσεις 3p και 9p κατά την πλακώδη μετάπλαση με συνοδό μεταλλάξεις της p53 κατά την εξέλιξη της σε καρκίνωμα *in situ*. Ειδικότερα, στον επίτοπο 3p πιθανολογείται η παρουσία πολλαπλών ογκοκατασταλτικών γονιδίων η απώλεια των οποίων οδηγεί σε καρκινογένεση. Αντίθετα λιγότερα είναι γνωστά για τους λοιπούς τύπους των πνευμονικών νεοπλασιών. Η άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία η οποία αποτελεί την πρόδρομο αλλοίωση του μη-βλεννώδους βρογχοκυψελιδικού καρκινώματος αλλά και του διηθητικού αδενοκαρκινώματος, χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις του γονιδίου k-ras καθώς και απώλεια ετεροζυγωτίας στη θέση 17p καθώς και μεταλλάξεις της p53. Σαφής πρόδρομη αλλοίωση του μικροκυτταρικού καρκινώματος δεν έχει τεκμηριωθεί ενώ πιθανολογείται η προέλευση του από μοριακά ασταθή νευροενδοκρινικά κύτταρα εντός του αναπνευστικού επιθηλίου.

Η μελέτη της ενίσχυσης του EGFR στον καρκίνο του πνεύμονα με σκοπό την πρόβλεψη της θεραπευτικής απάντησης αυτού σε αναστολείς του EGFR οφείλει να γίνεται κατά την οδηγία από το CAP/2010 με τη μέθοδο FISH καθώς η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση αυξημένης έκφρασης του EGFR είναι δυνατόν να μην συνοδεύεται από ενίσχυση του γονιδίου. Επιπρόσθετα, οι Lynch et al. έχουν ανιχνεύσει σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο του EGFR (exons 18-21) οι οποίες παρουσιάζουν καλύτερη συσχέτιση με την θεραπευτική ανταπόκριση στο φάρμακο gefitinib. Για το λόγο αυτό αρκετά παθολογοανατομικά εργαστήρια πραγματοποιούν ανίχνευση της σημειακής μετάλλαξης μέσω της PCR μεθόδου. Οι μεταλλάξεις του EGFR είναι συνηθέστερες σε αδενοκαρκινώματα που αναπτύσσονται σε γυναίκες μη-καπνιστές. Η παρατήρηση της συνηθέστερης παρουσίας μεταλλάξεων του k-ras σε ασθενείς καπνιστές που δεν παρουσιάζουν καμία μετάλλαξη του EGFR υποδεικνύει την διαφορετική μοριακή παθογένεια του καρκίνου σε καπνιστές και μη-καπνιστές.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση AJCC/2010 του συστήματος σταδιοποίησης TNM η παρουσία δεύτερης νεοπλασματικής εστίας στον ίδιο πνευμονικό λοβό ταξινομείται ως T3, σε άλλο ομόπλευρο λοβό ως T4 και σε ετερόπλευρο λοβό ως M1. Ο χαρακτηρισμός σε ιστοπαθολογικό επίπεδο της δεύτερης εστίας ως προερχόμενης από την πρώτη στηρίζεται κατά βάση στη μορφολογική και ανοσοφαινοτυπική ομοιότητα των δύο εστιών, στην απουσία παρακείμενων *in situ* αλλοιώσεων στη δεύτερη εστία και στην απουσία λεμφαδενικής νόσου στο μεσοθωράκιο ή σε λεμφαδενική άλυσος κοινής απαγωγής λέμφου για τις δύο περιοχές. Τα κριτήρια αυτά δεν έχουν απόλυτη ειδικότητα και ευαισθησία για τη συγκεκριμένη διαφορική διάγνωση δεδομένης της δυνατότητας ενός νεοπλάσματος να τροποποιείται μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά κατά τη διαδικασία της αποδιαφοροποίησής του ή της επίδρασης της θεραπείας αλλά και λόγω της πολυδύναμης φύσης του πνευμονικού αρχέγονου νεοπλασματικού κυττάρου. Η μέθοδος της PCR με τη μελέτη θέσεων πολυμορφισμού δίνει τη δυνατότητα μέσω της συγκρίσεων επίμερους πολυμορφικών θέσεων απόδειξης της κλωνικότητας των δύο νεοπλασματικών εστιών. Εντούτοις, μελέτη στο Πανεπιστήμιο του Pittsburgh που διαχώρισε δύο ομάδες ασθενών με μοριακά ομοιογενείς (μεταστατικούς) και ετερογενείς (δεύτερους πρωτοπαθείς) όγκους απέτυχε να αποδείξει διαφορά στην επιβίωση των δύο ομάδων πιθανότερα λόγω της συνολικά κακής πρόγνωσης του εν λόγω καρκινώματος (30, 31).

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Πολυάριθμες οι γενετικές ανωμαλίες στα νεοπλάσματα των μαλακών μορίων με ποικίλη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνυσή τους. Ενδεικτικά αναφέρουμε την ενίσχυση του γονιδίου της πρωτεΐνης mdm2 στο καλά διαφοροποιημένο λιπώσάρκωμα / άτυπο λιπωματώδη όγκο η οποία μολονότι δεν είναι ειδική για το συγκεκριμένο τύπο σαρκώματος (επίσης ανιχνεύεται σε λειομυοσαρκώματα και πλειομορφικά σαρκώματα ή σε μη-μεσεγχοματογενή νεοπλάσματα) εντούτοις δεν παρατηρείται ποτέ σε καλοήθεις λιπωματώδεις ή ινοβλαστικές εξεργασίας αντιδραστικής αρχής προσφέροντας εξαιρετικής σημασίας διαγνωστική δοκιμασία για τη διαφορική διάγνωση αυτών των αλλοιώσεων. Η ενίσχυση αυτή ανιχνεύεται ικανοποιητικά με τη μέθοδο FISH (32, 33).

Η πλέον ειδική μετάθεση που οδηγεί στη συγχώνευση του γονιδίου SS18 του χρωμοσώματος 18 με τα γονίδια SXX1, SXX2, SXX4 του χρωμοσώματος X χα-

ρακτηρίζει το συνοβιακό σάρκωμα το οποίο σε ιστοπαθολογικό αλλά και ανοσοφαινοτυπικό επίπεδο μιμείται καρκινώματα, μεσοθηλιώματα ή νεοπλάσματα από τα έλυτρα των περιφερικών νευρών. Επίσης η μέθοδος FISH αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για την ανίχνευση της μετάθεσης αυτής εντούτοις η μέθοδος PCR έχει ανάλογη ευαισθησία και ειδικότητα (34).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαπίστωση ότι η ανευρυσματική κύστη των οστών κρύβει σε σημαντικό ποσοστό τη σχετικά ειδική μετάθεση t(16;17)(q22;p13) καθώς η αλλοίωση θεωρείτο στο παρελθόν αντιδραστικής αρχής ενώ η διαφορική της διάγνωση ειδικά σε περιορισμένο βιοπτικό υλικό περιλαμβάνει καλοήγη αλλά και κακοήγη νεοπλάσματα (35).

Η μετάθεση του γονιδίου ALK στο χρωμόσωμα 2p23 χαρακτηρίζει το φλεγμονώδη μυοϊνοβλαστικό όγκο κυρίως όταν αυτός εμφανίζεται σε νεαρές ηλικίες και ο οποίος σε ορισμένες περιπτώσεις δημιουργεί σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα από έντονες μυοϊνοβλαστικές εξεργασίες αντιδραστικής-φλεγμονώδους αρχής (36).

ΣΥΝΟΨΗ

Η μοριακή ιστοπαθολογία αποτελεί τη λογική ένταξη της Παθολογικής Ανατομικής στα πλαίσια της ευρύτερης προσπάθειας ανεύρεσης των μοριακών χαρακτηρισμών των νοσημάτων με σκοπό την ακριβέστερη διάγνωση, την ορθότερη επιλογή θεραπείας αλλά και τη σωστότερη πρόγνωση της φυσικής εξέλιξης της νεοπλασίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS, et al: Genetics, biochemistry, and molecular basis of variant human phenotypes. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, vol 4. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 3–45.
2. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds): In: chapters 36–43. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, Elsevier Saunders, St Louis, 4th ed, 2006.
3. Cardiff University Institute of Medical Genetics: Human Gene Mutation Database. Available at <http://www.hgmd.org>.
4. American College of Medical Genetics: ACMG Standards and Guidelines for Genetic Laboratories. Available at <http://www.acmg.net>.
5. American College of Medical Genetics Laboratory

- Practice Standards Committee Working Group: Recommendations for standards for interpretation of sequence variations. *Genet Med* 2000; 2: 302–303.
6. College of American Pathologists: Checklist 12: Molecular Pathology Available at <http://www.cap.org>.
7. Killeen AA: *Principles of Molecular Pathology*. Humana Press, Totowa, NJ, 2004.
8. Leonard DGB, Bagg A, Caliendo A, et al: *Molecular Pathology in Clinical Practice*. Springer, New York, 2006.
9. Giles FJ: FLT3 inhibitor KRN383 on xenografted human leukemic cells harboring FLT3-activating mutations: FLT3 in AML: Much more to learn about biology and optimal targeting. *Leuk Res* 2006;30: 1469–1470.
10. Burt R, Neklason DW: Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology* 2005; 128(6):1696–1716.
11. Kaz AM, Brentnall TA: Genetic testing for colon cancer. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(12):670–679.
12. Burgart LJ: Testing for defective DNA mismatch repair in colorectal carcinoma: A practical guide. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(11): 1385–1389.
13. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al: Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(3):247–257.
14. Suraweera N, Duval A, Reperant M, et al: Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology* 2002; 123(6):1804–1811.
15. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al: Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(4):261–268.
16. Galiatsatos P, Foulkes WD: Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(2):385–398.
17. Nieuwenhuis MH, Vasen HF: Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61(2):153–161.
18. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:113–130.
19. Jason D. Merker, MD, PhD CAP Molecular Oncology Committee, Screening for Lynch Syndrome by Microsatellite Instability Analysis and Immunohistochemistry.

20. Burger PC, Minn AY, Smith JS, et al: Losses of chromosomal arms 1p and 19q in the diagnosis of oligodendroglioma: A study of paraffin embedded sections. *Mod Pathol* 2001;14:842–853.
21. Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, et al: Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: Implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 2001;7: 839–845.
22. Prayson A, Castilla EA, Hartke M, et al: Chromosome 1p allelic loss by fluorescence in situ hybridization is not observed in dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:512–517.
23. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al: Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4340–4346.
24. Goel VK, Lazar AJ, Warneke CL, et al: Examination of mutations in *BRAF*, *NRAS*, and *PTEN* in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126:154–160.
25. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, et al: Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:2046–51.
26. Vergier B, Prochazkova-Carlotti M, de la Fouchardière A, et al: Fluorescence in situ hybridization, a diagnostic aid in ambiguous melanocytic tumors: European study of 113 cases. *Mod Pathol*. 2010 Dec 10. [Epub ahead of print]
27. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, et al: Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(2):216–222.
28. Baloch ZW, Puttaswamy K, Brose M, et al: Lack of *BRAF* mutations in hyalinizing trabecular neoplasm. *Cytojournal* 2006; 3:17.
29. Cheung L, Messina M, Gill A, et al: Detection of the *PAX8/PPAR* fusion oncogene in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(1):354–357.
30. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al: Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(9):643–655.
31. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al: EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304(5676):1497–1500.
32. Hostein I, Pelmus M, Aurias A, et al: Evaluation of *MDM2* and *CDK4* amplification by real-time PCR on paraffin wax-embedded material: A potential tool for the diagnosis of atypical lipomatous tumours/well-differentiated liposarcomas. *J Pathol* 2004; 202:95–102.
33. Jacob E, Erickson-Johnson M, Wang X, et al: Assessment of *MDM2* amplification using fluorescence in situ hybridization on paraffin-embedded tissues discriminates atypical lipomatous tumors from lipomas. *Lab Invest* 2006; 86(13A 45 Suppl):13a.
34. Amary MF, Berisha F, Bernardi F, et al: Detection of *SS18/SSX* fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded neoplasms: Analysis of conventional RT-PCR, qRT-PCR and dual color FISH as diagnostic tools for synovial sarcoma. *Mod Pathol* 2007;20: 482–496.
35. Panoutsakopoulos G, Pandis N, Kyriazoglou I, et al: Recurrent t(16;17)(q22;p13) in aneurysmal bone cysts. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 26:265–266.
36. Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CD: Inflammatory myofibroblastic tumor: Comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including *ALK* expression in atypical and aggressive cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:509–520.

Ιστικές μοριακές τεχνικές σε λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες PCR, ISH, FISH: Συμβολή στην διάγνωση, πρόγνωση, θεραπεία και παρακολούθηση ... γεφυρώνοντας την μοριακή βιολογία με την κλινική πράξη ...

Μ Φαμέλη-Παυλάκη

Διευθύντρια ΕΣΥ, Αιμοπαθολογοανατομικό Εργαστήριο Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

FAMELI-PAVLAKI M. Tissue molecular techniques in lymphoproliferative disorders (PCR, ISH, FISH): Applications on diagnosis, prognosis, therapeutical decision, follow up. Bridging molecular pathology with clinical practice. Molecular biology methods have been fundamental tools in Haematopathology, as this can be clearly seen in the latest WHO classification of 2008. Molecular techniques most commonly applied on tissue sections are those of Polymerase Chain Reaction (PCR) and of in situ hybridization (ISH-FISH). The basic clinical applications of molecular methodologies include: i) Detection and documentation of B-cell and T-cell clonality (lymphoma classification, early lesions, detection of molecular disease during staging or follow up), ii) Detection of chromosomal aberrations (numerical or structural), as well as identification of viral genetic material on cellular and tissue level (diagnostic, prognostic and follow up biomarkers, therapeutical decision). However, essential parameters for the application and interpretation of all molecular methods on clinical trials are both deep knowledge and collaboration between molecular biologists and pathologists. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 287-295, 2011**

Key words: molecular pathology, Polymerase Chain Reaction, in situ hybridization, lymphomas

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μεθοδολογίες και τα δεδομένα της μοριακής βιολογίας αποτελούν πλέον αναπόσπαστη παράμετρο της Αιμοπαθολογοανατομίας, στοιχείο ήδη εμφανές στην πρόσφατη ταξινόμηση των νεοπλασιών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (2008). Βασικές μοριακές τεχνικές σε επίπεδο ιστών, με ευρεία χρήση στην καθημερινή εργαστηριακή πρακτική αποτελούν η Αλυσιδωπή Αντίδραση Πολυμεράσης (PCR) και ο *in situ* υβριδισμός (ISH-FISH). Οι κυριότερες κλινικές εφαρμογές αυτών των τεχνικών συνοψίζονται σε: i) ανίχνευση και τεκμηρίωση B και T-κλωνικότητας (τυποποίηση λεμφωμάτων, ανίχνευση πρώιμων σταδίων, ανίχνευση μοριακής νόσου κατά την σταδιοποίηση ή παρακολούθηση), ii) ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών (αριθμητικών ή δομικών), και ιικού γενετικού υλικού, σε κυτταρικό ή ιστικό επίπεδο, ως δείκτες διάγνωσης, θεραπείας, πρόγνωσης, παρακολούθησης. Τέλος, θα πρέπει να επισημανθεί ότι θεμελιώδεις παράγοντες στην εφαρμογή και αξιολόγηση των μοριακών τεχνικών στην κλινική πράξη αποτελούν η εις βάθος γνώση του αντικείμενου και η άμεση συνεργασία μοριακού βιολόγου και παθολογοανατόμου. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 115-127, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: μοριακή παθολογική ανατομική, αλυσιδωπή αντίδραση πολυμεράσης, *in situ* υβριδισμός, λεμφώματα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μοριακή βιολογία αποτελεί έναν από τους πλέον αναπτυσσόμενους τομείς της βασικής έρευνας. Το γεγονός αυτό οφείλεται στις άμεσες προεκτάσεις που συνεπάγεται η κατανόηση της γονιδιακής δομής των

κυττάρων και η δυνατότητα συσχέτισης συγκεκριμένων γονιδιακών τόπων με συγκεκριμένα νοσήματα (1).

Ηδη από τα αρχικά στάδια, τα αποτελέσματα των μοριακών μεθόδων υπήρξαν τόσο χρήσιμα στους παθολογοανατόμους, ώστε τα μοριακά εργαλεία σύ-

ντομα προστέθηκαν στην διαγνωστική πρακτική. Ουσιαστικά δηλαδή η **μοριακή παθολογική ανατομική** είναι μια φυσική προέκταση τόσο της κλασσικής παθολογοανατομίας (μακροσκοπική μελέτη, αξιολόγηση τομών H&E), όσο και της ανοσοϊστοχημικής προσέγγισης (Α). Βασίζεται σε αρχές, τεχνικές και εργαλεία της μοριακής βιολογίας, και τα εφαρμόζει στο κλινικό εργαστήριο, μετακινώντας τις διαγνωστικές δοκιμασίες στον πυρήνα των κυττάρων και ειδικά στο γενετικό τους υλικό (DNA και RNA). Οι τεχνικές της μοριακής παθολογικής ανατομικής έχουν τις ρίζες τους σε θεμελιώδεις ανακαλύψεις της μοριακής βιολογίας. Η κατανόηση της δομής του DNA οδήγησε στην περαιτέρω μελέτη και προώθηση της έννοιας του υβριδισμού, που αποτελεί την κεντρική έννοια σε όλες τις μοριακές μεθόδους που χρησιμοποιούνται στο κλινικό μοριακό εργαστήριο.

Η μοριακή παθολογική ανατομική των νεοπλασιών ασχολείται με (B):

- Την μοριακή και γενετική προσέγγιση για την σταδιοποίηση και διάγνωση των νεοπλασμάτων.
- Την πρακτική πλευρά, με την έννοια του σχεδιασμού και της αξιολόγησης προγνωστικών βιοδεικτών, για στοχευμένες θεραπείες, ανταπόκριση στην θεραπεία και πρόοδο νόσου.
- Την γενετική προδιάθεση ανάπτυξης διαφόρων τύπων νεοπλασιών.
- Τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην καρκινογένεση και στην εξέλιξη των νεοπλασμάτων.

Ειδικότερα στην Αιμοπαθολογοανατομία, η ταχύτητα ανάπτυξης της χρήσης μοριακών τεχνικών οφείλεται στην ικανότητα προσδιορισμού **βιοδεικτών** ικανών να:

- καθορίσουν μοριακά κριτήρια για την διάγνωση συγκεκριμένων νοσολογικών οντοτήτων.
- ανιχνεύσουν ελάχιστη μοριακή νόσο κατά την σταδιοποίηση ή παρακολούθηση ασθενών
- ανιχνεύσουν όλως αρχικά ή εντοπισμένα στάδια νόσου (in situ λεμφώματα).
- βελτιώσουν την προγνωστική βεβαιότητα για ασθενείς με ποικίλους υποτύπους λεμφωμάτων
- εξερευνήσουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των νεοπλασματικών κυττάρων και του μικροπεριβάλλοντός τους.
- προσδιορίσουν αντιγόνα, είτε γονίδια, είτε λειτουργικές οδούς χρήσιμες τόσο για την διάγνωση όσο και την ενδεχόμενη δημιουργία θεραπευτικών στόχων (από το γονίδιο στην πρωτεΐνη).

Κλασσικά παραδείγματα του τελευταίου αυτού αποτελούν i) η ανακάλυψη της μετάθεσης ALK-NPM και η επακόλουθη ιστοική ανακάλυψη της ALK-πρωτεΐνης που αποτελεί όχι μόνο βιοδείκτη ειδικού υπότυπου λεμφώματος (ALK+/ALK- λέμφωμα), αλλά και βασικό προγνωστικό δείκτη και ii) η χρήση του imatinib στην θεραπεία λευχαιμιών συνδεόμενων με ABL1 και άλλες αναδιατάξεις, όπου ενέχονται γονίδια τυροσινικής κινάσης.

Τέλος οι μοριακοί δείκτες αποτελούν ευκαιρία/πρόκληση τόσο για την κατά το δυνατόν πρώιμη αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου (2), όσο και για επαναξιολόγηση των ασθενών μετά τα θεραπευτικά σχήματα (3).

ΙΣΤΙΚΕΣ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Βασικό πλεονέκτημα των μοριακών τεχνικών είναι ότι δεν εξαρτώνται από την αντιγονική έκφραση του κυττάρου, ενώ ένα βασικό μειονέκτημα αποτελεί το υψηλό κόστος.

Οι μοριακές τεχνικές που χρησιμοποιούνται πλέον με όλο αυξανόμενη συχνότητα στην καθημερινή πρακτική και σε ιστοικό επίπεδο είναι:

I) η μέθοδος της Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction – PCR)

II) η μέθοδος του in situ υβριδισμού (In Situ Hybridization – ISH), είτε με χρήση φθοριοχρώματος (FISH), είτε με μη φθορίζον χρωμογόνο (CISH).

Άλλες πολλά υποσχόμενες τεχνικές είναι: ιστοικές μικροσυστοιχίες (Tissue Microarrays), μέθοδος συγκριτικού γενωμικού υβριδισμού (Comparative Genomic Hybridization), κ.α. Οι τεχνικές αυτές, αν και διαχειρίζονται τεράστιο όγκο στοιχείων, στη φάση τουλάχιστον αυτή, αποτελούν περισσότερο βάσεις δεδομένων.

Μέθοδος Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης (PCR)

Η PCR αναπτύχθηκε στα μέσα τις δεκαετίας του 80 στην Καλιφόρνια και σήμερα πλέον αποτελεί μια «ώριμη» τεχνική με ευρεία εφαρμογή στον εργαστηριακό τομέα, λόγω της εξαιρετικά υψηλής δυνατότητας που έχει να **ανιχνεύει ειδικούς γενετικούς στόχους**. Όπως υποδηλώνει η ονομασία της είναι μια αντίδραση πολλαπλασιασμού νουκλεϊνικών οξέων μέσω DNA πολυμεράσης.

Βασική αρχή της μεθόδου (σχήμα 1): επιλέγεται μια συγκεκριμένη αλληλουχία γενετικού υλικού-στόχου (π.χ. ογκογονίδια, γενετικές μεταλλάξεις, κ.α.) και με την χρήση μικρών ολιγονουκλεοτιδίων που ονομάζονται εκκινητές (primers) καθώς και DNA πολυμε-

ράσης, αυτός ο δεδομένος γενετικός τόπος-στόχος πολλαπλασιάζεται (amplification) μέσω διαδοχικών σταδίων DNA διαδικασιών: αποδιάταξη, υβριδοποίηση, σύνθεση. Αυτά τα 3 στάδια ορίζουν έναν κύκλο PCR και επιτυγχάνονται με αυξομειώσεις θερμοκρασίας. Η επανάληψη αυτών των κύκλων οδηγεί σε παραγωγή πολλών αντιγράφων του δεδομένου γενετικού στόχου, έτσι ώστε μετά από 30-40 κύκλους να δημιουργούνται περισσότερα από ένα δισεκατομμύριο ταυτόσημα αντίγραφα του αρχικού DNA-στόχου. Αυτός ο υψηλός όγκος γενετικού υλικού, μπορεί στη συνέχεια να μελετηθεί είτε με ηλεκτροφόρηση και οπτικοποίηση των PCR προϊόντων με την μορφή ειδικών ζωνών, είτε με μελέτη αλληλουχίας βάσεων με ειδικά λογισμικά (σχήμα 2). Η όλη διαδικασία μπορεί να ολοκληρωθεί μέσα σε 2-4 ώρες και σήμερα πλέον είναι αυτοματοποιημένη και γίνεται σε ειδικά μηχανήματα που ονομάζονται θερμικοί κυκλοποιητές.

Είδη PCR

- Απλή PCR
- Φωλιασμένη PCR (Nested PCR)
- Ημιφωλιασμένη PCR (Seminested PCR)
- Reverse Transcriptase PCR
- Real Time PCR

Πλεονεκτήματα: η χρήση της εξαπλώθηκε πολύ γρήγορα στα κλινικά εργαστήρια, λόγω του ότι διαθέτει:

- Μεγάλη ειδικότητα και ευαισθησία (1/100.000)
- Αυτοματοποίηση
- Δυνατότητα ταυτόχρονης μελέτης μεγάλου αριθμού δειγμάτων.
- Μικρό χρόνο ολοκλήρωσης των αποτελεσμάτων.
- Δυνατότητα χρήσης υλικού αρχείου.

Μειονεκτήματα αποτελούν:

- Κατάργηση κυτταρικής μορφολογίας (σχήμα 3)
- Ύπαρξη ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (αίτια: κακή ποιότητα ή ανεπαρκής ποσότητα DNA, ανεπαρκής κυτταρικός πληθυσμός, κακή πρόσδεση των εκκινητών στην περιοχή στόχο, κ.α.)
- Ύπαρξη ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (αίτια: επιμολύνσεις, επιλεκτικός πολλαπλασιασμός ορισμένων γονιδιακών περιοχών κ.α.).

Βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ειδικότητα και την ευαισθησία της μεθόδου είναι:

- Η καταλληλότητα των εκκινητών (δηλ. η συμπληρωματικότητά τους με το DNA -στόχο)
- Η ακριβής τήρηση του εκάστοτε πρωτοκόλλου

- Η ποιότητα της DNA πολυμεράσης
- Αποφυγή επιμολύνσεων
- η ποιότητα του βιοπτικού υλικού (είδος μονιμοποίησης, επάρκεια δείγματος)

Βασικοί παράγοντες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της τεχνικής απαιτεί:

- Ταυτόχρονη χρήση μαρτύρων (θετικός, αρνητικός, μη ειδικός)
- Εξαιρετικά προσεγμένη διαδικασία από εξειδικευμένο προσωπικό.
- Συνεργασία μοριακού βιολόγου και παθολογοανατόμου
- Γνώση του αντικειμένου από τον ιατρό (γνώση της τεχνικής, γνώση των ιστολογικών ιδιοτεροτήτων: ψευδώς θετικά, ψευδώς αρνητικά)
- Βασική γνώση: η μονοκλωνικότητα δεν ισοδυναμεί με κακοήθεια.

Εφαρμογές της PCR σε λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες

- **Ανίχνευση/τεκμηρίωση B- ή /και T-κλωνικότητας** (διαφορική διάγνωση μεταξύ μονοκλωνικής και πολυκλωνικής λεμφοϋπερπλασίας).
- **Ανίχνευση ελαχίστης(μοριακής) νόσου** κατά την σταδιοποίηση και παρακολούθηση των ασθενών
- **Ανίχνευση δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών** (π.χ. μεταθέσεις IGH/BCL2 και IGH/BCL1 σε Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα και Λέμφωμα Μανδύα αντίστοιχα).
- Ανίχνευση **πρωίμων σταδίων** λεμφωμάτων (αρχόμενα ή in situ λεμφώματα).
- Έλεγχος παρουσίας ταυτόσημου ή μη κλώνου σε **διαδοχικές νεοπλασίες**.
- **Ανίχνευση ιών** π.χ. EBV

Μέθοδος in situ υβριδισμού (ISH)

διαδυσκτατικός τόπος www.tissuemarkers.org.uk/FISH_review

Αρχή μεθόδου

Ανήκει στις μεθόδους άμεσης οπτικοποίησης συγκεκριμένων γενετικών στόχων (signal amplification methods), και στηρίζεται στην θεμελιώδη ιδιότητα των νουκλεϊνικών οξέων να σχηματίζουν, (σύμφωνα με την αρχή της συμπληρωματικότητας των βάσεων), σταθερά διμερή που ονομάζονται υβρίδια. Η οπτικοποίηση γίνεται με DNA ή RNA ανιχνευτές (probes) συνδεδεμένους είτε με φθοριοχρώματα (Fluorescent In Situ Hybridization- FISH) ,είτε με ανοσο-χρωμογόνα

(Chromogen In Situ Hybridization-CISH), ενώ ακολούθως τα σήματα μπορούν να ενισχυθούν και να επεξεργαστούν με ειδικά λογισμικά (σχήμα 4).

Τεχνική

Η διαδικασία περιλαμβάνει διαδοχικά στάδια αποδιάταξης και υβριδοποίησης, με ανιχνευτές που εφαρμόζονται απ' ευθείας επάνω στο ιστολογικό πλακίδιο. Τα οπτικά σήματα ελέγχονται στο μικροσκόπιο (κοινό ή φθορισμού), ενώ ακολούθως μπορούν να επεξεργαστούν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή.

Είδη ISH

- **CISH:** ο ανιχνευτής είναι συνδεδεμένος με μη φθορίζον χρωμογόνο. Δεν χρειάζεται ειδικό μικροσκόπιο φθορισμού, και λόγω μη έκπτωσης του σήματος με την πάροδο του χρόνου, υπάρχει δυνατότητα διατήρησης των ιστολογικών πλακιδίων και επανεκτίμησης (δημιουργία αρχείου).
- **FISH:** ο ανιχνευτής είναι συνδεδεμένος με φθορίοχρωμα
- **Dual color FISH (dFISH):** ταυτόχρονη χρήση δύο ανιχνευτών με διαφορετικά φθοριοχρώματα που εκπέμπουν σε διαφορετικό μήκος κύματος. Έτσι κάθε ανιχνευτής χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερο χρώμα (split signal) και ένα τρίτο χρώμα εμφανίζεται όταν οι δύο ανιχνευτές επικαλύπτονται (fusion signal), (σχήμα 5), όπως π.χ. στην περίπτωση ύπαρξης BCR-ABL.
- Άλλες νεώτερες τεχνικές οι οποίες προς το παρόν, χρησιμοποιούνται κύρια σε ερευνητικό επίπεδο, είναι:
- Spectral Karyotyping (SKY), multiplex FISH (M-FISH): χρησιμοποιούνται πολλαπλά φθοριοχρώματα, και ειδικά συστήματα ανάλυσης εικόνας, με αποτέλεσμα την ταυτόχρονη οπτικοποίηση όλων των χρωμοσωμάτων.
- Comparative Genomic Hybridization (CGH): αποτελεί παραλλαγή του FISH που μπορεί να μελετά ιδιαίτερα μικρές προσθήκες ή απώλειες γενετικού υλικού.

Μείζονα πλεονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν:

- Γρήγορη και εύχρηστη μέθοδος Διατήρηση της μορφολογίας του κυττάρου ή/και του ιστού-στόχου, έτσι ώστε επιτυγχάνεται η συσχέτιση της μοριακής υβριδοποίησης με την ιστική μορφολογία.

- Εφαρμογή και σε μη διαιρούμενα κύτταρα.
- Δυνατότητα χρήσης δύο χρωματισμένων ανιχνευτών στην ίδια ιστική τομή.
- Αυξημένη διακριτική ικανότητα για την ταυτοποίηση συγκεκριμένων ανωμαλιών, ιδίως όταν συνδυάζεται με την κλασσική κυτταρογενετική.
- Βελτιώνει την διαγνωστική ικανότητα, χρησιμοποιώντας ταυτόχρονα ανιχνευτή για το γονίδιο-στόχο και για το κεντρομερίδιο.
- Διαχωρίζει την αληθή γονιδιακή ενίσχυση ή το γονιδιακό έλλειμμα από την χρωμοσωμιακή ανευπλοειδία.

Βασικό στοιχείο για την επιτυχία της μεθόδου αποτελεί η επιλογή του κατάλληλου ανιχνευτή. Υπάρχουν ανιχνευτές για τον εντοπισμό/μελέτη:

- Ολόκληρων χρωμοσωμάτων
- Χρωμοσωμιακών τμημάτων
- Συγκεκριμένων γονιδιακών θέσεων (κεντρομερίδια, τελομερίδια, κ.α.).

Κλινικές εφαρμογές

- Ανίχνευση αριθμητικών και δομικών γενετικών ανωμαλιών
- Ταυτοποίηση κυτταρικής προέλευσης νεοπλασματικών κυττάρων.
- Μελέτη καρρυότυπου σε μεσοφασικά και μη διαιρούμενα κύτταρα
- Παρακολούθηση θεραπείας και ανίχνευση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου
- Έλεγχος ασθενών μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών
- Ανίχνευση ενίσχυσης γονιδίου

PCR ή FISH?

Όταν το γονίδιο στόχος είναι πλήρως ταυτοποιημένο η PCR αποτελεί την πιο γρήγορη, ευαίσθητη και ειδική μέθοδο ανάλυσης.

Όταν η κυτταρογενετική διαταραχή είναι μεν γνωστή, αλλά δεν έχει ταυτοποιηθεί πλήρως το γονίδιο, τότε η μέθοδος εκλογής είναι FISH. Επίσης στις περιπτώσεις που αναζητάμε χρωμοσωμικές μεταθέσεις και πολύπλοκες αναδιατάξεις η PCR ουσιαστικά αδυνατεί, λόγω του ότι απαιτείται μεγάλος αριθμός εκκινητών (primers).

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ

Ο τομέας της Αιμοπαθολογοανατομίας αποτέλεσε

από τα προσφορότερα εδάφη ανάπτυξης των μοριακών τεχνικών και εφαρμογής τους στην καθημερινή εργαστηριακή πρακτική. Επιλεκτικά αναφέρεται μικρός αριθμός από τα πλέον πρόσφατα μοριακά δεδομένα για τις συχνότερες λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες με άμεση κλινική σημασία.

Β-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Διάχυτα Λεμφώματα από μεγάλα Β-κύτταρα (Diffuse large B-Cell Lymphoma - DLBCL):

Υπήρξαν από τις πρώτες ομάδες λεμφωμάτων όπου οι μοριακές διαφοροποιήσεις, συσχετίστηκαν άμεσα με διαφορετική πρόγνωση και κλινική συμπεριφορά, ξεχωρίζοντας τρεις τουλάχιστον υπότυπους ανάλογα με τα στάδια διαφοροποίησης (προέλευσης από το βλαστικό κέντρο, από ενεργοποιημένα κύτταρα, ενδιάμεσος υπότυπος). Οι εν λόγω υποομάδες χαρακτηρίζονται από διακριτά μοριακά χαρακτηριστικά, διαφορετικά ογκογενετικά μονοπάτια και διαφορετική κλινική πορεία (4,5,6).

Η παρουσία αναδιατάξεων των γονιδίων BCL2, BCL6, MYC, BCL10 σχετίζεται άμεσα με την κλινική πορεία. Περιπτώσεις που φέρουν αναδιατάξεις έχουν στατιστικά πτωχότερη πρόγνωση από περιπτώσεις με ταυτόσημα ιστολογικά χαρακτηριστικά, αλλά χωρίς αναδιατάξεις (7).

DLBCL με συγκεκριμένες αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, δηλαδή διακριτή γενετική υπογραφή, χαρακτηρίζονται από πτωχή πρόγνωση ακόμα και μετά από ανοσο-χημειοθεραπεία (8).

Λεμφώματα με χαρακτηριστικά ενδιάμεσα μεταξύ λεμφώματος BURKITT και DLBCL (Double hit B lymphomas)

Είναι γνωστό ότι λεμφώματα που φέρουν την μετάθεση MYC, άλλα εκτός του λεμφώματος Burkitt, μόνη ή σε συνδυασμό με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες χαρακτηρίζονται από πτωχή πρόγνωση, ανθεκτικότητα στα θεραπευτικά σχήματα και ιδιαίτερα επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Η ομάδα αυτή αποτελεί πλέον ιδιαίτερη κατηγορία στην ταξινόμηση WHO 2008, λόγω των ξεχωριστών χαρακτηριστικών της τόσο από τα λεμφώματα Burkitt, όσο και από τα DLBCL, χωρίς εντούτοις ουσιώδεις διαφοροποιήσεις σε μορφολογικό και ανοσοιστοχημικό επίπεδο.

Ουσιαστικά αποτελούν μια κατηγορία που μπορεί να διακριθεί μόνο με μοριακά χαρακτηριστικά και λόγω των ιδιαίτερων κλινικών στοιχείων που την χαρακτηρίζει, σήμερα επιβάλλεται όλα τα DLBCL να ελέγχονται για ενδεχόμενη ύπαρξη της μετάθεσης MYC, ή άλλων χρωμοσωμικών ανωμαλιών (Α,9,10).

Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα (Follicular Lymphoma - FL):

Η μετάθεση t(14;18)(q32;q21) αποτελεί βασικό στοιχείο της διάγνωσης του λεμφοζιδιακού λεμφώματος. Θεωρείται ότι είναι το αρχικό στάδιο της λεμφωματογένεσης, ωστόσο όμως απαιτείται ένα δεύτερο γεγονός (2nd hit) για την ολοκλήρωση της λεμφωματογένεσης (π.χ. προσθήκες ή ελλείψεις γονιδιακών τόπων).

Η ανίχνευση μοριακής νόσου στον μυελό κατά την σταδιοποίηση ασθενών με λεμφοζιδιακό λέμφωμα θεωρείται αρνητικός προγνωστικός παράγων (11) και σημείο αυξημένου κινδύνου υποτροπής (12).

Αναγνωρίζονται τα in situ λεμφοζιδιακά λεμφώματα (A), διάγνωση η οποία απαιτεί πάντοτε μοριακή τεκμηρίωση.

Οι μοριακές μελέτες στα λεμφοζιδιακά λεμφώματα έχουν αναδείξει περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των λεμφωματικών κυττάρων και του μικροπεριβάλλοντός τους (περιβάλλον ανοσολογικό δίκτυο), άμεσα εμπλεκόμενες με την πορεία της νόσου (A).

Πλασμαβλαστικό λέμφωμα:

Αυτός ο ιδιαίτερα επιθετικός τύπος λεμφώματος χαρακτηρίζεται από συχνές IGH/MYC αναδιατάξεις καθώς και από πρόσθετο γενετικό υλικό σε πολλές χρωμοσωμικές θέσεις. Η ενεργοποίηση του MYC γονιδιακού τόπου, αποτελεί ένα σημαντικό παθογενετικό μηχανισμό και φαίνεται ότι συσχετίζεται με την συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό EBV. (13).

Λεμφώματα τύπου MALT:

Πρώιμα στάδια νόσου: Οι πρώτες αναφορές έγιναν ήδη από το 1998 (14), σχετικά με τα γαστρικά MALT λεμφώματα και την σχέση τους με την ελικοβακτηριαδική γαστρίτιδα. Σε βιοψίες ασθενών με χρόνια γαστρίτιδα που εξελίχθηκαν σε λέμφωμα, προυπήρχε B-μονοκλωνικότητα αρκετά χρόνια πριν την διάγνωση του λεμφώματος.

Ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών:

Η ανίχνευση της μετάθεσης t(11;18), στα γαστρικά MALT λεμφώματα αποτελεί παράγοντα πτωχής ανταπόκρισης στην θεραπεία(A).

Η συγκεκριμένη μετάθεση, θεωρείται πιο ευαίσθητος δείκτης από την B-μονοκλωνικότητα για τον έλεγχο ελαχίστης μοριακής νόσου κατά την παρακολούθηση των ασθενών (15).

Τα MALT λεμφώματα με χρωμοσωμικές αλλοιώσεις (μεταθέσεις ή αριθμητικές ανωμαλίες) έχουν δια-

φορετικές παθογενετικές οδούς και διαφορετική ως εκ τούτου βιολογική συμπεριφορά (16).

Τα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα τύπου MALT, χαρακτηρίζονται από αυξημένη συχνότητα διήθησης (ταυτόχρονης, ή επακόλουθης) πολλών εξωλεμφαδενικών θέσεων (γαστρεντερικό, πνεύμονας, κ.α.). Η PCR τεκμηρίωσε την ταυτότητα του B-κλώνου στις διάφορες θέσεις (17).

Λέμφωμα μανδύα

Η μετάθεση t(11;14)(q13;q32) αποτελεί στοιχείο-κλειδί για την διάγνωση αυτού του επιθετικού λεμφώματος, το οποίο χαρακτηρίζεται από μία «μη επιθετική» ιστολογική εικόνα.

Η μοριακή ύφεση αποτελεί πλέον ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ασθενείς με λέμφωμα μανδύα μετά ανοσο-χημειοθεραπεία (18).

T-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Πολύ συχνά απαιτείται έλεγχος για ενδεχόμενη ανίχνευση κλωνικών αναδιατάξεων του T-κυτταρικού υποδοχέα με την μέθοδο PCR, για την διαφορική διαγνωστική μεταξύ έντονης/αντιδραστικής T-λεμφουπερπλασίας και λεμφώματος, ιδιαίτερα σε δερματικές αλλοιώσεις.

Ανιχνεύσεις συγκεκριμένων χρωμοσωμιακών ανωμαλιών (δομικών ή αριθμητικών) με την μέθοδο FISH (καθορισμός μοριακής υπογραφής) επιτρέπουν βελτίωση της διαγνωστικής και προγνωστικής πρακτικής, και καθορίζουν πιθανούς θεραπευτικούς στόχους (π.χ. t(2;5) και t(5;9) για τα αναπλαστικά T-λεμφώματα και τα περιφερικά T-λεμφώματα με μη ειδικά χαρακτηριστικά, αντίστοιχα) (19,20,21,22,23).

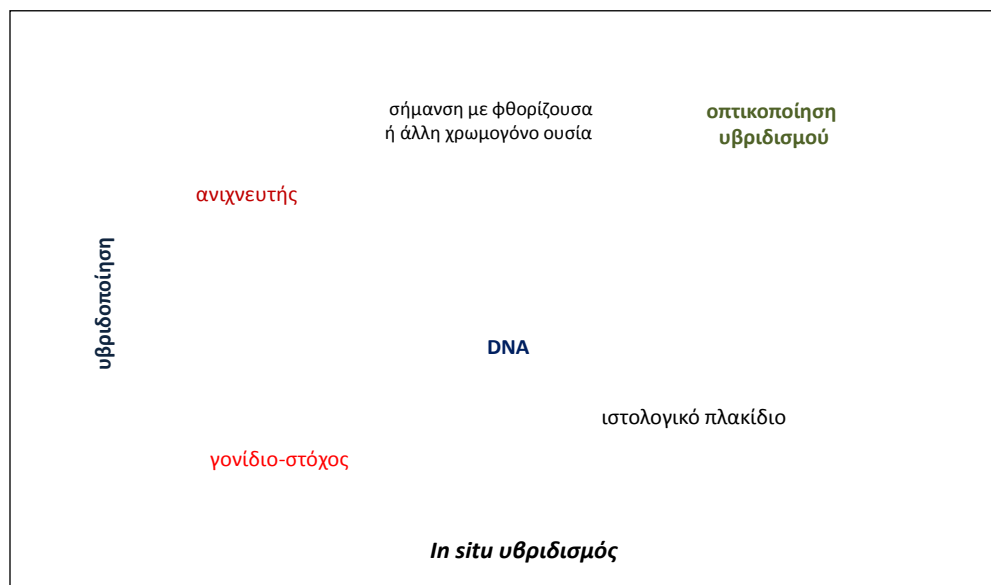
ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Πρόσφατες μελέτες με την μέθοδο της ποσοτικής RT-PCR κατάφεραν να προσδιορίσουν μια ομάδα από 11 γονίδια, μεταξύ αυτών και 4 που αφορούν λειτουργικές οδούς (κυτταρικού κύκλου, απόπτωσης κ.α.). Τα γονίδια αυτά ήταν ικανά να διαχωρίσουν σε ασθενείς σταδίου IV, ομάδες χαμηλού και υψηλού κινδύνου, δίδοντας στατιστικά σημαντικά διαφορετικά ποσοστά πενταετούς επιβίωσης ελεύθερης νόσου (24).

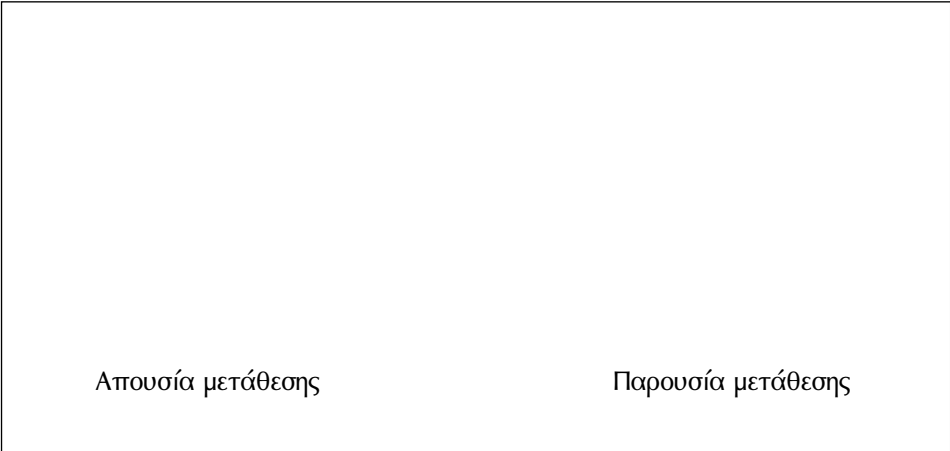
ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η τεχνογνωσία και εφαρμογή μοριακών τεχνικών στο κλινικό εργαστήριο δεν αποτελεί πλέον πολυτέλεια, αλλά αντίθετα στοιχείο απαραίτητο και επιβεβλημένο για την σωστή διαχείριση των ασθενών μας, αναφορικά με την διάγνωση, πρόγνωση και παρακολούθηση της νόσου των. Εξ άλλου, οι νέες Ταξινομήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας εμπερικλείουν πλέον σαφείς μοριακές παραμέτρους.

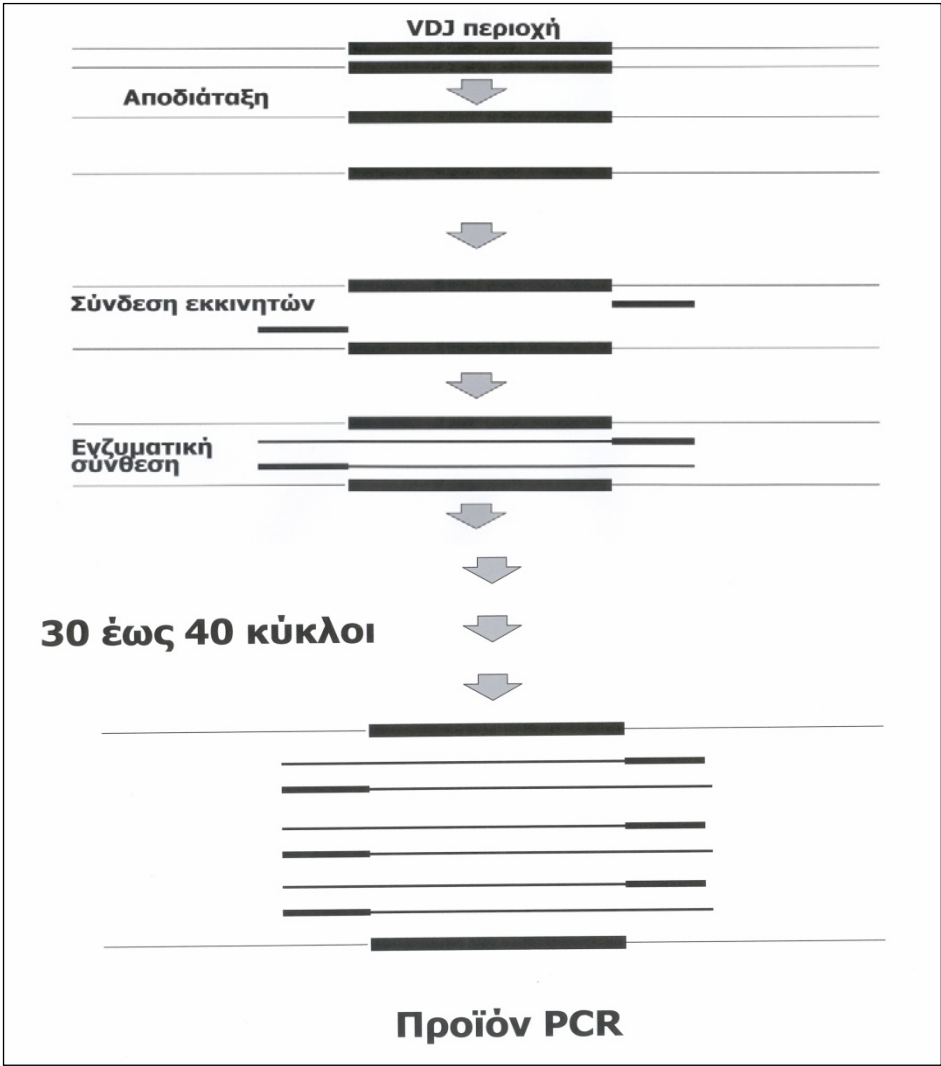
Τα λεμφώματα αποτελούν μια ευρύτατη ομάδα ετερογενών νεοπλασιών, με διαφορετική βιολογική και κλινική συμπεριφορά. Κύριο στόχο της μοριακής παθολογικής ανατομικής αποτελεί η ανεύρεση «βιοδεικτών» /«λειτουργικής υπογραφής» (functional signature) (25). Το γεγονός αυτό δεν αφορά μόνο τον προσδιορισμό διαγνωστικών και προγνωστικών παραγόντων, αλλά και την επιθυμία να καθοριστούν πιθανοί στόχοι για μελλοντικές θεραπευτικές στρατηγικές ή και να δομηθεί μία θεραπευτικά-οριζόμενη (therapy-oriented) ταξινόμηση.



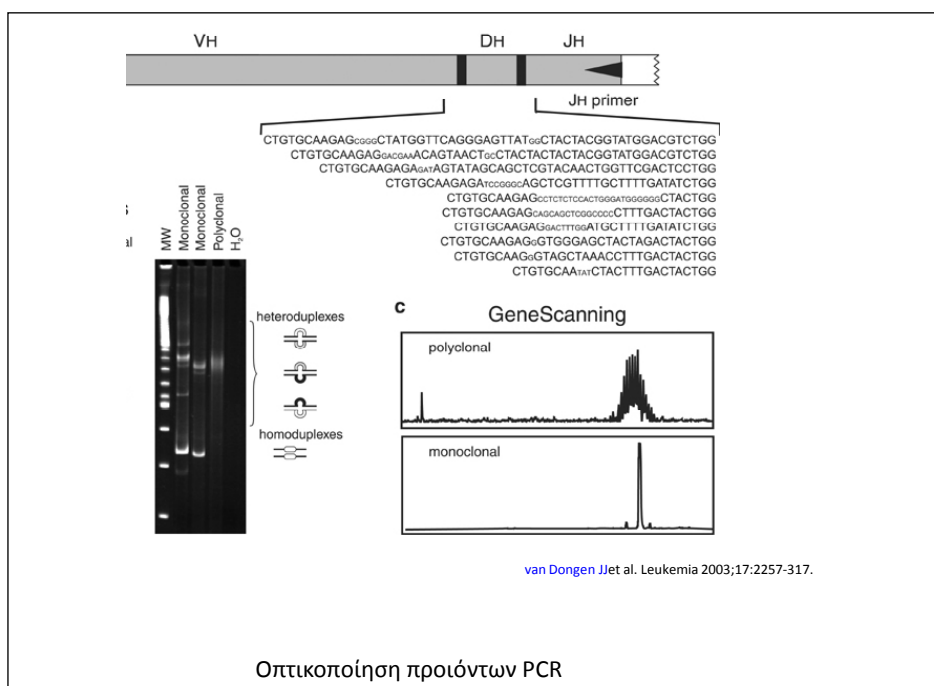
ΣΧΗΜΑ 4: In situ υβριδισμός αρχή της μεθόδου



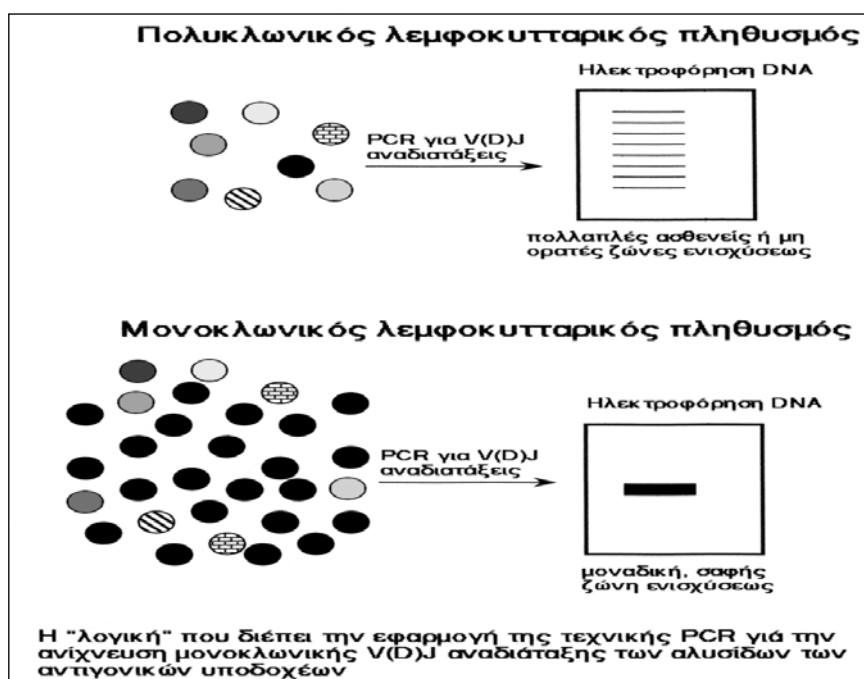
ΣΧΗΜΑ 5: In situ υβριδισμός: Αξιολόγηση σήματος σε κυτταρικό επίπεδο



ΣΧΗΜΑ 1: PCR: Αρχή της μεθόδου.



ΣΧΗΜΑ 2: Τρόποι οπτικοποίησης των PCR προϊόντων



ΣΧΗΜΑ 3: Η λογική που διέπει την εφαρμογή της PCR για την ανίχνευση μονοκλωνικών B-πληθυσμών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΒΙΒΛΙΑ

A. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. Editors: Swerdlow S, Campo E, Har-

ris N, et al. 4th Edition, IARC, Lyon 2008.

B. Molecular Pathology in Clinical Practice. Editor: Leonard D. Springer-Science and Business Media, New York, 2007. Schmidt A.

ΑΡΘΡΑ

1. Schmidt A. Molecular markers in hematology and oncology. *Praxis (Bern 1994)* 2010; 99: 1143-1152.
2. Sehn LH. Early detection of patients with poor risk diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 1744-1747
3. Westin JR, Fayad LE. Beyond R-CHOP and the IPI in large -cell lymphoma: molecular markers as an opportunity for stratification. *Curr Hematol Malig Rep* 2009; 4: 218-224.
4. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-511.
5. Rosenwald A, Wrisht G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1937-1947.
6. Rossi D, Gaidano G. Molecular heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma: implications for disease management and prognosis. *Hematology* 2002; 7: 239-252.
7. Tibiletti MG, Martin v, Bernasconi B, et al. BCL2, BCL6, MYC, MALT1 and BCL10 rearrangements in nodal diffuse large B-cell lymphomas: a multicenter evaluation of a new set of fluorescent in situ hybridization probes and correlation with clinical outcome. *Hum Pathol* 2009; 40: 645-652.
8. Jardin F, Jais JP, Molina TJ, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with CDKN2A deletion have a distinct gene expression signature and a poor prognosis under R-CHOP treatment: a GELA study. *Blood* 2010; 116: 1092-1104.
9. Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma, *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 327-340.
10. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, et al. Double hit B-cell lymphomas. *Blood* 2010, Nov 30 [Epub ahead of print].
11. Van Oers MH, Tonnissen E, Van Glabbeke M, et al. BCL-2/IgH PCR status at the end of induction treatment is not predictive for progression-free survival in relapsed/resistant follicular lymphoma: results of a prospective randomized EORTC 20981 phase III intergroup study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2246-2252.
12. Duhren U, Huttman A, Durig J. Prognostic significance of molecular remission in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: e613.
13. Valera A, Balague O, Colomo L, et al. IG/MYC rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1686-1694.
14. Nakamura S, Aoyagi K, Furuse M, et al. B-cell monoclonality precedes the development of gastric MALT lymphoma in Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Am J Pathol* 1998; 152: 1271-1279.
15. Levy M, Copie-Bergman C, Molinier-Frenkel V, et al. Treatment of t(11;18)-positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with rituximab and chlorambucil: clinical, histological, and molecular follow-up. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 284-290.
16. Hamoudi RA, Appert A, Ye H, et al. Differential expression of NF-kappaB target genes in MALT lymphoma with and without chromosome translocation: insights into molecular mechanisms. *Leukemia* 2010; 24: 1487-1497.
17. Oh SY, Kim WS, Kim JS, et al. Multiple mucosa-associated lymphoid tissue organs involving marginal zone B cell lymphoma: organ-specific relationships and the prognostic factors. Consortium for improving survival of lymphoma study. *Int J Hematol* 2010; 92: 510-517.
18. Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH, et al. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. *Blood* 2010; 115: 3215-3223.
19. Mulloy JC. Peripheral t-cell lymphoma: new model+new insight. *J Exp med* 2010; 207: 911-913.
20. De Leval L, Bisig B, Thielen C, et al. Molecular classification of T-cell lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 72: 125-143.
21. Erter J, Alinari I, Darabi K, et al. new targets of therapy in T-cell lymphomas. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 482-493.
22. Piccaluga PP, Agostinelli C, Gazzola A, et al. Prognostic markers in peripheral T-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2010; 5: 222-228.
23. Iqbal J, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* 2010; 115: 1026-1036
24. Sanchez-Espirdion B, Montalban C, Lopez A, et al. A molecular risk score based on 4 functional pathways for advanced classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010; 116: e12-17.
25. Gascoyne RD, Rosenwald A, Poppema S, Lenz G. Prognostic biomarkers in malignant lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2010; 51 Suppl 1: 11-19.

Εφαρμογή της μοριακής γενετικής στη διάγνωση και θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών

Σ Γιγάντες

Αιματολόγος, Επιμελητής Α'
Αιματολογική και Λεμφωμάτων Κλινική Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

Η εντυπωσιακή ανάπτυξη της μοριακής κυτταρογενετικής τις τελευταίες δεκαετίες, έχει σημαντικές επιπτώσεις στην διάγνωση, τη πρόγνωση και τη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών.

Οι κυριότερες κυτταρογενετικές και μοριακές τε-

χνικές, οι οποίες χρησιμοποιούνται στη τρέχουσα κλινική πράξη για τη διάγνωση και τη παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD) στις αιματολογικές κακοήθειες, περιγράφονται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα.

Μέθοδος	Ευαισθησία	Σχόλια / Προτερήματα /Μειονεκτήματα
Κλασσική κυτταρογενετική μέθοδος	10-1-10-2	➔ Συνολική εκτίμηση χρωμοσωμάτων ➔ Ανάδειξη δομικών και αριθμητικών ανωμαλιών χρωμοσωμάτων ➔ Δυσκολία ή αδυναμία να καταδείξει υποσημαινόμενες αλλοιώσεις DNA ή κρυφές (cryptic) διαμεταθέσεις ➔ Μειωμένη ευαισθησία και ακατάλληλη μέθοδος για τον έλεγχο Ελάχιστης Υπολειπόμενης Νόσου
Μέθοδος με φθορίζοντα in situ υβριδισμό (FISH)	10-2-10-3	➔ Κατάδειξη αριθμητικών και δομικών ανωμαλιών όλων των χρωμοσωμάτων ή συγκεκριμένης χρωμοσωμικής περιοχής ➔ Ικανή για κατάδειξη κρυφών διαμεταθέσεων ή υποσημαινόμενων αλλοιώσεων του DNA που δεν μπορούν να ανιχνευθούν με τον κλασσικό καρυότυπο ➔ Ποσοτικοποίηση των γονιδιακών αντιγράφων των ογκογονιδίων ή των ογκοκατασταλτικών γονιδίων ➔ Με την ενσωμάτωση ειδικών τεχνικών αυξάνεται η ευαισθησία της μεθόδου από 10-3-10-4
Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)	10-4-10-6	➔ Υψηλή ευαισθησία ➔ Μέθοδος εκλογής για τη παρακολούθηση ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου

Μοριακή διάγνωση των μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασιών (MYPN).

Εισαγωγή

Ο όρος μυελοϋπερπλαστικές νεοπλασίες σύμφωνα με την αναθεωρημένη έκδοση της WHO 2008, αντικατέστησε τους παλαιότερα χρησιμοποιούμενους «χρόνια μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα ή διαταραχές», ακριβώς για να υπογραμμίσει τη νεοπλασματική φύση των νοσημάτων αυτών. Αποτελούν κλωνικές διαταραχές του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου (stem cell) και χαρακτηρίζονται από πολλαπλασιασμό μίας ή περισ-

σοτέρων μυελικών σειρών, δηλαδή της κοκκιδώδους της ερυθράς της μεγακαρρυοκυτταρικής ή της μαστοκυτταρικής. Στην κατάταξη αυτή συμπεριλαμβάνονται και οι δύο κατηγορίες νοσημάτων, τα οποία συνιστούν ιδιαίτερες οντότητες στη ταξινόμηση της WHO και αφορούν νεοπλασίες της μυελικής ή λεμφικής σειράς, οι οποίες φέρουν τις γονιδιακές ανωμαλίες που αφορούν τους υποδοχείς PDGFRA, PDGFRB ή FGFR1 και συνοδεύονται από ηωσινοφιλία, καθώς και η κατηγορία των μυελοδυσπλαστικών/ μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων, όπως περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα 1) Χρόνια μυελογενής λευχαιμία (BCR-ABL1 θετική) 2) Χρόνια ουδετεροφιλική λευχαιμία 3) Αληθής πολυερυθραιμία 4) Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση 5) Πρωτοπαθής μυελοϊνωση 6) Χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία μη περαιτέρω χαρακτηριζόμενη 7) Συστηματική μαστοκυττάρωση 8) Αταξινόμητα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα
Μυελικής και Λεμφικής σειράς νεοπλάσματα με ηωσινοφιλία και ανωμαλίες του PDGFRA, PDGFRB ή FGFR1 1) Μυελικής και Λεμφικής σειράς νεοπλάσματα με αναδιάταξη του PDGFRA 2) Μυελικής σειράς νεοπλάσματα με αναδιάταξη του PDGFRB 3) Μυελικής και Λεμφικής σειράς νεοπλάσματα με ανωμαλίες του FGFR1
Μυελοδυσπλαστικά/ Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα 1) Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία 2) Άτυπη χρόνια μυελογενής λευχαιμία BCR-ABL1 αρνητική 3) Νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία 4) Αταξινόμητα μυελοϋπερπλαστικά / μυελοδυσπλαστικά νεοπλάσματα ➔Προσωρινή οντότητα: Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS) και εκσεσημασμένη θρομβοκυττάρωση
PDGFRA: Platelet derived growth factor receptor A PDGFRB: Platelet derived growth factor receptor B FGFR1: Fibroblast growth factor receptor 1

Οι κυτταρογενετικές μοριακές ανωμαλίες οι οποίες απαντώνται στα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, αφορούν μεταλλάξεις και ή αναδιατάξεις γονιδίων κινάσης της τυροσίνης. Οι ανωμαλίες αυτές καθώς και η συχνότητα τους περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

Νόσος	Κυτταρογενετική βλάβη
Χρόνια μυελογενής λευχαιμία	BCR – ABL (100%)
Μυελικά νεοπλάσματα με ηωσινοφιλία - αναδιάταξη PDGFRA - αναδιάταξη PDGFRB - 8 p11 ΜΥΣ	PDGFRA (100%) PDGFRB (100%) FGFR1 (100%)
Αληθής Πολυερυθραιμία (PV)	JAK2 V617F (~95%) JAK2 exon12 (~4%)
Πρωτοπαθής Μυελοϊνωση (PMF)	JAK2 V617F (~50%) MPL W151L/K (~5-9%)
Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωσης (ET)	JAK2 V617F (~50%) MPL W151L/K (~1%)
Μαστοκυττάρωση	KIT D816V (95% στη ΣΜ)
Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία	Μη ειδική βλάβη –κλωνική διαταραχή με αυξημένο αριθμό βλαστών
Υπερηωσινοφιλικό Σύνδρομο	Μη ειδική βλάβη – μη κλωνική διαταραχή, χωρίς αυξημένο αριθμό βλαστών
Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία	Περιστασιακά μετάλλαξη JAK2

Κλασσικά μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα

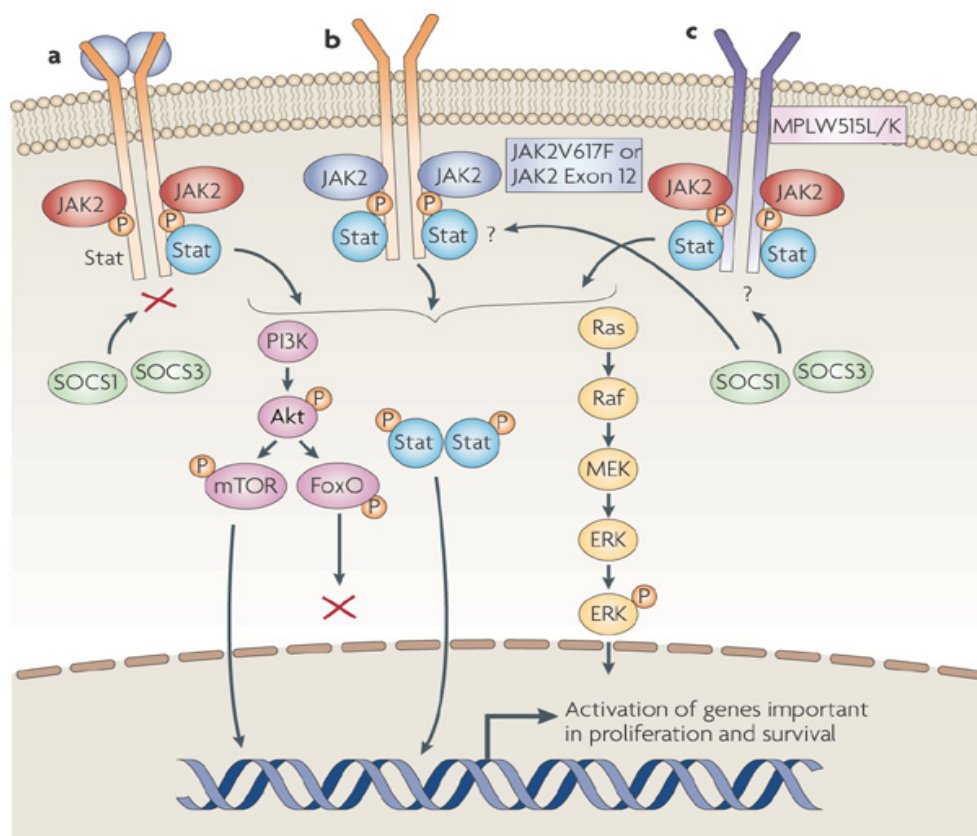
Η κλασσική αυτή ταξινόμηση περιλαμβάνει τις τρεις Ph(-) μυελοϋπερπλαστικές νόσους την αληθή πολυερυθραιμία, την πρωτοπαθή μυελοϊνώση και την ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση.

Η χαρακτηριστική μοριακή ανωμαλία, η οποία σχετίζεται με τις διαταραχές αυτές είναι η μετάλλαξη JAK2 V617F που ταυτοποιήθηκε σχετικά πρόσφατα, το 2005. Πρόκειται για αλλαγή της γουανίνης σε θυμίνη στη βάση 1849 στο εξώνιο 14 του γονιδίου JAK2 στο χρωμόσωμα 9, και την αντικατάσταση της βαλίνης από φαινυλαλανίνη στο κωδικόνιο 617, στην αυτοανασταλτική περιοχή της ψευδοκινάσης. Η μετάλλαξη αυτή δεν είναι παθογνωμονική για τα MYN και ανιχνεύεται και σε άλλες αιματολογικές κακοήθειες, όπως στην οξεία μυελογενή λευχαιμία, τη συστηματική μαστοκυττάρωση και τη χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία, αλλά όχι σε λεμφώματα ή σε στερεούς όγκους.

Όπως φαίνεται και στον παραπάνω πίνακα λόγω της μεγάλης συχνότητας της JAK2 μετάλλαξης στη αληθή πολυερυθραιμία, ενσωματώθηκε ως μείζον διαγνωστικό κριτήριο για τη νόσο.

Έχει παρατηρηθεί ότι μεγάλο φορτίο της μετάλλαξης JAK2 στα κλασσικά ΜΥΣ, σχετίζεται με επιθετικότερη συμπεριφορά των νοσημάτων αυτών, με αυξημένη θρομβωτική διάθεση, οργανομεγαλία, αυξημένο αριθμό λευκών και αυξημένη τάση εξάλλαγής σε οξεία λευχαιμία. Ερώτημα παραμένει πως είναι δυνατόν μία μετάλλαξη να προκαλεί τρία διαφορετικά νοσήματα. Δεδομένου ότι το μοριακό φορτίο αυξάνεται από την ET στην PV και στην PMF, φαίνεται ότι τα νοσήματα αυτά αντιπροσωπεύουν ένα συνεχές φάσμα της ίδιας διαταραχής.

Αντιθέτως όμως με την ΧΜΛ, όπου η χιμαιρική πρωτεΐνη bcr-abl, αποτελεί τον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου, η μετάλλαξη JAK2 δεν φαίνεται να αποτελεί την άμεση αιτία και πιθανώς να απαιτούνται επιπρόσθετες γενετικές βλάβες για την ανάπτυξη της νόσου. Στη παρακάτω εικόνα περιγράφεται πως οι μεταλλάξεις της JAK2 κινάσης και MPLW515L/K ενεργοποιούν την οδό μεταβίβασης σήματος. Η δραστηριότητα της JAK2 κινάσης, φαίνεται να διαφεύγει από τον αρνητικό ρυθμιστικό μηχανισμό SOCS (suppressor of cytokine signalling)



Η εμπλοκή των μεταλλάξεων JAK2 στη παθογένεια των ΜΥΣ, κατ'αναλογία με τη ΧΜΛ, οδήγησε στη δημιουργία αναστολέων JAK2. Πρόσφατα, κλινική μελέτη φάσως 2 του απο του στόματος αναστολέα INCB018424, δείχνει κλινική ανταπόκριση ασθενών με μυελοϊνωση, όταν άλλες αποδοκτές θεραπείες αποτυγχάνουν ή δε μπορεί να εφαρμοστούν. Φάσως 3 μελέτες του ίδιου αναστολέα, αλλά και μελέτες φάσως 1 και 2 άλλων αναστολέων ευρίσκονται σε εξέλιξη.

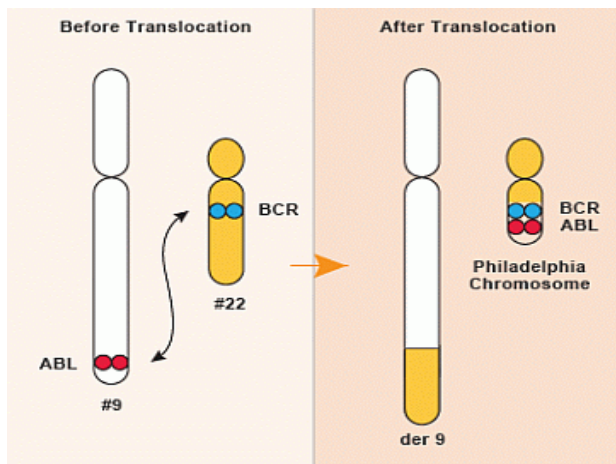
Χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ)

Η ΧΜΛ αποτελεί μυελοϋπερπλαστική διαταραχή με χαρακτηριστικό εύρημα τον αυξημένο αριθμό των λευκοκυττάρων. Αναιμία, σπληνομεγαλία ή συστηματικές εκδηλώσεις όπως αδυναμία, καταβολή, εφιδρώσεις μπορεί ή όχι να συνοδεύουν τη νόσο κατά την εμφάνιση. Η φυσική εξέλιξη της νόσου χωρίς θεραπεία εμφανίζει σχηματικά 3 φάσεις. Μία αρχική σχετικά ήρεμη χρόνια φάση, η οποία ακολουθείται από επιθετικότερη εξέλιξη προς μία επιτυχανόμενη φάση ή τελική βλαστική εκτροπή. Η νόσος είναι κλωνική νεοπλασματική διαταραχή του αρχέγονου αιμοποιητικού κυτταρού (stem cell), η οποία προσβάλλει τη κοκκιώδη, τη μονοκυτταρική, την ερυθρά, τη μεγακαρυοκυτταρική αλλά και τη λεμφική σειρά.

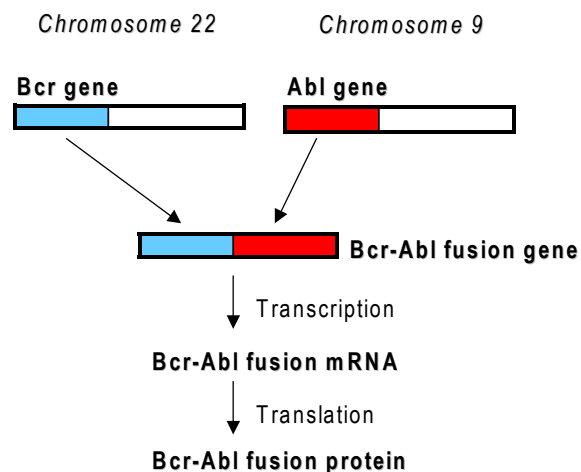
Μοριακή διάγνωση και παρακολούθηση της ΧΜΛ

Η χαρακτηριστική κυτταρογενετική βλάβη της νόσου είναι η ισοζυγισμένη διαμετάθεση (balance translocation) μεταξύ του μακρού άκρου του χρωμοσώματος 9 και του αντίστοιχου χρωμοσώματος 22, σχηματίζοντας το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια t(9;22)(q34;q11), όπως φαίνεται στην εικόνα

Απεικόνιση της αμοιβαίας διαμετάθεσης και η δημιουργία του χρωμοσώματος Φιλαδέλφειας (Ph)



Ως αποτέλεσμα της κυτταρογενετικής αυτής διαταραχής το γονίδιο ABL (Abelson murine leukemia virus) το οποίο φυσιολογικά ευρίσκεται στο μακρό άκρο του χρωμοσώματος 9 μετατίθεται στο μακρό άκρο του χρωμοσώματος 22, δημιουργώντας έτσι το χιμαιρικό γονίδιο bcr-abl και το αντίστοιχο προϊόν αυτού τη χιμαιρική πρωτεΐνη bcr-abl, όπως περιγράφεται σχηματικά στην εικόνα.



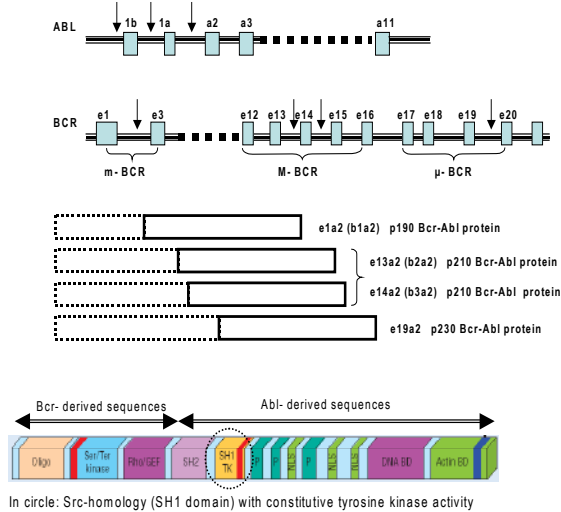
Ανάλογα με τα διαφορετικά σημεία θραύσεως στη περιοχή του γονιδίου bcr σχηματίζονται τρία διαφορετικά μετάγραφα mRNA, και τρεις αντίστοιχες χιμαιρικές πρωτεΐνες. Η ελάχιστων περιοχή θραύσεως m-bcr, εκτείνεται στα εξώνια 1-2 και σχηματίζει τη βραχύτερη (190-kDa) p190 bcr-abl πρωτεΐνη. Η πρωτεΐνη αυτή συνήθως σχετίζεται με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, μολονότι μικρά ποσά μπορεί να ανιχνευτούν και στη κλασσική p210 ΧΜΛ, λόγω εναλλακτικής συγκόλλησης του mRNA του γονιδίου bcr. Σπάνιες περιπτώσεις p190 ΧΜΛ μπορεί να υπάρξουν, και συνοδεύονται από αυξημένο αριθμό μονοκυττάρων και με εικόνα που να μοιάζει με χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία. Σε επίσης σπάνιες περιπτώσεις ΧΜΛ με εκσεσημασμένη ουδετεροφιλία και πιθανή θρομβοκυττάρωση, το σημείο θραύσεως αφορά τη περιοχή μ-bcr και τα εξώνια 17-20, και τη δημιουργία της (230-kDa) p230 bcr-abl πρωτεΐνης. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις ΧΜΛ το σημείο θραύσεως αφορά τη μείζονα περιοχή M-bcr και αφορά τα εξώνια 12-16, παράγοντας την (210-kDa) p210 bcr-abl πρωτεΐνη.

Το σημείο θραύσεως στο γονίδιο abl μπορεί να αφορά μία μεγάλη περιοχή, εκτεινόμενη πάνω από 300 kDa. Όμως λόγω της σύντηξης του πρωτογενούς bcr, mRNA μεταγράφου, τελικά οι αλληλουχίες συγχωνεύονται στο abl εξώνιο a2.

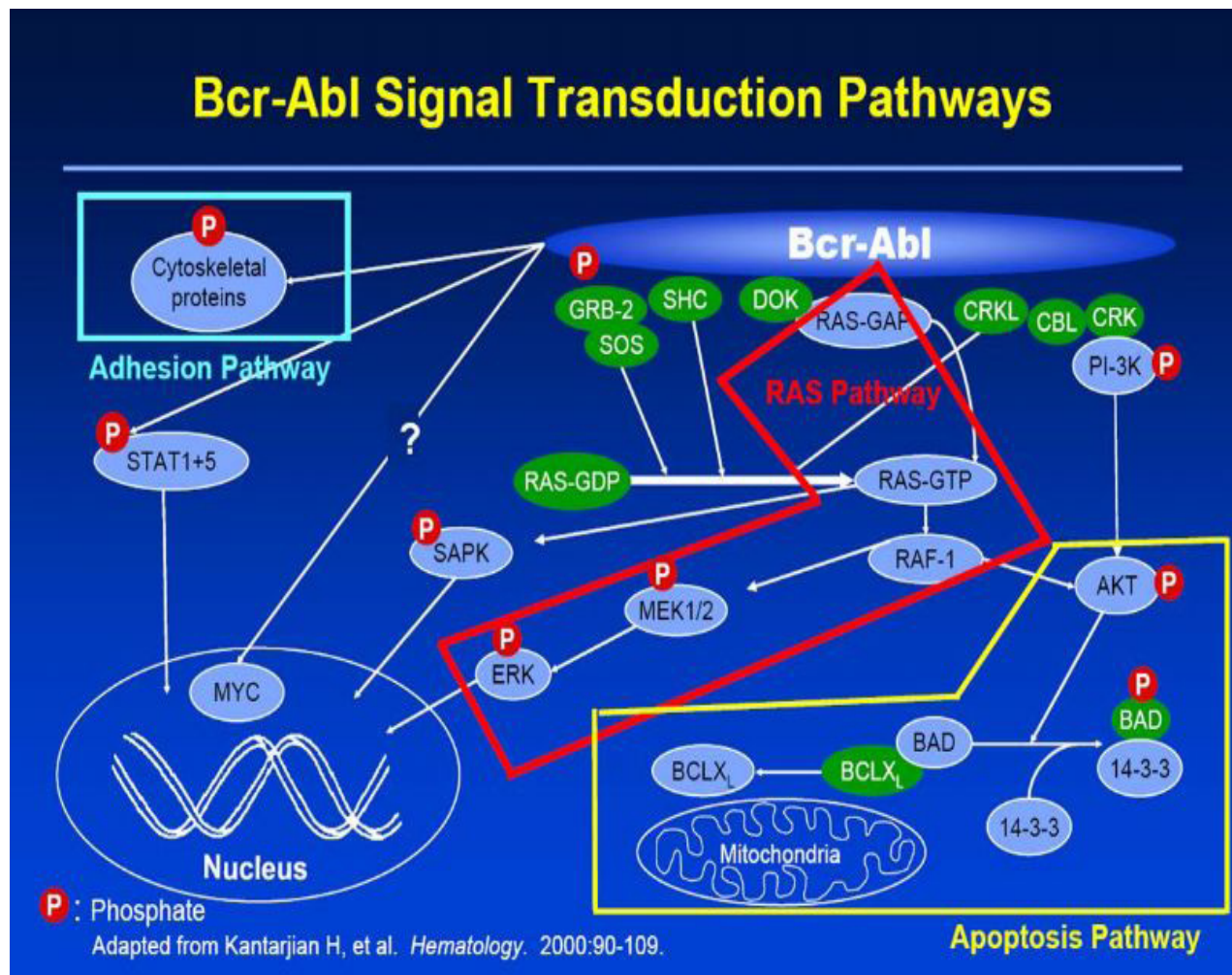
Στη παρακάτω εικόνα περιγράφονται συνοπτικά τα γονίδια bcr και abl. Τα βέλη υποδεικνύουν τα σημεία

θραύσεως μεταξύ των εξονίων καθώς και τις παραγόμενες χιμαιρικές πρωτεΐνες.

Figure 3

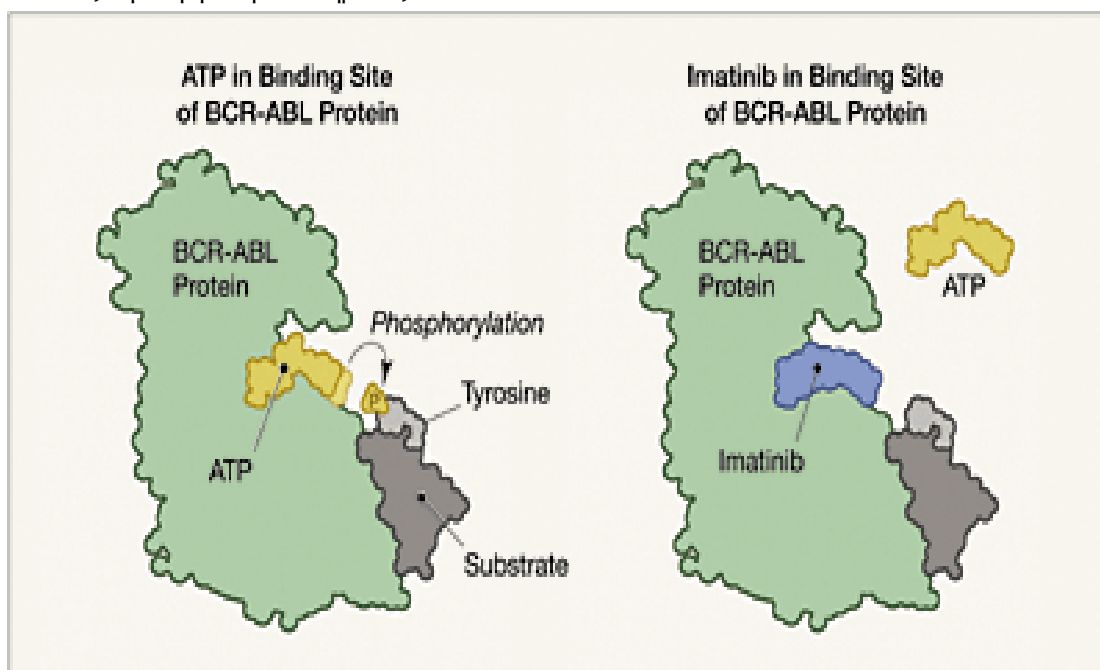


Η χιμαιρική πρωτεΐνη bcr-abl έχει δράση ογκοπρωτεΐνης με υπερδραστικότητα κινάσης της τυροσίνης και αποτελεί το μοριακό παθογενετικό μηχανισμό της ΧΜΛ. Πολλές οδοί μεταβίβασης σήματος επηρεάζονται από την πρωτεΐνη bcr-abl, όπως ο αυξημένος ρυθμός πολλαπλασιασμού μέσω ενεργοποίησης της οδού RAS, η μείωση της απόπτωσης του αιμοποιητικού stem cell και των προβαθμίδων της μυελικής σειράς, διαταραχή της προσκόλλησης μεταξύ των πρόδρομων κυττάρων της μυελικής σειράς και του στρώματος, και τέλος αυξημένη γενετική αστάθεια και εξέλιξη σε μια επιθετική βλαστική φάση του νοσήματος, όπως φαίνεται στη παρακάτω εικόνα.



Λόγω αυτών των ιδιοτήτων, η πρωτεΐνη bcr-abl αποτελεί ιδανικό στόχο για μοριακή θεραπεία και η ανάπτυξη ειδικών αναστολέων κινάσης της τυροσίνης (TKIs) αποτέλεσε ορόσημο στη θεραπεία της ΧΜΛ. Ο πρώτος TKIs που χρησιμοποιήθηκε στη κλινική πράξη υπήρξε το imatinib mesylate (Gleevec).

Πρόκειται για μόριο το οποίο συνδέεται ανταγωνιστικά στη θέση σύνδεσης της ATP στο θύλακα της bcr-abl, αναστέλλοντας τη διαβίβαση του σήματος.



Έκτοτε, νέας γενεάς και πλέον ισχυροί TKIs, οι οποίοι δρούν σε διαφορετικές μορφές διαμόρφωσης του bcr-abl μορίου, έχουν παραχθεί και οι οποίοι πλέον χρησιμοποιούνται ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις ΧΜΛ, όπως το nilotinib και το dasatinib. Οι αναστολείς αυτοί, όπως και imatinib αναστέλλουν και άλλα μόρια τα οποία δρούν ως κινάσες της τυροσίνης και εμπλέκονται στην παθογένεια άλλων αιματολογικών νοσημάτων, όπως περιγράφεται στην παρακάτω εικόνα.

BCR-ABL kinase conformation		Example	Other targets
		imatinib	PDGFR, KIT
active	inactive		
		<u>2nd generation</u> dasatinib bosutinib	SRC
active	inactive*		
		nilotinib	none
active	inactive		
		<u>3rd generation</u> MK-0457 PHA-739358	Aurora
active	inactive*		
T315I active	T315I inactive*		

Σύμφωνα με τα 8-ετή προβαλλόμενα αποτελέσματα της μελέτης IRIS, η οποία αφορά ασθενείς με ΧΜΛ σε πρώιμη φάση υπό imatinib mesylate, έδειξαν ότι το 83% των ασθενών παραμένουν σε πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση, το 92% συνεχίζει να παραμένει σε χρόνια φάση, η συνολική επιβίωση 85% και η επιβίωση σχετιζόμενη με ΧΜΛ 93%. Μία σπουδαία διαπίστωση της μελέτης είναι ότι ασθενείς, οι οποίοι επέτυχαν μείζονα μοριακή ανταπόκριση (MMR) στους 12 μήνες θεραπείας, πέτυχαν επιβίωση χωρίς εξέλιξη σε επιθετικότερες μορφές νόσου σε ποσοστό 100%.

Παρά τα πολύ καλά αυτά αποτελέσματα περίπου το 25% των ασθενών υπό imatinib ως πρώτης γραμμής θεραπεία είτε αποτυγχάνει να ανταποκριθεί, είτε χάνουν την αρχική ανταπόκριση, είτε εμφανίζουν δυσανεμία στη θεραπεία. Ο συνηθέστερος μηχανισμός δευτεροπαθούς αντοχής είναι η ανάπτυξη μεταλλάξεων στη περιοχή της κινάσης (KD). Οι μεταλλάξεις αυτές επηρεάζουν σπουδαίες λειτουργίες, όπως τη σύνδεση της ATP, την ενεργοποίηση, τη καταλυτική δράση ή την άμεση σύνδεση του φαρμάκου.

Η μοριακή ως εκ τούτου παρακολούθηση με ποσοτική RT-PCR είναι καθοριστική κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ΧΜΛ. Η ENL και NCCN συνιστούν έλεγχο κάθε 3-6 μήνες, μετά τη επίτευξη κυτταρογενετικής ανταπόκρισης. Σε περίπτωση απώλειας κάθε μοριακής ανταπόκρισης, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος μεταλλάξεων και θα πρέπει να λαμβάνονται θεραπευτικές αποφάσεις σύμφωνα με καλά τεκμηριωμένους θεραπευτικούς αλγόριθμους.

Συμβατική κυταρογενετική ανάλυση είναι σπουδαίας σημασίας για τη διάγνωση και τη παρακολούθηση της ΧΜΛ. Με τη κλασική G-banding ανάλυση ανευρίσκεται το χαρακτηριστικό χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph), ως αποτέλεσμα της αμοιβαίας διαμετάθεσης t(9;22)(q34;q11.2). Όμως σε **ποσοστό 5-10%** παραμένει αρνητικό, είτε λόγω κρυφών διαμεταθέσεων οι οποίες δεν μπορεί να ανιχνευθούν, είτε διότι το χρωμόσωμα Ph αποτελεί μέρος μιάς σύμπλοκης παραλλαγής χρωμοσωμικής διαμετάθεσης, είτε λόγω κακής ποιότητας μεταφάσεις.

Φθορίζων in situ υβριδισμός (FISH) εναλλακτική μέθοδος ανίχνευσης του χρωμοσώματος Ph, όπως έχει εισαγωγικά περιγραφεί.

Κυτταρομετρία ροής μπορεί να χρησιμοποιηθεί

για γρήγορη ανίχνευση της χιμαιρικής bcr-abl με ευαισθησία τουλάχιστον 1%.

(F Weerkamp, E Dekking, YY Ng . et al *Leukemia* 2009; 23: 1106-17)

Η πιο ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση του γονιδίου bcr-abl είναι η **RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction)**. Το bcr-abl χιμαιρικό mRNA με ανάστροφη μεταγραφή σχηματίζει cDNA, το οποίον ακολούθως πολλαπλασιάζεται με PCR. Η εφαρμογή nested PCR αυξάνει την ευαισθησία της μεθόδου σε 10^{-5} - 10^{-6} , δηλαδή ένα λευχαιμικό κύτταρο μπορεί να ανιχνευθεί μεταξύ 10^5 - 10^6 φυσιολογικών κυττάρων. Όμως η τεχνική αυτή δεν μπορεί να δώσει πληροφορίες για τη κινητική του λευχαιμικού φορτίου, η οποία αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, στην εποχή των TKIs. Η μοριακά στοχευμένη θεραπεία απαιτεί τον ποσοτικό προσδιορισμό του bcr-abl mRNA, χρησιμοποιώντας **Real-Time Quantitative RT-PCR (RQ-PCR)**. Σπουδαίο πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το γεγονός ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε δείγματα μυελού, αλλά και περιφερικού αίματος.

Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ)

Οι ΟΜΛ αποτελούν μία αρκετά ετερογενή ομάδα νοσημάτων. Ο σπουδαιότερος προγνωστικός παράγοντας, ο οποίος σχετίζεται με τη νόσο είναι κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Με βάση τις κυτταρογενετικές βλάβες στη πρόσφατη ταξινόμηση της WHO περιλαμβάνονται οι ΟΜΛ με χαρακτηριστικές γενετικές ανωμαλίες (recurrent genetic abnormalities) και οι ΟΜΛ με ειδικές γονιδιακές μεταλλάξεις (specific genes mutations). Η μοριακή διαγνωστική τυποποίηση της ΟΜΛ απαιτεί το συνδυασμό της κλασικής κυτταρογενετικής (καρυότυπος) και/ή της μοριακής κυτταρογενετικής (FISH) καθώς και των υψηλής ευαισθησίας μοριακών διαγνωστικών τεχνικών (RT-PCR), μέθοδοι οι οποίες είναι επίσης απαραίτητες για τη παρακολούθηση και την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Η κατηγορία με χαρακτηριστικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες περιλαμβάνει ΟΜΛ με ισοζυγισμένες χρωμοσωμικές διαμεταθέσεις (balanced translocations) ή αντιστροφές χρωμοσωμάτων (inversions).

ΟΜΛ με χαρακτηριστικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες		
Κυτταρογενετική ανωμαλία	Μοριακή βλάβη	Σχόλια
t(15;17)(q22;q12)	PML-RARA	Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία
t(8;21)(q22;q22) inv(16)(p13.1;q22)ή t(16;16)(p13.1;q22)	RUNX1-RUNX1T1 CBFB-MYH11	Core binding factor acute myeloid leukemia Ευνοϊκής πρόγνωσης ΟΜΛ
t(9;11)(p22;q23)	MLL3-MLL	Ενδιάμεσης πρόγνωσης ΟΜΛ
t(6;9)(p23;q34)	DEK-NUP214	Πτωχής πρόγνωσης ΟΜΛ, συχνά δυσπλασία, βασεόφιλα >2% στο μυελό ή περιφέρεια στο 50%, παρουσία μετάλλαξης FLT3-ITD στο 70%
inv(3)(q21;q26.2)ή t(3;3)(q21;q26.2)	RPN1-EVI1	Πτωχής πρόγνωσης ΟΜΛ
t(1;22)(p13;q13)	RBM15-MKL1	Μεγακαρυοβλαστική – Πτωχής πρόγνωσης ΟΜΛ, το 80% εμφανίζεται στην ηλικία έως 1 έτους, μπορεί να εμφανίζεται με ηπατοσπληνομεγαλία, οστική προσβολή, η ως μυελικό σάρκωμα με μικρή διήθηση μυελού.

Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (ΟΜ3Λ) .

Αποτελεί το 5-8% των περιπτώσεων των ΟΜΛ. Πρόκειται για εξαιρετικά ευνοϊκής πρόγνωσης ΟΜΛ, ανεξαρτήτως της συνύπαρξης άλλων κυτταρογενετικών ανωμαλιών. Η νόσος εμφανίζει μεγάλη ευαισθησία στο συνδυασμό χημειοθεραπείας και διαφοροποιητικών παραγόντων όπως ATRA (all-trans retinoic acid) και ATO (arsenic trioxide), επιτυγχάνοντας ποσοστό πλήρους ύφεσης άνω του 90%, και 5-ετή επιβίωση χωρίς νόσο άνω του 70% των ασθενών. Το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό είναι η σοβαρή αιμορραγική διαταραχή στα πλαίσια διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, η οποία συνοδεύει τη νόσο και η οποία αποτελεί τη κύρια αιτία θανάτου. Ως εκτούτου επιβάλλεται γρήγορη διάγνωση και άμεση έναρξη θεραπείας ακόμη και επί κλινικής υποψίας ΟΜ3Λ. Η κυτταρογενετική διαταραχή της νόσου είναι η διαμετάθεση t(15;17)(q22;q12), και ο σχηματισμός του χιμαιρικού γονιδίου PML-RARA, ως αποτέλεσμα της σύντηξης μεταξύ του γονιδίου PML (promyelocytic leukemia) στο χρωμόσωμα 15 και του γονιδίου RARA (retinoic acid receptor-α)

στο χρωμόσωμα 17. Η διαταραχή αυτή είναι παθολογική και θέτει τη διάγνωση της νόσου, έστω και αν ο αριθμός των βλαστικών κυττάρων είναι κάτω από 20%.

Τρία σημεία θραύσεως (breakpoint) έχουν περιγραφεί στο γονίδιο PML στη περιοχή q22 , με αποτέλεσμα τη δημιουργία τριών μεταγγραφών, δύο μεγάλου μήκους bcr1 και bcr2 και ενός μικρού μήκους bcr3, το οποίο απαντάται κυρίως στην υποκοκκιδώδη παραλλαγή της ΟΜ3Λ. Η χιμαιρική πρωτεΐνη PML-RARA προκαλεί αναστολή της διαφοροποίησης της μυελικής σειράς, κατάσταση η οποία αναστέλλεται με φαρμακολογικές δόσεις ATRA ή ATO. Επειδή λοιπόν το είδος της θεραπείας και το αποτέλεσμα αυτής είναι απόλυτα συνδεδεμένα με την ύπαρξη του γονιδίου PML-RARA, η μοριακή τυποποίηση είναι απαραίτητη και για τη διάγνωση και για την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος της νόσου. Οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι στη κλινική πράξη περιγράφονται στον πίνακα

Κυτταρογενετικός στόχος		Μέθοδος	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Χρωμοσώματα	t(15;17)	Καρυότυπος	Υψηλή ειδικότητα	Απαιτεί καλλιέργεια 24-48 ωρών και καλής ποιότητας μεταφάσεις. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (όχι κρυφές θέσεις σύντηξης)
Χρωμοσώματα	t(15;17)	FISH	Δεν απαιτούνται κυτταρικές μεταφάσεις. Απαιτεί 6-24	Δεν πληροφορεί για τις ισομορφές του PML-RARA
DNA	Γονίδια PML και RARA	Southern blot	Υψηλή ειδικότητα	Απαιτεί 96-168 ώρες
RNA	Χιμαιρική PML-RARA πρωτεΐνη	RT-PCR	Ταχεία μέθοδος, 4-6 ώρες. Υψηλή ευαισθησία. Μέθοδος εκλογής για έλεγχο ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου	Απαιτεί καλής ποιότητας RNA. Κίνδυνος επιμόλυνσης και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων
Πυρήνας	Μικροκοκκώδης πυρηνική κατανομή της PML πρωτεΐνης	Ανοσοφθορισμός ή Ανοσοϊστοχημεία	Γρήγορη 2-3 ώρες, απλή. Χαμηλού κόστους	Διάφορα συγκρίματα από κυτταρική αποδόμηση. Δεν πληροφορεί για τις ισομορφές του PML-RARA.

Είναι ιδιαίτερης σημασίας να τονισθεί ότι παραλλαγές της διαμετάθεσης γονιδίου RARA, συνδυάζονται με κλινικά, μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά OM3Λ. Οι περιπτώσεις αυτές αφορούν τις διαμεταθέσεις t(11;17)(q23;q12) ZBTB16-RARA (παλαιότερα PLZF-RARA) την t(11;17)(q13;q12) NUPA1-RARA και την t(17;17)(q11.2;q12)STAT5B-RARA. Η αναγνώριση των περιπτώσεων αυτών έχει αξία διότι δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με ATRA, ενώ υπάρχει και η διαμετάθεση t(5;17)(q35;q12) NPM1-RARA, η οποία φαίνεται ότι ανταποκρίνεται στο ATRA.

Core binding factor - Οξεία μυελογενής λευχαιμία (CBF-OMΛ)

Οι CBF-OMΛ αποτελούν ιδιαίτερη ομάδα λευχαιμιών με χαρακτηριστικές κυτταρογενετικές βλάβες, (βλέπε παραπάνω πίνακα). Οι κυτταρογενετικές αυτές ανωμαλίες είναι παθογνωμονικές και τεκμηριώνουν τις συγκεκριμένες λευχαιμίες, ανεξάρτητα από το ποσοστό των βλαστικών κυττάρων. Και στη περίπτωση αυτή η διάγνωση απαιτεί συνδυασμό κλασσικών κυτταρογενετικών και μοριακών μεθόδων.

Ο CBF είναι ένας σπουδαίος μεταγραφικός παράγοντας και αποτελείται από δύο υπομονάδες, την

RUNX1 (AML ή CBFα), και την CBFβ. Το διμερές αυτό σύμπλεγμα συνδεόμενο μέσω της RUNX1 υπομονάδας σε ειδικές DNA αλληλουχίες, ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων υπεύθυνων για τη διαφοροποίηση αιμοποιητικών κυττάρων. Ο σχηματισμός των υβριδικών γονιδίων, έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό κατασταλτικών συμπλεγμάτων και την αναστολή της έκφρασης των γονιδίων στόχων του συμπλέγματος CBF. Οι CBF-OMΛ θεωρούνται καλής πρόγνωσης λευχαιμίες, ιδιαίτερα με τη χορήγηση επανειλημμένων υψηλών δόσεων αρασιτίνης στη φάση της σταθεροποίησης και έτσι δεν συνιστάται σαν γενική αρχή η αλλογενής μεταμόσχευση στη πρώτη πλήρη ύφεση.

Ωστόσο παρά την ευνοϊκή πρόγνωση μόνο περίπου 60% των ασθενών παραμένει σε μακροχρόνια ύφεση. Η συνύπαρξη μεταλλάξεων του γονιδίου c-KIT, ιδιαίτερα στο εξόνιο 8 και 17 αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα σχετιζόμενος με σημαντική αύξηση των υποτροπών και μείωση της συνολικής επιβίωσης, ανευρίσκεται δε στο 20-30% των περιπτώσεων των CBF-OMΛ.

Η παρουσία επίσης del(9) ή σύνθετου καρυότυπου επιβαρύνει τη πρόγνωση στους ασθενείς t(8;21) και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως ασθενείς υψηλού κιν-

δύνου. Η ανίχνευση μεταγράφων στις CBF-OML μπορεί να συμβαίνει μέχρι τη πρώιμη πλήρη ύφεση και χωρίς ενδείξεις ενεργού νόσου. Η κινητική μελέτη των μεταγράφων με ποσοτική RT-PCR αποτελεί το καλύτερο δείκτη παρακολούθησης της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου και λήψη θεραπευτικών αποφάσεων ενωρίς.

Η πρόγνωση και τα κύρια χαρακτηριστικά των λοιπών OML με χαρακτηριστικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες σύμφωνα με τη WHO 2008, περιγράφονται συνοπτικά στον ίδιο παραπάνω πίνακα.

OML με φυσιολογικό καρυότυπο (OML-ΦΚ)

Οι ασθενείς με OML-ΦΚ αποτελούν την πολυπληθέστερη ομοιογενή ομάδα με βάση τη κλασική κυτταρογενετική μελέτη. Ωστόσο η ομάδα αυτή εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια στην ανταπόκριση στη θεραπεία και την επιβίωση, ωφειλόμενη στη ποικιλία των μοριακών ανωμαλιών που τη συνοδεύει.

Οι μοριακές αυτές ανωμαλίες αφορούν είτε **γονιδιακές μεταλλάξεις** είτε **αλλαγή στην έκφραση γονιδίων**

Α) Γονιδιακές μεταλλάξεις σε ασθενείς με OML-ΦΚ

Συχνότητα γονιδιακών μεταλλάξεων σε ασθενείς με OML-ΦΚ

Ανωμαλία	Συχνότητα
NPM1	53%
FLT3-ITD	31%
FLT3-TDK	11%
CEBPα	14%
MLL-PDT	8%
NRAS	13%
IHD1	10%
IHD2	3%
TET2	12%

1) Μεταλλάξεις MPM1

Το γονίδιο που κωδικοποιεί τη NPM1 ευρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q23.

Πρόκειται για μεταφορική πρωτεΐνη, η οποία κυρίως ευρίσκεται στο πυρήνα και συμμετέχει στον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης, στη γονιδιακή σταθερότητα και στη βιοσύνθεση των ριβοσωμάτων. Ασκεί διπλή δράση και ως ογκογονίδιο αλλά και ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο, εξαρτώμενη από πολλούς παράγοντες, όπως από τη

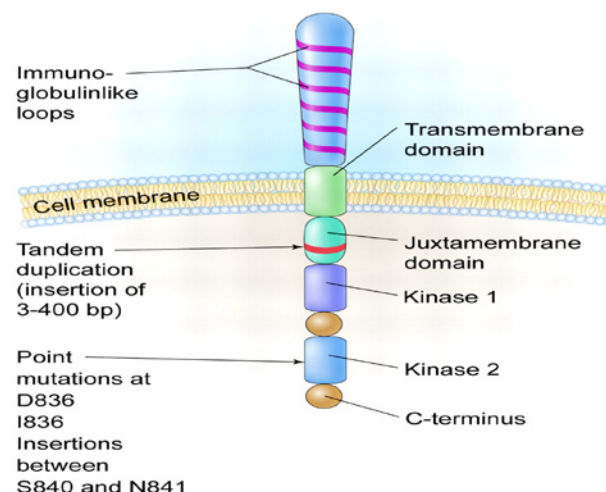
θέση της πρωτεΐνης στο κύτταρο, από την ένταση της έκφρασης του γονιδίου και από τη αλληλεπίδραση με άλλα γονίδια. Οι μεταλλάξεις της NPM1 ανευρίσκονται σε ποσοστό 50-60% σε ασθενείς με ΦΚ και αποτελούν τη συνηθέστερη γενετική ανωμαλία στους ασθενείς αυτούς. Σαν αποτέλεσμα των μεταλλάξεων η πρωτεΐνη μετατίθεται από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα, και μπορεί να ανιχνευθεί είτε με μοριακές τεχνικές RT-PCR είτε με ανοσοϊστοχημεία.

Η παρουσία μεταλλαγμένης NPM1 σε ασθενείς με OML-ΦΚ έχει ευνοϊκή προγνωστική σημασία επί απουσίας μετάλλαξης FLT3-ITD και αντιμετωπίζονται όπως και οι ασθενείς με CBF-OML καλής πρόγνωσης.

2) Μεταλλάξεις του FLT3

Ο FLT3 ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων κίνησης τυροσίνης και διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στη επιβίωση και πολλαπλασιασμό των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Δομή FLT3 – μεταλλάξεις



Μεταλλάξεις του γονιδίου του FLT3, απαντώνται στο 20-30% των ασθενών με

OML-ΦΚ. Δύο είναι οι συνηθέστεροι τύποι μεταλλάξεων, ο εσωτερικός συζυγής διπλασιασμός (internal tandem duplication - ITD) στην παραμεμβρανική περιοχή του μορίου και οι σημειακές μεταλλάξεις στη καταλυτική περιοχή της κινάσης (KD) στα κωδικόνια 835 και 836. Και τα δύο είδη μεταλλάξεων προκαλούν σταθερή ενεργοποίηση και δραστηριότητα κινάσης με αποτέλεσμα την απορρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Ενώ η προγνωστική σημασία των σημειακών μεταλλάξεων της KD είναι λιγότερο αποδεδειγμένη, η παρουσία της μετάλλαξης ITD αποτελεί δυσμενή προ-

γνωστικό παράγοντα, με υψηλό ποσοστό υποτροπών και μειωμένη επιβίωση. Ως εκ τούτου ισχυρότερη αντι-λευχαιμική θεραπεία, όπως ή αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων θα πρέπει να εφαρμόζεται στους ασθενείς με ΟΜΛ και μεταλλάξεις του FLT3-ITD. Η δραστηριότητα της μετάλλαξης ITD εξαρτάται από

το λεγόμενο “γονιδιακό φορτίο” δηλαδή την αναλογία αμετάλλακτου γονιδίου / ITD.

Ένας μεγάλος αριθμός μορίων με δράση αναστολέα τυροσίνης κινάσης έχει αναπτυχθεί, και ήδη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία μελετώνται σε κλινικές μελέτες φάσεως III σε ασθενείς με μετάλλαξη FLT3.

Σκεύασμα	Χημική ουσία	FLT3 IC50	Άλλοι TK υποδοχείς
AG1295	Quinoxaline	300 nM	PDGFR, KIT
AG1296	Quinoxaline	300 nM	PDGFR, KIT
AGL2043	Quinoxaline	100 nM	PDGFR, KIT
D64406	Bis-indlyl-methanone	300 nM	PDGFR, KIT
SU5416	3-Substituted indolinone	100 nM	KIT, VEGFR
SU5614	3-Substituted indolinone	10 nM	KIT, FMS
SU11248	3-Substituted indolinoneindolinone	50 nM	KIT, PDGFR, VEGFR
MLN518	Quinazoline	30 nM	KIT, PDGFR,
CEP-701	Indolocarbazole	2 nM	TRKA
PKC412	Indolocarbazole	10 nM	KIT
GTP-14564	Cyclopenta-[a]-inden	300 nM	KIT, FMS, PDGFR
Ki23819	Quinoline-urea	1 nM	NR
CHIR-258	Benzimidazole-quinoline	10 nM	KIT, FMS, FGFR, VEGFR
KW-2449	NR	6 nM	FLT3, KIT, Aurora

3) Μεταλλάξεις CEBPA

Το γονίδιο CEBPA στο χρωμόσωμα 19q13.1, κωδικοποιεί τον CCAAT/enhancer binding protein-α, σπουδαίο μεταγραφικό παράγοντα για τη διαφοροποίηση της κοκκιώδους σειράς. Μεταλλάξεις του γονιδίου CEBPA απαντώνται στο 10-15% των ασθενών με ΟΜΛ-ΦΚ και στο 30-50% των ασθενών με μετάλλαξη CEBPA η μετάλλαξη είναι (διπλή) διαλληλική.

Η ύπαρξη μεταλλάξεων CEBPA, επί απουσίας FLT3-ITD σε ασθενείς με ΟΜΛ-ΦΚ, αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα με μακρόχρονη επιβίωση έως και 60%, ιδιαίτερα όταν η μετάλλαξη είναι διαλληλική.

4) Μεταλλάξεις TET2 (Ten Eleven Translocation 2)

Πρόκειται για ογκογονίδιο ευρισκόμενο στο χρω-

μόσωμα 4q24, Μετάλλαξη του γονιδίου TET2 ανευρίσκεται στο 19% των ασθενών με ΜΔΣ, 12% με ΜΥΣ και 22% με ΧΜΜοΛ, 25% με δευτεροπαθή ΟΜΛ και 24% με de novo ΟΜΛ. Η παρουσία μεταλλάξεων TET2 έχει αρνητική προγνωστική αξία και φαίνεται να επιβαρύνει τη πρόγνωση σε περίπτωση συνύπαρξης με NPM1+ ΟΜΛ.

Θεραπευτικά συμπεράσματα από τη μελέτη των γονιδιακών μεταλλάξεων.

Η προγνωστική σημασία των κυτταρογενετικών και των μοριακών ανωμαλιών, οι οποίες περιγράφηκαν έχει τεκμηριωθεί σε κλινικές μελέτες, και πλέον έχουν σταθερά ενσωματωθεί στη διαγνωστική προσέγγιση και στο θεραπευτικό σχεδιασμό των ασθενών με ΟΜΛ. Συνοψίζοντας λοιπόν οι ασθενείς μπορεί να ταξινομηθούν στις ακόλουθες ομάδες κινδύνου.

Ομάδα	Παράγοντες κινδύνου
Πολύ ευνοϊκή	→ t(15;17) ανεξάρτητα από την ύπαρξη επιπρόσθετων ανωμαλιών
Ευνοϊκή	→ inv(16) χωρίς μετάλλαξη c-KIT → t(8;21) χωρίς μετάλλαξη c-KIT ή del(9) ή σύνθετο καρυότυπο → Φυσιολογικός καρυότυπος με NPM1+ /FLT3- / TET2- → Φυσιολογικός καρυότυπος με CEBPα+ (διπλή μετάλλαξη)
Ενδιάμεση	Φυσιολογικός καρυότυπος ή +8 ή +21 ή άλλη ανωμαλία που δεν εμπίπτει σε άλλη ομάδα
Δυσμενής	-5/del(5q), -7/del(7q), inv(3q), βλάβη στο11q ή 20q ή 21q ή17p, del(9q), t(6;9), t(9;22), σύνθετος καρυότυπος με ≥3 βλάβες, inv(16) και t(8;21) με μετάλλαξη c-KIT, φυσιολογικός καρυότυπος με μετάλλαξη FLT3
Πολύ δυσμενή	Μονοσωματικός καρυότυπος

Εκτός από τις περιγραφείσες κυτταρογενετικές αλλοιώσεις και άλλες μοριακές βλάβες συνοδεύουν τις ΟΜΛ και επηρεάζουν τη ανταπόκριση στη θεραπεία και την επιβίωση. Μία μεγάλη ομάδα περιλαμβάνει την **αλ-λαγή, αύξηση η και ελάτωση, της έκφρασης των γονιδίων**. Αφορούν κυρίως γονίδια τα οποία συμμετέχουν στην αιμοποίηση, τη μυελική διαφοροποίηση ή συμμετέχουν σε ανοσολογικούς μηχανισμούς. Εν συνόψει περιγράφονται οι κυριότερες γονιδιακές μεταβολές.

Υπερέκφραση του γονιδίου BAALC: Συνήθως η κατάσταση αυτή συνδυάζεται και με την ύπαρξη άλλων δυσμενών μοριακών ανωμαλιών όπως μεταλλάξεις του FLT3. Φαίνεται όμως ότι αποτελεί ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα και να ωφελούνται οι ασθενείς που υποβαλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση.

Υπερέκφραση των γονιδίων ERG, MN1 και WT1: Σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση και χειρότερη επιβίωση.

Άλλη ομάδα βλαβών αφορά μεταλλάξεις μοριακών οδών όπως του **RAS**. Μεταλλάξεις στην οδό του NRAS και KRAS ανευρίσκονται στο 10-15% των ασθενών με ΟΜΛ. Δεν φαίνεται να σχετίζονται με δυσμενέστερη

πρόγνωση και οι ασθενείς με ΟΜΛ-ΦΚ και μεταλλάξεις RAS ίσως να ωφελούνται από υψηλές δόσεις αρασιτίνης.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. D. Jevremovic , D. S. Viswanatha. Molecular Diagnosis of Hematopoietic and Lymphoid Neoplasms. Hematol Oncol Clin N Am,2009, 905-933
2. S. Frohling, C. Scholl, D. G. Gilliland et al: Genetics of Myeloid Malignancies: Pathogenetic and Clinical Implications. J Clin Oncol, 2005,23:6285-6295.
3. A. Reiter, R. Invernizzi, N. C.P. Crosset al: Molecular basis of myelodysplastic/ myeloproliferative neoplasms. Hematologica ,2009,94(12):1634-1639
4. J. M. Klcó, R. Vij, F. H. Kreisel, et al. Molecular Pathology of Myeloproliferative Neoplasms. Am J Clin Pathol, 2010,133:602-615
5. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon 2008
6. J. M. Foran. New prognostic markers in acute myeloid leukemia: Perspective from the clinic. Hematology 2010 Education Program Book

Μοριακή Διαγνωστική Λοιμώξεων

Ε Γρίσπου

Βιολόγος, Μικροβιολογικό Εργαστήριο Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

Grispou G. Molecular Diagnosis of Infectious Diseases. The advent of PCR methods and their introduction to the routine of Medical Laboratories has changed the way we diagnose infectious diseases. This is especially true in Transplant settings, where they provide fast, accurate and reliable results. The selection of the appropriate method with the preferred clinical sensitivity is crucial for the diagnosis. New developments, such as fluidic microarrays, will further improve time diagnosis, as is already true in respiratory viral infections. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 308-317, 2011**

Key words: Real-Time PCR, viral load, microarrays, fungi, parasites.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανακάλυψη της μεθόδου της PCR και η περαιτέρω ανάπτυξη και εξέλιξή της άλλαξε ριζικά τον τρόπο της εργαστηριακής διάγνωσης των λοιμωδών νοσημάτων, ιδιαίτερος στην ανίχνευση και ταυτοποίηση των ιογενών λοιμώξεων. Πλέον η Μοριακή Διάγνωση είναι αναπόσπαστο τμήμα της καθημερινής πράκτικης, κυρίως σε Νοσοκομειακές Μονάδες, οι οποίες νοσηλεύουν ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Απαιτείται προσοχή στην επιλογή των κατάλληλων και πλέον ευαίσθητων μεθόδων για την αξιοπιστία της διάγνωσης, τα οποία θα πρέπει να προσαρμόζονται στο είδος των ασθενών που πρόκειται να εφαρμοστούν. Νέες τεχνολογίες, όπως αυτές των μικροσυστοιχιών προβλέπεται ότι θα επιφέρουν ακόμη περισσότερες βελτιώσεις στο μέλλον. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 308-317, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: PCR πραγματικού χρόνου, ιϊκό φορτίο, μικροσυστοιχίες, μύκητες, παράσιτα.

Η ανακάλυψη της μεθόδου της PCR τη δεκαετία του '80 από τον Kary Mullis σηματοδότησε την απαρχή μιας καταγιστικής αλλαγής στην εργαστηριακή διάγνωση των λοιμωδών νοσημάτων. Σήμερα η Μοριακή Διαγνωστική κατέχει καίριο ρόλο στα Κλινικά Μικροβιολογικά Εργαστήρια, παρέχοντας ταχεία, αξιόπιστα και ακριβή αποτελέσματα για ολοένα και μεγαλύτερο αριθμό παθογόνων.

Εισαγωγή στη Μοριακή Διάγνωση

Η ταχύτητα των αποτελεσμάτων, καθιστά συχνά τη Μοριακή Διάγνωση σημαντική για τη άμεση διαχείριση των ασθενών. Είναι γνωστό ότι πολλοί προαναλυτικοί παράγοντες επηρεάζουν το αποτέλεσμα και κατά συνέπεια τη διάγνωση. Για τους λόγους αυτούς θα πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτική επιλογή όλων των παραμέτρων ούτως ώστε να υπάρχει μια βέλτιστη απόδοση των μεθόδων. Η χρήση πιστοποιημέ-

νων αντιδραστηρίων για διάγνωση in vitro (In Vitro Diagnostics, IVD) είναι εκ των ων ουκ άνευ, τουλάχιστον για όσους μικροοργανισμούς είναι διαθέσιμα. Τα αντιδραστήρια αυτά είναι προτυποποιημένα και έχουν γνωστά χαρακτηριστικά (ευαισθησία, ειδικότητα, ακρίβεια, όριο ανίχνευσης, εύρος ανίχνευσης, επαναληψιμότητα). Για παθογόνα όπου δεν υπάρχουν εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια είναι δυνατή η χρήση μεθόδων που αναπτύσσονται σε κάθε εργαστήριο, υπό την προϋπόθεση ότι έχει προηγηθεί μια ανάλογη προτυποποίηση. Άλλοι παράγοντες που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν είναι:

- Η επιλογή του άριστου κλινικού δείγματος για κάθε παθογόνο
- Ο κατάλληλος χρόνος για τη λήψη του δείγματος
- Η ποιότητα του δείγματος

- Οι συνθήκες μεταφοράς και αποθήκευσης του δείγματος
- Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου απομόνωσης πυρηνικών οξέων, ανάλογα με το υπό εξέταση παθογόνο
- Η επιλογή της μεθόδου που δίνει την καλύτερη κλινική ευαισθησία και ειδικότητα σε σχέση με το είδος των ασθενών που εξετάζονται

Οι εφαρμοζόμενες μέθοδοι δίνουν ποιοτικά ή ποσοτικά αποτελέσματα. Η ποσοτική μέτρηση του φορτίου των παθογόνων μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες ως προς την σοβαρότητα της λοίμωξης, την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή, την ύπαρξη στελεχών αντοχής σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, καθώς και την συσχέτιση του παθογόνου με το νόσημα. Η ποσοτική ανίχνευση έγινε στη ουσία πραγματικότητα με τη ανάπτυξη της PCR πραγματικού χρόνου (**Real-Time PCR, qPCR**). Πέραν της δυνατότητας υπολογισμού του φορτίου των παθογόνων, η qPCR προσφέρει:

- Μεγάλο δυναμικό εύρος ποσοτικοποίησης (7-8 log)
- Υψηλή ευαισθησία (<5 αντίγραφα)
- Υψηλή ακρίβεια (<2% CV)

Επιπλέον είναι ταχύτερη και έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από τις συμβατικές PCR και το πλέον σημαντικό επιδέχεται αυτοματοποίησης. Σήμερα υπάρχουν συστήματα, τα οποία εκτελούν αυτόματα όλα τα στάδια της μεθόδου, μειώνοντας σημαντικά τις ενδεχόμενες επιμολύνσεις, αλλά και διευκολύνουν τη χρήση στην καθ' ημέρα πράξη. Για τους λόγους αυτούς η PCR πραγματικού χρόνου επικρατεί στο χώρο της διάγνωσης των λοιμωδών νοσημάτων.

Η ανάπτυξη και εισαγωγή της τεχνολογίας των microarrays δίνει μια επιπλέον ώθηση στη Μοριακή Μικροβιολογία αφού επιτρέπει την ανίχνευση πολύ μεγάλου αριθμού παθογόνων ταυτόχρονα στο κλινικό δείγμα, όπως π.χ. σε λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού ή του αναπνευστικού συστήματος. Οι βιβλιογραφικές αναφορές αυξάνονται διαρκώς και σύντομα θα είναι διαθέσιμη και η κλινική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΙΟΥΣ

Herpesviridae

Οι ιοί της οικογένειας των Herpesviridae (CMV, EBV, HSV_γ, HSV_γ, VZV, HHV6A & HHV6B, HHV7, HHV8) απο-

τελούν σημαντικά παθογόνα, κυρίως σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Η ανίχνευσή τους με καλλιέργεια, κλασική ή ταχεία, καθώς και με ορολογικές τεχνικές, εξαιτίας του μεγάλου χρόνου για την εξαγωγή του αποτελέσματος καθώς και της χαμηλής ευαισθησίας σε ορισμένες ομάδες ασθενών δεν καλύπτουν τις ανάγκες των διαγνωστικών εργαστηρίων. Η μοριακή τους διάγνωση θεωρείται πλέον μέθοδος αναφοράς και μάλιστα αποτελούν την πρώτη ομάδα παθογόνων για τα οποία αναπτύχθηκαν αντιδραστήρια.

CMV

Για την ανίχνευση του CMV εφαρμόζονται ποιοτικές και ποσοτικές PCR. Από τις τελευταίες η qPCR προσφέρει την υψηλότερη αναλυτική ευαισθησία (0,65 αντίγραφα/μL) και σήμερα τείνει να θεωρηθεί ως η πλέον κατάλληλη μέθοδος μοριακής διάγνωσης της CMV λοίμωξης. Γενικά η PCR θεωρείται πιο ευαίσθητη από την αντιγοναιμία pp65 (1). Επιπρόσθετα η μέτρηση του ιικού φορτίου δίνει πολύ σημαντικές πληροφορίες, τόσο για τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης νόσου, όσο και για την κινητική του ιού (χρόνος διπλασιασμού) PCR. Ο βαθμός της ανοσοκαταστολής καθορίζει τη δυναμική του ιικού πολλαπλασιασμού in vivo (2). Είναι γνωστό ότι ο χρόνος διπλασιασμού του ιού είναι ταχύτερος (1-2 ημέρες) όσο πιο έντονη είναι η ανοσοκαταστολή (3). Τα πλεονεκτήματα αυτά οδήγησαν στην ευρύτατη χρήση της μεθόδου για την εφαρμογή προληπτικής θεραπείας (**preemptive therapy**), κυρίως σε λήπτες αιμοποιητικών κυττάρων. Σαφώς καθορισμένα όρια για την έναρξη αντιϊκής θεραπείας δεν υπάρχουν. Εικάζεται όμως ότι τα 10³ αντίγραφα/mL πλάσματος είναι ένα αξιόπιστο όριο, προκειμένου για οροθετικούς (CMV IgG) ασθενείς που βρίσκονται υπό ήπια ανοσοκαταστολή (4). Σε άλλες περιπτώσεις το όριο του φορτίου για τη χορήγηση θεραπείας καθορίζεται από τους παράγοντες κινδύνου που εμφανίζει ο ασθενής.

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη η παρουσία χαμηλών φορτίων είναι συχνή και για τον λόγο αυτό είναι αναγκαία η κλινική συσχέτιση των αποτελεσμάτων. Έτσι σε ασθενείς με συμπτωματική νόσο ή με φορτίο το οποίο είτε αυξάνεται ταχέως ή ξεπερνά τα 10⁴ αντίγραφα/mL προτείνεται η χορήγηση θεραπευτικής αγωγής (5).

Η χρήση της PCR σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα για τη διάγνωση CMV πνευμονίας είναι δυσχερής, διότι ο ιός ενδέχεται να αποβάλλεται ασυμπτωματικά από τους πνεύμονες, μειώνοντας έτσι δραστικά τη

θετική προγνωστική αξία της μεθόδου. Αναφέρεται ότι σε διαδοχικές μετρήσεις του φορτίου σε δείγματα βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος διαφορά 2 log μπορεί να διαχωρίσει τη λοίμωξη από την ασυμπτωματική αποβολή (6). Εξαιτίας όμως της υψηλής ευαισθησίας της μεθόδου η αρνητική προγνωστική αξία είναι αντιστοίχως πολύ υψηλή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποκλείσει τη CMV πνευμονία (3).

Το ίδιο είναι αληθές σε λοιμώξεις τελικού οργάνου όταν η PCR σε δείγματα ιστών ή κυττάρων εφαρμόζεται ως μόνη μέθοδος διάγνωσης. Η θετική Προγνωστική Αξία της μεθόδου είναι ιδιαίτερος χαμηλή και έτσι η μέθοδος δεν προτείνεται για διάγνωση νεφρίτιδας, ηπατίτιδας, κυστίτιδας, μυοκαρδίτιδας και λοιμώξεων του γαστρεντερικού. ανεπαρκής (7). Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις ενδέχεται η εμφάνιση νόσου να μην συνοδεύεται από φορτίο στο περιφερικό αίμα, ιαιμίας (8) γεγονός που δυσχεραίνει περαιτέρω τη μοριακή διάγνωση των λοιμώξεων.

Όσον αφορά στην CMV εγκεφαλίτιδα, συμπεριλαμβανομένης και της αμφιβληστροειδίτιδας η παρουσία του ιού στο ENY είναι ενδεικτική νόσου. Η μέτρηση του φορτίου βοηθά στη διάκριση μεταξύ CMV συνδρόμων καθώς και στην εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου. φορτίου (9).

EBV

Η ανίχνευση και μέτρηση του φορτίου του ιού στο περιφερικό αίμα χρησιμοποιείται ευρέως, όχι μόνον για τη διάγνωση της λοίμωξης από EBV, αλλά και σαν προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση και εξέλιξη λεμφωμάτων σχετιζόμενων με τον ιό, καθώς αυτός διαθέτει καρκινογόνο δράση (καρκινογόνο ομάδος 1). Ιδιαίτερα σε λήπτες αιμοποιητικών κυττάρων η εμφάνιση λεμφοϋπερπλαστικών ανωμαλιών μετά τη μεταμόσχευση (**PostTransplantation Lymphoproliferative Disorders, PTLD**) είναι μια σοβαρή και συχνά θανατηφόρος επιπλοκή, ο παθογενετικός μηχανισμός της οποίας οφείλεται στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των B λεμφοκυττάρων του λήπτη, καθοδηγούμενο από τον ιό, απουσία αποτελεσματικής κυτταρικής ανοσίας. Για τον λόγο αυτό η παρακολούθηση του φορτίου στα λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος αποτελεί τον δείκτη με την μεγαλύτερη ευαισθησία, καθώς αποδεικνύεται ότι η PCR θετικοποιείται πρώτα στο κυτταρικό τμήμα του αίματος και μάλιστα ότι το φορτίο σε αυτό είναι σαφώς υψηλότερο απ' ότι στο πλάσμα (10). Εξάιρεση αποτελούν οι ουδετεροπενικοί ασθενείς και εκείνοι που λαμβάνουν θεραπεία με anti-CD20, εξαιτίας της καταστροφής των λευκοκυττάρων από το μονοκλωνικό

αντίσωμα. Ο ιός έχει ταχύτατο χρόνο διπλασιασμού και ημιζωής και ιδιαίτερα ότι τα EBV θετικά λεμφοκύτταρα των PTLD ο ρυθμός διπλασιασμού μπορεί να φθάσει τα 10^4 αντίγραφα/24 ώρες (11). Η παρουσία φορτίου δεν προεξοφλεί την ανάπτυξη PTLD, αλλά επίσης και η απουσία του δεν αποκλείει την εμφάνισή τους, καθώς αναφέρονται περιπτώσεις όπου έχουμε ταυτόχρονη εμφάνιση φορτίου και κλινικών εκδηλώσεων (12).

Αντίθετα με τους λήπτες μοσχευμάτων, κακοήθειες που σχετίζονται με τον EBV δεν σχετίζονται με αναζωπύρωση του ιού. Στις περιπτώσεις αυτές φαίνεται ότι μικρά τμήματα του EBV, μικρότερα από 200 ζεύγη βάσεων (13), απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και έτσι η μέτρηση του φορτίου στο πλάσμα αντικατοπτρίζει το φορτίο του ιού στον όγκο (14). Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από το γεγονός ότι ανιχνεύονται υψηλά φορτία του ιού τη στιγμή της διάγνωσης των νοσημάτων, ενώ αντιθέτως σε όλα τα EBV αρνητικά λεμφώματα δεν ανιχνεύεται φορτίο στην περιφέρεια. Η κλινική πορεία της νόσου αναφέρεται ότι είναι παράλληλη με τα επίπεδα του ιού στο πλάσμα. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπευτική αγωγή παρατηρείται ταχύτατη μείωση του φορτίου, το οποίο ενδέχεται σε διάστημα λίγων εβδομάδων να είναι μη ανιχνεύσιμο (15).

Σε HIV⁺ θετικούς ασθενείς το ιικό φορτίο του EBV στο πλάσμα δεν είναι προγνωστικό για την εμφάνιση κακοήθειας (16), σε αντίθεση με τα λεμφώματα του ΚΝΣ, όπου η μέτρηση του φορτίου στο ENY αποτελεί έναν ευαίσθητο προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη λεμφώματος (17).

HHV6 (HHV6A & HHV6B)

Ο HHV6 είναι το αίτιο του αιφνιδίου εξανθήματος (έκτης νόσου) στα παιδιά, ενώ στους ενήλικες ενοχοποιείται για εγκεφαλίτιδα, πνευμονία, ηπατίτιδα, εμπύρετο και καταστολή του μυελού σε λήπτες αιμοποιητικών κυττάρων. Η λοίμωξη βέβαια στους ενήλικες είναι σπάνια, εκτός από τους μεταμοσχευμένους ασθενείς και ιδιαίτερος τους λήπτες ομφαλοπλακουντιακών μοσχευμάτων. Σε αυτούς είναι συχνή η εμφάνιση χαμηλών σποραδικών φορτίων, χωρίς συνοδά κλινικά συμπτώματα. Η μοριακή ανίχνευση του ιού στα πλαίσια της παρακολούθησής τους γίνεται σε πλάσμα και λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος, καθώς αναφέρεται ότι ο τύπος HHV6A ανιχνεύεται μόνον στο πρώτο (18), ενώ ο HHV6B ανιχνεύεται και στα δύο τμήματα του αίματος. Γενικά ο ιός έχει ταχύ πολλαπλασιασμό και απαιτεί συχνή λήψη δειγμάτων. Η ανίχνευση του ιού σε

άλλα βιολογικά δείγματα, εκτός του αίματος, δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά και αναφέρεται ότι έχει χαμηλή θετική προγνωστική αξία σε ιστούς (19). Όσον αφορά στην εγκεφαλίτιδα από HHV6 η ΘΠΑ είναι χαμηλή 30-40%, καθώς αναφέρεται στη βιβλιογραφία υψηλό ποσοστό ανίχνευσης του ιού στον εγκεφαλικό ιστό υγιών ατόμων (20) (>75%). Πιστεύεται φορτία στην περιφέρεια >10⁴ αντίγραφα/mL είναι παράγον κινδύνου για την εμφάνιση εγκεφαλίτιδας (21). Προβλήματα στη μοριακή διάγνωση προκαλεί η χρωμοσωμική ενσωμάτωση του ιού (Chromosomal Intergration, CI), καθώς θα πρέπει να διαχωρίζεται από την ενεργό λοίμωξη. Η συχνότητα της χρωμοσωμικής ενσωμάτωσης δεν ξεπερνά το 2% του πληθυσμού. Ο διαχωρισμός της από τη λοίμωξη είναι δυνατός εάν αναζητηθεί ο ιός στα κύτταρα του θύλακα της τρίχας (22). Ιδιαίτερα προβλήματα προκαλεί στις μεταμοσχεύσεις αιμοποιητικών κυττάρων, όπου η χρωμοσωμική ενσωμάτωση μπορεί να οφείλεται στον δότη. Στην περίπτωση αυτή έχουμε αυξημένα φορτία, τόσο στο πλάσμα, όσο και στα λευοκύτταρα του λήπτη, τα οποία δεν ανταποκρίνονται στη θεραπευτική αγωγή. Ο διαχωρισμός στην περίπτωση αυτή είναι δυνατός μόνον προμεταμοσχευτικά με έλεγχο του δότη και του λήπτη (19).

HSV1 και HSV2

Η εργαστηριακή διάγνωση των λοιμώξεων του δέρματος και του γεννητικού συστήματος από τον HSV₁ και τον HSV₂ αφορούσε την καλλιέργεια υλικού από τις βλάβες και μάλιστα αυτή ήταν η μέθοδος αναφοράς. Η χρήση της qPCR επέφερε σημαντικά αύξηση στο ποσοστό ανίχνευσης του ιού, όπως αναφέρεται σε δημοσιευμένες μελέτες. Σε μια εξ' αυτών το ποσοστό ανίχνευσης του ιού σε 2.500 δείγματα δέρματος αυξήθηκε κατά 4,1% (23).

Η χρήση της PCR στις λοιμώξεις του ΚΝΣ θεωρείται σήμερα ως μέθοδος αναφοράς με εξαιρετική ειδικότητα και ευαισθησία. Το ίδιο μπορεί να ειπωθεί για άλλα βιολογικά δείγματα, όπως βρογχοκυψελιδικό ή στοματικό έκπλυμα. Αν και τα δείγματα αυτά χρησιμοποιούνται στην καθημέρα πράξη δεν υπάρχουν αναφορές για την κλινική τους αξιολόγηση. Σε πρόσφατες μελέτες εξετάζεται η χρησιμότητα της PCR σε οφθαλμικά δείγματα ασθενών, κυρίως ανοσοκατασταλμένων, με οπίσθια ραγοειδίτιδα και άτυπες κλινικές εκδηλώσεις. Η ανίχνευση μπορεί να γίνει σε υδατοειδές υγρό και υαλώδες σώμα. Η ευαισθησία της ανίχνευσης στο υδατοειδές υγρό αναφέρεται ότι είναι 81%, ενώ η ειδικότητα περίπου 97% (24).

Η ανίχνευση του ιού στο αίμα είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις πρωτολοίμωξης, σε νεογνικό έρπη και σε πνευμονία από HSV₂, όπου πάντα προηγείται ιαμμία.

VZV

Η εργαστηριακή διάγνωση της λοίμωξης από VZV σε δερματικές βλάβες με μοριακή μέθοδο, συγκρινόμενη με την καλλιέργεια του ιού, επέφερε αύξηση της συχνότητας απομόνωσής του έως και 161% (25). Η ανίχνευση του ιού στο αίμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί προγνωστικά, διότι η ιαμμία εμφανίζεται ταυτόχρονα με τα συμπτώματα (26). Η ευαισθησία και η ειδικότητα της ανίχνευσης, τόσο στο αίμα, όσο και στο ENY είναι εξαιρετική >95%.

Polyomaviruses

Μέχρι σήμερα οι μόνοι παθογόνοι ιοί της οικογένειας ήταν ο BKV και ο JCV. Ο BKV ενοχοποιείται για λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, όπως νεφροπάθεια και αιμορραγική κυστίτιδα, ενώ ο JCV είναι το αίτιο της πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML). Η πρωτολοίμωξη εικάζεται ότι συμβαίνει στην παιδική ηλικία και εκδηλώνεται ως ήπια λοίμωξη του αναπνευστικού. Στη συνέχεια οι ιοί παραμένουν σε λανθάνουσα κατάσταση στον ξενιστή και κάτω από συνθήκες ανοσοκαταστολής επανενεργοποιούνται και μπορεί να προκαλέσουν νόσο.

BKV

Σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων η πιο συχνή εκδήλωση είναι η νεφροπάθεια (27). Η ανάπτυξη των ποσοτικών μεθοδολογιών μοριακής διάγνωσης επέτρεψε την έγκαιρη ανίχνευση της επανενεργοποίησης του ιού με αποτέλεσμα την ταχύτερη διάγνωση της νεφροπάθειας. Αν και η βιοψία νεφρού θεωρείται μέχρι σήμερα το gold standard για τη διάγνωση, η ποσοτική PCR φαίνεται ότι έχει την ίδια ευαισθησία χωρίς να αποτελεί επεμβατική διαδικασία. Η ανίχνευση του ιού γίνεται σε πλάσμα και ούρα. Η ΘΠΑ της ανίχνευσης στα ούρα είναι χαμηλή εξαιτίας της ασυμπτωματικής αποβολής του ιού από τους νεφρούς. Αναφέρεται ότι φορτία μικρότερα από 10⁷ αντίγραφα/mL είναι ενδεικτικά ασυμπτωματικής αποβολής. Τα φορτία αυτά δεν πρέπει να θεωρούνται ασήμαντα, διότι ενδέχεται να αποτελούν την αρχή της ενεργοποίησης του ιού και να οδηγήσουν σε έντονο ήκκο πολλαπλασιασμό (28). Τα φορτία αυτά θα πρέπει να παρακολουθούνται ποσοτικά σε διαδοχικά δείγματα για τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου. Σε BKV σχετιζόμενη νεφροπάθεια τα φορτία

που απαντούν είναι υψηλά μεγαλύτερα από 10^8 - 10^{10} αντίγραφα/mL και συνήθως συνοδεύονται από φορτία στο πλάσμα που ξεπερνούν τα 10^4 αντίγραφα/mL. Σε λήπτες αιμοποιητικών κυττάρων η συχνότερη εκδήλωση είναι η αιμορραγική κυστίτιδα. Και στην περίπτωση αυτή είναι συχνή η ασυμπτωματική αποβολή του ιού από τα ούρα. Για τη διάγνωση της κυστίτιδας φαίνεται ότι δεν είναι απαραίτητη η παρουσία του ιού στο πλάσμα, αλλά υψηλά φορτία στα ούρα $>10^8$ - 10^{10} αντίγραφα/mL ή αύξηση του φορτίου κατά 3 log μεταξύ δύο διαδοχικών δειγμάτων είναι ενδεικτικά νόσου (29).

Η χρήση των μοριακών τεχνικών έχει αναδείξει την παρουσία του ιού ως μόνο παθογόνο σε δείγματα ENY κυρίως HIV⁺ ασθενών, καθώς και σε ένα λήπτη άλλο-MAK.

JCV

Εκτός από τη συμμετοχή του σε λοιμώξεις του ΚΝΣ, όπου ανιχνεύεται μοριακά με μέτρια ευαισθησία (9), ο ιός ανιχνεύεται συχνά στα ούρα μεταμοσχευμένων ασθενών ταυτόχρονα με τον BKV. Στις περιπτώσεις αυτές θεωρείται ότι πρόκειται για ασυμπτωματική αποβολή, λόγω της ανοσοκαταστολής και δεν σχετίζεται με κάποια κλινική εκδήλωση.

WU, KI και Merkel Polyomaviruses

Το 2007 αναγνωρίστηκαν δύο νέοι παθογόνοι polyomaviruses, ο WU (30) σε δείγματα αναπνευστικού παιδιών με οξεία λοίμωξη και ο KI (31), ο οποίος απομονώθηκε σε δείγματα αναπνευστικού και κοπράνων. Οι ιοί αυτοί φαίνεται ότι έχουν παγκόσμια κατανομή και πιθανολογείται ότι αποτελούν αίτιο αναπνευστικών λοιμώξεων. Πράγματι σε όλες τις μελέτες αναφέρεται η σταθερή ανίχνευσή τους σε ασθενείς με λοιμώξεις αναπνευστικού, όμως ο παθογενετικός τους ρόλος παραμένει πιθανός, εξαιτίας της υψηλής συχνότητας συνλοίμωξεων με άλλους αναπνευστικούς ιούς (32). Η συχνότητα τους σε λήπτες αιμοποιητικών κυττάρων ανέρχεται στο 8% για τον KI και στο 1% για τον WU (33). Αν και μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διαθέσιμα εμπορικά αντιδραστήρια, σε εξειδικευμένα κέντρα έχουν αναπτυχθεί μεθοδολογίες για την ανίχνευσή τους. Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή αυτών των τεχνικών αναφέρουν την παρουσία τους σε δείγματα εγκεφαλικού ιστού HIV⁺ ασθενών με PML (34), χωρίς όμως να σχετίζονται με συγκεκριμένες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις ή εγκεφαλικές βλάβες. Επίσης ο WU ανιχνεύεται στο πλάσμα HIV⁺ ασθενών καθώς και στον ορό ασθενών με ηπατίτιδα C, αν και πιθανόν το φορτίο του δεν επηρεάζει το φορτίο του HIV ή του HCV (35).

Το 2008 ανακαλύφθηκε και τρίτος παθογόνος ο Merkel Polyomavirus (36) σε δείγμα από καρκίνωμα Merkel. Αν και το φορτίο του ιού στον όγκο είναι σημαντικό ο ρόλος του στην ανάπτυξη του δεν είναι αποδεδειγμένος.

Parvoviridae

Ο μόνος παθογόνος ιός της οικογένειας των parvoviridae μέχρι πρόσφατα ήταν ο Parvovirus B19. Σήμερα περιγράφονται και άλλοι παθογόνοι ιοί της ίδιας οικογένειας, όπως ο Bocavirus 1,2 και 3, ο Parvovirus 4 και ο Parvovirus 5. Για τους τελευταίους δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι πρόκειται για σημαντικά παθογόνα για τον άνθρωπο.

Bocavirus

Μετά την ανακάλυψη του Human Bocavirus-1 (HBoV-1) το 2005 (37) σε δείγματα ασθενών με πνευμονία ακολούθησε η ανακάλυψη του HBoV-2 (38) και του HBoV-3 (39) από δείγματα κοπράνων. Ο ιός έχει παγκόσμια κατανομή. Αποτελέσματα από μελέτες του αποδίδουν παθογενετικό ρόλο σε λοιμώξεις του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού συστήματος. Η ανίχνευσή του γίνεται μόνον μοριακά.

Στο αναπνευστικό συνήθως ο Bocavirus συνυπάρχει με άλλους παθογόνους ιούς και έτσι δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως το κύριο αίτιο των λοιμώξεων. Σε δείγματα ρινοφαρυγγικού εκπλύματος παιδιών υψηλά φορτία απαντούν σε λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, σε πνευμονία και βρογχίτιδα, ενώ χαμηλότερα φορτία ($<10^5$ αντίγραφα/mL) εμφανίζονται σε παιδιά χωρίς ευρήματα από το αναπνευστικό (40). Υψηλά φορτία σε δείγματα αναπνευστικού αρκετά συχνά συνδυάζονται με υψηλά φορτία και στο περιφερικό αίμα (41). Η ιαιμία υποχωρεί μετά την ύφεση των συμπτωμάτων και ίσως η παρουσία του ιού στο περιφερικό αίμα να υποδηλώνει πρωτοπαθή λοίμωξη (42).

Όσον αφορά σε λοιμώξεις του γαστρεντερικού δεν έχει διεκρινιστεί εάν το φορτίο του ιού που ανιχνεύεται αντικατοπτρίζει πραγματική λοίμωξη ή είναι το προϊόν απέκκρισης (43). Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από το γεγονός ότι είναι συχνή η ανίχνευση του ιού σε δείγματα κοπράνων ασθενών με λοίμωξη του αναπνευστικού.

Αναπνευστικοί Ιοί

Στην κατηγορία αυτή αναφέρονται ιοί που προκαλούν λοιμώξεις του αναπνευστικού και μεταδίδονται από την κοινότητα. Σε αυτούς ανήκουν οι ακόλουθοι ιοί: Influenza A, Influenza B, Parainfluenza 1,2,3 και 4, RSV, hMPV και οι Adenoviruses. Οι λοιμώξεις που προκα-

λούν αφορούν το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σύστημα και οι κλινικές τους εκδηλώσεις αλληλοεπικαλύπτονται δυσχεραίνοντας έτσι τη διάγνωσή τους. Η εφαρμογή των μοριακών μεθόδων βοήθησε σημαντικά στην εργαστηριακή διάγνωση των λοιμώξεων αυτών μειώνοντας σημαντικά το χρόνο της. Για τους προαναφερόμενους λόγους, εκτός από τις μεθόδους PCR που υπάρχουν για κάθε ιό ξεχωριστά και προσφέρουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, οι ιοί αυτοί αποτέλεσαν το πρώτο πεδίο εφαρμογής της τεχνολογίας των microarrays. Σήμερα υπάρχουν αρκετά εμπορικά διαθέσιμα panel για αναπνευστικούς ιούς, ορισμένα εκ των οποίων έχουν έγκριση από το FDA.

Η ανίχνευση των ιών γίνεται σχεδόν αποκλειστικά σε δείγματα ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος ή ρινοφαρυγγικού εκπλύματος. Ο χρόνος λήψης των δειγμάτων, καθώς και ο τρόπος και ο χρόνος μεταφοράς τους στο εργαστήριο είναι πολύ σημαντικός για την ορθότητα των αποτελεσμάτων, αφού οι περισσότεροι από αυτούς είναι αρκετά ευαίσθητοι στις συνθήκες του περιβάλλοντος. Γενικώς ισχύει ότι η μοριακή ανίχνευση δίνει υψηλότερη ευαισθησία, ιδιαιτέρως σε δείγματα με χαμηλό φορτίο, από την κλασική ή την ταχεία καλλιέργεια (shell vial) και επίσης δίνει τη δυνατότητα τυποποίησης του στελέχους, όπως στην περίπτωση του ιού της Influenza A.

Η νέα δυναμική που αναπτύσσεται στο χώρο της Μοριακής Διαγνωστικής με συνδυασμό PCR και microarrays χρήζει μιας ιδιαίτερης αναφοράς για τους αναπνευστικούς ιούς. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της ανίχνευσής τους απεικονίζεται στον πίνακα που ακολουθεί (44) (Πίνακας 1).

Adenoviruses

Οι αδενοϊοί είναι DNA ιοί, οι οποίοι κατατάσσονται σε 6 υποομάδες (A-F). Στον άνθρωπο περιγράφονται 49 παθογόνοι ορότυποι. Σε λήπτες αιμοποιητικών κυττάρων προκαλούν διάχυτη, σοβαρή και συχνά θανατηφόρο νόσο. Οι adenoviruses αποβάλλονται ασυμπτωματικά από τα ούρα, τις εκκρίσεις του ανωτέρου αναπνευστικού και από τα κόπρανα, γεγονός που καθιστά δυσχερή την μοριακή τους διάγνωση. Προγνωστική για την εμφάνιση νόσου είναι η ανίχνευση του ιού σε 2 ή περισσότερα από τα παρακάτω δείγματα: πλάσμα, ούρα, κόπρανα και εκκρίσεις ανωτέρου αναπνευστικού. Σε μελέτες αναφέρεται ότι ασθενείς στους οποίους adenoviruses ανιχνεύθηκαν μόνο σε κόπρανα και εκκρίσεις αναπνευστικού, αλλά όχι στο αίμα, δεν εμφάνισαν ποτέ νόσο, γεγονός που καθιστά την PCR στο ολικό αίμα δείκτη με εξαιρετική αρνητική προγνω-

στική αξία, με την εξαίρεση της γαστρεντερίτιδας και της αιμορραγικής κυστίτιδας, όπου η PCR είναι πιθανόν να είναι αρνητική. Τα φορτία που συνήθως απαντούν σε ασυμπτωματική αποβολή δεν υπερβαίνουν τα 10^4 αντίγραφα. Η εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων φαίνεται ότι συνοδεύεται από 10πλάσια αύξηση του φορτίου στο αίμα το οποίο φθάνει να είναι περισσότερο από 10^7 αντίγραφα. Επειδή έχουν αναφερθεί περιστατικά ασθενών στους οποίους το φορτίο στα κόπρανα ήταν σε επίπεδα που αντιστοιχούν σε ασυμπτωματική αποβολή και παρόλα αυτά εμφάνισαν νόσο με ταυτόχρονη αύξηση του φορτίου στα κόπρανα, προτείνεται ότι έχει μεγαλύτερη σημασία η παρακολούθηση της κινητικής του φορτίου των αδενοϊών παρά ο υπολογισμός του απόλυτου αριθμού των αντιγράφων τους.

hMetapneumovirus (hMPV)

Το 2001 αναφέρθηκε η ανακάλυψη του hMPV (45). Από τότε ο ιός ανιχνεύεται παγκοσμίως και αναφέρεται ότι είναι δυνατή η κυκλοφορία διαφορετικών γονοτύπων (A και B) του ιού ταυτόχρονα στην ίδια γεωγραφική περιοχή (46). Μέχρι τώρα η RT-PCR (Reverse Transcriptase PCR) είναι η προτιμώμενη μέθοδος ανίχνευσης. Ο ιός προκαλεί επιμένουσες και σοβαρές λοιμώξεις σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, ιδιαιτέρως σε αιματολογικούς-ογκολογικούς ασθενείς, λήπτες αιμοποιητικών κυττάρων και λήπτες πνευμόνων. Στους τελευταίους σχετίζεται με οξεία απόρριψη και αποφρακτική βρογχιολίτιδα (47). Η συχνότητα του ιού σε λήπτες άλλο-MAK αναφέρεται ότι είναι 5,2% (48). Σε πρόσφατη μελέτη από τη Βόρειο Ελλάδα αναφέρεται ότι η συχνότητα του ιού κατά την περίοδο της γρίπης ήταν 5,06% το 2005-6, 6,2% το 2006-7 και 6,05% το 2007-8 (49). Σε έλεγχο δειγμάτων αναπνευστικού αναφέρεται ότι σε λοιμώξεις από hMPV απαντούν υψηλά φορτία άνω των 10^6 αντιγράφων/mL.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΒΑΚΤΗΡΙΑ

Η εφαρμογή των μοριακών τεχνικών για τη διάγνωση βακτηριακών λοιμώξεων έχει επικεντρωθεί στην ανίχνευση παθογόνων, τα οποία καλλιεργούνται δύσκολα ή καθόλου, π.χ. *Anaplasma phagocytophila*, *Bartonella henselae*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Ehrlichia spp.*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Tropheryma whippelii* κλπ. Γενικά ισχύει ότι η PCR προσφέρει εφάμιλλη ή καλύτερη ευαισθησία από τις κλασικές μικροβιολογικές τεχνικές και το σημαντικότερο ότι είναι ταχύτερη. Βέβαια πρέπει να αναφερθεί ότι οι μοριακή διάγνωση δεν επηρεάζεται από την πρότερη λήψη χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Ιδιαίτερη

χρησιμότητα έχουν στη διάγνωση λοιμώξεων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, όπου η ευαισθησία και η ειδικότητα της ανίχνευσης αγγίζουν το 100%.

Ιδιαίτερη προσπάθεια καταβάλλεται σήμερα για την ανάπτυξη μεθόδων και εμπορικών αντιδραστηρίων για την ταυτόχρονη ταυτοποίηση παθογόνων τα οποία προκαλούν σήψη. Ως δείγμα χρησιμοποιείται είτε περιφερικό αίμα είτε θετική αιμοκαλλιέργεια και οι εφαρμοζόμενες τεχνικές είναι PCR πραγματικού χρόνου ή συνδυασμός PCR και microarrays. Στην τελευταία περίπτωση ο αριθμός των παθογόνων που ανιχνεύονται είναι σημαντικά υψηλότερος (περίπου 64 έναντι 25).

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΠΑΡΑΣΙΤΑ

Η κλασική εργαστηριακή διάγνωση των παρασιτικών λοιμώξεων είναι αρκετά δύσκολη, καθώς η μορφολογία αρκετών εξ αυτών είναι ίδια και απαιτείται εξειδικευμένο προσωπικό και εξοπλισμός για την αναγνώρισή τους, ενώ η ευαισθησία της ανίχνευσης δεν είναι ικανοποιητική. Φυσικά ακόμη και σήμερα αποτελούν την μέθοδο αναφοράς. Η αυξανόμενη χρήση των μοριακών τεχνικών δίνει αρκετές λύσεις, καθώς είναι πιο ευαίσθητες και μπορούν να σχεδιαστούν κατάλληλα για την ανίχνευση του γένους ή του είδους. Ένα από τα βασικά τους μειονεκτήματα είναι ότι ανιχνεύουν ακόμη και νεκρά παράσιτα.

Η μοριακή ανίχνευση του *Plasmodium spp.* προσφέρει την ταχεία διάγνωση που απαιτείται για τη διαχείριση των ασθενών και είναι πιο ευαίσθητη και ειδική από τις συμβατικές μεθόδους και εμφανίζει υψηλότερη Αρνητική Προγνωστική Αξία (50). Σήμερα τείνει να θεωρηθεί η μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση της ελονοσίας.

Οι σπλαγχνικές λοιμώξεις από *Leishmania* μοριακά διαγιγνώσκονται με χρήση περιφερικού αίματος. Η μέθοδος έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (έως και 100%) ανεξάρτητα από το είδος ή το γένος. Σε HIV⁺ ασθενείς με σπλαγχνική λοίμωξη η PCR έχει χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της θεραπείας (51). Το φορτίο του παρασίτου μειώνεται μετά θεραπεία, ενώ αύξησή τους σημειώνεται σε υποτροπές. Το ίδιο δεν έχει ισχύει σε λοιμώξεις του δέρματος, αφού φορτίο ανιχνεύεται στις βλάβες ακόμη και 8 έτη μετά τη θεραπεία (52).

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΜΥΚΗΤΕΣ

Η υψηλή θνητότητα από *Aspergillus*, κυρίως σε αιματολογικούς-ογκολογικούς ασθενείς και λήπτες μοσχευμάτων υποδεικνύει την ανάγκη για έγκαιρη δι-

άγνωση των λοιμώξεων. Η PCR μέχρι τώρα δεν έχει ενταχθεί στα κριτήρια του EORTC, αφού δεν υπάρχει πρότυπη και αξιόπιστη μέθοδος. Αυτό οφείλεται κυρίως στην ποικιλία των γενετικών στόχων, στην ποικιλία των δειγμάτων που χρησιμοποιούνται και στους τρόπους εκχύλισης του γενετικού υλικού. Δεν έχει καθοριστεί ποιο είναι το κατάλληλο τμήμα του αίματος για την ανίχνευση του μύκητα (ολικό αίμα, πλάσμα ή ορός). Ένα σημαντικό μειονέκτημα είναι η υψηλή συχνότητα επιμολύνσεων εξαιτίας της παρουσίας του μύκητα στο περιβάλλον. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα αναφέρουν καλή συσχέτιση της PCR με το τεστ γαλακτομαννάνης με ευαισθησία 92,3% και ειδικότητα 94,6% (53). Η ανάγκη είναι να μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος για την εφαρμογή προληπτικής θεραπείας, όπως γίνεται για τις ιογενείς λοιμώξεις ληπτών άλλο-MAK. Η ποσοτική PCR πραγματικού χρόνου θετικοποιείται ημέρες ή και εβδομάδες πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Επίσης η μέτρηση του φορτίου του μύκητα μπορεί να δώσει πληροφορίες για την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή. Όμως υπάρχουν αρκετές αναφορές για ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, ακόμη και όταν υπάρχει σαφής εξέλιξη της λοίμωξης (54). Αυτό μπορεί να οφείλεται στην ταχεία απομάκρυνση του DNA του μύκητα από το περιφερικό αίμα, καθώς η παρουσία του είναι ασυνεχής και σε χαμηλά φορτία, κοντά στο όριο ανίχνευσης των μεθόδων. Στην περίπτωση αυτή επιβάλλεται η συχνή λήψη δειγμάτων για την παρακολούθηση των ασθενών.

Ιός	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)
Influenza A	96,4	95,9
Influenza B	91,5	96
Parainfluenza 1	100	Δεν αναφέρεται
Parainfluenza 2	100	Δεν αναφέρεται
Parainfluenza 3	84,2	Δεν αναφέρεται
RSV A	100	98,4
RSV B	100	97,4
Adenoviruses	78,3	100
hMPV	96	98,6

Πίνακας 1: Ευαισθησία και Ειδικότητα Microarrays για αναπνευστικούς ιούς

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, et al. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allo- geneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood*.1996;88-4063-4071
2. Emery VC, Sabin CA, CopeAV, et al. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet*. 2000 ; 355:2032-2036.
3. Boeckh M, Ljungman P. How I treat How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Bone*. 2009 ; 113(23):5711-5719.
4. Griffiths PD, Whitley RJ, eds. Recommendations from the IHMF Management Strategies and 8th Annual Meeting of the International Herpes Management Forum. The challenge of CMV infection and disease in transplantation. November 11, 2000. Worthing, United King.
5. Brantsaeter AB, Holberg-Petersen M, Jeansson S, et al. CMV quantitative PCR in the diagnosis of CMV disease in patients with HIV-infection - a retrospective autopsy based study. [Internet]. *BMC infectious diseases*. 2007 Jan ;7127 Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17986346>
6. Boivin G, Olson CA, Quirk M, et.al. Quantitation of cytomegalovirus DNA and characterization of viral gene expression in brochoalveolar cells of infected patients with and without pneumonitis. *J Infect Dis*. 1996 ; 173:1304-1312.
7. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2002 Apr 15;34(8):1094-7.
8. Hackman RC, Wolford JL, Gleaves CA, et al. Recognition and rapid diagnosis of upper gastro- intestinal cytomegalovirus infection in marrow transplant recipients.Acomparison of seven viro- logic methods. *Transplantation*. 1994 ; 57:231-237.
9. Ε. Γρίσπου. Σύγχρονη Διαγνωστική Λοιμώξεων Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. *Νοσοκομειακά Χρονικά*. 2010, Τόμ. 72, Suppl1:235-241.
10. Clave E, Agblika F, Bajzik V, et.al. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation in allogeneic stem- cell transplantation: relationship between viral load, EBV-specific T-cell reconstitution and rituximab therapy. *Transplantation*. 2004 ; 77(1):76-84.
11. Stevens SJC, Verschuuren EAM, Pronk I, et.al. Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in high-risk patients.*Blood*. 2001 ; 95(5):1165-1171.
12. Green M et Webber SA. EBV viral load monitoring: Unanswered questions. *Am J Transplant*. 2002;2:894-895.
13. Chan KC, Zhang J, ChanAT, et al. Molecular characterization of circulating EBV DNAin the plasma of nasopharyngeal carcinoma and lym phoma patients. *Cancer Res* 2003 63:2028-2032.
14. Lo YM, ChanAT, Chan LY, et al. Molecular prognostication of nasopharyngeal carcinoma by quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA. *Cancer Res*. 2000 ; 60:6878-6881.
15. Au W-yan, Pang A, Choy C, et al. Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients. *PRism*. 2004 104(1):243-249.
16. van Baarle, D., K. C. Wolthers, E. Hovenkamp, H. G. M. Niesters, A. D. M. E. Osterhaus, F. Miedema, and M. H. J. Van Oers. 2002. Absolute level of Epstein-Barr virus DNA in human immunodeficiency virus type 1 infection is not predictive of AIDS-related Non-Hodgkin Lymphoma.*The Journal of Infectious Diseases* 2002;186:405-9.
17. Volpi A: Epstein-Barr Virus and Human Herpesvirus Type 8 Infections of the Central Nervous System. *Herpes* 2004;11 Supplement 2.
18. Nitsche A, Muller CW, Radonic A, et.al. Human herpesvirus 6A DNA is detected more frequently in plasma but rarely in peripheral blood leukocytes of patients after bone marrow transplantation. *J Infect Dis*. 2001 ; 183:130-133.
19. Ljungman P, Camara R, Cordonnier C, et.al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008: Aug;42(4):227-40.
20. 2008, IDSA Guidelines for Management of Encephalitis. *Clinical Infectious Diseases* ; 47:303-27.
21. Ogata M, Satou T, Kawano R, et.al. Plasma HHV-6 viral load-guided preemptive therapy against HHV-6 encephalopathy after allogeneic stem cell transplantation: a prospective evaluation. *Bone Marrow Transplant*. 2008 ; 41:279-285.
22. Ward KN, Leong HN, Thiruchelvam AD, et al: HHV6 DNA level in CSF due to primary infection differs from that in chromosomal viral intrergration and

- has implications for the diagnosis of encephalitis. *J Clin Microbiol.* 2007, doi: 10.1128/JCM.02115-06.
23. Smith, T. F., M. J. Espy, and A. D. Wold. 2002. Development, implementation, and optimization of Light-Cycler PCR assays for detection of herpes simplex virus and varicella-zoster virus from clinical specimens, p. 189–200. In U. Reischl, C. Wittwer, and F.
 24. Harper TW, Miller D, Schiffman JC, Davis JL. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous specimens in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2009 Jan ; 147(1):140–147.
 25. Smith T. F., J. R. Uhl, M. J. Espy, L. M. Sloan, E. A. Vetter, M. F. Jones, J. E. Rosenblatt, and F. R. Cockerill. Development, implementation, and trend analysis of real-time PCR tests for the clinical microbiology laboratory. *Clinical Microbiology Newsletter* 2004;26(19):145–153.
 26. Kalpoe JS, Kroes ACM, Verkerk S, et al. Clinical relevance of quantitative varicella-zoster virus (VZV) DNA detection in plasma after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006 ; 38:41–46.
 27. Nicleleit V, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: an update on an escalating threat. *Transpl Int* 2006 ; 17081225], 19:960–973.
 28. M. Koukoulaki, E. Grispou, D. Pistolas, et al. Prospective monitoring of BK virus replication in renal transplant recipients *Transpl Infect Dis* 2009 Feb ;11(1):1–10
 29. Dropulic LK , Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jan;41(1):11–8.
 30. Gaynor AM, Nissen MD, Whiley DM, Mackay IM, Lambert SB, Wu G, et al. Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. [Internet]. *PLoS pathogens.* 2007 May ; [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/p, 3\(5\):e64](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/p, 3(5):e64).
 31. Allander T, Andreasson K, Gupta S, et al. Identification of a third human polyomavirus. *J Virol* 2007 ; 81:4130–6.
 32. Jiang M, Abend JR, Johnson SF, Imperiale MJ. NIH Public Access. *Cancer.* 2010 ; 384(2):266–273.
 33. Jan, Mourez T. Polyomaviruses KI and WU in Immunocompromised Patients with Respiratory Disease [Internet]. *Emerging Infectious Diseases.* 2009 ; 15(1):107–109.
 34. Barzon L, Squarzon L, Militello V, Trevisan M, Porzionato A, Macchi V, et al. WU and KI polyomaviruses in the brains of HIV-positive patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. [Internet]. *The Journal of infectious diseases.* 2.
 35. Miller M a. WU Polyomavirus in Patients Infected with HIV or Hepatitis C Virus, Connecticut, USA, 2007 [Internet]. *Emerging Infectious Diseases.* 2009 Jul ; <http://www.cdc.gov/eid/content/15/7/1095.htm>, 15(7):1095–1097.
 36. Feng H, ShudaM, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyoma- virus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008 ; 319:1096–100.
 37. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102(36):12891–6.
 38. Kapoor A, Slikas E, Simmonds P, et al. A newly identified bocavirus species in human stool. *J Infect Dis* 2009 ; 199(2):196–200.
 39. Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, et al. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog* 2009 ; 5(4): e1000391.
 40. Neske F, Blessing K, Tollmann F, Schubert J, Rethwilm A, Kreth HW, et al. Real-time PCR for diagnosis of human bocavirus infections and phylogenetic analysis. [Internet]. *Journal of clinical microbiology.* 2007 Jul ; [http://, 45\(7\):2116–22](http://, 45(7):2116–22).
 41. Allander, T., T. Jartti, S. Gupta, et al. 2007. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin. Infect. Dis.* 44:904–910.
 42. Schildgen O, Möller A, Allander T, Mackay IM, Völz S, Kupfer B, et al. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? [Internet]. *Clinical microbiology reviews.* 2008 Apr ; 21(2):291–304.
 43. Schenk T, Strahm B, Kontny U, et al. Disseminated bocavirus infection after stem cell transplant. *Emerg Infect Dis.* 2007 ; 13(9):1425–1427.
 44. Oct, Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. [Internet]. *Clinical microbiology reviews.* 2008 ; 21(4):716–47.
 45. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de GR, Fouchier RA et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001 Jun;7(6): 719–724.

46. Biacchesi S, Skiadopoulos MH, Boivin G, Hanson CT, Murphy BR, Collins PL, Buchholz UJ. Genetic diversity between human metapneumovirus subgroups. *Virology* 2003 Oct10;315(1): 1-9.
47. Gerna G, Vitulo P, Rovida F, Lilleri D, Pellegrini C, Oggionni T, Campanini G, Baldanti F, Revello MG. Impact of human metapneumovirus and human cytomegalovirus versus other respiratory viruses on the lower respiratory tract infections of lung transplant recipients. *J Med Virol* 2006 Mar;78(3):408-16.
48. Martino R, Porras RP, Rabella N, Williams JV, Ramila E, Margall N, Labeaga R, Crowe JE Jr, Coll P, Sierr J. Prospective study of the incidence, clinical features, and outcome of symptomatic upper and lower respiratory tract infections by respiratory viruses in adult recipients of hematopoietic stem cell transplant for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Oct;11(10): 781-96
49. Gioula G, Chatzidimitriou D, Melidou a, et al. Contribution of human metapneumovirus to influenza-like infections in North Greece, 2005-2008. [Internet]. *Euro surveillance : bulletin européen sur les maladies transmissibles*
50. Berry A, Benoit-Vical F, Fabre R, et al. PCR-based methods to the diagnosis of imported malaria Parasite [HYPERLINK "javascript:AL_get\(this,%20'jour',%20'Parasite.'\);" \o "Parasite \(Paris, France\)." 2008 Sep;15\(3\):484-8.](#)
51. Bossolasco, S., G. Gaiera, D. Olchini, et al. 2003. Real-time PCR assay for clinical management of human immunodeficiency virus-infected patients with visceral leishmaniasis. *J. Clin. Microbiol.* 41:5080-5084.
52. Schubach A., F. Haddad, M. P. Oliveira-Neto, et al. 1998. Detection of Leishmania DNA by polymerase chain reaction in scars of treated human patients. *J. Infect. Dis.* 178:911-914.
53. Williamson EC, Leeming JP, Palmer HM et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients by polymerase chain reaction. *Br J Haematol* 2000 ; 108:132-9.
54. Hebart H, Löffler J, Reitze H et al. Prospective screening by a panfungal polymerase chain reaction assay in patients at risk for fungal infections: implications for the management of febrile neutropenia. *Br J Haematol* 2000 ; 111:635-40.

Οι μοριακές τεχνικές στην μεταμόσχευση, στην ανοσογενετική των νοσημάτων και στον έλεγχο αμφισβητούμενης πατρότητας

Α Ταράση¹, Χ Παπαστεριάδη²

¹Διευθύντρια ΕΣΥ,

² Συντονίστρια Διευθύντρια, Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο τομέας της Ιστοσυμβατότητας ήταν από τους πρώτους που εισήγαγε τη χρήση των μοριακών τεχνικών στα κλινικά εργαστήρια, λόγω της επιτακτικής ανάγκης για λεπτομερή ταυτοποίηση των πολλαπλών αλληλομόρφων γονιδίων (αλληλίων) του Μειζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex-MHC).

Το MHC, γνωστό στον άνθρωπο και ως HLA (Human Leukocyte Antigen), είναι το πιο πολύμορφο γενετικό σύστημα. Μέχρι σήμερα, έχουν ταυτοποιηθεί περισσότερα από 4633 αλληλία, τα οποία κατανομούνται στους κλασικούς τάξης I (HLA-A, B, C) και τάξης II (HLA-DR, DQ, DP) γενετικούς τόπους (loci). Επομένως, η ταυτοποίηση ενός ζεύγους αλληλίων (ή ενός αλληλίου σε περίπτωση ομοζυγωτίας) σε κάθε γενετικό τόπο ενός ατόμου απετέλεσε μια πρόκληση για τους επιστήμονες (1).

Αρχικά, η HLA τυποποίηση επιτεύχθηκε με τις ορολογικές τεχνικές και κυρίως με την από το συμπλήρωμα εξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα (complement-dependent cytotoxicity-CD), η οποία πρωτοπεριγράφηκε το 1964 από τους Terasaki και Mc Clelland και χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα. Λίγο αργότερα, άρχισαν να χρησιμοποιούνται κυτταρικές τεχνικές όπως η Μικτή Καλλιέργεια Λεμφοκυττάρων (Mixed Lymphocyte Culture-MLC), οι οποίες βοήθησαν στην ανακάλυψη και τον χαρακτηρισμό του HLA-D γενετικού τόπου, σήμερα όμως έχουν εγκαταλειφθεί.

Η ανακάλυψη των μοριακών τεχνικών οδήγησε γρήγορα στην εφαρμογή τους και στο πεδίο της HLA τυποποίησης. Η RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) ήταν η πρώτη μοριακή μεθοδολογία που εφαρμόστηκε για την ταυτοποίηση των HLA αλληλίων (Andersson *et al* 1984, Hui *et al* 1985). Η RFLP ανέλυση παρείχε για πρώτη φορά προσδιορισμό του HLA γονοτύπου, σε αντίθεση με τις ορολογικές τεχνικές που προσδιορίζουν τον HLA φαινότυπο. Όμως, καθώς

ο αριθμός των HLA αλληλίων συνεχώς αυξανόταν, η μέθοδος RFLP απεδείχθη ανεπαρκής για την ταυτοποίηση όλων αυτών των αλληλίων, λόγω έλλειψης ειδικών περιοριστικών ενζύμων, με συνέπεια σήμερα να έχει εγκαταλειφθεί.

Η ανακάλυψη της Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης-PCR (Saiki *et al*, 1985) οδήγησε στην εκρηκτική ανάπτυξη μοριακών τεχνικών που εφαρμόστηκαν στην HLA τυποποίηση. Οι τεχνικές της PCR-SSOP (Polymerase-Chain Reaction Specific-Sequence Oligonucleotide Probes) και PCR-SSP (Polymerase-Chain Reaction Specific-Sequence Primers) καθώς και οι παραλλαγές τους έχουν σήμερα ευρεία εφαρμογή στα Εργαστήρια Ιστοσυμβατότητας, ενώ έχει καταστεί δυνατή και η αυτοματοποίηση τους. Πολύ λιγότερο εφαρμόζονται η ARMS (Amplification Refractory Mutation System)-PCR, η PCR-RFLP και η PCR-SSCP (Single-Strand Conformation Polymorphism).

Όμως, η ανάλυση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας (Sequencing) των HLA γονιδίων αποτελεί την πιο αντικειμενική μέθοδο, ικανή να ανιχνεύει γνωστά και νέα αλληλία και το SBT (Sequence-Based Typing) έχει χαρακτηριστεί ως το "gold standard" της HLA τυποποίησης. Παρόλα αυτά, ακόμα και με τη μέθοδο αυτή μπορεί να έχουμε αμφίβολα (ambiguous) αποτελέσματα, ενώ η ανάπτυξη αυτοματοποιημένων συστημάτων ανάλυσης της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας επιτρέπει την εφαρμογή της μεθόδου αυτής και σε Εργαστήρια με μεγάλο όγκο δειγμάτων (2).

Τέλος, η πρόοδος της επιστήμης οδήγησε στην ανάπτυξη της τεχνολογίας των μικροσυστοιχιών (microarrays). Πρόκειται για συστοιχίες ανιχνευτών (probes) τοποθετημένων σε μια μικροσκοπική περιοχή. Πολλοί πιστεύουν ότι στο μέλλον η HLA τυποποίηση θα γίνεται σε τέτοιες πλατφόρμες, αλλά προς το παρόν δεν είναι εμπορικά διαθέσιμες.

Με το δεδομένο, της μεγάλης ποικιλίας μοριακών τεχνικών που είναι διαθέσιμες σήμερα, το κάθε Εργαστήριο εφαρμόζει τις τεχνικές εκείνες, οι οποίες αφενός μεν ανταποκρίνονται στις ανάγκες του αφετέρου ανάλογα με τον τεχνικό εξοπλισμό που διαθέτει. Οι ανάγκες κάθε Εργαστηρίου εξαρτώνται από τον αριθμό των προς ανάλυση δειγμάτων, το απαιτούμενο επίπεδο ανάλυσης (χαμηλής, μέσης ή υψηλής διακριτικής ικανότητας) και το επείγον της HLA τυποποίησης π.χ. μεταμόσχευση νεφρού από πτωματικό δότη.

Πλεονεκτήματα των μοριακών τεχνικών στην HLA τυποποίηση

- 1) Η ειδικότητα των αντιδραστηρίων (εκκινητές και ανιχνευτές) είναι αυστηρά καθοριζόμενη δεδομένου ότι στηρίζεται σε μια συγκεκριμένη νουκλεοτιδική αλληλουχία.
- 2) Δεδομένου ότι τα αντιδραστήρια είναι συνθετικά παρασκευαζόμενα, δεν υπάρχει περιορισμός στην σύνθεσή τους και δεν υφίστανται παραλλαγές όσον αφορά την ειδικότητα τους από lot σε lot.
- 3) Όταν περιγραφούν νέα HLA αλληλία, είναι δυνατόν να σχεδιασθούν νέα αντιδραστήρια για να είναι δυνατή η τυποποίησή τους.
- 4) Δεν απαιτούνται ζωντανά κύτταρα και σε καλή κατάσταση, όπως συμβαίνει με τις ορολογικές τεχνικές. Οποιοδήποτε εμπύρνο κύτταρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πηγή DNA και απαιτείται μικρή ποσότητα αίματος ή μικρός αριθμός κυττάρων.
- 5) Τα αποτελέσματα της τυποποίησης δεν εξαρτώνται από την κατάσταση υγείας του ασθενούς.
- 6) Προσδιορίζουν όλα τα γνωστά αλληλία σε όλους τους HLA γενετικούς τόπους.
- 7) Μπορεί να δώσουν αποτέλεσμα σε επίπεδο είτε χαμηλής διακριτικής ικανότητας (low-resolution) που αντιστοιχεί στην ορολογική HLA τυποποίηση είτε υψηλής διακριτικής ικανότητας (high-resolution) δηλ. σε επίπεδο αλληλίων.

Παρόλα τα πλεονεκτήματα των μοριακών έναντι των ορολογικών τεχνικών, οι μοριακές τεχνικές αδυνατούν να ταυτοποιήσουν γενετικές ποικιλίες που εντοπίζονται έξω από την περιοχή του γονιδίου που ελέγχεται. Επιπλέον οι μοριακές τεχνικές παρότι είναι αποτελεσματικές και συνεχώς βελτιώνονται, μπορεί ακόμη να δώσουν αμφίβολα αποτελέσματα.

Επομένως, για την επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων θα πρέπει να γίνεται συνδυασμός διαφορετικών μοριακών τεχνικών και συναξιολόγηση με τα αποτελέσματα των ορολογικών τεχνικών.

Οι μοριακές τεχνικές στην μεταμόσχευση

Η εφαρμογή των μοριακών τεχνικών στην HLA τυποποίηση επικεντρώθηκε πρωτίστως στον τομέα των μεταμοσχεύσεων. Είναι γενικώς αποδεκτό, ότι όσο μεγαλύτερη συμβατότητα υπάρχει μεταξύ δότη και λήπτη, τόσο καλύτερη είναι η έκβαση της μεταμόσχευσης.

Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

Η μεγαλύτερη συμβολή των μοριακών (DNA) τεχνικών στη μεταμόσχευση οργάνων και κυρίως στη μεταμόσχευση νεφρού έγκειται στην πληρέστερη τυποποίηση των HLA τάξης II (-DR, -DQ) αντιγόνων. Πολυκεντρικές μελέτες, όπως η CTS (*Collaborative Transplant Study*), έχουν δείξει ότι η HLA-DR συμβατότητα δότη/λήπτη, που βασίζεται σε μοριακή τυποποίηση, συσχετίζεται με μεγαλύτερη επιβίωση του μοσχεύματος, σε σχέση με την ορολογικά ταυτοποιούμενη DR συμβατότητα. Το καλύτερο αυτό αποτέλεσμα οφείλεται στον πληρέστερο προσδιορισμό των HLA-DR σχιστών (DR1- DR18) και όχι σε καθορισμό των DR αλληλίων, δεδομένου ότι στη μεταμόσχευση οργάνων και κυρίως νεφρού η συμβατότητα δότη/λήπτη καθορίζεται σε επίπεδο χαμηλής διακριτικής ικανότητας (low-resolution). Αναδρομικές μελέτες έχουν επίσης δείξει, ότι ο HLA-DP γενετικός τόπος καθώς και η συμβατότητα σε επίπεδο αλληλίων (high-resolution), τα οποία προσδιορίζονται μόνο με μοριακές τεχνικές, έχουν κλινική σημασία στην μεταμόσχευση νεφρού, ιδιαίτερα στους υπερευαίσθητοποιημένους ασθενείς, παρόλα αυτά δεν έχουν εφαρμοσθεί μέχρι σήμερα στην κλινική πράξη. Η HLA-A, -B, -DR συμβατότητα δότη/λήπτη φαίνεται ότι επιδρά επίσης στην επιβίωση των καρδιακών μοσχευμάτων, ενώ δεν έχει αποδειχθεί στις μεταμοσχεύσεις ήπατος.

Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT)

Το HLA σύστημα αποτελεί τον κύριο φραγμό ιστοσυμβατότητας στην HSCT, δεδομένου ότι ο βαθμός της HLA συμβατότητας καθορίζει την κλινική έκβαση της μεταμόσχευσης. Η HLA ασυμβατότητα μεταξύ δότη και λήπτη αποτελεί σημαντικό παράγοντα αποτυχίας εγκατάστασης (απόρριψης) του μοσχεύματος και εμφάνισης οξέος GvHD (graft-versus-host disease). Για τους λόγους αυτούς, το πιο συμβατό μόσχευμα στην HSCT προέρχεται από μονοωογενή δίδυμο αδελφό ή από έναν HLA φαινοτυπικά ταυτόσημο αδελφό. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας απλοταυτόσημος (έναν HLA κοινό απλότυπος) ή μερικά HLA συμβατός

συγγενής δότης. Λόγω όμως, του εξαιρετικά μεγάλου πολυμορφισμού του HLA συστήματος, μόνο το 30% περίπου των ασθενών διαθέτουν έναν HLA ταυτόσημο ή μερικά συμβατό συγγενή δότη. Το υπόλοιπο 70% θα αναζητήσει έναν φαινοτυπικά HLA συμβατό μη συγγενή δότη από τις παγκόσμιες λίστες εθελοντών δοτών (5). Σε περίπτωση αλλογενούς HSCT από μη συγγενή δότη απαιτείται HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, (-DQB1) συμβατότητα σε επίπεδο αλληλίων (high-resolution). Μεταξύ ισοδυνάμων, ως προς άλλες παραμέτρους, δοτών θα προτιμηθούν ασυμβατότητες αντιγόνων σε σχέση με ασυμβατότητες αλληλίων, ιδιαίτερα στον HLA-DRB1 γενετικό τόπο. Πολυκεντρικές μελέτες έχουν δείξει ότι ασυμβατότητες σε επίπεδο αντιγόνου συσχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας εγκατάστασης του μοσχεύματος, οξείος GvHD και θνησιμότητας και επομένως αποτελούν λειτουργικούς καθοριστές της μεταμόσχευσης. Επομένως, η χρήση μοριακών τεχνικών για την λεπτομερή HLA τυποποίηση είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση και επιλογή του καταλληλότερου δότη για συγκεκριμένο λήπτη στην αλλογενή HSCT (6).

Μολονότι η HLA συμβατότητα δότη/λήπτη φαίνεται να παίζει πρωτεύοντα ρόλο για την αποφυγή του GvHD και της απόρριψης του μοσχεύματος στην αλλογενή HSCT, τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί ο ρόλος και άλλων γονιδίων εκτός της MHC περιοχής. Αρκετά SNPs (Single Nucleotide polymorphisms), τα οποία βρίσκονται εντός των γονιδίων των κυτταροκινών ή των υποδοχέων τους καθώς και γονίδια των ελασσόνων αντιγόνων Ιστοσυμβατότητας (minor Histocompatibility antigens-mHags) φαίνεται ότι εμπλέκονται στον έλεγχο του GvHD, αλλά και στις GVL (graft versus leukemia) αντιδράσεις (7). Επίσης, διερευνάται ο ρόλος της NK (Natural Killer Cell) αλλοδραστικότητας στην αλλογενή HSCT, η οποία φαίνεται ότι μειώνει την πιθανότητα υποτροπής της αρχικής νόσου λόγω ευεργετικής GVL δράσης. Ιδιαίτερα μελετώνται οι KIR (Killer Immunoglobulin-like Receptors) ανασταλτικοί υποδοχείς και οι HLA τάξης I (κυρίως HLA-Cw) συνδέτες τους, προκειμένου να ταυτοποιηθούν οι ευεργετικές KIR/HLA-Cw ασυμβατότητες δότη/λήπτη. Η μελέτη όλων των ανωτέρω γίνεται αποκλειστικά με τη χρήση μοριακών τεχνικών και ορισμένες εξ αυτών χρησιμοποιούνται σήμερα σε επίπεδο ρουτίνας (π.χ. ταυτοποίηση του γενετικού πολυμορφισμού των KIR υποδοχέων (8).

Οι μοριακές τεχνικές στον έλεγχο αμφισβητούμενης πατρότητας

Ο έλεγχος αμφισβητούμενης πατρότητας βασίζε-

ται στην μοναδικότητα του γενετικού υλικού (DNA) του κάθε ατόμου και στην κληρονομία του DNA και από τους δύο βιολογικούς γονείς. Οι περισσότερες εξετάσεις ελέγχου πατρότητας διενεργούνται για να επιβεβαιωθεί εάν ένα άτομο είναι ο βιολογικός πατέρας ενός παιδιού. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις κατά τις οποίες αναζητείται «παιδί» ενός «γνωστού» πατέρα (ανάστροφος έλεγχος πατρότητας - Reverse paternity). Σήμερα, λόγω της ευρείας εφαρμογής των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής χρειάζεται επίσης σε μερικές περιπτώσεις να διεξαχθεί «έλεγχος μητρότητας».

Για τον έλεγχο πατρότητας χρησιμοποιούνται πολύμορφα γενετικά συστήματα σε επίπεδο αλληλομόρφων γονιδίων (αλληλίων) με ή χωρίς ταυτοποίηση των γονιδιακών προϊόντων τους. Η πιο απλή προσέγγιση στον έλεγχο πατρότητας είναι ο αποκλεισμός, ο οποίος βασίζεται στους κανόνες της κληρονομικότητας του Mendel. Όταν χρησιμοποιούνται γενετικά συστήματα με μεγάλο πολυμορφισμό, ασυμβατότητα μεταξύ πατέρα και παιδιού και σε ένα μόνο γενετικό τόπο είναι αρκετή για να αποκλεισθεί ο υποψήφιος πατέρας. Επί μη αποκλεισμού, το επόμενο στάδιο είναι η πιθανολόγηση της πατρότητας, η οποία βασίζεται σε πολύπλοκους μαθηματικούς τύπους και λαμβάνει υπόψη την συχνότητα των αλληλίων, τα οποία έχει κληρονομήσει το παιδί από τον υποψήφιο πατέρα, στην πληθυσμιακή ομάδα στην οποία ανήκουν (π.χ. Έλληνες). Από τους μαθηματικούς αυτούς υπολογισμούς προκύπτουν οι ακόλουθες κατηγορίες πιθανολόγησης πατρότητας (probability of paternity): <95% - μη αξιολογήσιμο, από 95.1% έως 99% - πιθανό, από 99.1% έως 99.75% - πολύ πιθανό, από 99.76% έως 99.99% - πρακτικά αποδεδειγμένο (9).

Ένα από τα καλύτερα γενετικά συστήματα για τον έλεγχο πατρότητας είναι το MHC (HLA στον άνθρωπο) που, λόγω του εξαιρετικά μεγάλου πολυμορφισμού του, πληρεί τα αυστηρότερα απαιτούμενα κριτήρια ταυτοποίησης. Όπως έχει ήδη προαναφερθεί, από τις διάφορες εφαρμοζόμενες τεχνικές της HLA τυποποίησης, οι μοριακές τεχνικές παρέχουν υψηλότερη διακριτική ικανότητα (επίπεδο αλληλίων) και επιπλέον μπορούν να ταυτοποιήσουν αλληλία σε όλους τους HLA γενετικούς τόπους, συμπεριλαμβανομένου και του HLA-DP (10).

Εδώ και 25 περίπου χρόνια, η μέθοδος που επικρατεί στην Ιατροδικαστική αλλά χρησιμοποιείται ευρέως και στον έλεγχο πατρότητας είναι ή ανάλυση του γενετικού αποτυπώματος (DNA "fingerprinting" analysis).

Η ανάλυση αυτή βασίζεται στην ποικιλομορφία περιοχών του ανθρώπινου γονιδιώματος, οι οποίες δεν κωδικοποιούν για συγκεκριμένα προϊόντα (non-coding DNA stretches). Οι περιοχές αυτές αποτελούνται από πυρήνες μιας σταθερής νουκλεοτιδικής αλληλουχίας, η οποία επαναλαμβάνεται από 2 έως 10.000 φορές. Πυρήνες οι οποίοι αποτελούνται από εκατοντάδες νουκλεοτιδίων, τα οποία επαναλαμβάνονται εκατοντάδες φορές, ονομάζονται VNTRs (Variable Number of Tandem Repeats), ενώ πυρήνες 3-5 νουκλεοτιδίων που επαναλαμβάνονται από λίγες έως πολλές φορές ονομάζονται STRs (Short Tandem Repeats). Τόσο τα VNTRs όσο και τα STRs εκτείνονται σε όλο το ανθρώπινο γονιδίωμα και ανευρίσκονται αποκλειστικά στα introns (μη κωδικοποιούσες περιοχές), που αντιπροσωπεύουν το 90% του ανθρώπινου γονιδιώματος. Το γονιδίωμα κάθε ανθρώπου περιέχει εκατοντάδες STR γενετικούς τόπους (loci), ο ακριβής αριθμός των οποίων δεν είναι ακόμη γνωστός. Σε κάθε STR γενετικό τόπο παρατηρείται ένας περιορισμένος αριθμός αλληλίων (συνήθως 5-20) και ένα άτομο μπορεί να είναι ομόζυγο ή ετερόζυγο σε κάθε STR γενετικό τόπο (11).

Τόσο η μελέτη των VNTRs όσο και των STRs γίνεται αποκλειστικά με την χρήση μοριακών τεχνικών. Η πλέον επικρατούσα σήμερα μέθοδος είναι η μελέτη πολλαπλών STRs τα οποία εξασφαλίζουν πιθανότητα αποκλεισμού μεγαλύτερη από 99.99% και επιπλέον οι χρησιμοποιούμενες μοριακές τεχνικές έχουν την δυνατότητα πλήρους αυτοματοποίησης (12).

Με την χρήση των μοριακών τεχνικών οδηγούμεστε με μεγαλύτερη βεβαιότητα στον αποκλεισμό πατρότητας αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι λάθη κατά την γονοτύπωση (genotyping), ύπαρξη null αλληλίων και μεταλλάξεις μπορούν να οδηγήσουν σε ψευδή αποκλεισμό (13).

Επιπρόσθετα η χρήση των μοριακών τεχνικών στον έλεγχο πατρότητας έχει αυξήσει σημαντικά τα ποσοστά πιθανολόγησης, ώστε αυτά να προσεγγίζουν συχνά το 99.99%. Σε περιπτώσεις βεβαίως όπου οι υποψήφιοι πατέρες είναι συγγενείς μεταξύ τους ή με την μητέρα, θεωρείται επιβεβλημένη η χρησιμοποίηση περισσότερων του ενός γενετικών συστημάτων (πχ HLA σύστημα και STRs) για την εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων (10).

Οι μοριακές τεχνικές στην ανοσογενετική των νοσημάτων

Με τις νέες τεχνικές της μοριακής βιολογίας η χαρτογράφηση του γονιδιώματος είναι γεγονός και

οι πληροφορίες από την καταγραφή της αλληλουχίας του DNA των γονιδίων έθεσε σε νέες βάσεις την ανοσογενετική μελέτη των νοσημάτων.

Η ανοσογενετική των νοσημάτων ελέγχεται από διάφορες περιοχές του γονιδιώματος και διάφορες ομάδες γονιδίων, κυριότερες των οποίων είναι η περιοχή του MHC, γονίδια κυτταροκινών, μορίων προσκόλλησης, ενεργοποίησης, μεταβίβασης μηνυμάτων κ.α.

Το γενετικό υπόστρωμα μπορεί να προσφέρει επιδεκτικότητα σε νοσήματα (το συνηθέστερο) ή προστασία. Έρευνα για γονίδια επιδεκτικότητας γίνεται σε ευρείες περιοχές ή σε ολόκληρο το γονιδίωμα και αποσκοπεί στην διευκρίνιση παθογενετικών μηχανισμών, στην πρόβλεψη της πορείας της νόσου, στον προσδιορισμό στόχων θεραπευτικής παρέμβασης, στην πρόβλεψη επιτυχίας ενός θεραπευτικού σχήματος, στην πρόβλεψη παρενεργειών ενός φαρμάκου, στην διαμόρφωση του συνολικού ατομικού κινδύνου εμφάνισης της νόσου και όχι μόνο.

Ευρείας κλίμακας συνδυαστικές μελέτες του γονιδιώματος είναι χρήσιμες στην ανάλυση σύνθετων/περίπλοκων γενετικών νοσημάτων π.χ. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) ή αγνώστου παθογένειας νοσημάτων π.χ. αυτισμός. Η γενετική μελέτη νοσημάτων απαιτεί σαφή εικόνα και λεπτομερή περιγραφή της νόσου, ολοκληρωμένες προσεγγίσεις που γεφυρώνουν γονότυπο και φαινότυπο, αλλά και βαθειά γνώση των βιολογικών συστημάτων και μηχανισμών.

Εάν εξαιρέσουμε τα μονογονιδιακά νοσήματα, τα οποία αριθμούν μερικές εκατοντάδες, για 5000 έως 6000 νοσήματα δεν γνωρίζουμε το υπεύθυνο γονίδιο. Πολλές και διαφορετικές πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες οφείλονται σε μία μόνο γονιδιακή μετάλλαξη. Στις αιμοσφαιρινοπάθειες έχουν περιγραφεί > 300 μεταλλάξεις με κλινική σημασία και 7% του πληθυσμού (περίπου 450 εκατομμύρια παγκοσμίως) είναι φορείς των μεταλλάξεων αυτών (14).

Η γενετική περιοχή του MHC του ανθρώπου συσχετίζεται με περισσότερα νοσήματα από οποιαδήποτε άλλη περιοχή του γονιδιώματος και κυρίως συσχετίζεται με λοιμώδη και αυτοάνοσα νοσήματα. Τα HLA τάξης I (HLA-A, -B, -C) και τάξης II (HLA-DR, -DQ, -DP) γονίδια αποτελούν τις κυριότερες ομάδες γονιδίων της περιοχής του MHC, τόσο από άποψη πολυμορφισμού όσο και από την άποψη της συμμετοχής τους σε σπουδαίες βιολογικές λειτουργίες του οργανισμού (όπως ανοσιακή απάντηση και ανοσορρύθμιση), αλλά και της συσχέτισής τους με νοσήματα.

Τα αυτοάνοσα νοσήματα, αποτελούν την πλέον μελετημένη σε σχέση με τα HLA αντιγόνα, ομάδα νοσημάτων τα τελευταία 35 χρόνια. Σήμερα, οι μελέτες αυτές επεκτείνονται στην xMHC περιοχή (extended MHC region) και μάλιστα με χαρτογράφηση και ανάλυση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας της περιοχής. Από τις μελέτες αυτές, τα πρόσφατα προσδιορισθέντα γονίδια όπως MIC (Major Histocompatibility class I Antigen-MIC genes) και BAT (HLA-B transcript) αλλά και microsatellites, SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) και ETSs (Expression Tag Sequences) της xMHC περιοχής, φαίνεται ότι θα διασαφηνίσουν τους, εν πολλοίς, αγνώστους μηχανισμούς της παθοφυσιολογίας των αυτοάνοσων νοσημάτων (15).

Συστηματικές ανοσογενετικές μελέτες σε οικογένειες πασχόντων επέτρεψαν να υπολογισθεί με ακρίβεια το ποσοστό της γενετικής συμμετοχής του MHC σε μία νόσο. Έτσι π.χ. το ποσοστό αυτό υπολογίσθηκε σε 42% για τον ΣΔ1 και σε 15% για την πολλαπλή σκλήρυνση (MS). Τα ποσοστά αυτά σημαίνουν ότι κατά μικρότερο ή μεγαλύτερο ποσοστό υπάρχουν και άλλοι γενετικοί παράγοντες εκτός της MHC περιοχής που συνεισφέρουν στην ανοσογενετική αυτών των νοσημάτων.

Επίσης έγινε γνωστό ότι ορισμένα γονίδια-προϊόντα τους επηρεάζουν την λειτουργία άλλων γονιδίων, όπως π.χ. στον ΣΔ1, τα HLA-DR4 αυξάνουν την επιδεκτικότητα που προσφέρεται από τα HLA-DQB1 αλληλία, υπάρχει δηλαδή μία γενετική και τελικά λειτουργική "συνομιλία" μεταξύ HLA αλληλίων.

Ορισμένες από τις πιο ισχυρές HLA συσχετίσεις αφορούν την φαρμακογενετική. Έτσι π.χ. σοβαρές δερματικές αντιδράσεις κατά την χορήγηση της αλλοπουρινόλης έχουν συσχετισθεί με το αλληλίο HLA-B*5801. Ευαισθησία στην καρβαμαζεπίνη, που εκδηλώνεται με σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική λύση (toxic epidermal necrolysis) συσχετίζεται με HLA-B*1502 στους Ασιάτες (Νοτιοανατολική Ασία) αλλά όχι στους Καυκάσιους και ευαισθησία στο abacavir έχει συσχετισθεί με HLA-B*5701. Γίνεται επομένως κατανοητό πόσο απαραίτητη είναι στον τομέα της φαρμακογενετικής, η χρήση μοριακών τεχνικών για HLA τυποποίηση σε επίπεδο αλληλίων (16).

Γονίδια HLA τάξης II και TNF καθορίζουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα της μεθοτρεξάτης όπως επίσης και την αντι-TNF θεραπεία στην ρευματοειδή αρθρίτιδα. Όσο δε επεκτείνονται οι μελέτες αυτές σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών και σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες, τόσο περισσότερο γίνεται εμφανές ότι το ανοσογενετικό προφίλ ενός ατόμου έχει τη δυναμική

του στη διαγνωστική και θεραπευτική των αυτοάνοσων νοσημάτων.

Για τη ανοσογενετική των λοιμωδών νοσημάτων οι μελέτες είναι λιγότερες και πιο πρόσφατες σε σχέση με τα αυτοάνοσα νοσήματα. Το πλεονέκτημα στα νοσήματα αυτά είναι πως είναι γνωστό το (λοιμώδες) αίτιο. Λοιμώξεις από HIV, HBV, HCV, HPV ιούς έχουν μελετηθεί σε μεγάλες ομάδες ασθενών και σε διαφορετικούς πληθυσμούς. HIV θετικά άτομα, ετερόζυγα ως προς HLA τάξης I αλληλία εμφανίζουν νόσο (AIDS) πολύ αργότερα, από ότι HLA τάξης I ομόζυγα άτομα. Αντίθετα, ομοζυγωτία για HLA τάξης II αλληλία έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με HBV φορεία, παρά με ταχεία εξέλιξη. Επίσης, με βάση το γενετικό υπόστρωμα του ξενιστή (άνθρωπος), γίνεται προσπάθεια σχεδιασμού εμβολίων για τους προαναφερθέντες πολύ διαδεδομένους ιούς (17).

Αξίζει δε να σημειωθεί ότι ιδιαίτερα στις λοιμώξεις, οι αλληλοεπιδράσεις μεταξύ KIRs και HLA αλληλίων έχουν ξεχωριστό ρόλο στους παθογενετικούς μηχανισμούς, που διέπουν την επιδεκτικότητα ή την προστασία σε λοιμώξεις. Με τις μοριακές τεχνικές επιτυγχάνεται η επακριβής τυποποίηση όλων των γνωστών (4633) HLA αλληλίων αλλά και των αλληλίων και απλοτύπων των 14 KIR γονιδίων και η ταυτοποίηση αυτή τείνει να εφαρμοσθεί στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η εφαρμογή των μοριακών τεχνικών στην HLA τυποποίηση αλλά και για τη μελέτη του πολυμορφισμού άλλων εμπλεκόμενων γονιδίων βρίσκει τη μεγαλύτερη εφαρμογή στην κλινική πράξη στην ανοσογενετική μελέτη της κοιλιοκάκης, του ΣΔ τύπου 1, της αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδας και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αλλά και στην πρόληψη σοβαρών ανεπιθύμητων παρενεργειών από τη χορήγηση φαρμάκων (π.χ. abacavir).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gerlach J A. Human Lymphocyte Antigen Molecular Typing. Arch Pathol Lab Med 2002; 126:281-284.
2. Katovich Hurley C, Tang T, NG J, Steiner N, Hartzman R J. HLA Typing by Molecular Methods. In: Manual of Clinical Laboratory Immunology. 6th edition. N R Rose, R G Hamilton, B. Detrick (eds). ASM Press, Washington DC, 2002.
3. Tiercy J M. Molecular basis of HLA polymorphism: implications in clinical transplantation. Transpl Immunology 2002; 9:173-180.
4. Erlich H A, Opelz G, Hansen J. HLA DNA typing and transplantation. Immunity 2001; 14: 347-356.

5. Choo S Y. The HLA System: Genetics, Immunology, Clinical Testing, and Clinical Implications. *Yonsei Med J* 2007; 48:11-23.
6. Petersdorf E W. HLA matching in allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2004; 11:386-391.
7. Dickinson A M & Charron D. Non-HLA immunogenetics in hematopoietic stem cell transplantation. *Cur Opin Immunol* 2005; 17:517-525.
8. Bignon J-D & Gagne K. KIR matching in hematopoietic stem cell transplantation. *Cur Opin Immunol* 2005; 17:553-559.
9. Jones A G & Ardren W R. Methods of parentage analysis in natural populations. *Molecular Ecology* 2003; 12:2511-2523.
10. Kereszturya L, Rajczya K, Laszika A et al. Combination of DNA-based and conventional methods to detect Human Leukocyte Antigen polymorphism and its use for paternity testing.
11. Benecke M. DNA typing in forensic medicine and in criminal investigations: a current survey. *Naturwissenschaften* 1997; 84:181-188.
12. Tracey M. Short tandem repeat-based identification of individuals and parents. *Croatian Medical Journal* 2001; 42:233-238.
13. Pretty I A & Hildebrand D P. The forensic and investigative significance of reverse paternity testing with absent maternal sample. *Am J Forensic Med Pathol* 2005; 26:340-342.
14. Lie A B & Thorsby E. Several genes in the extended human MHC contribute to predisposition to autoimmune disease. *Cur Opin Immunol* 2005; 17:526-531.
15. Trowsdale J. HLA genomics in the third millennium. *Cur Opin Immunol* 2005; 17:498-504.
16. Martin P M & Carrington M. Immunogenetics of viral infections. *Cur Opin Immunol* 2005; 17:510-516.
17. Chung W H, Hung S I and Chen Y T. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Cur Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:317-323.

Μοριακός έλεγχος ομάδων αίματος

Δ Ζούλας

Βιολόγος, Τμήμα Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Α. «ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

SUMMARY

*Safe blood transfusion requires appropriate matching of blood group antigens between donor and recipient. A possible mismatch may lead to alloimmunization, which is followed by an antibody-mediated immune response that can result in lysis of red blood cells (RBCs). Since 1901, when Karl Landsteiner discovered the blood group ABO system of human erythrocytes, the classical method of testing for blood group antigens and antibodies is hemagglutination. This simple technique, when done correctly, has a sensitivity and specificity that has served the Blood Transfusion Services well for more than a century. Serotyping, however, may present important technical and clinical limitations: scarce availability of antisera for low-prevalence antigens, mixed-field agglutination after massive or chronic transfusion, chimerism during dynamic phases of peripheral blood progenitor cell transplantation, temporary weakening of A or B expression in disease or pregnancy, indication of RHD zygosity in D+ people, patients whose RBCs are coated with immunoglobulins (DAT⁺). Most of these limitations can be overcome by testing DNA. In the past two decades the 41 genes encoding the 1192 alleles of blood group antigens have been cloned and sequenced. Today, various DNA-based assays are used to predict the presence or absence of a blood group antigen. The methods use amplification of the target sequence of nucleotides by polymerase chain reaction (PCR) followed by analysis using restriction fragment length polymorphisms (RFLP), real-time PCR, PCR with sequence-specific priming (PCR-SSP), PCR with Denaturing Gradient Gel Electrophoresis (DGGE), DNA sequencing, or microarrays. However, DNA analysis has its own limitations. For example, recent transfusions, medical procedures such as stem cell or bone marrow transplantation, and natural chimerism may lead to mixed DNA populations. Another limitation to consider is that genotyping will detect a normal gene that is not expressed and this can lead to a donor being falsely identified as antigen-positive. Therefore, confirmation by hemagglutination methods, and a full crossmatch seems to be unavoidable. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 324-329, 2011***

Key words: hemagglutination, PCR, DNA sequencing, microarrays

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ασφαλής μετάγγιση αίματος απαιτεί τη συμβατότητα των αντιγόνων των ομάδων αίματος μεταξύ δότη και λήπτη. Ενδεχόμενη ασυμβατότητα μπορεί να οδηγήσει σε αλλοανοσοποίηση του ασθενούς, δημιουργία αντισωμάτων και λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Από το 1901, όταν ο Karl Landsteiner ανακάλυψε στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα το ABO σύστημα ομάδων αίματος, η αιμοσυγκόλληση είναι η κλασσική μέθοδος προσδιορισμού των αντιγόνων των ομάδων αίματος και την ανίχνευση των αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων. Η απλή αυτή τεχνική, όταν εκτελείται σωστά, διαθέτει ευαισθησία και ειδικότητα, η οποία υπηρέτησε τις Αιμοδοσίες για πάνω από έναν αιώνα. Ο ορολογικός έλεγχος όμως παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς σε περιπτώσεις όπως: μη διαθεσιμότητας αντιορών έναντι αντιγόνων χαμηλής συχνότητας, πολυμεταγγισμένων ή πρόσφατα μεταγγισμένων ασθενών, χιμαρισμού μετά από μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων, προσωρινής εξασθένησης των αντιγόνων Α ή Β λόγω νόσου ή εγκυμοσύνης, ανάγκης προσδιορισμού του γονότυπου Rhesus σε D+ άτομα, ερυθρών καλυμμένα με ανοσοσφαιρίνη. Οι περισσότεροι από αυτούς μπορούν να ξεπεραστούν με τον έλεγχο του DNA. Την τελευταία εικοσαετία αναλύθηκαν και κλωνοποιήθηκαν τα 41 γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν τα 1192 αλληλία των αντιγόνων των ομάδων αίματος. Σήμερα βρίσκονται στη διάθεσή μας διάφορες μοριακές τεχνικές με σκοπό την πρόβλεψη για την ύπαρξη ή μη ενός αντιγόνου. Οι μέθοδοι αυτές ενισχύουν το

γονιδίο-στόχο με PCR και αναλύουν τη νουκλεοτιδική αλληλουχία μετά από κατεργασία με ένζυμα περιορισμού ή με real-time PCR ή με PCR με τη χρήση εκκινητών ειδικών στο 3' άκρο τους ως προς το πολυμορφικό νουκλεοτίδιο ή με PCR ακολουθούμενη από ηλεκτροφόρηση σε πηκτή με κλίση αποδιατακτικών παραγόντων ή με sequencing ή εσχάτως με τη χρήση μικροσυστοιχιών. Οι περιορισμοί στην ανάλυση DNA μπορεί να οφείλονται σε πρόσφατες μεταγγίσεις, μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων ή μυελού των οστών, σε φυσικό χιμαιρισμό, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε διπλούς πληθυσμούς DNA. Επίσης, η γονοτύπηση προσδιορίζει ένα γονίδιο το οποίο μπορεί να μην εκφράζεται. Άρα, η επιβεβαίωση με μεθόδους αιμοσυγκόλλησης και η πλήρης διασταύρωση του αίματος θεωρείται αναπόφευκτη. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 324-329, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: αιμοσυγκόλληση, PCR, DNA sequencing, microarrays

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από το 1901, όταν ο Karl Landsteiner ανακάλυψε τα αντιγόνα του ABO συστήματος ομάδων αίματος, μέχρι και σήμερα έχουν προσδιοριστεί συνολικά 1192 αλληλόμορφα, τα οποία κωδικοποιούνται από μόλις 41 γονίδια, και κατατάσσονται σε 30 συστήματα (Πίνακας 1). Τα γονίδια κάθε συστήματος ομάδων αίματος κληρονομούνται ανεξάρτητα από άλλα γονίδια και κατέχουν μια μοναδική και συγκεκριμένη θέση πάνω στο χρωμόσωμα. Συνεπώς τα αντιγόνα των συστημάτων των ομάδων αίματος κωδικοποιούνται είτε από ένα πολυμορφικό γονίδιο είτε από παρακείμενα ομόλογα γονίδια τα οποία συνήθως προέρχονται από κοινό πρόγονο.¹ Τα νεώτερα δεδομένα σχετικά με τους πολυμορφισμούς των γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν τα αντιγόνων των ομάδων αίματος βρίσκονται στη βάση δεδομένων του NCBI (<http://www.bioc.aecom.yu.edu/bgmmt/index.htm>)

Η ενδελεχής μελέτη των αντιγόνων αυτών έδειξε ότι πρόκειται για κληρονομούμενα δομικά χαρακτηριστικά και η έκφρασή τους βασίζεται σε πολυμορφισμούς πρωτεϊνών, γλυκοπρωτεϊνών ή γλυκολιπιδίων, τα οποία βρίσκονται στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Όταν ερυθρά αιμοσφαίρια, τα οποία φέρουν συγκεκριμένο αντιγόνο, εισάγονται στην κυκλοφορία ατόμου που δεν το διαθέτει στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων του, μπορούν να προκαλέσουν την ανοσολογική απάντηση του ατόμου-δέκτη. Τα δημιουργούμενα αλλοαντισώματα αυτής της απάντησης προκαλούν προβλήματα ασυμβατότητας κατά τη μετάγγιση, εμβρυο-μητρική ασυμβατότητα και αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία. Έτσι πολύς χρόνος και κόπος στη μεταγγισιοθεραπεία, αφιερώνεται στην ανίχνευση και ταυτοποίηση αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων καθώς επίσης και στην εύρεση συμβατών μονάδων αίματος, γεγονός που πολλές φορές είναι πολύ δύσκολο έως αδύνατο.

Το ABO είναι το σημαντικότερο σύστημα ομάδων

αίματος για τη μετάγγιση και τις μεταμοσχεύσεις οργάνων, εξαιτίας της ύπαρξης φυσικών IgM anti-A και/ή anti-B αντισωμάτων στο πλάσμα των περισσότερων ανθρώπων που δεν διαθέτουν τα αντίστοιχα αντιγόνα στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων τους. Το ABO γονίδιο, με πάνω από 80 αλληλίες αναφερόμενα στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα, [χρωμόσωμα 9 (9q34.1-q34.2)] κωδικογραφεί για τις γλυκοζυλοτρανσφεράσες, οι οποίες μεταφέρουν ένα ειδικό για την ομάδα σάκχαρο πάνω στο προϋπάρχον αντιγόνο H της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης².

Στον έλεγχο ρουτίνας των ομάδων αίματος στην Αιμοδοσία ελέγχεται και το σύστημα Rhesus, ένα από τα πιο ανοσογόνα συστήματα στον άνθρωπο³. Τα αντιγόνα του συστήματος αυτού εκφράζονται από τις πρωτεΐνες RhD και RhCE, αποτελείται από το μεγαλύτερο αριθμό αντιγόνων και είναι το πιο πολύπλοκο γενετικά από τα 30 γνωστά συστήματα. Τα τελευταία χρόνια αυξάνονται συνεχώς τα ανευρισκόμενα RhD αλληλίες τα οποία ευθύνονται για τη μεταβολή στην έκφραση των D αντιγόνων. Οι ποικιλίες του D κατατάσσονται σε 4 ομάδες με διαφορετική κλινική σημασία: α) D-αρνητικοί φαινότυποι, β) partial D φαινότυποι, γ) weak D φαινότυποι και δ) DEL φαινότυποι

ΟΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ – ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η κλασσική μέθοδος για την ανίχνευση των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων και τον καθορισμό του φαινοτύπου των ομάδων αίματος αιμοδοτών και ασθενών, καθώς επίσης και για τον προσδιορισμό των αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων στον πλάσμα των ασθενών είναι η αιμοσυγκόλληση. Η τεχνική αυτή είναι απλή, απαιτεί μικρό εξοπλισμό και, όταν εκτελείται σωστά, διαθέτει ειδικότητα και ευαισθησία ικανές για τη θεραπεία της συντριπτικής πλειοψηφίας των ασθενών, οι οποίοι χρειάζονται μετάγγιση. Η αιμοσυγκόλληση εισήγαγε τον όρο ορολογική τυποποίηση των ομάδων αίματος, βασιζόμενη στη σύνδεση των

αντιγόνων της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων με αντισώματα που περιέχονται σε γνωστούς αντιορούς, και αποτέλεσε βάση για τη δημιουργία εξίσου αξιόπιστων, αυτοματοποιημένων και μαζικών τεχνικών ανίχνευσης αντιγόνων και αντισωμάτων όπως η τεχνική γέλης⁴.

Παρόλα αυτά και υπό το πρίσμα της αναζήτησης της ασφαλέστερης δυνατής μετάγγισης αναγνωρίζονται στις ορολογικές τεχνικές συγκεκριμένοι περιορισμοί⁵:

- Δεν μπορούν να προβλέψουν με ασφάλεια αν ένα έμβρυο διατρέχει κίνδυνο αιμολυτικής νόσου (HDFN)
- Είναι δύσκολο να τυποποιήσουν τα αντιγόνα των ερυθρών αιμοσφαιρίων πρόσφατα μεταγγισμένων (στην κυκλοφορία των οποίων υπάρχουν ακόμη τα ερυθρά αιμοσφαίρια του αιμοδότη) ή πολυμεταγγισμένων ασθενών, καθώς επίσης και ασθενών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών
- Παρόμοια προβλήματα παρουσιάζονται σε ασθενείς των οποίων τα ερυθροκύτταρα είναι καλυμμένα με IgG ανοσοσφαιρίνη (DAT⁺)
- Δεν προσδιορίζουν αν ένα άτομο Rhesus D θετικό είναι ομοζυγώτης ή ετεροζυγώτης
- Απαιτούν την ύπαρξη ευαίσθητων και ειδικών για κάθε αντιγόνο αντιορών, οι οποίοι μπορεί να μην είναι διαθέσιμοι ή να έχουν υψηλό κόστος ειδικά όταν πρόκειται για χαμηλής συχνότητας αντιγόνα
- Είναι αμφιβόλου αποτελεσματικότητας σε άτομα με φυσικό χιμαιρισμό
- Στις περιπτώσεις των συστημάτων ABO και Rhesus δεν είναι δυνατός ο καθορισμός όλων των ποικιλιών τους
- Εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία σε ασθενείς, στα ερυθροκύτταρα των οποίων έχει εξασθενήσει κάποιο αντιγόνο λόγω εγκυμοσύνης ή αιματολογικού νοσήματος, όπως οξεία και χρόνια μυελογενής λευχαιμία, πολλαπλούν μυέλωμα, κ.α.
- Οι μέθοδοι αυτοί περιορίζουν τη δυνατότητα δημιουργίας αρχείου αιμοδοτών με σπάνιους φαινότυπους, οι οποίοι μπορεί να αποδειχτούν ζωτικής σημασίας σε ασθενείς με πολλαπλά αντισώματα

ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Έχοντας ως σκοπό να ξεπεραστεί η ανεπάρκεια των ορολογικών μεθόδων για τον προσδιορισμό των

αντιγόνων των ομάδων αίματος, τεχνολογίες οι οποίες βασίζονται στην ανίχνευση του DNA έχουν προστεθεί την τελευταία εικοσαετία στο οπλοστάσιο των εργαστηρίων αναφοράς της Αιμοδοσίας. Έχει δημιουργηθεί έτσι ο όρος μοριακή ανοσοαιματολογία⁶ για να συμπεριλάβει το σύνολο των μεθόδων καθορισμού των γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν τα αντιγόνα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, και προσφέρουν έτσι μια έμμεση φαινοτύπηση των ομάδων αίματος.

Κάποιες από τις υπάρχουσες μοριακές τεχνικές επιτρέπουν τον ασφαλή προσδιορισμό ενός φαινότυπου σε περιπτώσεις όπου αυτό είναι δύσκολο με μεθόδους βασισμένες στην αιμοσυγκόλληση, ενώ κάποιες άλλες, όπως η τεχνική των μικροσυτοιχιών (microarrays), παρέχουν τη δυνατότητα γρήγορου και μαζικού ελέγχου αιμοδοτών σε πολλά αντιγονικά συστήματα ομάδων αίματος ταυτόχρονα. Με τον τρόπο αυτό ανοίγει ο δρόμος για την αλλαγή του τρόπου εύρεσης συμβατής μονάδας αίματος για τον ασθενή.

Η μοριακή βάση όλων σχεδόν των συστημάτων ομάδων αίματος έχει μελετηθεί και δημοσιευτεί. Υπάρχουν διαφορετικοί γενετικοί μηχανισμοί, οι οποίοι έχουν εξηγήσει τη δημιουργία των αντιγόνων των ομάδων αίματος⁷:

1. Ο μηχανισμός ο οποίος είναι υπεύθυνος για τους περισσότερους πολυμορφισμούς των αντιγόνων των ομάδων αίματος είναι η αντικατάσταση ενός νουκλεοτιδίου (single-nucleotide polymorphism [SNP]), δηλαδή η αλλαγή μιας μόνο βάσης στο υπεύθυνο γονίδιο (π.χ. στα συστήματα Kidd, Lutheran, Duffy, Kell, Colton)

2. Συστήματα όπως το Gerbich οφείλονται σε διπλασιασμό εξωνίου

3. Ιδιαίτερος σε συστήματα τα οποία κωδικοποιούνται από συστοιχίες γονιδίων, όπως το σύστημα Rhesus και το MNS, πολλά από τα υπάρχοντα αλληλία οφείλονται σε φαινόμενα γονιδιακής σύγκλισης ή ανασυνδυασμού

4. Προσθήκη ενός ή περισσότερων νουκλεοτιδίων παρατηρούνται στο σύστημα Rhesus και στο σύστημα Colton

5. Έλλειψη γονιδίου, εξωνίου, ενός ή περισσότερων νουκλεοτιδίων ανευρίσκονται σε συστήματα όπως τα ABO, MNS, Kell, Duffy και Rhesus.

Η ανάλυση του DNA των γονιδίων τα οποία είναι υπεύθυνα για τα αντιγόνα των ομάδων αίματος περιλαμβάνει τη σήμανση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας – στόχου με κατάλληλους εκκινητές (primers) και τον πολλαπλασιασμό της με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction [PCR]).

Οι πιο διαδεδομένες τεχνικές για τη γονοτύπηση των ομάδων αίματος είναι οι εξής:

1. PCR με τη χρήση εκκινητών ειδικών στο 3' άκρο τους ως προς το πολυμορφικό νουκλεοτίδιο (**PCR-SSP**)^{8,9}. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται στον προσδιορισμό γνωστών, σημειακών πολυμορφισμών, έχει υψηλή ευαισθησία, είναι απλή στο σχεδιασμό και μπορεί με την επιλογή εκκινητών για διαφορετικά αλληλόμορφα να πραγματοποιηθούν ταυτόχρονα πολλές αντιδράσεις PCR στο ίδιο σωληνάριο (multiplex PCR). Τα προϊόντα ανιχνεύονται με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή γέλης. Η τεχνική αυτή είναι ίδια με την **PCR-ASP** (allele-specific polymorphism).

2. Η PCR πραγματικού χρόνου (**Real-time PCR**)¹⁰ ανιχνεύει άμεσα το προϊόν, στο οποίο υπάρχουν γνωστές σημειακές μεταλλάξεις, με φθορισμό βασιζόμενο στις τεχνολογίες TaqMan, FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer), Molecular Beacons και SYBRGreen.

3. Η PCR σε συνδυασμό με κατεργασία με ενδονουκλεάσες περιορισμού (**PCR-RFLP**)¹⁰ πολλαπλασιάζει ολόκληρο το κομμάτι του γονιδίου και επιλέγει εκείνο το ένζυμο που δρα ακριβώς στη θέση του γονιδιακού πολυμορφισμού. Συνεπώς το περιοριστικό ένζυμο δημιουργεί διακριτά και ανιχνεύσιμα με ηλεκτροφόρηση θραύσματα DNA διαφορετικά για κάθε αλληλόμορφο.

4. Η χρήση ειδικών για τον πολυμορφισμό **φθορίζοντων ιχνηθετών** και η δημιουργία καμπυλών τήξης (melting curves), μετά από ενίσχυση με PCR ολόκληρου της περιοχής του γονιδίου, το οποίο περιέχει τον πολυμορφισμό.

5. Μέθοδοι μικρής έκτασης προσδιορισμού της αλληλουχίας του DNA (**minisequencing**), οι οποίες χρησιμοποιούν έναν κοινό εκκινητή στο προϊόν μιας multiplex PCR, σε συνέχεια του νουκλεοτιδικού πολυμορφισμού. Η επιμήκυνση είναι διαφορετική για το κάθε αλληλόμορφο. Η ανίχνευση γίνεται με single base extension (SBE), ή με pyrosequencing ή τέλος με την πλέον διαδεδομένη MALDI-TOF mass spectroscopy (MS)⁸.

6. Η ηλεκτροφόρηση σε πηκτή με κλίση αποδιατακτικών παραγόντων αυξανόμενης συγκέντρωσης (**Denaturing Gradient Gel Electrophoresis-DGGE**). Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την ανίχνευση όχι συγκεκριμένων νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών, αλλά εκτενέστερων παραλλαγών του DNA και ενδεχομένως μη κλινικά σημαντικών.

7. Ο προσδιορισμός της ακριβούς νουκλεοτιδικής αλληλουχίας ενός επιλεγμένου τμήματος DNA (**sequencing**), ο οποίος μπορεί να αποκαλύψει σπάνιες μεταλλάξεις οι οποίες δεν προσδιορίζονται με τις

διαθέσιμες στο εργαστήριο μοριακές τεχνικές.

8. Η τεχνική των μικροσυστοιχιών (**microarrays**)^{11,12,13} ξεπερνά τον περιορισμό των προηγούμενων μεθόδων, οι οποίες ελέγχουν λίγα δείγματα και για μικρό αριθμό συστημάτων ομάδων αίματος. Οι μικροσυστοιχίες χρησιμοποιούν πλάκα από μη πορώδες υλικό (γυαλί ή σιλικόνη), πάνω στο οποίο προσδένονται επιλεγμένοι ιχνηθέτες (probes) με συμπληρωματικές νουκλεοτιδικές αλληλουχίες ως προς τα υπό γονοτύπηση αλληλόμορφα. Το υπό διερεύνηση DNA πολλαπλασιάζεται με multiplex PCR και τη χρήση κατάλληλων primers, και το σημασμένο με φθορίζουσες χρωστικές προϊόν υβριδοποιείται με τους probes πάνω στη μικροσυστοιχία. Μετά το τέλος μιας επώασης, λαμβάνεται εικόνα της πλάκας και μετριέται το σήμα στις θέσεις που έχει πραγματοποιηθεί υβριδισμός από σαρωτές, ακολουθεί η ανάλυση του σήματος από ειδικό λογισμικό και καταγράφεται ο γονότυπος του δείγματος. Περιορισμοί της μεθόδου είναι ότι μπορεί να εφαρμοστεί μόνο σε πολυμορφισμούς μεμονωμένων νουκλεοτιδίων, έχει υψηλό κόστος και ότι μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα εφόσον δεν είναι γνωστοί όλοι οι πολυμορφισμοί ενός γονιδίου.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΙΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ DNA

Εκτός από το γεγονός ότι είναι πιο χρονοβόρος διαδικασία από την αιμοσυγκόλληση, η ανάλυση του DNA για τη γονοτύπηση των ομάδων αίματος ενέχει τεχνικές, κλινικές και γενετικές παγίδες:

- Σε περιπτώσεις πρόσφατων μεταγγίσεων, μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων, επιμόλυνσης του αίματος του εμβρύου με μητρικό αίμα και φυσικού χιμαιρισμού τα αποτελέσματα των μοριακών τεχνικών μπορεί να διαφέρουν από εκείνα της αιμοσυγκόλλησης. Έτσι, το ακριβές ιατρικό ιστορικό του ασθενούς είναι απαραίτητο για την αξιολόγησή τους.
- Η πλειονότητα των μεθόδων ανάλυσης του DNA ανιχνεύουν την ύπαρξη ενός φυσιολογικού γονιδίου το οποίο όμως υπάρχει πιθανότητα να μην εκφράζεται. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να χαρακτηρίσει ψευδώς ως θετικό σε κάποιο αντιγόνο έναν αιμοδότη και να στερήσει τον πολύτιμο φαινότυπό του από κάποιον ασθενή.
- Επίσης δεν είναι εύκολο να αναλυθούν όλοι οι πολυμορφισμοί των ομάδων αίματος, όπως για παράδειγμα στις περιπτώσεις των συστημάτων ABO και Rhesus, όπου πολλά διαφορετικά αλληλία κωδικοποιούν τον ίδιο φαινότυπο¹⁴.

- Πιθανότατα δεν έχουμε ανακαλύψει ακόμη όλες τις λεπτομέρειες της γενετικής των ομάδων αίματος

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Προκειμένου να εισαχθούν τα πορίσματα της μοριακής βιολογίας στην κλινική πράξη και ειδικότερα στον τομέα της μεταγγισιοθεραπείας είναι απαραίτητη η ικανότητα ενός εργαστηρίου αναφοράς σε πολλά επίπεδα. Πρέπει να διαθέτει γνώση των μοριακών τεχνικών και της γενετικής βάσης των ομάδων αίματος, άριστο χειρισμό των τεχνικών αιμοσυγκόλλησης, γνώση της έκφρασης των αντιγόνων των ομάδων αίματος και τέλος να έχει την ικανότητα συσχετισμού μοριακών και ορολογικών τε-

χνικών με το κλινικό πρόβλημα που πρέπει να επιλυθεί.

Επειδή «ο γονότυπος δεν είναι φαινότυπος» καμιά μοριακή τεχνική δεν μπορεί, τουλάχιστον στα άμεσα μέλλον, να υποκαταστήσει την αιμοσυγκόλληση και μια πλήρη και σωστά εκτελεσμένη διασταύρωση αίματος. Ωστόσο η ανάλυση του DNA μπορεί να συνεισφέρει ουσιαστικά στην καλύτερη δυνατή μετάγγιση και με τη χρήση νέων μοριακών τεχνικών όπως οι μικροσυστοιχίες, να βοηθήσει στη δημιουργία ενός αρχείου αιμοδοτών αρνητικών σε αντιγόνα υψηλής συχνότητας ή με σπάνιους συνδυασμούς αλληλοαντιγόνων, ώστε να είναι δυνατόν να μεταγγιστούν ασθενείς με δύσκολο ορολογικό προφίλ αντισωμάτων.

ΣΥΣΤΗΜΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ (ΘΕΣΗ ΣΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ)	ΑΡΙΘΜΟΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ	ΡΟΛΟΣ	ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ
ABO (ABO)	ABO (9q34)	1	Enzyme (glycosyltransferase)	242
Chido Rodgers (CH/RC)	C4A, C4B (6p21.3)	2	Complement factors	7+
Colton (CO)	AQP1 (7p14)	2	Channel	11
Cromer (CROM)	CD55 (1q32)	1	Complement binding protein	15
Diego (DI, band 3)	SLC4A1 (17q21-q22)	1	Anion exchanger; adhesion; structure/ membrane	91
	(erythroid & non-erythroid)			
Dombrock (DO)	ART4 (12p12.3)	1	Not known	19
Duffy (FY)	DARC (1q22-q23)	1	Receptor	11
Gerbich (Ge)	GYPC (2q14-q21)	1	Cytoskeleton?	10
Gill (GIL)	AQP3 (9p13.3)	1	Channel	8
P-Related (includes Pk and globoside group systems)	A4GALT (22q11.2-q13.2; B3GALT3, 3q25)	2	Enzymes (glycosyltransferases)	34 A4GALT; 9 B3GALT
H (H)	FUT1, FUT2 [+pseudogene] (19q13.3)	2	Enzymes (glycosyltransferases)	44 FUT1, 56 FUT2
I (I)	GCNT2 [IGnT] (6p24)	1	Enzyme (glycosyltransferase)	13
Indian (IN)	CD44 (11p13)	1	Adhesion molecule	4
John Milton Hagen (JMH)	SEMA7A (15q22.3-23)	1	Adhesion? Signaling?	15
Kell (with Kx blood group system)	KEL (7q33; XK, Xp21)	2 (KEL, XK)	KEL, enzyme; XK, transporter?	57 KEL; 33 XK
Kidd (JK)	SLC14A1 (18q12-q21)	1	Transporter	18
Knops (KN)	CR1 (1q32)	1	Receptor	32+
				(tentative,)
Landsteiner-Wiener (LW)	ICAM4 [LW] (19p13.3)	1	Adhesion molecule	3

Lewis (LE)	FUT3# [FUT6#, FUT7#] (19p13)	1, (2)	Enzyme (glycosyltransferase)	52 FUT3, 22 Fut6 + FUT7
Lutheran (LU)	LU (19q13.2-13.3)	2	Adhesion molecule	20
MNS (MNS) (Glycophorins A, B and E)	GYPA, GYPB, GYPE (4q28-31)	3 (GYPA, GYPB, GYPE)	Not known	47
Ok (OK)	BSG (19p13.3)	1	Factor, adhesion	5
Raph (RAPH)	CD151 (11p15.5)	1	Adhesion molecule	4
Rh (RH)and Rh-gp.(RHAG)	RHCE, RHD (1p34-36; RHAG, 6p11-21.1; RHBG#; RHCG#)	5	Transporters, channels	86 RHCE, 178 RHD; 22 RHAG
Scianna (SC)	ERMAP (1p34.1)	1	Adhesion, receptor molecule?	9
I/Tn	C1GALT1, C1GALT1C1 (C1GALT1 7p14-p13; C1GALT1C1 Xq24)	2	Enzymes (glycosyltransferases)	1 C1GALT1; 8 C1GALT1C1
Xg (XG)	XG, MIC2 (Xp22-33)	2	Unknown; adhesion molecule?	None documented
Yt (YT)	ACHE (7q22.1)	1	Enzyme	4
* - predominate	# - non-erythroid			

Πίνακας 1. Τα μέχρι σήμερα γνωστά συστήματα ομάδων αίματος

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Helmut Schenkel-Bruner: Human Blood Groups, Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity, Second completely revised edition. Springer, Wien, New York.
2. Seltsam A, Hallensleben M, Kollman A, et al: The nature of diversity and diversification at the ABO locus. Blood 2003, 102: 3035-3042
3. Westhoff MC: The Structure and Function of the Rh antigen Complex. Semin Hematol 2007, 44: 42-50
4. Lapierre Y, Rigal D, Adam J, et al. The gel test: a new way to detect red cell antigen-antibody reactions. Transfusion 1990, 30: 109-113
5. Reid ME: Applications and Experience with PCR-Based Assays to Predict Blood Group Antigens. Transfus Med Hemother 2009, 36:168-178
6. Hillyer DC, Shaz HB, Winkler MA, et al: Integrating molecular technologies for red blood cell typing and compatibility testing into Blood Centers and Transfusion Services. Transfuse Med Rev 2007, 22: 117-132
7. Reid ME: Applications of DNA-based assays in blood group antigen and antibody identification. Transfusion 2003, 43:1748-1757
8. Van der Schott CE: Molecular diagnostics in immunohematology. Vox Sanguinis 2004, 87S2:189S-192S
9. Prager M: Molecular genetic blood group typing by the use of PCR-SSP technique. Transfusion 2007, 47(supplement):54S-59S
10. Flegel, Wagner, Muller, et al. Rh phenotype prediction by DNA typing and its application to practice. Transfusion Medicine 1998, 8:281-302
11. Ghazala H, Tasmia S, Michael S, et al: A flexible array format for large-scale, rapid blood group DNA typing. Transfusion 2005, 45:680-688
12. Avent DN, Martinez A, Flegel W, et al: The Blood-Gen project: Towards mass-scale comprehensive genotyping of blood donors in the European Union and beyond. Transfusion 2007, 47(supplement): 40S-46S
13. Karpasitou K, Drago F, Crespiatico L, et al: Blood group genotyping for Jk(a)/Jk(b), Fy(a)/Fy(b), S/s, K/k, Kp(a)/Kp(b), Js(a)/Js(b), Co(a)/Co(b), and Lu(a)/Lu(b) with microarray beads. Transfusion 2008, 48:505-512
14. Reid ME: Overview of molecular methods in immunohematology. Transfusion 2007, 47:10S-16S

Φυματίωση: Το νέο πρόσωπο μιας παλιάς ασθένειας

Κ Παπανικολάου

Παθολόγος, Εξειδικευόμενος Λοιμώξεων, Ε' Παθολογικό Τμήμα, Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων

SUMMARY

Background: Although the incidence of tuberculosis (TB) in many European countries is today reduced the whole world faces the threat of a disaster that will affect all industrialized countries. The main reason, apart from co-infection of TB and HIV infection is the increase in resistant strains of tuberculosis. The situation is already serious because of the spread of multidrug-resistant tuberculosis, that is resistant to the two most important antituberculosis drugs, and further aggravated because of second-line drugs resistance.

Method: A selective review of the literature.

Results: There are an estimated half a million cases of MDR-TB worldwide and the extremely resistant TB (XDR-TB), with additional resistance to second-line drugs is now widely spread in over 45 countries. The accurate assessment of the situation is prevented from the widespread lack of laboratory capacity and/or proper infection control. The problem is mainly due to inappropriate treatment, which can have many causes, but can theoretically be avoided. Beside the planning weaknesses, lack of diagnostic and therapeutic tools causes problems in many countries. In Greece, the incidence of drug-resistant TB is fortunately still limited • nevertheless, the increasing flow of immigrants from countries with high prevalence of resistant TB requires the vigilance of the Greek physician.

Discussion: Only a rapid and internationalized operation, in conjunction with the intensification of research efforts and support of the affected countries will be able to prevent the establishment of a situation that will no longer be easily manageable even with the technology of the 21st century. *Nosokomiaka Chronika*, 73, Supplement 330-338, 2011

Key words: tuberculosis, multi-drug resistant, extremely resistant, HIV infection.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ιστορικό: Αν και η επίπτωση της φυματίωσης (TB) σε πολλές χώρες της Ευρώπης σήμερα μειώνεται, ο πλανήτης συνολικά αντιμετωπίζει την απειλή μιας που θα επηρεάσει και τις βιομηχανοποιημένες χώρες. Ο κύριος λόγος, πέρα από τη συλλοίμωξη TB και HIV λοίμωξης, είναι η αύξηση των ανθεκτικών στελεχών της φυματίωσης. Η κατάσταση είναι ήδη σοβαρή λόγω της εξάπλωσης της πολυανθεκτικής φυματίωσης, δηλαδή της φυματίωσης που είναι ανθεκτική στα δύο σημαντικότερα αντιφυματικά φάρμακα, και επιδεινώνεται περαιτέρω λόγω της αντίστασης και στα φάρμακα της δεύτερης γραμμής.

Μέθοδος: Η επιλεκτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Αποτελέσματα: Υπολογίζεται ότι υπάρχουν μισό εκατομμύριο περιπτώσεις πολυανθεκτικής φυματίωσης παγκοσμίως, ενώ και η εξαιρετικά ανθεκτική φυματίωση (XDR-TB), με πρόσθετη αντοχή στα φάρμακα δεύτερης γραμμής, είναι τώρα διαδεδομένη σε περισσότερες από 45 χώρες. Η ακριβής εκτίμηση της κατάστασης εμποδίζεται από την ευρεία έλλειψη εργαστηριακών δυνατοτήτων και/ή κατάλληλης επιτήρησης. Το πρόβλημα οφείλεται κυρίως στην ακατάλληλη θεραπεία, που μπορεί να έχει πολλές αιτίες, όμως θεωρητικά μπορεί να αποφευχθεί. Εκτός από την αδυναμία προγραμματισμού, η έλλειψη διαγνωστικών και θεραπευτικών εργαλείων προκαλεί δυσχέρειες σε πολλές χώρες. Στην Ελλάδα τα κρούσματα ανθεκτικής φυματίωσης είναι ευτυχώς ακόμα περιορισμένα, αλλά η ροή μεταναστών από χώρες με υψηλό επιπολασμό ανθεκτικής TB επιβάλλει την εγρήγορση του Έλληνα ιατρού.

Συζήτηση: Μόνο η ταχεία και διεθνοποιημένη δράση, σε συνδυασμό με την εντατικοποίηση των ερευνητικών προσπαθειών και την υποστήριξη των πληγισίων χωρών, θα είναι σε θέση να αποτρέψει την εδραίωση μιας κατάστασης που δεν θα είναι πλέον εύκολα αντιμετωπίσιμη ακόμη και με τη τεχνολογία του 21^{ου} αιώνα. *Νοσοκομειακά Χρονικά*, 73, Συμπλήρωμα, 330-338, 2011.

Λέξεις κλειδιά: πολυανθεκτική φυματίωση, εξαιρετικά ανθεκτική φυματίωση, HIV λοίμωξη, αντιφυματικά φάρμακα.

Στις αρχές του 2008, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ανέφερε μια απροσδόκητα μεγάλη αύξηση του αριθμού περιπτώσεων ανθεκτικής στα φάρμακα φυματίωσης.¹ Σήμερα, υπολογίζεται ότι το 5% των περισσότερων από 9 εκατομμύρια ατόμων που εμφανίζουν φυματίωση σε όλο τον κόσμο κάθε χρόνο είναι μολυσμένα με πολυανθεκτικό στέλεχος της φυματίωσης (πολυανθεκτική φυματίωση, MDR-TB), δηλαδή ένα στέλεχος που είναι ανθεκτικό (τουλάχιστον) στα δύο ισχυρότερα αντιφυματικά φάρμακα που είναι σήμερα διαθέσιμα, την ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη. Η τρέχουσα έκθεση του ΠΟΥ¹ περιλαμβάνει επίσης δεδομένα για την εξαιρετικά ανθεκτική φυματίωση (XDR-TB), η οποία για πρώτη φορά περιγράφηκε το 2006. Εξ ορισμού, η εξαιρετικά ανθεκτική φυματίωση είναι πολυανθεκτική φυματίωση που είναι επιπλέον ανθεκτική σε τουλάχιστον μία από τις φθοριοκινολόνες και σε ένα από τα τρία ενέσιμα αντιφυματικά φάρμακα δεύτερης γραμμής, δηλαδή την αμικασίνη, την καναμυκίνη και την καπρεομυκίνη.²

Ενώ στη δεκαετία του 1970, η TB θεωρήθηκε ότι έχει σχεδόν εξαφανιστεί, στις ημέρες μας είναι η πλέον θανατηφόρος (αν και ιάσιμη) βακτηριακή λοιμώδης νόσος σε όλο τον κόσμο. Ο κύριος λόγος για αυτό είναι η συλλοίμωξη της φυματίωσης με τον HIV, μια κατάσταση που είναι συνηθέστερη στην υποσαχάρια Αφρική, αλλά έχει επίσης αυξητική τάση και σε άλλες περιοχές της γης, συμπεριλαμβανομένης της Ευρώπης.²⁶

Αυτή η παγκόσμια αυξητική τάση γίνεται αισθητή και στη χώρα μας, καθώς μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων φυματίωσης στην Ελλάδα αφορούν μετανάστες από άλλες χώρες.

Επιδημιολογία

Ο ΠΟΥ εκτιμά ότι το 2007 εμφανίστηκαν 9,27 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις φυματίωσης και 1,78 εκατομμύρια θάνατοι οφείλονταν στη φυματίωση παγκοσμίως.⁴ Στο Σχήμα 1 φαίνεται η κατά τόπους επίπτωση της φυματίωσης, ενώ το Σχήμα 2 περιέχει στατιστικά στοιχεία των 22 χωρών με υψηλό φορτίο νόσου.²⁴

Στην Ευρωπαϊκή περιοχή του ΠΟΥ – μια γεωγραφική περιοχή που ορίζεται από τον ΠΟΥ και αποτελείται από 53 χώρες – καταγράφηκαν το 2006 περίπου 500.000 νέες περιπτώσεις φυματίωσης, με σαφή απόκλιση Ανατολής – Δύσης: η επίπτωση κυμάνθηκε από 282 ανά 100.000 κατοίκους στο Καζακστάν σε 5,5 ανά 100.000 κατοίκους στη Σουηδία.

Η Ελλάδα, με 441 νέες περιπτώσεις φυματίωσης το 2009, άρα με επίπτωση περίπου 3,7 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, είναι από τις χώρες με χαμηλό φορτίο

νόσου. Αντίθετα με ό,τι ενδεχομένως θα περίμενε κανείς, η επίπτωση βαίνει μάλλον ελαττούμενη την τελευταία δεκαετία. Θα πρέπει ωστόσο να επισημανθεί ότι οι αριθμοί αυτοί μάλλον υποεκτιμούν το πρόβλημα, καθώς η δήλωση των νέων κρουσμάτων είναι πλημμελής και τα δεδομένα προέρχονται μόνο από το κέντρο αναφοράς της φυματίωσης στο Νοσοκομείο «Σωτηρία». Τα στοιχεία αυτά μπορεί ο καθένας να βρει στην ηλεκτρονική διεύθυνση www.mednet.gr/whonet. Το 54,4% των ασθενών που διαγνώστηκαν με φυματίωση το 2009 γεννήθηκαν εκτός της χώρας. Το 2007 το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 42,3 %-η αύξηση αυτή υποδεικνύει ότι η παρουσία της φυματίωσης στην Ελλάδα σχετίζεται με τα σύγχρονα μεταναστευτικά ρεύματα και τις μετακινήσεις πληθυσμών. Σε ό,τι αφορά την αντοχή στα αντιφυματικά φάρμακα, το 2009 καταγράφηκαν 26 περιπτώσεις αντοχής στην ισονιαζίδη (7 σε Έλληνες και 19 σε μετανάστες), 16 περιπτώσεις αντοχής στη ριφαμπικίνη (4 σε Έλληνες και 12 σε μετανάστες), 15 περιπτώσεις πολυανθεκτικής (MDR) TB (4 σε Έλληνες ή 1,9 % και 11 σε μετανάστες ή 4,6 %) και τέλος 2 περιπτώσεις εξαιρετικά ανθεκτικής TB (και οι 2 σε Έλληνες, ποσοστό 1,0 %). Από το 2004 ως το 2009 έχουν καταγραφεί 83 νέες περιπτώσεις MDR και 15 νέες περιπτώσεις XDR TB, αντίστοιχα.

Αντοχή στα αντιφυματικά φάρμακα έχει παρατηρηθεί σε όλο τον κόσμο, παρόλα αυτά λείπουν τα έγκυρα και ολοκληρωμένα στοιχεία.^{26,7} Τα δεδομένα από 116 χώρες και περιοχές για το έτος 2006 (2.509.545 ασθενείς με φυματίωση)¹ αποδίδουν ένα ποσοστό MDR φυματίωσης 2,9% μεταξύ των νέων κρουσμάτων της νόσου (Σχήμα 3) και 15,3% μεταξύ των ατόμων που έχουν ήδη λάβει τουλάχιστον ενός μηνός θεραπεία για τη φυματίωση. Το «συνδυασμένο» ποσοστό αντοχής του 5,3% αντιστοιχεί σε σχεδόν μισό εκατομμύριο ασθενείς με πολυανθεκτική φυματίωση παγκοσμίως. Τα στοιχεία για την αντίσταση στα φάρμακα δεύτερης γραμμής κατά το έτος συλλέχθηκαν από τα διεθνή εργαστήρια αναφοράς 49 χωρών. Μεταξύ των 17.000 βακτηριακών στελεχών, το ποσοστό MDR ήταν 20% και αυτό της εξαιρετικά ανθεκτικής TB 2%²⁷. Το ποσοστό της XDR ποικίλλει ευρέως: είναι σήμερα υψηλότερο στην Εσθονία, στο 24%¹ Έως τον Ιούνιο του 2008, XDR φυματίωση είχε διαγνωστεί σε 45 χώρες. Όσο για τη φυματίωση με εξαιρετικά εκτεταμένη αντοχή (XXDR), δηλαδή με αντίσταση σε πρακτικά όλα τα αντιφυματικά φάρμακα, έχουν παρατηρηθεί μόνο λίγες περιπτώσεις μέχρι σήμερα²⁸.

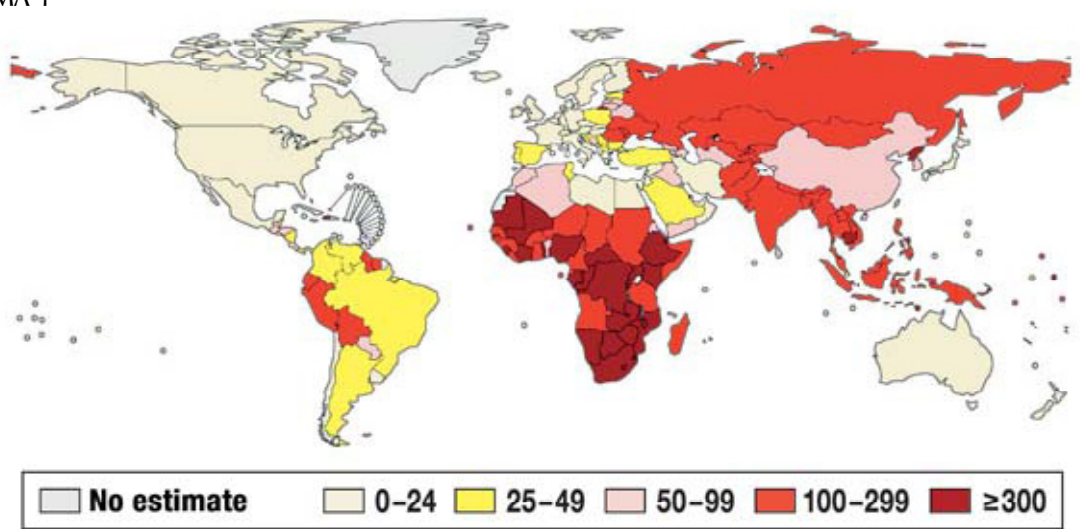
Τα αίτια της ανάπτυξης αντοχής

Όταν το 1944 εμφανίστηκε το πρώτο φάρμακο κατά της φυματίωσης, η στρεπτομυκίνη, παρατηρήθηκαν εντυπωσιακά θεραπευτικά αποτελέσματα. Υπήρ-

χαν, ωστόσο, πολλές υποτροπές της φυματίωσης στη συνέχεια, λόγω της επιλογής ανθεκτικών στη στρε-

πτομυκίνη βακτηριακών στελεχών από τη μονοθεραπεία^{29,30}. Όσο πιο εκτεταμένη είναι η φυματίωση

ΣΧΗΜΑ 1



Εκτιμήσεις του ΠΟΥ για την επίπτωση της φυματίωσης (κάθε τύπου) ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος στον παγκόσμιο πληθυσμό κατά το 2007 (4).

ΣΧΗΜΑ 2

22 χώρες με υψηλό φορτίο νόσου

Χώρα	Επίπτωση TB (όλων των τύπων) ανά 100.000 πληθυσμού	Θνησιμότητα ανά 100.000 πληθυσμού	Επιπολασμός HIV στις περιπτώσεις TB, επί %	MDR στις νέες περιπτώσεις, επί %
Νότια Αφρική	948	230	73	1,8
Ζιμπάμπουε	782	265	69	1,9
Καμπότζη	495	89	7,8	< 0,05
Μοζαμβίκη	431	127	47	3,5
Κογκό	392	82	5,9	2,3
Κένυα	353	65	48	1,9
Αιθιοπία	378	92	19	1,6
Ουγκάντα	330	93	39	0,5
Τανζανία	297	78	47	1,1
Νιγηρία	311	93	27	1,8
Φιλιππίνες	290	41	0,3	4,0
Ινδονησία	228	39	3,0	2,0
Μπαγκλαντές	223	45	0	3,5
Πακιστάν	181	29	2,1	3,2
Βιετνάμ	171	24	8,1	2,7
Μιανμάρ	171	13	11	4,0
Ινδία	168	28	5,3	2,8

Αφγανιστάν	168	30	< 0,05	3,3
Ταϊλάνδη	142	21	17	1,7
Ρωσική Ομοσπονδία	110	18	16	13
Κίνα	98	15	1,9	5,0
Βραζιλία	48	4	14	0,9

Εκτιμήσεις του ΠΟΥ για την επίπτωση και τη θνησιμότητα της TB ανά 100.000 πληθυσμού (όλοι οι τύποι), για τον επιπολασμό του HIV στις περιπτώσεις TB και για το ποσοστό MDR μεταξύ των νέων περιπτώστο σώμα του ασθενή, τόσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των βακτηρίων, και τόσο πιθανότερο είναι κάποιος από τους παθογόνους οργανισμούς να φέρει αυτόματες μεταλλάξεις που προσδίδουν αντοχή στα φάρμακα ³¹

Η ανάγκη για συνδυασμένη θεραπεία κατά της φυματίωσης αναγνωρίστηκε μετά την εισαγωγή του παραμινοσαλικυλικού οξέος το 1944 και της ισονιαζιδης το 1952, καθώς η συχνότητα μεταλλάξεων που προσδίδουν αντοχή σε πολλαπλά φάρμακα είναι πολύ χαμηλή. Επιπλέον, η συνδυασμένη θεραπεία μπορεί να επηρεάσει περισσότερα βακτήρια με διαφορετικά επίπεδα μεταβολικής δραστηριότητας σε διαφορετικά σημεία του σώματος. Η θεραπεία πρέπει να παραταθεί αρκετά ώστε να εξοντώσει επίσης και τα βακτήρια που βρίσκονται σε φάση ηρεμίας ("dominant persisters").

Τα επόμενα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η πυραζιναμίδα και η κυκλοσερίνη το 1952, η καπρεομυκίνη το 1960, η εθαμβουτόλη το 1961, και η ριφαμπικίνη το 1966. Η εισαγωγή της ριφαμπικίνης και της πυραζιναμίδης επέτρεψε τη σημαντική μείωση της διάρκειας της θεραπείας από τους 18-24 στους 6 μήνες («βρα-

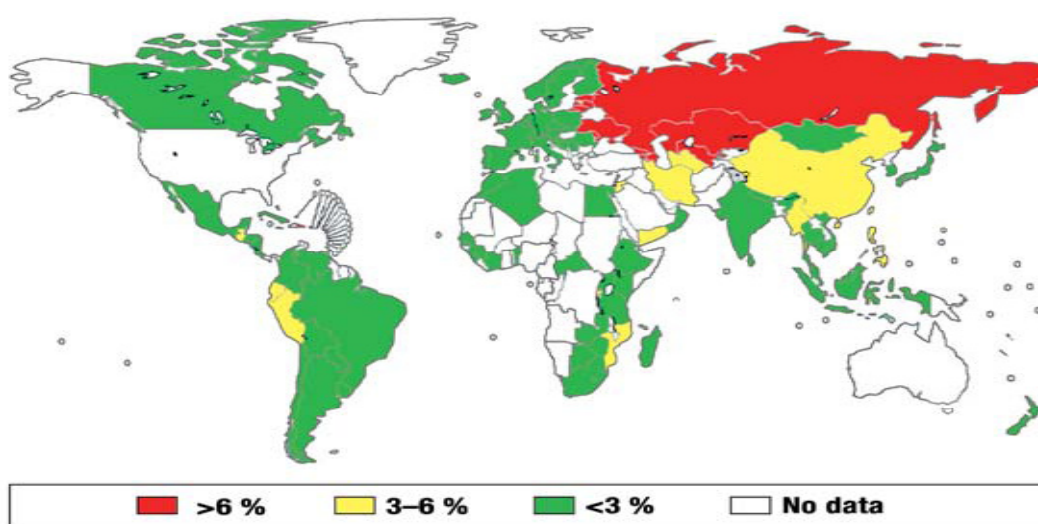
χυρόνια χημειοθεραπεία"), υπό την προϋπόθεση ότι η φυματίωση του ασθενούς είναι πλήρως ευαίσθητη στα φάρμακα. Η πιθανότητα υποτροπής μετά από μια τέτοια θεραπεία είναι λιγότερο από 5% σε ασθενείς που λαμβάνουν όλα τα φάρμακά τους σωστά καθημερινά, σύμφωνα με τις οδηγίες ³².

Η λανθασμένη συνταγογράφηση, τα προβλήματα συμμόρφωσης στη θεραπεία, η ανεπαρκής εντερική απορρόφηση των φαρμάκων και η κακή ποιότητα των φαρμάκων είναι παράγοντες που μπορούν να ευνοήσουν την ανάπτυξη αντοχής ¹².

Η αντοχή στα φάρμακα αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά ως μείζον πρόβλημα το 1992, όταν το 12% των ασθενών με φυματίωση στη πόλη της Νέας Υόρκης βρέθηκαν να έχουν MDR φυματίωση ³³. Η MDR φυματίωση έχει εξαπλωθεί σε όλο τον κόσμο¹ λόγω της έλλειψης ή της ανεπάρκειας προγραμμάτων ελέγχου της φυματίωσης, της ανεπάρκειας πόρων και της ανεπάρκειας των κατάλληλων μέτρων προστασίας κατά της λοίμωξης, καθώς και λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης της φυματίωσης ⁷ Τα παρακάτω αποτελούν ειδικούς παράγοντες κινδύνου για MDR φυματίωση:

- προηγούμενη θεραπεία με αντιφυματικά φάρμακα
- μετανάστευση από περιοχή όπου η MDR φυματίωση

ΣΧΗΜΑ 3



Τα εκτιμώμενα ποσοστά MDR φυματίωσης σε νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις TB που δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία σε όλο τον κόσμο και ανά περιοχή από το 1994 ως το 2007 (συνολικό ποσοστό 2,95 %)· πηγή: ΠΟΥ (1). είναι πολύ διαδεδομένη, ή επαφή με ασθενείς με πολυανθεκτική φυματίωση

- φυλάκιση

- ενδεχομένως, η HIV λοίμωξη^{13,68} Οι φυλακές χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, ιδιαίτερα στα Νέα Ανεξάρτητα Κράτη της πρώην Σοβιετικής Ένωσης⁹. Στην ευρωπαϊκή περιοχή του ΠΟΥ, η μέση συχνότητα των αναφερόμενων περιπτώσεων φυματίωσης μεταξύ των κρατουμένων είναι 232 ανά 100.000 πληθυσμού, ενώ τα υψηλότερα ειδικά ποσοστά παρατηρούνται στο Καζακστάν και το Αζερμπαϊτζάν, με 17.808 και 3944 περιπτώσεις 100.000 κατοίκους, αντίστοιχα³⁴

Αν και υπάρχει μια πτωτική τάση σε ορισμένες χώρες (Ρωσική Ομοσπονδία, 1999-2005: από τις 4000 στις 1591 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα), τα υψηλά ποσοστά της MDR TB -μερικές φορές αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 30% της συνολικής επίπτωσης- και η αυξανόμενη εξάπλωση του ιού HIV είναι αιτίες ανησυχίας⁹ Οι φυλακισμένοι έχουν βρεθεί να έχουν υψηλότερα ποσοστά MDR και στις Δυτικές, βιομηχανοποιημένες χώρες³⁴.

Σε ορισμένες περιοχές του κόσμου, ο αποκαλούμενος γονότυπος του Πεκίνου του *Mycobacterium tuberculosis* συνδέεται με υψηλά ποσοστά αντοχής στα φάρμακα και, ειδικότερα, με υψηλό ποσοστό MDR (το στέλεχος 'W')³⁵. Αυτά τα στελέχη μπορεί να είναι πιο λοιμογόνος, και/ή πιθανότερο να μεταλλαχθούν, και/ή ικανά να εξαπλωθούν ευκολότερα λόγω των πτωχών μέτρων ελέγχου της φυματίωσης στις περιοχές στις οποίες που ενδημούν.

Ανθεκτική φυματίωση και συλλοίμωξη με τον ιό HIV

Εκτιμάται ότι, το 2007, το 1,37 από τα 9,27 εκατομμύρια άτομα με νέες περιπτώσεις φυματίωσης είχαν προσβληθεί και με τον ιό HIV (14,8%), ενώ 456.000 HIV θετικά άτομα πέθαναν από φυματίωση⁴ Σε ορισμένες χώρες της Υποσαχάριας Αφρικής, το ποσοστό συλλοίμωξης φυματίωσης και HIV έχει αυξηθεί δραματικά στο 50-80%^{4,10}. Τα HIV θετικά άτομα με λανθάνουσα λοίμωξη από *M. tuberculosis* διατρέχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν φυματίωση¹⁰. Μετά την ελονοσία, η φυματίωση και η HIV λοίμωξη είναι οι πλέον θανατηφόρες λοιμώδεις ασθένειες παγκοσμίως, ενώ η φυματίωση είναι μια από τις κύριες αιτίες θά-

νάτου των HIV θετικών ασθενών¹⁰ Δεν είναι σαφές κατά πόσον η λοίμωξη με τον HIV είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανθεκτική στα φάρμακα ή τη πολυανθεκτική φυματίωση^{16,8}. Τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής θα μπορούσαν να είναι το αποτέλεσμα της μεγαλύτερης ευαισθησίας σε ανθεκτικά βακτηριακά στελέχη, τα οποία είναι συχνά λιγότερο επιθετικά από τα μη ανθεκτικά στελέχη, καθώς και αποτέλεσμα του μεγαλύτερου ποσοστού νέων λοιμώξεων⁸. Άλλοι παράγοντες που μπορούν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη αντοχής είναι η δυσσπορρόφηση, η δυσανεξία στα φάρμακα, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων καθώς και η μη συμμόρφωση μεταξύ των χρηστών IV ουσιών⁸. Η νοσηλεία σε νοσοκομείο επίσης αυξάνει τον κίνδυνο έκθεσης⁶. Υπήρξε ένα καταστροφικό συμβάν στη Νότιο Αφρική το 2006 όταν XDR φυματίωση μεταδόθηκε από προσβεβλημένους ασθενείς σε μέλη της κοινότητας ενός χωριού με υψηλό επιπολασμό HIV. Οι ασθενείς που προσβλήθηκαν νοσηλεύτηκαν, και μεγάλος αριθμός αυτών αλλά και εργαζομένων στο νοσοκομείο κατέληξαν σε λίγες εβδομάδες¹¹. Οι κύριοι λόγοι για τη συνεχιζόμενη μετάδοση XDR TB στη Νότια Αφρική είναι, εκτός από τον υψηλό επιπολασμό HIV, οι καθυστερήσεις στη διάγνωση και τη θεραπεία και η ανεπάρκεια σύγχρονων διαγνωστικών μεθόδων, φαρμάκων δεύτερης γραμμής και προφυλάξεων κατά της μετάδοσης. Ένας άλλος λόγος ανησυχίας σήμερα είναι η αυξανόμενη συχνότητα της HIV λοίμωξης στην Ανατολική Ευρώπη, ιδιαίτερα στη Ρωσική Ομοσπονδία και την Ουκρανία²⁶. Οι φυλακές στις χώρες αυτές είναι χώροι υψηλού κινδύνου για διπλή λοίμωξη λόγω του υψηλού ποσοστού χρήσης IV ουσιών σε συνδυασμό με τον υψηλό επιπολασμό της MDR φυματίωσης. Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα στοιχεία του ΚΕΕΛΠΝΟ, το 7,6 % των HIV θετικών ατόμων πάσχουν επίσης από πνευμονική φυματίωση (www.keelpno.gr).

Η διάγνωση της ανθεκτικής στα φάρμακα φυματίωσης

Την αντοχή στα φάρμακα θα πρέπει να την υποπτευθούμε όταν ένας ή περισσότεροι από τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου είναι παρόντες. Μπορεί να είναι επιβεβαιωθεί οριστικά μόνο με τη βοήθεια των τυποποιημένων βακτηριολογικών μεθόδων ελέγχου της ευαισθησίας, που έχουν υποβληθεί σε έλεγχο ποιότητας. Επειδή η στοχευμένη θεραπεία είναι δυνατή μόνο στη βάση των ευρημάτων αντοχής, θα πρέπει πάντα να επιχειρείται η βακτηριολογική τεκμηρίωση της φυματίωσης, ακόμη και σε περιπτώσεις

πνευμονικής ή εξωπνευμονικής λοίμωξης με σχετικά μικρή παρουσία βακτηρίων. Η πρότυπη μέθοδος ('gold standard') είναι ο έλεγχος της αντίστασης μετά από καλλιέργεια αυτή η διαδικασία έπαιρνε παλαιότερα οκτώ έως δώδεκα εβδομάδες, αλλά η διάρκειά της έχει μειωθεί πρόσφατα σε δύο έως τρεις εβδομάδες με τη βοήθεια των υγρών καλλιεργητικών μέσων και των ραδιομετρικών μεθόδων ¹². Μια άλλη εξαιρετική πρόσφατη πρόοδος σε αυτό το τομέα είναι η ανάπτυξη ταχέων μεθόδων μοριακής βιολογίας, οι οποίες ανιχνεύουν γενετικές μεταλλάξεις που προσδίδουν αντοχή στα διάφορα φάρμακα (ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη) ^{12,36,37}. Η Μικροσκοπική Παρατήρηση της Ευαισθησίας στο Φάρμακο (MODS) είναι μια πολλά υποσχόμενη νέα μέθοδος ³⁶. Οι δοκιμασίες αντοχής στα φάρμακα δεύτερης γραμμής είναι ιδιαίτερα απαιτητικές· απαιτούν την εμπειρία εξειδικευμένων εργαστηρίων ². Επιπλέον, τα αποτελέσματα *in vitro* συχνά δεν αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια την πραγματική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων ². Μια ταχεία δοκιμασία για τη φυματίωση που θα μπορούσε να εκτελείται άμεσα σε δείγμα πτυέλων, και με την οποία τα παθογόνα θα μπορούσαν να εντοπίζονται και ταυτόχρονα να ελέγχονται διεξοδικά για αντοχή, θα αποτελούσε σίγουρα ορόσημο στη μάχη για την καταπολέμηση της φυματίωσης ³⁶.

Η αντιμετώπιση της ανθεκτικής στα φάρμακα φυματίωσης

Η φυματίωση πρέπει να αντιμετωπίζεται με συνδυασμό αντιβιοτικών ³². Η καθιερωμένη χημειοθεραπεία που συνιστάται σήμερα για τη μη ανθεκτική φυματίωση αποτελείται από την αρχική χορήγηση του συνδυασμού των τεσσάρων φαρμάκων πρώτης γραμμής (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδα και εθαμβουτόλη ή στρεπτομυκίνη) για δύο μήνες, ακολουθούμενη από μια τετράμηνη φάση σταθεροποίησης με το συνδυασμό ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης ¹³.

Οι δοκιμασίες ευαισθησίας θα πρέπει να διενεργούνται το ταχύτερο δυνατό, ειδικά όταν υπάρχει υποψία για αντοχή στα φάρμακα, ώστε να αποφευχθεί η ανάπτυξη περαιτέρω αντοχής από τη μη ειδική θεραπεία. Δεν πρέπει ποτέ να προστίθεται ένα μόνο φάρμακο στο υπάρχον σχήμα, καθώς αυτό ενέχει τον κίνδυνο μονοθεραπείας ². Δεν υπάρχουν τυχαioποιημένες μελέτες για τη θεραπεία της ανθεκτικής φυματίωσης ¹⁴. Για τους ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία για φυματίωση ο ΠΟΥ συστήνει να χορηγούνται τουλάχιστον τρία φάρμακα που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν. Επί υπόνοιας πολλαπλής

αντοχής, θα πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον τέσσερα φάρμακα δυνητικά δραστικά ². Κατά κανόνα, οι σύνθετες περιπτώσεις ανθεκτικής φυματίωσης θα πρέπει να αντιμετωπίζονται από ιατρούς με ιδιαίτερη εμπειρία στο πεδίο αυτό.

Η νέα ταξινόμηση του ΠΟΥ των φαρμάκων πρώτης και δεύτερης γραμμής κατά της φυματίωσης φαίνεται στο Σχήμα 3. Οι φθοριοκινολόνες είναι σημαντική ομάδα μεταξύ των φαρμάκων δεύτερης γραμμής.

Η θεραπεία διαρκεί έως και δύο χρόνια και συχνά δεν γίνεται καλά ανεκτή. Απαιτεί επομένως τη μεγάλη συνεργασία του ασθενή, καθώς το ποσοστό πρόωμης διακοπής της θεραπείας είναι υψηλότερο σε σχέση με τη μη ανθεκτική φυματίωση (ως 30%) ³⁸. Έτσι, η εκτεταμένη εκπαίδευση του ασθενή είναι απαραίτητη, και αυτός θα πρέπει να λαμβάνει τα φάρμακα υπό επίβλεψη, αν είναι δυνατόν παρουσία του προσωπικού. Η πιθανότητα μετάδοσης καθιστά αναγκαία τα προληπτικά μέτρα κατά της λοίμωξης. Ασθενείς οι οποίοι δεν επιθυμούν ή αδυνατούν να συμμορφωθούν με τα μέτρα αυτά μπορεί να χρειαστεί να απομονωθούν παρά τη θέλησή τους· η απόφαση αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται κατά περίπτωση ¹⁵. Τα ποσοστά επιτυχίας της θεραπείας είναι χαμηλότερα για τη MDR φυματίωση σε σχέση με τη λιγότερο ανθεκτική ή τη μη ανθεκτική φυματίωση, και είναι ακόμα χαμηλότερα για τη XDR φυματίωση ^{25,11}. Το Γερμανικό Ινστιτούτο Robert Koch αναφέρει σήμερα ποσοστό ίασης 52% για τη MDR φυματίωση ³. Το ποσοστό αυτό επηρεάζεται βέβαια και από τον αριθμό των ασθενών των οποίων την έκβαση δεν γνωρίζουμε, ή αυτών που η θεραπεία τους δεν έχει ακόμη ολοκληρωθεί.

Η έκβαση της XDR φυματίωσης είναι γενικά χειρότερη από αυτή της MDR TB, με πολύ μεγαλύτερους χρόνους νοσηλείας, καθυστερημένη βακτηριολογική αντιμετώπιση και υψηλό κόστος. Σε μια μελέτη, οι 7 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για XDR TB είχαν, σε σύγκριση με 177 ασθενείς με MDR φυματίωση, τόσο μεγαλύτερο χρόνο νοσηλείας (202 έναντι 162 ημερών) όσο και περισσότερο χρόνο για την αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών πτυέλων (141 έναντι 82 ημερών), και αυτές οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές ⁵. Η μέση διάρκεια της θεραπείας σε άλλους τέσσερις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για XDR φυματίωση ήταν τα 2,2 χρόνια ¹⁵.

Η βελτίωση της διατροφής και του κοινωνικού περιβάλλοντος του ασθενή είναι από τις πιο σημαντικές παρεμβάσεις που δρουν συμπληρωματικά στη φαρμακευτική αντιφυματική αγωγή ^{2,14}. Η χειρουργική θεραπεία, πρόσθετα στη φαρμακευτική θεραπεία, έχει ένδειξη σε περιπτώσεις MDR ή XDR φυματίωσης όταν δεν

υπάρχουν αρκετά διαθέσιμα φάρμακα, καθώς επίσης και σε περιπτώσεις επίμονων σπηλαιών και/ή κυρίως εντοπισμένης νόσου, αρκεί να μην υπάρχουν λειτουργικές αντενδείξεις για χειρουργική επέμβαση.^{14,16} Έχουν αναφερθεί καλά αποτελέσματα, αλλά συχνά με υψηλά ποσοστά επιπλοκών^{14,16,18}. Δεν υπάρχουν μη ελεγχόμενες μελέτες για το θέμα αυτό είναι πιθανό ότι τα κριτήρια εγχειρησιμότητας που εφαρμόστηκαν οδήγησαν στην επιλογή περιπτώσεων με ευνοϊκότερη πρόγνωση.

ΣΧΗΜΑ 3

Η νέα ταξινόμηση των αντιφυματικών φαρμάκων από τον ΠΟΥ

Ομάδα	Περιγραφή	Αντιβιοτικά	Συντομογραφία
1	Πρώτης γραμμής αντιφυματικά φάρμακα από το στόμα	Ισονιαζίδη Ριφαμπικίνη Εθαμβουτόλη Πυραζιναμίδη Ριφαμπουτίνη	H R E Z Rfb
2	Ενέσιμα αντιφυματικά φάρμακα	Καναμυκίνη Αμικασίνη Καπρεομυκίνη Στρεπτομυκίνη	Km Amk Cm S
3	Φθοριοκινολόνες	Λεβοφλοξασίνη Μοξιφλοξασίνη Οφλοξασίνη	Lfx Mfx Ofx
4	Δεύτερης γραμμής αντιφυματικά φάρμακα από το στόμα	Ethionamide Protionamide Κυκλοσερίνη Terizidone Ρ-αμινοσαλικυλικό οξύ	Eto Pto Cs Trd PAS
5	Αντιφυματικά φάρμακα με αβέβαιη αποτελεσματικότητα και ασαφή ρόλο στη MDR TB (δεν συνιστώνται για γενική χρήση)	Κλοφαζιμίνη Λινεζολίδη Αμοξικιλίνη/ κλαβουλανικό οξύ Thiocetazone Κλαριθρομυκίνη Ιμιπενέμη	Cfz Lzd Amx/Clv Thz Clr Ipm

θεραπείας της φυματίωσης XDR είναι ακόμη υψηλότερο. Στη Γερμανία, το άμεσο ιατρικό κόστος των δύο ετών θεραπείας για XDR φυματίωση φτάνει στα 170.000 €¹⁵

Στρατηγικές κατά της αντοχής στα φάρμακα

Το 2006, ο ΠΟΥ ανακοίνωσε ένα φιλόδοξο παγκόσμιο πρόγραμμα για να μειώσει τον αριθμό των νέων

Το κόστος της θεραπείας σε περιπτώσεις με σύνθετη αντοχή στα φάρμακα είναι αρκετές φορές υψηλότερο από εκείνο της ευαίσθητης στα φάρμακα φυματίωσης²⁷. Επιπλέον, τα έμμεσα κόστη, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης ανικανότητας για εργασία, είναι συχνά σημαντικά. Όταν οι δαπάνες αυτές λαμβάνονται υπόψη, το κόστος ορισμένων περιπτώσεων MDR φυματίωσης στις ΗΠΑ βρέθηκε πως ήταν άνω του ενός εκατομμυρίου δολαρίων (Ε37). Το κόστος

λοιμώξεων φυματίωσης και τους θανάτους από φυματίωση κατά το ήμισυ σε σχέση με τα επίπεδα του 1990 μέχρι το έτος 2015¹⁹. Ένας απώτερος στόχος είναι η εξάλειψη της νόσου μέχρι το έτος 2050, δηλαδή η ελάττωση της επίπτωσής της σε λιγότερο από ένα νέο κρούσμα φυματίωσης ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος. Το πρόγραμμα θα κοστίζει συνολικά 56 δισεκατομμύρια δολάρια για την περίοδο 2006-2015²⁰. Ένα δισεκατομμύριο δολάρια διατέθηκαν για την επιτυχή

θεραπεία των περιπτώσεων MDR και XDR φυματίωσης κατά το έτος 2009, χωρίς τις απαραίτητες δαπάνες για τον παγκόσμιο έλεγχο της φυματίωσης οι οποίες ανέρχονται σε 5,3 δισεκατομμύρια δολάρια. Βασική προϋπόθεση για την πρόληψη της ανθεκτικής στα φάρμακα φυματίωσης είναι η τήρηση των αρχών της θεραπείας υπό συνθήκες αποτελεσματικού εθνικού προγράμματος ελέγχου της φυματίωσης, όπου αυτό υπάρχει^{7,21,22}. Η στρατηγική DOTS (Directly Observed Treatment Short Course- Βραχύχρονια Άμεσα Επιτηρούμενη Θεραπεία) συνιστάται¹⁹ σε αναγνώριση του προβλήματος της αντίστασης στα φάρμακα, η στρατηγική DOTS έχει επεκταθεί στη λεγόμενη στρατηγική DOTS-plus, καθώς και σε άλλα σχέδια δράσης που βασίζονται στη συνέχεια^{22,23,27}. Η υλοποίηση τέτοιων σχεδίων είναι συχνά δύσκολη ωστόσο, όχι μόνο λόγω της οικονομικής ένδοιας, αλλά και επίσης λόγω έλλειψης των απαραίτητων υποδομών, όπως π.χ., το κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό. Αυτή τη στιγμή συζητείται κατά πόσον τα τυποποιημένα θεραπευτικά σχήματα για αυτούς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία πρέπει να αντικατασταθούν από εξατομικευμένα θεραπευτικά σχήματα που θα βασίζονται στις ταχείες δοκιμασίες αντοχής, σε περιοχές του κόσμου όπου η πολυανθεκτική φυματίωση είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη. Η έρευνα πρέπει επίσης να εντατικοποιηθεί στον τομέα αυτόν²¹. Παράλληλα με τη βελτίωση των διαγνωστικών τεχνικών για τη φυματίωση, συμπεριλαμβανομένων των τεχνικών για τον προσδιορισμό της αντοχής στα φάρμακα, υπάρχει επείγουσα ανάγκη για την ανάπτυξη (ή την εξέλιξη) και δοκιμή αποτελεσματικών φαρμάκων κατά της φυματίωσης²⁴. Μακροπρόθεσμα, υπάρχουν ελπίδες ότι μπορούν να αναπτυχθούν αποτελεσματικά εμβόλια μέσω της βελτίωσης, συμπλήρωσης ή αντικατάστασης του BCG (Bacille Calmette-Guérin), ενός εμβολίου που βασίζεται σε ένα εξασθενημένο στέλεχος του *M. bovis*²⁵

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- World Health Organization: Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No. 4, 2008. WHO/HTM/TB/2008.394
- World Health Organization: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402
- Robert Koch-Institut: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2007. Robert Koch-Institut 2009, Berlin www.rki.de
- World Health Organization: Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO, Geneva, Switzerland, WHO/HTM/TB/2009.411
- Eker B, Orzmann J, Migliori GB, et al.: Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1700-6.
- Cohen T, Colijn C, Wright A et al. Challenges in estimating the total burden of drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1302-6.
- Loddenkemper R, Sagebiel D, Brendel A: Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 36): 66-77.
- French CE, Glynn JR, Kruijshaar ME et al. The association between HIV and antituberculosis drug resistance. *Eur Respir J* 2008; 32: 718-25.
- WHO Regional Office for Europe: Status paper on prisons and tuberculosis, WHO Copenhagen, Denmark 2007. EUR/07/5063912
- Nunn P, Reid A, De Cock KM: Tuberculosis and HIV infection: the global setting. *J Infect Dis* 2007;196: 5-14.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al.: Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575-80.
- Rösch-Gerdes S, Hillemann D: Moderne mykobakteriologische Labordiagnostik. *Pneumologie* 2008; 62: 533-40.
- Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 2001; 33: 494-511.
- Caminero JA: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 829-37.
- Blaas SH, Møtterlein R, Weig J, et al.: Extensively drug resistant tuberculosis in a high income country: A report of four unrelated cases. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 60.
- Kwon YS, Kim YH, Suh GY, et al.: Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *CID* 2008; 47: 496-502.
- Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, et al.: Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 563-74.
- Kim DH, Kim HJ, Park S-K, et al.: Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1075-82.

19. World Health Organization: The Stop TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millenium Development Goals. World Health Organization, Geneva 2006. WHO/HTM/STB/2008
20. Floyd K, Pantoja A: Financial resources required for tuberculosis control to achieve global targets set for 2015. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 568–76.
21. Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F et al. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: Is "science" enough to tackle the epidemic? *Eur Respir J* 2007; 29: 423–7.
22. Raviglione MC, Uplekar MW: WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet* 2006; 367: 952–5.
23. World Health Organization: Guidelines for establishing DOTS-Plus projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). World Health Organization, WHO/CDS/TB/2000.278. Geneva, Schweiz 2000.
24. Spigelman MK: New tuberculosis therapeutics: A growing pipeline. *JID* 2007; 196: S28–34.
25. Baumann S, Eddine AN, Kaufmann SHE: Progress in tuberculosis vaccine development. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 438–48.
26. Scholten JN, de Vlas SJ, Zaleskis R: Under-reporting of HIV infection among cohorts of TB patients in the WHO European Region, 2003–2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 85–91.
27. World Health Organization: The global MDR-TB & XDR-TB response plan 2007–2008. WHO 2007, Geneva. WHO/HTM/TB/2007.387
28. Migliori GB, De Iaco G, Besozzi G et al. First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. *Euro Surveill* 2007; 12: E070517.1
29. Canetti G: The eradication of tuberculosis: theoretical problems and practical solutions. *Tubercle* 1962; 43: 301–21.
30. Mitchison DA: Chemotherapy of tuberculosis: a bacteriologist's viewpoint. *BMJ* 1965; 1: 1333–40.
31. Vareldzis BP, Grosset J, de Kantor I, et al.: Drug-resistant tuberculosis, laboratory issues. WHO recommendations. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75: 1–7.
32. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA: Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 231–79.
33. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A et al. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993; 328: 521–6.
34. Aerts A, Hauer B, Wanlin M, et al.: Tuberculosis and tuberculosis control in European prisons. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 11: 1213–23.
35. Glynn JR, Kremer K, Borgdorff MW et al. Beijing/W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance. European concerted action on new generation genetic markers and techniques for the epidemiology and control of tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 736–43.
36. Pai M, O'Brien R: New diagnostics for latent and active tuberculosis: state of the art and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 560–8.
37. World Health Organization and the UNICEF/UNDP/World Bank/ WHO special programme for research and training in tropical diseases (TDR). Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Expert group report Mai 2008. http://www.who.int/tb/features_archive/expert_group_report_june08.pdf
38. Chiang C-Y, Yew WW: Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 304–11.

Αναδυόμενα ιογενή νοσήματα στον ελλαδικό χώρο

Ε Βρυώνη

Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Ε' Παθολογικό Τμήμα - Μονάδα Λοιμώξεων Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

VRIONIS E. Emerging viral infections. "Emerging infections" have been defined as infections (including drug resistant infections) that have newly appeared, that have appeared previously but are expanding in incidence and geographic range, or that threaten to increase in the near future. This article focuses on some viral infectious agents that have the potential to emerge as a threat in our region. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 339-343, 2011**

Key words: emerging viral infections, climate change, Dengue fever, Chikungunya, West Nile, viral hemorrhagic fevers

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως αναδυόμενα λοιμώδη νοσήματα περιγράφονται λοιμώξεις από νέα ή γνωστά παθογόνα με αλλαγές ή άμεσα ορατό τον κίνδυνο για αλλαγές σε επίπτωση ή γεωγραφική κατανομή¹. Παρακάτω θα περιγραφούν επιλεκτικά ιογενείς λοιμώξεις που ενώ θα μπορούσαν να αποτελέσουν απειλή για την δημόσια υγεία της χώρας μας σπάνια συγκαταλέγονται στη διαφοροδιαγνωστική μας σκέψη. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 339-343, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: αναδυόμενες ιογενείς λοιμώξεις, κλιματικές αλλαγές, Δάγγειος, Ιός του Δυτικού Νείλου, Ιογενείς αιμοραγικοί πυρετοί

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ταξίδια και οι μετακινήσεις πληθυσμών έχουν καθοριστικό ρόλο στη διασπορά και μετάδοση λοιμώξεων και τις ανάλογες επιπτώσεις στη δημόσια υγεία, σε τοπικό και παγκόσμιο επίπεδο. Παραδείγματα εξάπλωσης επιδημιών με κέντρο τον άνθρωπο και τις μετακινήσεις του συναντάμε καθ' όλη τη διάρκεια της ιστορίας: από επιδημίες πανώλης κατά τους βιβλικούς χρόνους και διασπορά λοιμώξεων κατά τη διάρκεια εξερεύνησης νέων χωρών και ηπείρων έως πιο πρόσφατα τις επιδημίες του AIDS, του SARS και της γρίπης H1N1²⁻⁴. Σήμερα ο κόσμος φαντάζει σαφώς μικρότερος από ότι ήταν πριν από 10 χρόνια. Η ταχύτητα και ευκολία των σύγχρονων μέσων μεταφοράς έχει καταστήσει τα ταξίδια, ακόμα και για τα πιο απομακρυσμένα μέρη του πλανήτη, υπόθεση ρουτίνας αυξάνοντας εκθετικά τον κίνδυνο και την ταχύτητα μετάδοσης επιδημιών³.

Η βασισμένη σε κατανάλωση πόρων οικονομική δραστηριότητα των τελευταίων 100 ετών έχει ανεξίτηλα επηρεάσει το παγκόσμιο περιβάλλον με τις γνωστές επιπτώσεις στα οικοσυστήματα, τη βιοποικιλότητα και τις κλιματικές συνθήκες. Αρκετές θεωρίες έχουν διατυπωθεί για να εξηγήσουν τη συσχέτιση των κλιματικών αλλαγών και των παρατηρούμενων αλλαγών στη συχνότητα

και γεωγραφική κατανομή των λοιμώξεων. Μερικοί από τους παράγοντες που εμπλέκονται άμεσα στις παρατηρούμενες αυτές αλλαγές είναι: η μετανάστευση ξενιστών και υποδόχων, αλλαγές στους ρυθμούς αναπαραγωγής, αύξηση της περιόδου μετάδοσης νοσημάτων ανάλογα με την θερμοκρασία, αλλαγές οικολογικών ισορροπιών, αλλαγές σε χλωρίδα και πανίδα, αστικοποίηση τροπικών και υποτροπικών περιοχών ή άλλων έως πρόσφατα ακατοίκητων περιοχών του πλανήτη και η μετανάστευση λόγω κλιματικών ή οικονομικών συνθηκών κ.α.

Σε αυτό το μεταβαλλόμενο περιβάλλον, η συνεχής ενημέρωση και παρακολούθηση των επιδημιολογικών αλλαγών μια ευρύτερης γεωγραφικής περιοχής είναι ο καλύτερος τρόπος έγκαιρης αναγνώρισης νέων ή μη ενδημικών νοσημάτων με στόχο την προάσπιση της ατομικής και δημόσιας υγείας. Πέρα των πολύ καλών συγγραμμάτων και ανασκοπήσεων, πολύτιμες υπηρεσίες προσφέρουν οι διαδικτυακοί τόποι εθνικών και διεθνών οργανισμών υγείας, κυρίως λόγω της ταχύτητας και ευκολίας πρόσβασης στην πληροφορία που παρέχουν. Στον **πίνακα 1** παραθέτονται ενδεικτικά σχετικές ηλεκτρονικές διευθύνσεις.

Παρακάτω περιγράφονται επιλεκτικά ιογενείς λοιμώξεις με δυνητικά χαρακτηριστικά αναδυόμενων

νοσημάτων που σπάνια συγκαταλέγονται στη διαφοροδιάγνωση μας.

Δάγγειος

Ο δάγγειος είναι από τους ευρύτερα διαδεδομένους γεωγραφικά arbo-ιούς (arthropod borne viruses) παγκοσμίως. Ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας τον έχει κατηγοριοποιήσει ως απειλή της διεθνούς δημόσιας υγείας⁵. Μεταδίδεται με κουνούπια του γένους *Aedes aegypti* & *Aedes albopictus*. Ο επιπολασμός του νοσήματος αυξάνει και αποτελεί ένα από τα πιο κοινά τροπικά νοσήματα ειδικά σε Νότια Αμερική και Νοτιοανατολική Ασία. Η νόσος ενδημεί σε πολλούς δημοφιλείς τουριστικούς προορισμούς και υπολογίζεται ότι ευθύνεται για το 16% των περιπτώσεων πυρετού σε ταξιδιώτες που έχουν επιστρέψει από τροπικές περιοχές^{6,7}.

Η σχετικά μικρή περίοδος επώασης των 2-8 ημερών μπορεί να βοηθήσει στην αρχική διαφοροδιάγνωση από άλλα εμπύρετα νοσήματα. Τα αρχικά συμπτώματα περιλαμβάνουν οξύ εμπύρετο με κεφαλαλγία και μπορούν να συνοδεύονται από ρίγος, φωτοφοβία, λεμφαδενοπάθεια και τις χαρακτηριστικές μυαλγίες και αρθραλγίες. Επίσης, μπορεί να εμφανιστεί γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες ή πετεχειώδες εξάνθημα και σπανιότερα αιμορραγική διάθεση συνήθως εκδηλούμενη ως επίσταξη ή από το γαστρεντερικό. Οι δύο πιο σοβαρές μορφές της νόσου είναι ο δάγγειος αιμορραγικός πυρετός και το σύνδρομο καταπληξίας από δάγγειο που απαντώνται συχνότερα στη Νοτιοανατολική Ασία. Παρ' ότι ο δάγγειος πυρετός ακολουθεί καλοήγη πορεία, η δηλούμενη νοσοκομειακή θνητότητα στις σοβαρές αιμορραγικές και καταπληξίας μορφές του νοσήματος υπολογίζεται στο 1-5% και 12-44% αντίστοιχα^{6,7}. Οι περιπτώσεις δάγγειου στην Ευρώπη είναι σπάνιες και αφορούν κυρίως ταξιδιώτες σε περιοχές που ενδημεί το νόσημα. Ο δείκτης προσβολής υπολογίζεται σε 0.01-0.79 περιπτώσεις ανά 100.000 Ευρωπαίους κατοίκους. Επιδημίες δάγγειου μάστιζαν την ευρύτερη γεωγραφική περιοχή της νότιας Ευρώπης πριν την εξολόθρευση των ξενιστών της νόσου (*Aedes aegypti*). Στη χώρας μας το νόσημα ενδημούσε στις αρχές του αιώνα και κατά την τελευταία μεγάλη επιδημία του 1928 αναφέρονται περισσότερα από ένα εκατομμύριο κρούσματα και πάνω από 20.000 θάνατοι⁷⁻⁹.

Πυρετός Chikungunya

Ιογενές τροπικό νόσημα που ενδημεί σε περιοχές της Αφρικής και Ασίας οφειλόμενο στον Alpha ιό Chikungunya. Έχει κοινό ξενιστή με τον δάγγειο τα κουνούπια του γένους *Aedes*¹⁰. Chikungunya σημαίνει «η αρρώστια του κυρ-

τού περιπατητή» και έτσι αναφέρονται στο νόσημα στην ενδημική περιοχή Makonde της βόρειας Μοζαμβίκης και νότιου Τανζανίας, περιγράφοντας την κυρτή στάση των ασθενών από τις χαρακτηριστικές επώδυνες αρθραλγίες. Η νόσος δεν είναι συχνή σε ταξιδιώτες, αλλά αυτό πιθανώς οφείλεται σε υποδιάγνωση^{10,11}. Η περίοδος επώασης είναι σχετικά μικρή, 2-4 μέρες (εύρος 1-12 ημέρες). Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι οξύ εμπύρετο συνοδευόμενο από εντονότατη πολυαρθραλγία ή πολυαρθρίτιδα, εξάνθημα, λεμφαδενοπάθεια. Σε πρόσφατη εργασία από τη Γερμανία που αφορούσε ταξιδιώτες που βρέθηκαν να έχουν Chikungunya, 100% παρουσίαζαν πυρετό και έντονες αρθραλγίες, 75% εξάνθημα και 20% υπεραίμια επιπεφυκότα. Οι μικρές αρθρώσεις ήταν οι συχνότερα προσβεβλημένες σε ποσοστό 90%, ενώ λευκοπενία, θρομβοπενία και αύξηση των τρανσαμινασών ήταν οι συχνότερες εργαστηριακές διαταραχές¹². Τον Αύγουστο του 2007 εκδηλώθηκε η πρώτη επιδημία σε ανθρώπους σε ευρωπαϊκό έδαφος στη Βορειοανατολική Ιταλία. Η επιδημία αυτή αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα παγκοσμιοποίησης ξενιστών και ανθρώπων και πραγματοποιήθηκε σε δύο στάδια : 1) εισαγωγή και προσαρμογή του κουνουπιού *Aedes albopictus* στο νέο πιο εύκρατο περιβάλλον της νότιας Ευρώπης (πιθανώς λόγω κλιματικών αλλαγών). 2) εισαγωγή του ιού Chikungunya στην περιοχή ως αποτέλεσμα μετακίνησης πληθυσμού. Το ασιατικό κουνούπι τίγρης ή *Aedes albopictus* είναι γνωστό ότι τα τελευταία χρόνια έχει μεταναστεύσει στην Ευρωπαϊκή ήπειρο και απαντάται συχνά στη Νότια Ευρώπη, από την Ελλάδα ως την Ισπανία, ενώ έχει βρεθεί και βορειότερα σε χώρες όπως η Ολλανδία. Η επιδημία πυρετού Chikungunya σε εύκρατο κλίμα καταδεικνύει τη δυνατότητα παγκοσμιοποίησης των ξενιστών και των νόσων που αυτά προκαλούν. Ας μην ξεχνάμε ότι το κουνούπι τίγρης είναι ο υπεύθυνος ξενιστής για περισσότερα από 10 ιογενή νοσήματα. Επίσης, ανησυχία προκαλεί πρόσφατη αναφορά μεταλλαγμένου στελέχους του ιού με ικανότητα μετάδοσης και από πιο κοινά είδη κουνουπιού στην Ευρώπη^{13,14}.

Ιογενείς αιμορραγικοί πυρετοί

Στην ομάδα των ιογενών αιμορραγικών πυρετών (ΙΑΠ) περιγράφονται συγκεκριμένα ιογενή εμπύρετα νοσήματα με συστηματική προσβολή που πέρα των μη ειδικών σημείων και συμπτωμάτων δυνητικά εμφανίζουν αιμορραγία και καταπληξία. Διαταραχές τριχοειδικής διαπερατότητας, διαταραχές πήξης και σε μερικές περιπτώσεις διαταραχές της καρδιακής παροχής είναι τα κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά των σοβαρών εκδηλώσεων ΙΑΠ. Μπορεί να οφείλονται σε περισσότερους από 25 διαφορετικούς ιούς από τέσσερις διαφορε-

τικές οικογένειες : Flaviviridae, Arenaviridae, Bunyaviridae, και Filoviridae (**πίνακας 2**). Οι ΙΑΠ έχουν παγκόσμια κατανομή, αλλά καθότι κυρίως ζωνόσοι, η δυνατότητα πρόκλησης λοίμωξης σε άνθρωπο περιορίζεται από τη γεωγραφική περιοχή των υποδόχων και των ξενιστών που είναι διαφορετική για τον κάθε ιό. Η εκδήλωση νόσου σε άνθρωπο θεωρείται σπάνια, αλλά η αύξηση των διεθνών ταξιδιών, η υψηλή θνητότητα της νόσου και κυρίως η ικανότητα πρόκλησης ενδονοσοκομειακής επιδημίας δικαιολογούν την ανησυχία και επαγρύπνηση ακόμα και σε χώρες εκτός επιδημικών περιοχών¹⁵. Στη Βαλκανική χερσόνησο αναφέρονται σποραδικά κρούσματα πυρετού Crimean Congo. Το 2008 υπήρξε η πρώτη αναφορά της νόσου σε περιοχή της Βόρειας Ελλάδας¹⁶. Τυχαίο επιδημιολογικό δείγμα από την περιοχή ανέδειξε παρουσία θετικών αντισωμάτων IgG για αιμορραγικό πυρετό Crimean Congo στο 3% του πληθυσμού¹⁷. Επίσης σποραδικά κρούσματα Hantavirus έχουν περιγραφεί και στη χώρα μας^{18, 19}. Στον **πίνακα 2** παρουσιάζονται γενικά χαρακτηριστικά των ιών από την ομάδα των ΙΑΠ.

Ιός του Δυτικού Νείλου (West Nile virus)

Ο ιός του Δυτικού Νείλου απομονώθηκε στην Ουγκάντα το 1937 και έγινε ευρύτερα γνωστός το 1999, όταν μεταναστεύοντας στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής προκάλεσε τη γνωστή επιδημία²⁰. Η νόσος μεταδίδεται με τα κουνούπια Culex που γίνονται φορείς του ιού μετά από δάγκωμα σε πάσχοντα πουλιά (κόρακες). Μετά την έκθεση 20% των ανθρώπων θα αναπτύξει κλινική νόσο με περίοδο επώασης 1-6 ημερών. Εξ'αυτών οι ανεπίπλεκτες περιπτώσεις θα εμφα-

νίσουν οξύ εμπύρετο, κεφαλαλγία, μυαλγίες, κακουχία, ενώ δεν είναι σπάνιες οι γαστρεντερικές διαταραχές, η λεμφαδενοπάθεια και η παρουσία εξανθήματος. Τα συμπτώματα συνήθως διαρκούν λιγότερο από εβδομάδα ενώ η κακουχία, σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να διαρκέσει περισσότερο. Ένα μικρό ποσοστό αυτών που θα νοσήσουν (1%) θα παρουσιάσουν σοβαρότερες εκδηλώσεις με προσβολή και συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό και σε αυτές τις περιπτώσεις η θνητότητα αγγίζει το 14%. Ηλικία μεγαλύτερη από 50 έτη και μεταλλάξεις του CCR5 υποδοχέα έχουν βρεθεί ως παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση σοβαρής νόσου με προσβολή του ΚΝΣ, ²¹⁻²³. Στην Ευρώπη παρουσιάζονται κατά καιρούς γεωγραφικά περιορισμένες επιδημίες όπως στη Ρουμανία 1996-2000, Γαλλία 2003, ενώ σποραδικά κρούσματα περιγράφονται και σε άλλες χώρες. Το 2010 εκδηλώθηκε επιδημία στη Βόρεια Ελλάδα με περισσότερες από 260 περιπτώσεις ασθενών να εμφανίζουν εκδηλώσεις από το ΚΝΣ και 32 αναφερόμενους θανάτους (στοιχεία ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ, Σεπ. 2010).

Συμπεράσματα

Κλιματικές αλλαγές, μετακινήσεις πληθυσμού ξενιστών και υποδόχων, αστικοποίηση τροπικών και υποτροπικών περιοχών, είναι μερικοί από τους παράγοντες που προσπαθούν να εξηγήσουν τη μεταβαλλόμενη επιδημιολογία που παρατηρείται στα λοιμώδη νοσήματα τα τελευταία χρόνια. Η έγκαιρη και έγκυρη ενημέρωση και παρακολούθηση των αλλαγών αυτών από όλους τους παρόχους υγείας είναι πρωταρχικής σημασίας στην προσπάθεια διασφάλισης της ατομικής και δημόσιας υγείας.

Πίνακας 1. Διαδικτυακές σελίδες αναζήτησης πληροφοριών για λοιμώδη νοσήματα και επιδημίες

Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ	http://www.keel.org.gr/
ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)	http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx
European Network on Imported Infectious Disease Surveillance (TropNetEurop):	http://www.tropnet.net/
CDC Health Topics A-Z:	www.cdc.gov
CDC, general travel information:	http://www.cdc.gov/travel/
CDC, Health Information for International Travel 2010 (Yellow Book):	http://wwwn.cdc.gov/travel/contentYellowBook.aspx
CDC Morbidity and Mortality Weekly Report:	http://www.cdc.gov/mmwr/about.html
World Health Organization Health topics A-Z:	http://www.who.int/topics/en/
WHO Global Malaria Program, information about malaria:	http://www.who.int/malaria/
Global Monitoring Emerging Infectious Diseases (Promed):	http://www.promedmail.org
The International Society of Travel Medicine (ISTM)	http://www.istm.org/
Geo Sentinel (the global surveillance network of the ISTM and CDC):	http://www.istm.org/geosentinel/main.html

Πίνακας 2. Ιογενείς Αιμορραγικοί Πυρετοί

Ιός	Πάθηση	Γεωγραφική περιοχή	Φορείς / Ξενιστής	Μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο
Flaviviridae				
Yellow fever	Κίτρινος πυρετός	Αφρική, Ν. Αμερική	Πιθηκοειδή / κουνούπια <i>Aedes aegypti</i> και άλλα <i>Aedes</i> & <i>Haemagogus</i> spp	Όχι
Dengue	Δάγγειος πυρετός δάγγειος αιμορραγικός πυρετός & σύνδρομο καταπληξίας	Τροπικές και υποτροπικές περιοχές παγκοσμίως	Άνθρωποι/ κουνούπια (<i>Aedes aegypti</i>)	Όχι
Kyasanur Forest disease	Kyasanur Forest disease	Επαρχία Kyasanur, Ινδία	Σπονδυλωτά (τρωκτικά νυχτερίδες πιθηκοειδή)/ κρότωναes	Δεν έχει αναφερθεί
Omsk hemorrhagic fever	Omsk hemorrhagic fever	Δυτική Σιβηρία	Τρωκτικά / κρότωναes	Δεν έχει αναφερθεί
Arenaviridae				
Junin	Argentine hemorrhagic fever	Αργεντινή (πεδινές περιοχές)	Τρωκτικά	Χαμηλή
Machupo	Bolivian hemorrhagic fever	Βολιβία	Τρωκτικά	Χαμηλή
Guanarito	Venezuelan hemorrhagic fever	Επαρχία Portuguesa, Βενεζουέλα	Τρωκτικά	Χαμηλή
Sabia	Brazilian hemorrhagic fever	Αγροτικές περιοχές κοντά στο Sao Paulo, Βραζιλία	Άγνωστο (τρωκτικά ?)	Χαμηλή
Lassa	Lassa fever	Δυτική Αφρική	Τρωκτικά	Μέτρια
Bunyaviridae				
Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava, & άλλοι	Αιμορραγικοί πυρετοί με νεφρικό σύνδρομο	Hantaan: Νοτιανατολική Ασία Seoul: αστικές περιοχές παγκοσμίως Puumala & Dobrava: Ευρώπη	Τρωκτικά	Όχι
Sin Nombre, Andes, Laguna Negra, & άλλοι	Hantavirus Πνευμονικό σύνδρομο	Sin Nombre: Βόρεια Αμερική και Andes & Laguna Negra: Νότια Αμερική	Τρωκτικά	Όχι
Rift Valley fever	Rift Valley fever	Υποσαχάρια Αφρική	Οικόσιτα ζώα/ κουνούπια	Όχι
Crimean-Congo hemorrhagic fever	Crimean-Congo αιμορραγικός πυρετός	Αφρική, Μέση ανατολή, Βαλκάνια, Νότια Ρωσία, Δυτική Κίνα	Άγρια και οικόσιτα θηλαστικά/ κρότωναes	Υψηλή

Filoviridae				
Ebola	Ebola αιμορραγικός πυρετός	Υποσαχάρια Αφρική Φιλιππίνες	Άγνωστο	Υψηλή
Marburg	Marburg αιμορραγικός πυρετός	Υποσαχάρια Αφρική	Άγνωστο	Υψηλή

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1995;1:7-15.
2. Barnett ED, Walker PF. Role of immigrants and migrants in emerging infectious diseases. *Med Clin North Am* 2008;92:1447-58, xi-xii.
3. Tatem AJ, Rogers DJ, Hay SI. Global transport networks and infectious disease spread. *Adv Parasitol* 2006;62:293-343.
4. Cleri DJ, Ricketti AJ, Vernaleo JR. Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Infect Dis Clin North Am*;24:175-202.
5. Gubler DJ. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Arch Med Res* 2002;33:330-42.
6. Jelinek T. Dengue fever in international travelers. *Clin Infect Dis* 2000;31:144-7.
7. Chen LH, Wilson ME. Dengue and chikungunya infections in travelers. *Curr Opin Infect Dis*;23:438-44.
8. Chastel C. Lessons from the Greek dengue epidemic of 1927-1928. *Bull Acad Natl Med* 2009;193:485-93.
9. Rosen L. Dengue in Greece in 1927 and 1928 and the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever: new data and a different conclusion. *Am J Trop Med Hyg* 1986;35:642-53.
10. Chikungunya fever diagnosed among international travelers--United States, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:1040-2.
11. Hochedez P, Jaureguierry S, Debruyne M, Bossi P, Hausfater P, Brucker G, Bricaire F, Caumes E. Chikungunya infection in travelers. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1565-7.
12. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A et al. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis* 2007;45:e1-4.
13. Simon F, Savini H, Parola P. Chikungunya: a paradigm of emergence and globalization of vector-borne diseases. *Med Clin North Am* 2008;92:1323-43, ix.
14. Rezza G. Chikungunya and West Nile virus outbreaks: what is happening in north-eastern Italy? *Eur J Public Health* 2009;19:236-7.
15. Bausch DG, Ksiazek TG. Viral hemorrhagic fevers including hantavirus pulmonary syndrome in the Americas. *Clin Lab Med* 2002;22:981-1020, viii.
16. Papa A, Maltezou HC, Tsiodras S et al. A case of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece, June 2008. *Euro Surveill* 2008;13.
17. Papa A, Tzala E, Maltezou HC. Crimean-congo hemorrhagic Fever virus, northeastern Greece. *Emerg Infect Dis*;17:141-3.
18. Akritidis N, Boboyianni C, Pappas G. Reappearance of viral hemorrhagic fever with renal syndrome in northwestern Greece. *Int J Infect Dis*;14:e13-5.
19. Papa A, Antoniadis A. Hantavirus infections in Greece--an update. *Eur J Epidemiol* 2001;17:189-94.
20. Sampathkumar P. West Nile virus: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and prevention. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1137-43; quiz 44.
21. Chowders MY, Lang R, Nassar F et al. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;7:675-8.
22. Asnis DS, Conetta R, Teixeira AA et al. The West Nile Virus outbreak of 1999 in New York: the Flushing Hospital experience. *Clin Infect Dis* 2000;30:413-8.
23. Glass WG, McDermott DH, Lim JK et al. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. *J Exp Med* 2006;203:35-40.

Λοιμώδη νοσήματα και ακραία αθλήματα

Μιχάλης Σαμάρκος

Επιμελητής Α' Παθολογίας Ε' Παθολογικό Τμήμα, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός»

ISUMMARY

SAMARAKOS M. Infectious diseases and extreme sports. Extreme sports are becoming more and more popular. Because these activities take place on regions with special climate conditions, people doing extreme sports might be exposed to pathogens which are usually non endemic in our country. Consequently, when an extreme sport athlete presents with health problems, the doctor should take a thorough travel and exposure history and consult a specialist in travel medicine. The present review focuses on the most important infectious diseases affecting extreme sports athletes. Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 344-351, 2011

Key words: Travel medicine, parasites, zoonotic infections, tick borne diseases, non-tuberculous mycobacteria.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Όλο και μεγαλύτερος αριθμός ατόμων λαμβάνει μέρος σε δραστηριότητες οι οποίες χαρακτηρίζονται ως «ακραία σπορ» (extreme sports). Λόγω του ότι πολλές από αυτές τις δραστηριότητες λαμβάνουν χώρα σε τοποθεσίες με ιδιαίτερες κλιματικές συνθήκες, τα άτομα αυτά μπορεί να εκτεθούν σε παθογόνους μικροοργανισμούς οι οποίοι δεν είναι συνηθισμένοι στη χώρα μας. Επομένως όταν ένα άτομο που επιδιώκει σε κάποιο ακραίο άθλημα παρουσιάζει πρόβλημα υγείας θα πρέπει ο θεράπων ιατρός να λαμβάνει λεπτομερές ιστορικό σχετικά με τις πιθανές εκθέσεις σε παθογόνα και επιπλέον να συμβουλευτεί ειδικούς στην ταξιδιωτική ιατρική. Η τρέχουσα ανασκόπηση παρουσιάζει τις κυριότερες λοιμώξεις που απαντώνται στους αθλητές ακραίων αθλημάτων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 344-351, 2011.**

Λέξεις κλειδιά Ταξιδιωτική ιατρική, παράσιτα, ζωνοόσοι, νοσήματα από κρότωνα, άτυπα μυκοβακτηρίδια.

Τα τελευταία χρόνια όλο και μεγαλύτερος αριθμός ατόμων ασχολείται με τα λεγόμενα «ακραία αθλήματα» (extreme sports). Ο όρος «ακραία αθλήματα» περιλαμβάνει αφενός συνηθισμένες αθλητικές δραστηριότητες (πχ δρόμοι αντοχής, ποδηλασία) οι οποίες όμως γίνονται υπό περισσότερο δύσκολες ή ακραίες συνθήκες ή διαρκούν περισσότερο και αφετέρου ειδικού τύπου δραστηριότητες, πχ αιωροπτήρηση, αναρρίχηση, rafting κλπ¹. Ένας καλός οδηγός σχετικά με το τι θεωρείται ακραίο άθλημα είναι οι δραστηριότητες οι οποίες εξαιρούνται από τις συνηθισμένες ταξιδιωτικές ασφάλειες. Εκεί μπορεί να βρει κανείς δραστηριότητες όπως ορεινή ποδηλασία, ορειβασία, αναρρίχηση, καταδύσεις, κανό/καγιάκ, rafting, εξερεύνηση σπηλαίων κ.α.²

Η διαφορά των ακραίων από τα παραδοσιακά αθλήματα βρίσκεται, μεταξύ άλλων, στο ότι ενέχουν μεγαλύτερο βαθμό κινδύνου. Επιπλέον στα ακραία

αθλήματα, τις περισσότερες φορές, ο αθλητής δεν ανταγωνίζεται τόσο άλλους αθλητές, όσο τα φυσικά εμπόδια και τις συνθήκες του περιβάλλοντος. Έτσι τα ακραία αθλήματα πολλές φορές γίνονται σε «εξωτικές» τοποθεσίες με ιδιόμορφες κλιματικές συνθήκες.

Τα ακραία αθλήματα ταξινομούνται σε αυτά που γίνονται στην ξηρά, τον αέρα και τη θάλασσα¹. Οι αθλητές που ασχολούνται με τα αθλήματα που γίνονται στον αέρα συνήθως χρειάζονται ορθοπεδικό ή νευροχειρουργό και όχι λοιμωξιολόγο. Ωστόσο στην ξηρά και στη θάλασσα οι αθλητές αυτοί, εκτός των άλλων, κινδυνεύουν από παρασιτικές λοιμώξεις, ζωνοόσους, λοιμώξεις μεταδιδόμενες με κρότωνα και λοιμώξεις που σχετίζονται με την έκθεση σε θαλασσινό ή γλυκό νερό. Το είδος των παραπάνω παθογόνων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την τοποθεσία όπου γίνεται το άθλημα. Η ιατρική περίθαλψη επομένως

αθλητών των ακραίων αθλημάτων έχει πολλά στοιχεία ταξιδιωτικής ιατρικής και από πλευράς λοιμώξεων, ο αθλητής των ακραίων αθλημάτων θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σαν «ταξιδιώτης» που επιστρέφει³.

Περίπου το 8% των ταξιδιωτών σε χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου χρειάζονται ιατρική βοήθεια κατά τη διάρκεια του ταξιδιού ή όταν επιστρέφουν. Τα συνηθέστερα λοιμώδη νοσήματα μετά την επιστροφή από αναπτυσσόμενες χώρες είναι τα παρασιτικά νοσήματα με την εξαίρεση των χωρών της νοτιοανατολικής Ασίας, όπου είναι πιθανότερο να οφείλονται σε βακτήρια (διάρροια των ταξιδιωτών).

Οι χρόνοι επώασης των διαφόρων λοιμώξεων ποικίλλουν, επομένως οι ερωτήσεις σχετικά με το ταξιδιωτικό ιστορικό πρέπει να είναι λεπτομερείς και να καλύπτουν ικανή χρονική περίοδο. Απαραίτητη ωστόσο για την διάγνωση είναι η γνώση της επιδημιολογίας των παραπάνω λοιμώξεων. Είναι σημαντικό ο γιατρός να έχει μια αδρή γνώση σχετικά με τις περιοχές όπου κάθε λοιμώδης νόσημα ενδημεί, ή να συμβουλευτεί τις κατάλληλες πηγές.^{4,5}

Οι συνηθέστερες εκδηλώσεις των λοιμωδών νοσημάτων είναι ο πυρετός, οι δερματικές βλάβες, η διάρροια, η καταβολή, ενώ συχνά εργαστηριακά ευρήματα αποτελούν η ηωσινοφιλία και η αναιμία.

Ο στόχος της παρούσας ανασκόπηση δεν είναι να καλύψει πλήρως όλες τις λοιμώξεις στις οποίες μπορεί να εκτεθεί ο αθλητής στα διάφορα σημεία του πλανήτη, αφού αυτό θα απαιτούσε τον όγκο της δουλειάς ενός συγγράμματος ταξιδιωτικής ιατρικής. Αντίθετα, ο στόχος είναι να γίνει μια σύνοψη των συνηθέστερων από αυτά.

ΠΑΡΑΣΙΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Όπως αναφέρθηκε, αν εξαιρέσει κανείς τη διάρροια των ταξιδιωτών, η οποία μπορεί να προσβάλλει ακόμα και >50% των ατόμων που ταξιδεύουν σε χώρες εκτός Ευρώπης και Βόρειας Αμερικής, τα παρασιτικά νοσήματα είναι μάλλον τα συχνότερα λοιμώδη νοσήματα στους αθλητές των ακραίων αθλημάτων. Η έκθεση στα παράσιτα μπορεί να γίνει με πολλούς τρόπους που μπορεί να σχετίζονται με την ίδια την αθλητική δραστηριότητα, ή απλά με τη διαμονή του αθλητή σε μια συγκεκριμένη, τροπική ή υποτροπική περιοχή. Το είδος του παρασίτου καθορίζεται από τον τόπο και τον τρόπο έκθεσης (κατανάλωση μολυσμένης τροφής ή νερού, έκθεση σε ξενιστές παρασιτικών νοσημάτων). Τα συνηθέστερα παρασιτικά νοσήματα είναι η αμοιβάδωση, η ελονοσία, οι εντερικές και εξωεντερι-

κές παρασιτώσεις, και η λείσμανίαση. Η ελονοσία και η λείσμανίαση δεν θα αναφερθούν: για την ελονοσία υπάρχει ξεχωριστό κείμενο στο τρέχον συμπόσιο, ενώ η σπλαγχνική λείσμανίαση ενδημεί στη χώρα μας.

Αμοιβάδωση

Το υπεύθυνο παθογόνο είναι το πρωτόζωο *Entamoeba histolytica* το οποίο υπάρχει σε δύο μορφές: την κυστική, η οποία είναι η μεταδοτική, και τον τροφοζώϊτη ο οποίος προκαλεί διεισδυτική νόσο. Η αμοιβάδωση απαντάται παγκόσμια, αλλά η επίπτωσή της είναι μεγαλύτερη στην Κεντρική και τη Νότια Αμερική, τη Νότια και Δυτική Αφρική, την Ινδία και τη Μέση Ανατολή. Υπολογίζεται ότι μέχρι και το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού είναι μολυσμένο από *E. histolytica*, ωστόσο στη συντριπτική τους πλειοψηφία (>90%) τα άτομα αυτά παραμένουν ασυμπτωματικά⁶.

Η νόσος μεταδίδεται με την κατάποση κύστεων οι οποίες στο λεπτό έντερο πολλαπλασιάζονται και εξελίσσονται σε τροφοζώϊτες οι οποίοι αποικίζουν στη συνέχεια το παχύ έντερο. Οι τροφοζώϊτες διεισδύουν στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου και προκαλούν ιστική βλάβη. Οι τροφοζώϊτες μπορούν να περάσουν και στην πυλαία κυκλοφορία με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό ηπατικών αποστημάτων. Ορισμένοι τροφοζώϊτες στον αυλό του εντέρου μετατρέπονται και πάλι σε κύστες οι οποίες αποβάλλονται με τα κόπρανα. Οι κύστες αυτές μπορούν να επιβιώσουν στο περιβάλλον για εβδομάδες ή και μήνες και με τη σειρά τους να μολύνουν άλλα άτομα. Ο χρόνος επώασης κυμαίνεται από 1 – 6 εβδομάδες⁷.

Η κλινική εικόνα της εντερικής αμοιβάδωσης περιλαμβάνει διάρροια με πρόσμιξη αίματος και βλέννας (κολίτιδα) και κοιλιακό άλγος, ενώ σπανιότερα μπορεί να υπάρχει πυρετός, μεγάλος ή και διάτρηση του παχέος εντέρου. Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις οφείλονται στο σχηματισμό αποστημάτων σε διάφορα όργανα όπως ήπαρ, πνεύμονες και εγκέφαλος.

Η διάγνωση τίθεται με την ανεύρεση κύστεων ή και τροφοζώϊτων στα κόπρανα. Επειδή η αποβολή στα κόπρανα μπορεί να είναι διαλείπουσα συνιστάται η εξέταση τριών δειγμάτων από διαφορετικές ημέρες. Η ευαισθησία της άμεσης μικροσκοπικής είναι σχετικά χαμηλή και επιπλέον δεν είναι δυνατή η διάκριση της *E. histolytica* από μη παθογόνα είδη. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται πλέον ανοσολογικές δοκιμασίες ανίχνευσης αντιγόνου *E. histolytica* στα κόπρανα, οι οποίες εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από την μικροσκοπική εξέταση των κοπράνων⁸.

Οι ορολογικές δοκιμασίες (έμμεση αιμοσυγκόλληση) επίσης είναι χρήσιμες, ιδιαίτερα στις εξωεντερικές μορφές της νόσου. Μπορεί να παραμείνουν θετικές ακόμα και για χρόνια μετά την οξεία λοίμωξη, αλλά αυτό αποτελεί πρόβλημα για τη διάγνωση στους κατοίκους των ενδημικών περιοχών και όχι στους ταξιδιώτες.

Οι στόχοι της θεραπείας είναι η εξάλειψη των τροφοζωϊτών (διεισδυτική νόσος) και η εκκρίζωση της εντερικής φορέας (ενδοαυλική νόσος). Η διεισδυτική εντερική ή εξωεντερική νόσος πρέπει να αντιμετωπίζεται αρχικά με μετρονιδαζόλη ή τινιδαζόλη. Αν και με αυτή τη θεραπεία φονεύεται το μεγαλύτερο ποσοστό των ενδοαυλικών παρασίτων συνιστάται να γίνεται και θεραπεία εκκρίζωσης της ενδοαυλικής νόσου με παρομομυκίνη, ιωδοκινόλη ή διλοξανίδη.

Γιαρδίαση

Οφείλεται στο μαστιγοφόρο πρωτόζωο *Giardia lamblia* και είναι από τα συχνότερα παρασιτικά νοσήματα παγκοσμίως. Όπως και η *Entamoeba*, υπάρχει σε κυστική μορφή και σε τροφοζώϊτες, αλλά προσβάλλει κυρίως το λεπτό έντερο και δεν διασπείρεται αιματογενώς. Μεταδίδεται με την κοπρανο-στοματική οδό αλλά και υδατογενώς μια και είναι ανθεκτική στα επίπεδα χλωρίου του νερού του δικτύου. Η περίοδος επώασης είναι 1-2 εβδομάδες⁹. Η *G. lamblia* αποτελεί το συχνότερο αίτιο της διάρροιας των ταξιδιωτών, όταν αυτή διαρκεί πάνω από δύο εβδομάδες. Αναφέρεται ότι προσβάλλει συχνά άτομα που κατασκηνώνουν στο ύπαιθρο (backpacker's diarrhea)¹⁰. Η διάρροια συνήθως διαρκεί πάνω από μία εβδομάδα και δεν είναι αιματηρή. Χαρακτηριστικά υπάρχουν σημαντικά συμπτώματα από το εγγύς λεπτό έντερο (ναυτία, έμετος, ερυγές, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος). Μπορεί επίσης να υπάρχει κακουχία, ανορεξία, πυρετική κίνηση καθώς και σημαντική απώλεια βάρους (μέχρι και 10% του σωματικού βάρους, κατά μέσο όρο 4-5 Kg στους ενήλικες) η οποία σε ένα βαθμό οφείλεται σε δυσαπορρόφηση¹¹.

Η διάγνωση τίθεται με την άμεση μικροσκόπηση των κοπράνων για ωά και παράσιτα. Ωστόσο επειδή η ευαισθησία της εξέτασης ενός δείγματος είναι χαμηλή (50-70%), πρέπει να εξετάζονται τρία δείγματα (ευαισθησία ~90%)¹¹. Σε ορισμένες περιπτώσεις η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολο να τεθεί οπότε πρέπει να εξεταστεί υγρό από το δωδεκαδάκτυλο ή να γίνει βιοψία δωδεκαδακτύλου. Σημαντική βοήθεια προσφέρουν και εδώ οι ανοσολογικές δοκιμασίες ανίχνευσης αντιγόνου του παρασίτου στα κόπρανα. Ωστόσο η

εξέταση των κοπράνων για ωά και παράσιτα δεν πρέπει να παραλείπεται γιατί μπορεί να ανιχνεύσει περισσότερα του ενός παθογόνα.

Όλοι οι ασθενείς με συμπτωματική λοίμωξη από *G. lamblia* θα πρέπει να λαμβάνουν ειδική θεραπεία με μετρονιδαζόλη, τινιδαζόλη ή νιταζοξανίδη, η οποία πιθανώς είναι περισσότερο αποτελεσματική από τη μετρονιδαζόλη. Στις περιπτώσεις όπου το παράσιτο ανιχνεύεται σε ασυμπτωματικά άτομα η απόφαση για θεραπεία εξαρτάται από τον κίνδυνο μεταδόσεως της νόσου από τα άτομα αυτά. Για την πρόληψη της νόσου είναι απαραίτητη η σχολαστική ατομική υγιεινή και το βράσιμο ή ο καθαρισμός του νερού με δισκία χλωρίου.

Έλμινθες

Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει τις έλμινθες *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenal*, *Necator americanus* και *Strongyloides stercoralis* οι οποίες προσβάλλουν το έντερο. Οι τρεις τελευταίες λέγονται και γαιοέλμινθες επειδή πολλαπλασιάζονται εντός του εδάφους και μεταδίδονται μετά από επαφή με έδαφος που περιέχει τα ωά ή τις προνύμφες του παρασίτου¹². Οι γαιοέλμινθες δεν πολλαπλασιάζονται εντός του ανθρώπου. Το *S. stercoralis* διαφέρει γιατί μεταδίδεται, εκτός από το έδαφος, και με μολυσμένες τροφές ή νερό και επιπλέον μπορεί να πολλαπλασιαστεί και να προκαλέσει γενικευμένη λοίμωξη¹³.

Η επίπτωση των λοιμώξεων από τις παραπάνω έλμινθες εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις συνθήκες υγιεινής. Οι λοιμώξεις αυτές ενδημούν σε περιοχές με θερμό και υγρό κλίμα, όπου η επίπτωσή τους κυμαίνεται από 70% ως και 100% του πληθυσμού¹⁴. Υπολογίζεται ότι συνολικά άνω του ενός δισεκατομμυρίου ατόμων παγκόσμια είναι μολυσμένοι με τα παράσιτα αυτά¹².

Το μεγαλύτερο ποσοστό των μολυσμένων ατόμων παραμένουν ασυμπτωματικά, ωστόσο οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλουν ανάλογα με τη θέση της λοίμωξης. Η εντερική λοίμωξη μπορεί να εμφανίζει τυπικά συμπτώματα (διάρροια, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος, αιματηρά κόπρανα, εντερική απόφραξη) αλλά σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να εκδηλώνεται με εικόνα δυσαπορρόφησης (στεατόρροια, απώλεια βάρους, αναιμία). Στις περιπτώσεις αυτές ο εργαστηριακός έλεγχος αναδεικνύει σιδηροπενική αναιμία και υπολευκωματιναιμία. Η εκτός του εντέρου συμπτωματολογία περιλαμβάνει το σύνδρομο Löffler από το αναπνευστικό στην ασκαριδίαση και τη λοίμωξη από *Ancylostoma*

(συριγμός, δύσπνοια, βήχας και πνευμονικά διηθήματα με ηωσινοφιλία), συμπτώματα από τα χοληφόρα στην ασκαριδίαση (κοιλιακό άλγος, χολαγγειίτιδα, αποφρακτικός ίκτερος, παγκρεατίτιδα) και δερματικές εκδηλώσεις στις λοιμώξεις από *Ancylostoma* (κνησμός, ερύθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, δερματική larva migrans)¹⁵.

Για τη διάγνωση των ελμινθικών λοιμώξεων είναι σημαντικός ο υψηλός βαθμός υποψίας σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία, ηωσινοφιλία ή δυσασπορρόφηση. Η διάγνωση τίθεται με τη ανεύρεση των ωών ή των παρασίτων σε βιολογικά δείγματα (κόπρανα, πτύελα, δέρμα ή άλλο προσβεβλημένο ιστό). Για τη στρογγυλοειδίαση υπάρχουν και ορολογικές δοκιμασίες οι οποίες όμως έχουν σχετικά χαμηλή ευαισθησία (~ 70%) στους ταξιδιώτες¹⁶.

Για τις λοιμώξεις από *Ascaris*, *Trichuris* *Ancylostoma* και *Necator* χορηγείται μεβενδαζόλη ή αλβενδαζόλη, ενώ για τη λοίμωξη από *Strongyloides* η θεραπεία εκλογής είναι η ιβερμεκτίνη με εναλλακτική θεραπεία την αλβενδαζόλη. Τα μέτρα προφύλαξης περιλαμβάνουν την αποφυγή κατανάλωσης νωπών τροφίμων και μη επεξεργασμένου νερού καθώς και την αποφυγή επαφής με το έδαφος (πχ βάδισμα με γυμνά πόδια).

ΖΩΟΝΟΣΟΙ

Ζωονόσοι είναι τα νοσήματα των ζώων τα οποία μπορούν να προσβάλλουν και τον άνθρωπο. Η μετάδοση γίνεται με διάφορους τρόπους όπως εκδορές, δήγματα, μετάδοση με την οδό χειρός-στόματος μετά από επαφή με μολυσμένα βιολογικά υγρά ή εκκρίματα του ζώου (πχ σάλιο, κόπρανα) ή και αερογενώς. Σε ορισμένες περιπτώσεις μεταδίδονται μέσω ενδιάμεσου ξενιστή πχ εντόμων.

Μία ζωνοσός που μπορεί να προσβάλλει αθλητές ακραίων αθλημάτων είναι η λεπτοσπειρίωση. Η λεπτοσπειρίωση ενδημεί και στη χώρα μας και δε θα αναφέρουμε άλλα στοιχεία εκτός των επιδημιολογικών. Ο κύριος ξενιστής είναι άγρια θηλαστικά τα οποία μπορούν να μολύνουν και κατοικίδια. Συχνότερος ξενιστής στη χώρα μας είναι ο αρουραίος. Η μετάδοση γίνεται με επαφή με ούρα μολυσμένων ζώων και μπορεί να συμβεί σε δραστηριότητες όπως κολύμβηση σε λίμνες και ποτάμια, πεζοπορία κλπ¹⁷. Σημειώνεται ότι έχουν αναφερθεί τουλάχιστον δύο σημαντικές επιδημίες λεπτοσπειρώσεως κοινής πηγής σε αθλητές. Η πρώτη αφορούσε ένα αγώνα τριάθλου στο Illinois των ΗΠΑ (δρόμος αντοχής, κολύμβηση και ποδηλασία) στον οποίο μολύνθηκε από λεπτοσπειρίωση το 12% των αθλητών¹⁸. Η δεύτερη αφορούσε τον αγώνα

Eco-Challenge στη νήσο Βόρνεο, ο οποίος περιελάμβανε δραστηριότητες όπως δρόμος, ποδηλασία, κανό, ορειβάσια, κατάδυση και άλλες. Στον αγώνα αυτό το 44% των αθλητών εμφάνισε συμπτωματολογία λεπτοσπειρώσεως¹⁹.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΚΡΟΤΩΝΕΣ

Οι λοιμώξεις αυτές προσβάλλουν άτομα τα οποία συμμετέχουν σε δραστηριότητες στην ύπαιθρο. Οι κρότωνα αποτελούν τους κύριους ξενιστές των νοσημάτων αυτών. Το χαρακτηριστικό των κροτώνων είναι το ότι τρέφονται με το αίμα του ξενιστή τους και με τον τρόπο αυτό μπορούν να μεταδώσουν διάφορες λοιμώξεις, βακτηριακές, ιογενείς και παρασιτικές. Ο κρότωνα πρέπει να παραμείνει προσκολλημένος για 24 με 48 ώρες ώστε να μεταδώσει τη λοίμωξη αλλά ένας κρότωνα μπορεί να μεταδώσει ταυτόχρονα πολλά παθογόνα. Η μετάδοση των παθογόνων υποβοηθείται από διάφορες ουσίες που παράγει ο κρότωνα ώστε να διευκολύνει την απομύζηση αίματος από τον ξενιστή του (αντιπηκτικά, αντιφλεγμονώδη, ανοσοκατασταλτικά)²⁰. Το κάθε παθογόνο μεταδίδεται από ορισμένους κρότωνα, οι οποίοι με τη σειρά τους απαντώνται σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές. Έτσι η κάθε μία από τις λοιμώξεις που μεταδίδονται με κρότωνα έχει ορισμένη γεωγραφική κατανομή.

Οι βακτηριακές λοιμώξεις που μεταδίδονται με κρότωνα περιλαμβάνουν τη νόσο του Lyme, την ερlichίωση, την αναπλάσωση, τον υπόστροφο πυρετό, τις ρικετσιώσεις, και την τουλαραιμία. Οι κρότωνα μεταδίδουν επίσης διάφορες ιογενείς λοιμώξεις όπως την εγκεφαλίτιδα από κρότωνα (tick-borne encephalitis) και τον αιμορραγικό πυρετό Κριμαίας-Κογκό. Τέλος η μπαμπεσίωση, μια παρασιτική λοίμωξη μεταδίδεται με κρότωνα^{21, 22}.

Οι σημαντικότερες μεταδιδόμενες με κρότωνα λοιμώξεις είναι η νόσος του Lyme, οι ρικετσιώσεις, η ερlichίωση και η αναπλάσωση.

Νόσος Lyme

Η νόσος Lyme οφείλεται στη σπειροχαίτη *Borrelia burgdorferi* και μεταδίδεται στον άνθρωπο από ακάρεα του γένους *Ixodes*. Η νόσος περιγράφεται κυρίως στη Βόρειο Αμερική αλλά και στην Ευρώπη²³ και στην Ασία ενώ στην Ελλάδα η νόσος είναι σπάνια και οι περιπτώσεις που περιγράφονται αφορούν άτομα τα οποία μολύθηκαν σε άλλες χώρες²⁴. Η νόσος κλινικά εξελίσσεται σε τρία στάδια: το πρώιμο εντοπισμένο

στάδιο, αρχίζει περίπου μία εβδομάδα μετά το δήγμα και χαρακτηρίζεται από το χρόνιο μεταναστευτικό ερύθημα (*erythema chronicum migrans*), το πρώιμο γενικευμένο στάδιο εμφανίζεται μετά από εβδομάδες με μήνες και παρουσιάζει γενική συμπτωματολογία, λεμφαδενοπάθεια, ηπατίτιδα, αρθρίτιδα, νευρολογικές και καρδιακές εκδηλώσεις, ενώ στο όψιμο στάδιο εμφανίζονται εκδηλώσεις κυρίως από το νευρικό σύστημα και αρθρίτιδα²⁵.

Η υποψία της νόσου Lyme τίθεται με βάση τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (παραμονή σε χώρα όπου η νόσος ενδημεί) και την αλληλουχία των κλινικών εκδηλώσεων. Για την εργαστηριακή τεκμηρίωση της νόσου χρησιμοποιούνται ορολογικές δοκιμασίες οι οποίες όμως μπορεί να είναι αρνητικές στο πρώιμο στάδιο της νόσου. Ο αρχικός έλεγχος (screening) γίνεται με ELISA. Τα δείγματα με αρνητική ELISA θεωρούνται οριστικά αρνητικά, ενώ για τα θετικά ή αμφίβολα αποτελέσματα ακολουθεί επιβεβαίωση με Western blot²⁶.

Η θεραπεία της νόσου εξαρτάται από το στάδιο και τις κλινικές εκδηλώσεις και περιλαμβάνει τη χορήγηση αμοξικιλίνης ή δοξυκυκλίνης από του στόματος ή κεφτριαξόνης ενδοφλεβίως. Για την πρόληψη της νόσου, εκτός από τα γενικά μέτρα κατά των νοσημάτων που μεταδίδονται από κρότωνα (χρήση εντομοαπωθητικού, κατάλληλος ρουχισμός, επισκόπηση του σώματος για κρότωνα μετά από δραστηριότητες στην ύπαιθρο, αφαίρεση του κρότωνα χωρίς να συνθλιβεί) ορισμένοι συνιστούν την προφυλακτική εφάπαξ χορήγηση δοξυκυκλίνης.

Ρικετσιώσεις – Ερλιχίωση – Αναπλάσμωση

Οι ρικετσιώσεις είναι ζωνοόσοι των οποίων ο κύκλος ζωής περιλαμβάνει ένα θηλαστικό κύριο ξενιστή και ένα αρθρόποδο σαν ένα ενδιάμεσο ξενιστή. Οι ρικέτσιες δεν επιβιώνουν παρά ελάχιστα στο περιβάλλον. Επιδημιολογικά οι ρικετσιώσεις απαντώνται σε όλες τις ηπείρους, ωστόσο το κάθε είδος έχει συγκεκριμένη γεωγραφική κατανομή, η οποία είναι συνάρτηση του ενδιάμεσου ξενιστή. Πχ η *Rickettsia rickettsii* η οποία προκαλεί τον κηλιδώδη πυρετό των βραχωδών ορέων απαντάται στο Δυτικό ημισφαίριο, ενώ η *R. Conorii* απαντάται επιπλέον στην Αφρική και στην Ινδία. Η ταξινόμηση των ρικετσιώσεων είναι προβληματική, ιδιαίτερα πρόσφατα με την ανάδυση νέων ειδών²⁷. Σε κλινικό επίπεδο υπάρχουν δύο ομάδες ρικετσιώσεων, η ομάδα των κηλιδωδών πυρετών και η ομάδα

του τύφου με διαφορετική γεωγραφική κατανομή και κλινική εικόνα²⁸.

Οι ρικετσιώσεις προκαλούν νεκρωτική αγγειίτιδα με αποτέλεσμα ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Ωστόσο τα κλινικά χαρακτηριστικά τα οποία οδηγούν στη διάγνωση είναι ο συνδυασμός πυρετού, κεφαλαλγίας και εξάνθηματος. Το εξάνθημα είναι αγγειιτιδικού τύπου και μπορεί να προσβάλλει παλάμες και πέλματα, ενώ στη θέση του δήγματος μπορεί να εμφανιστεί μια νεκρωτική βλάβη με εσχάρα (*tache noir*). Η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων εξαρτάται από το είδος της ρικέτσιας και κυμαίνεται από σχετικά ήπια εμπύρετα νοσήματα μέχρι σοβαρή πολυσυστηματική νόσο η οποία αν δε θεραπευθεί μπορεί να καταλήξει στο θάνατο. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με ανοσολογικές δοκιμασίες ανίχνευσης ειδικών αντισωμάτων και είναι απαραίτητος ή ένας υψηλός αρχικός τίτλος ή σημαντική αύξηση του τίτλου σε διαδοχικά δείγματα. Θεραπεία εκλογής αποτελεί η τετρακυκλίνη και η δοξυκυκλίνη, ενώ σε εγκύους ενδείκνυται η χλωραμφαινικόλη. Με δεδομένη τη δυνητικά θανατηφόρα πορεία ορισμένων από τις ρικετσιώσεις, επιβάλλεται η πρώιμη έναρξη της θεραπείας με βάση την κλινική υποψία²⁹.

Η ερλιχίωση (ανθρώπινη μονοκυτταροτροπική ερλιχίωση – HME) προκαλείται από την *Ehrlichia chaffeensis* ενώ η αναπλάσμωση (ανθρώπινη κοκκιοκυτταροτροπική αναπλάσμωση – HGA) από το *Anaplasma phagocytophilum*. Πρόκειται για υποχρεωτικά ενδοκυττάρους μικροοργανισμούς με κύρια δεξαμενή σπονδυλωτά ζώα (πχ είδη ελαφιών, σκύλοι). Οι κρότωνα διατηρούν τη δεξαμενή με οριζόντια μετάδοση της λοίμωξης προς και από τα σπονδυλωτά ζώα, ενώ ο άνθρωπος προσβάλλεται μόνο παρεπιπτόντως³⁰. Η ερλιχίωση ενδημεί στην Αμερική (ΗΠΑ, Μεξικό, Βενεζουέλα, Χιλή) ενώ η αναπλάσμωση έχει περιγραφεί και στην Ευρώπη³¹.

Η περίοδος επώασης και για τις δύο λοιμώξεις είναι 4-8 ημέρες. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι μη ειδικές με πυρετό, μυαλγίες, κεφαλαλγία και κακουχία. Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να υπάρχει βήχας, διάρροια, έμετος, εξάνθημα και σύγχυση. Εργαστηριακά διαπιστώνεται θρομβοπενία και αύξηση τρανσαμινασών. Και οι δύο λοιμώξεις, αλλά συχνότερα η HME, μπορούν να λάβουν σοβαρή μορφή με σηπτικό shock, ARDS, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (στην HME) και καρδιακή ανεπάρκεια. Η διάγνωση βασίζεται στην ανίχνευση του μικροοργανισμού στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος εντός των μονοκυττάρων ή των κοκκιοκυττάρων.

ρων. Ωστόσο η μέθοδος αυτή έχει χαμηλή ευαισθησία, ειδικά για την ΗΜΕ, με αποτέλεσμα να είναι αναγκαία η χρήση PCR ή μεθόδων ανίχνευσης αντισωμάτων για την τεκμηρίωση της διάγνωσης^{32, 33}.

Η θεραπεία εκλογής είναι η δοξυκυκλίνη. Με βάση τη δυνητικά βαριά κλινική εικόνα συνιστάται η εμπειρική έναρξη της θεραπείας. Για την πρόληψη πρέπει να εφαρμόζονται τα γενικά μέτρα πρόληψης νοσημάτων από κρότνες.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΝΕΡΟ

Οι λοιμώξεις που σχετίζονται με έκθεση σε νερό είναι είτε λοιμώξεις μαλακών μορίων ή λοιμώξεις του πεπτικού σωλήνα. Το είδος του παθογόνου εξαρτάται από το αν η έκθεση αφορά σε θαλασσινό, υφάλμυρο ή γλυκό νερό λιμνών ή ποταμών, σε νερό πισίνας και από την περιοχή της έκθεσης.

Το θαλασσινό νερό περιέχει πολλά παθογόνα όπως *Escherichia coli*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*, *Clostridium spp*, και *Vibrio spp*^{3, 34}. Ωστόσο τα συχνότερα παθογόνα στις λοιμώξεις των μαλακών μορίων μετά από έκθεση σε νερό είναι τα *Aeromonas species*, *Edwardsiella tarda*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Vibrio vulnificus*, και *Mycobacterium marinum* για τα οποία χρησιμοποιείται και το ακρωνύμιο ΑΕΕΜ^{35, 36}. Ο μηχανισμός έκθεσης είναι συνήθως μέσω εκδορών και θλαστικών τραυμάτων τα οποία συνέβησαν εντός του νερού, μετά από τσιμπήματα από άκανθες ψαριών ή μετά από δαγκώματα από ψάρια ή άλλα ζώα πχ χελώνες. Τα παραπάνω μπορεί να συμβούν σε άτομα που κάνουν καταδύσεις, κολύμβηση, κωπηλασία, rafting, surf και άλλα ακραία αθλήματα στο νερό. Στις περιπτώσεις που υπάρχει τσίμπημα, εκτός του παθογόνου, μπορεί να εισάγονται στο τραύμα νευροτοξίνες αλλά και ιστοί του θαλάσσιου οργανισμού (πχ τεμάχια άκανθας). Στις περιπτώσεις εκδορών από βράχια ή κοράλλια μπορεί στο τραύμα εκτός των μικροοργανισμών να εισάγονται και ξένα σώματα. Για τους παραπάνω λόγους τα τραύματα αυτά έχουν υψηλό ποσοστό δευτερογενούς βακτηριακής λοίμωξης και επομένως καθυστερημένης επούλωσης³. Οι λοιμώξεις μετά από έκθεση σε νερό ποικίλουν σε βαρύτητα από απλή λοίμωξη του τραύματος, κυτταρίτιδα και αποστήματα μέχρι βαρείες εν τω βάθει νεκρωτικές λοιμώξεις (περιτονίτιδα, μυοσίτιδα). Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών πρέπει να ξεκινάει με σχολαστικό καθαρισμό και νεαροποίηση των τραυμάτων. Στα τραύματα αυτά πιθανώς η όψι-

μη σύγκλιση σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο λοίμωξης. Ενδείκνυται επίσης η χορήγηση αναμνηστικής δόσης τοξοειδούς του τετάνου³. Οι καλλιέργειες από το τραύμα μπορεί να αποβούν ιδιαίτερα χρήσιμες ειδικά στις περιπτώσεις που μπορεί να ευθύνονται τα παθογόνα της ομάδας ΑΕΕΜ και η λοίμωξη δεν απαντά στη συνήθη θεραπεία με β-λακταμικά αντιμικροβιακά.

Η εμπειρική αγωγή που συνιστάται για λοιμώξεις μαλακών μορίων μετά από έκθεση σε νερό είναι συνδυασμός κεφαλοσπορίνης 1ης γενιάς ή κλινδαμυκίνης, κινολόνης (σιπροφλοξασίνης ή λεβοφλοξασίνης) και δοξυκυκλίνης. Η χορήγηση εμπειρικής αγωγής για το *Mycobacterium marinum* δεν συνιστάται γιατί η λοίμωξη αυτή συνήθως έχει σχετικά αργή πορεία, επομένως αγωγή θα χορηγηθεί αν η χρώση για οξεάντοχα είναι θετική ή το επιδημιολογικό ιστορικό είναι ιδιαίτερα ισχυρό, πχ τραυματισμός με έκθεση σε νερό ενυδρείου. Στις περιπτώσεις αυτές η θεραπεία συνήθως είναι ο συνδυασμός κλαριθρομυκίνης με ριφαμπικίνη ή αιθαμβουτόλη³⁷. Ορισμένοι συνιστούν μονοθεραπεία με κλαριθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη ή τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη. Η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται για ένα με δύο μήνες μετά την ύφεση των συμπτωμάτων.

ΑΛΛΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Εκτός από τις παραπάνω υπάρχουν και άλλες λοιμώξεις που μπορεί να προσβάλλουν αθλητές ακραίων αθλημάτων. Μια δραστηριότητα η οποία συνδέεται με συγκεκριμένες λοιμώξεις είναι η εξερεύνηση σπηλαίων (caving ή spelunking). Λόγω της ύπαρξης νυκτερίδων στα σπήλαια οι επισκέπτες των σπηλαίων μπορεί να εκτεθούν σε ιστοπλάσμωση ή ακόμα και σε λύσσα. Στις ΗΠΑ όπου κυρίως ενδημεί η ιστοπλάσμωση έχουν αναφερθεί πολλές περιπτώσεις μετά από έκθεση σε κόπρινα νυκτερίδων σε σπήλαια³⁸. Αντίστοιχα η λύσσα είναι σχετικά συχνή στις νυκτερίδες στις ΗΠΑ και το 2002 αναφέρθηκαν 36 κρούσματα λύσσας σε ανθρώπους τα οποία είχαν αποδοθεί σε νυκτερίδες. Πρέπει να σημειωθεί ότι η μετάδοση της λύσσας δεν γίνεται μόνο με το δάγκωμα της νυκτερίδας αλλά και με επαφή με το σάλιο. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει μεγάλος πληθυσμός νυκτερίδων στο σπήλαιο, σε συνδυασμό με υψηλή θερμοκρασία και υγρασία η μετάδοση μπορεί να γίνει ακόμα και με αερόλυμα³⁹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tomlinson J. Extreme sports; in search of the ultimate thrill. Ontario, Canada: Firefly Books Ltd; 2004.

2. Good Neighbor Insurance. Adventure and Extreme Sports Health Insurance. <http://www.gninsurance.com/extreme-sports/>, 2011 (Accessed December 21, 2010).
3. Young CC, Niedfeldt MW, Gottschlich LM et al. Infectious disease and the extreme sport athlete. *Clin Sports Med* 2007;26:473-487.
4. Εγχειρίδιο Ταξιδιωτικής Ιατρικής για Επαγγελματίες Υγείας. Αθήνα: Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων Υπουργείου Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης (ΚΕΕΛΠ.ΝΟ.); 2007.
5. CDC Health Information for International Travel 2010. Yellow Book. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2009.
6. Pritt BS, Clark CG. Amebiasis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1154-1159.
7. Reed SL. Amebiasis and infection with free-living amebas. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008:1275-1280.
8. Jelinek T, Peyerl G, Loscher T et al. Evaluation of an antigen-capture enzyme immunoassay for detection of *Entamoeba histolytica* in stool samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:752-755.
9. Ortega YR, Adam RD. Giardia: overview and update. *Clin Infect Dis* 1997;25:545-549.
10. Kucik CJ, Martin GL, Sortor BV. Common intestinal parasites. *Am Fam Physician* 2004;69:1161-1168.
11. Leder K. Intestinal Protozoa: Giardia, Amebiasis, Cyclospora, Blastocystis Hominis, Dientamoeba Fragilis, and Cryptosporidium Parvum. In: Schwartz E, editor. *Tropical Diseases in Travelers*. Oxford: Blackwell Publishing; 2009:294-302.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites - Soil transmitted helminths. <http://www.cdc.gov/parasites/sth/index.html>, 2010 (Accessed January 9, 2011).
13. Leder K. Intestinal Helminths: Strongyloides stercoralis, Ascaris lumbricoides, Hookworm, Trichuris trichiuria, Enterobius vermicularis, Trichinella, Intestinal Tapeworms, and Liver Flukes. In: Schwartz E, editor. *Tropical Diseases in Travelers*. Oxford: Blackwell Publishing; 2009:303-315.
14. Al-Mekhlafi MS, Azlin M, Nor AU et al. Prevalence and distribution of soil-transmitted helminthiasis among Orang Asli children living in peripheral Selangor, Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37:40-47.
15. Bethony J, Brooker S, Albonico M et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006;367:1521-1532.
16. Sudarshi S, Stumpfle R, Armstrong M et al. Clinical presentation and diagnostic sensitivity of laboratory tests for *Strongyloides stercoralis* in travellers compared with immigrants in a non-endemic country. *Trop Med Int Health* 2003;8:728-732.
17. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:296-326.
18. Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM et al. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin Infect Dis* 2002;34:1593-1599.
19. Sejvar J, Bancroft E, Winthrop K et al. Leptospirosis in "Eco-Challenge" athletes, Malaysian Borneo, 2000. *Emerg Infect Dis* 2003;9:702-707.
20. Anderson JF, Magnarelli LA. Biology of ticks. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22:195-215.
21. Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* 2001;32:897-928.
22. Heyman P, Cochez C, Hofhuis A et al. A clear and present danger: tick-borne diseases in Europe. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:33-50.
23. Lindgren E, Jaenson TGT. Lyme Borreliosis in Europe: Influences of Climate and Climate Change, Epidemiology, Ecology and Adaptation Measures. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2006.
24. Xanthos T, Lelovas P, Kantsos H et al. Lyme carditis: complete atrioventricular dissociation with need for temporary pacing. *Hellenic J Cardiol* 2006;47:313-316.
25. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115-125.
26. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I et al. Diagnosis of lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:484-509.
27. Walker DH. Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin Infect Dis* 2007;45 Suppl 1:S39-S44.
28. Torok EM, Cooke FJ, Moran E. Rickettsial diseases. *Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2009:397-398.
29. Chapman AS, Bakken JS, Folk SM et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplas-

- mosis--United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-4):1-27.
30. Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N et al. Ehrlichioses in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis* 2007;45 Suppl 1:S45-S51.
31. Blanco JR, Oteo JA. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:763-772.
32. Olano JP, Hogrefe W, Seaton B et al. Clinical manifestations, epidemiology, and laboratory diagnosis of human monocytotropic ehrlichiosis in a commercial laboratory setting. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:891-896.
33. Bakken JS, Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22:433-48, viii.
34. Zoltan TB, Taylor KS, Achar SA. Health issues for surfers. *Am Fam Physician* 2005;71:2313-2317.
35. Petrini B. *Mycobacterium marinum*: ubiquitous agent of waterborne granulomatous skin infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:609-613.
36. Bross MH, Soch K, Morales R et al. *Vibrio vulnificus* infection: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2007;76:539-544.
37. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
38. Valdez H, Salata RA. Bat-associated histoplasmosis in returning travelers: case presentation and description of a cluster. *J Travel Med* 1999;6:258-260.
39. Messenger SL, Smith JS, Rupprecht CE. Emerging epidemiology of bat-associated cryptic cases of rabies in humans in the United States. *Clin Infect Dis* 2002;35:738-747.

Ελονοσία: Ένα ξεχασμένο για τις δομές του συστήματος υγείας νόσημα μας ξαναθυμάται

Ε Κάκαλου

Παθολόγος-Εξειδικευόμενη Λοιμωξιολογίας, Ε΄ Παθολογικό Τμήμα και Μονάδα Λοιμώξεων
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ελονοσία είναι η πιο σημαντική και συχνή παρασιτική ασθένεια για τον άνθρωπο. Περίπου ο μισός πληθυσμός του πλανήτη ζει εκτεθειμένος στη νόσο, καθώς είναι ενδημική σε περίπου εκατό χώρες και προκαλεί πάνω από ένα εκατομμύριο θανάτους ετησίως. Η μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα από τη νόσο παρατηρούνται στην υποσαχάρια Αφρική και η πλειονότητα των θανάτων αφορά μικρά παιδιά και έγκυες γυναίκες που παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη τρωτότητα στη νόσο και τις επιπλοκές της. Η καθυστερημένη και αναποτελεσματική θεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση της θνητότητας και στη βαρύτητα της νόσου. Η νόσος είναι ενδημική στους τροπικούς, στην Αφρική, την Νοτιοανατολική Ασία, περιοχές της Μέσης Ανατολής, στην Νότιο και Κεντρική Αμερική, την Ινδική Χερσόνησο και στην Ωκεανία. Έχει επιτυχώς εκριζωθεί στην διάρκεια του 20^{ου} αιώνα από τη Νότιο Ευρώπη, περιοχές της Μέσης Ανατολής και τις Νότιες ΗΠΑ ¹².

Επιδημιολογία

Πέντε συνολικά είδη του γένους *Plasmodium* προκαλούν ελονοσία στον άνθρωπο: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*. Το *P. falciparum* ευθύνεται για το σύνολο σχεδόν των θανάτων και της σοβαρής νόσου και είναι το κυρίαρχο είδος στην Αφρική. Το *P. vivax* μπορεί περιστασιακά να προκαλέσει σοβαρές μορφές της νόσου. Τα *P. ovale*, *P. malariae* είναι πολύ πιο σπάνια και γενικά δεν προκαλούν σοβαρή νόσο. Ένα πέμπτο είδος, το *P. knowlesi*, παράσιτο ενός είδους πιθήκου, έχει βρεθεί ότι μπορεί περιστασιακά να προκαλεί και σοβαρή νόσο στον άνθρωπο στην Νοτιοανατολική Ασία.

Η ελονοσία μεταδίδεται από το τσίμπημα του θυ-

ληκού ανωφελούς κώνωπος από τη δύση έως την αυγή. Κατά τη διαδικασία τσίσατος με αίμα, οι σιελογόνοι αδένες του μολυσμένου κουνουπιού απελευθερώνουν σποροζωίτες στο αίμα που εγκαθίστανται στο ήπαρ προκαλώντας ασυμπτωματική λοίμωξη των ηπατοκυττάρων. Στην συνέχεια μεροζωίτες απελευθερώνονται στην κυκλοφορία, μολύνουν τα ερυθροκύτταρα και ξεκινά ο σεξουαλικός ερυθροκυτταρικός κύκλος που ευθύνεται για την συμπτωματολογία και τις επιπλοκές της νόσου. Σε αυτό το στάδιο κάποιες παρασιτικές μορφές εξελίσσονται σε γαμετοκύτταρα που με κάποιο επόμενο τσίμπημα θα μολύνουν κουνούπια, ώστε να συνεχιστεί και να ολοκληρωθεί ο παρασιτικός κύκλος και να προκύψουν νέες λοιμώξεις σε ανθρώπους μετά την ολοκλήρωση του σεξουαλικού κύκλου στο έντερο του θηλυκού κουνουπιού. Σπανιότερα η ελονοσία μεταδίδεται με αιματογενή επαφή με μολυσμένα αντικείμενα, μεταγίσεις ή με κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί. Στην περίπτωση των ειδών *P. vivax* και *P. ovale* δημιουργούνται λανθάνουσες μορφές του παρασίτου στο ήπαρ που χωρίς ειδική θεραπεία με πριμακίνη μπορούν να προκαλέσουν υποτροπές της νόσου.

Η ελονοσία προκαλεί μερική ανοσία μετά από επανειλημμένη έκθεση και γι αυτό τα μεγαλύτερα παιδιά και οι ενήλικες δεν πλήττονται από σοβαρές μορφές της νόσου και παρουσιάζουν μικρότερη θνητότητα σε αντίθεση με τα μικρότερα παιδιά, ειδικά κάτω των πέντε ετών, και τις έγκυες γυναίκες. Σε περιοχές με χαμηλότερη ενδημικότητα η νόσος εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες και μπορεί να παρουσιαστούν κατά καιρούς και επιδημίες. Όσοι ταξιδεύουν σε ενδημικές περιοχές βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανεξαρτήτως ηλικίας και η ελονοσία αποτελεί την συχνότερη αιτία εμπυρέτου σε ταξιδιώτες κατά την επιστροφή τους.

Οποιοδήποτε εμπύρετο σε ασθενή που έχει επιστρέψει από ενδημική περιοχή το τελευταίο τρίμηνο, αποτελεί ιατρικό επείγον και η ελονοσία πρέπει να αποκλείεται πάντα. Εκατόν εικοσιπέντε εκατομμύρια άνθρωποι επισκέπτονται ενδημικές περιοχές για επαγγελματικούς ή τουριστικούς λόγους ετησίως. Τα περιστατικά ελονοσίας σε μη άνοσους ταξιδιώτες υπολογίζονται σε δέκα έως τριάντα χιλιάδες ετησίως. Τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα, είναι πιο συχνά τα εισαγόμενα κρούσματα μεταξύ ανθρώπων που ταξιδεύουν σε τροπικές χώρες αλλά και μεταναστών από ενδημικές για την ελονοσία χώρες¹⁻³

Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα συνήθως ξεκινούν με πρόδρομα σημεία κακουχίας και κόπωσης και ακολουθεί ο πυρετός. Η κλασική εικόνα περιλαμβάνει ρίγος, υψηλό πυρετό και έντονους ιδρώτες ιδίως κατά την λύση του πυρετού. Στα μεσοδιαστήματα ο ασθενής μπορεί να αισθάνεται εντυπωσιακά καλά. Οι κλασικές μορφές του τριταίου και του τεταρταίου πυρετού (ερυθροκυτταρικός κύκλος 48 και 72 ωρών, χαρακτηριστικοί του *P. falciparum* και *P. ovale* και *P. Malariae* αντίστοιχα) χρειάζονται αρκετές μέρες χωρίς θεραπεία για να εμφανιστούν και συνήθως εκλείπουν εντελώς στην αρχή καθώς χρειάζονται έως και δύο εβδομάδες για να συγχρονιστούν οι ερυθροκυτταρικοί κύκλοι. Κεφαλαλγία, ναυτία, διάρροιες, μυαλγίες είναι συχνοί. Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί, ιδίως αν καθυστερήσει η θεραπεία, με επιληπτικές κρίσεις, εστιακά νευρολογικά συμπτώματα και κώμα. Η εγκεφαλική μορφή της νόσου έχει μεγάλη θνητότητα (10-30%) και στα παιδιά είναι πιο συχνή η υπολειμματική νευρολογική νόσος ακόμη και αν επιβιώσουν (έως και 10%). Σημεία της νόσου μπορεί να είναι η σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία λιγότερο συχνά, ίκτερος, αναιμία.

Η νόσος επίσης μπορεί να εκδηλωθεί με σηπτικό σοκ, σοβαρή ενδαγγειακή αιμόλυση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια, πολυοργανική ανεπάρκεια, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και αιμορραγική διάθεση. Η μη επιπλεγμένη μορφή της νόσου που θα λάβει έγκαιρη θεραπεία έχει χαμηλή θνητότητα (~0.1%). Σπάνια και ειδικά σε *P. Malariae* μπορεί να παρουσιαστεί νεφροπάθεια από εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων με μαζική σπληνομεγαλία.

Η σοβαρή νόσος εμφανίζεται τυπικά σε λοίμωξη από *P. falciparum*. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στους ταξιδιώτες τους πρώτους δύο μήνες από την επιστροφή τους (επώαση 7-35 ημέρες) αλλά στα υπόλοι-

πα είδη ή υπό χημειοπροφύλαξη μπορεί να εκδηλωθεί πολλούς μήνες μετά μέχρι και ένα χρόνο.

Οι ασθενείς με HIV λοίμωξη είναι σε αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν και με πιο σοβαρή νόσο, ειδικά όσο μεγαλύτερη είναι η ανοσοκαταστολή^{3,4}

Διάγνωση

Η διάγνωση γίνεται με άμεση μικροσκόπηση επιχρίσματος περιφερικού αίματος με χρώση Giemsa με παχιά και λεπτή σταγόνα (πιο εύκολη η αναγνώριση από μη έμπειρους χειριστές και απαραίτητη για την αναγνώριση των ειδών). Η ευαισθησία της μεθόδου εξαρτάται από την εμπειρία του χειριστή και αυτό αποτελεί μεγάλο πρόβλημα για τη διάγνωση σε μη ενδημικές χώρες, όπου μπορεί να χρειαστεί συμβολή από εξειδικευμένο κέντρο αναφοράς ή και χρήση PCR ειδικά για την αναγνώριση των ειδών ή τις μικτές λοιμώξεις (πχ από *P. falciparum* και *P. vivax*), κάτι που καθυστερεί την διάγνωση. Επίσης η παρακολούθηση με ποσοτικοποίηση της παρασιταϊμίας και της κάθαρσης υπό θεραπεία δεν είναι εύκολη από μη έμπειρους χειριστές⁴

Γι αυτόν τον λόγο, αλλά και για χρήση σε ενδημικές περιοχές σε κέντρα υγείας χωρίς εργαστήριο, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι ανίχνευσης αντιγόνων του πλασμοδίου με γρήγορα test (Rapid Tests) και κάποια (BinaxNOW) έχουν λάβει έγκριση και από τον FDA. Τα τεστ μπορεί να είναι ειδικά για κάθε είδος ή να ανιχνεύουν περισσότερα είδη (κυρίως *P. falciparum* και *P. vivax*), ανάλογα με το είδος των περιστατικών που λαμβάνει κάθε κέντρο. Προσφέρουν ευαισθησία και ειδικότητα πολύ κοντά σε αυτήν της υψηλής ποιότητας μικροσκόπησης και είναι πολύ χρήσιμα για την αρχική απόφαση θεραπείας σε κέντρα με μικρή εμπειρία⁵⁻⁷. Η ευαισθησία τους μειώνεται με μικρότερα επίπεδα παρασιταϊμίας, αλλά είναι πολύ καλή για τη διάγνωση συμπτωματικών λοιμώξεων σε ταξιδιώτες που προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με πυρετό όπου οι παρασιταϊμίες είναι > 5000 cp/μL οπότε και η ευαισθησία τους είναι υψηλή. Από μελέτες που έχουν γίνει σε περιστατικά ταξιδιωτών φαίνεται ότι υπερτερούν της διάγνωσης με μικροσκόπηση σε μη εξειδικευμένα κέντρα και μπορούν να είναι μια πολύ καλή λύση για τα τμήματα επειγόντων περιστατικών^{8,9}

Μελέτη σε 100 ασθενείς, ταξιδιώτες από ενδημικές περιοχές, στον Καναδά, έδειξε ότι η διάγνωση είχε χαθεί στο 59%, τα είδη αναγνωρίστηκαν λάθος σε 64% και η μέση καθυστέρηση για λήψη θεραπείας ήταν 5.1

έως 7.6 ημέρες¹⁰ Η χρήση της περιορίζεται στην απόφαση για έναρξη θεραπείας άμεσα και δεν εκλείπει η ανάγκη διάγνωσης και παρακολούθησης της παρασιταϊμίας με μικροσκόπηση, ιδίως αν υπάρχει η δυνατότητα αποστολής δειγμάτων σε κέντρο αναφοράς και λήψης του αποτελέσματος σε 24-48 ώρες. Η PCR δεν είναι χρήσιμη σε ενδημικές περιοχές γιατί ανιχνεύει παρασιτικές λοιμώξεις χωρίς κλινική σημασία^{4,11}

Θεραπεία

Επιπλεγμένη ονομάζουμε την ελονοσία που παρουσιάζεται με κλινικές εκδηλώσεις σοβαρής νόσου (εγκεφαλική ελονοσία, πολυοργανική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια κτλ) ή παρασιταϊμία >5% σε μη άνοσους και >10% σε άνοσους πληθυσμούς. Σε μη άνοσους πληθυσμούς παρασιταϊμίες του 0.01-0.2% προκαλούν κλινική λοίμωξη ενώ σε άνοσους πληθυσμούς >2%. Η ανοσία χάνεται όταν ένας ενήλικας μείνει εκτός ενδημικής περιοχής για 6 έως 24 μήνες και για αυτό μετανάστες που επισκέπτονται τις χώρες καταγωγής είναι σε κίνδυνο για ελονοσία και νοσούν κατά την επιστροφή τους²⁴

Το *P. Falciparum* έχει αναπτύξει σχεδόν καθολική αντοχή στην χλωροκίνη και αντοχή στην χλωροκίνη έχει αναφερθεί σε πολλές περιοχές και στο *P. vivax*. Γι αυτόν τον λόγο πρέπει να λαμβάνουμε το χειρότερο ενδεχόμενο σε περίπτωση που αγνούμε το είδος του πλασμοδίου ή δεν είμαστε απολύτως σίγουροι για τα επιδημιολογικά στοιχεία αντοχής μιας περιοχής. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας συνιστά διπλή θεραπεία για την πρόληψη ανάπτυξης αντοχής και να μην χορηγείται για προφύλαξη αγωγή που έχει χρησιμοποιηθεί ως χημειοπροφύλαξη. Την τελευταία δεκαετία έχουν προστεθεί στην φαρέτρα μας οι συνδυασμοί παραγώγων της αρτεμισίνης (ACT) που είναι δραστικοί σε όλα τα είδη πλασμοδίων και πολύ καλά ανεκτά και ασφαλή φάρμακα^{2-4,12,13}. Είναι η ενδεικνυόμενη θεραπεία σε όλες τις ενδημικές περιοχές και έχουν εγκριθεί και στις ΗΠΑ, αλλά δεν κυκλοφορούν στην Ευρώπη, πέρα από εξειδικευμένα κέντρα τροπικής και ταξιδιωτικής ιατρικής. Σε περίπτωση που δεν υπάρχουν διαθέσιμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός κινίνης και δοξυκυκλίνης/κλινδαμυκίνης ή και ατοβακόνης/προγουανίλης ως λύση δεύτερης επιλογής³⁴. Μόλις ο ασθενής μπορεί να σιτιστεί και δεν κάνει εμέτους η αγωγή μπορεί να συνεχιστεί από το στόμα. Επί σωστής θεραπείας πρέπει να μειωθεί κατά 75% η παρασιταϊμία σε 48 ώρες και σε αντίθετη περίπτωση οφείλουμε να υποψιαστούμε μη σωστή

λήψη των φαρμάκων ή πιθανή αντοχή. Προς το παρόν αντοχή στα νέα φάρμακα (ACT), έχει αναφερθεί μόνον στα σύνορα Ταιλάνδης-Καμπότζης¹³

Παρακάτω αναφέρονται οι θεραπευτικές επιλογές:

ACTs

- **Artemether 20mg + lumefantrine 120mg** (Co-artem) 3d/ 4tls 0,8,24,36,48,60 hrs (όχι σε παιδιά <5 και εγκύους)
- Artesunate 4mg/kg + amodiaquine 10mg/kg D1-3 OD
- Artesunate 4mg/kg + mefloquine 15-10-0mg/kg D1-3 OD
- Artesunate 4mg/kg + SP 25mg/kg D1-3/OD-SD

Ή αν δεν υπάρχουν ACTs

- Quinine 600mgX3 + doxycycline 100mgx2/ clind
- Atovaquone 250mg/ proguanil 100mg 4tbs X 1 3d
- Mefloquine 750 mg (3tbs X1) at O hrs 500mg (2tbs X1) at 12hrs (πιθανή αντοχή δεν συνιστάται)

Επιπλοκές (ένδειξη δυσλειτουργίας οργάνων) ή παρασιταϊμία >5% (Pf) ή 2% (Pv) ή >10% σε ενδημικές περιοχές

- Quinidine gluc. salt IV 10mg/kg σε 1hr
- 24mg/kg σε 4hrs (0,02mg/kg/min)
- 12mg/kg σε 4hrs κάθε 8hrs σε συνεχή έγχυση έως η παρασιταϊμία < 1% και ο ασθενής να μπορεί να λάβει φάρμακα per os
- Artesunate iv 2.4mg/kg quasi 12hrs D1, D2 X 1
- Artemetherim 3.2 mg/kg IM D1, 1.6mg/kg

Σε επιπλεγμένη ελονοσία η θεραπεία με Artesunate παρεντερικά φαίνεται να υπερτερεί.

Χημειοπροφύλαξη

Στους ταξιδιώτες σε ενδημικές περιοχές συστήνεται χημειοπροφύλαξη με Atovaquone 250mg/ proguanil 100mg ή Mefloquine και λήψη μηχανικών μέτρων (κουνουπιέρες εμποτισμένες με DEET 50%, κάλυψη εκτεθειμένων μερών του σώματος και εντομοαπωθητικά DEET 50%). Σε περίπτωση αντένδειξης ή μη ανοχής ιδιαίτερα της Mefloquine (διαταραχές από την ψυχιατρική σφαίρα, εφιαλτικά όνειρα, γαστρεντερικές διαταραχές) μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η δοξυκυκλίνη^{2-4,14}.

Ελονοσία και μετακινήσεις πληθυσμών και κλιματικές αλλαγές

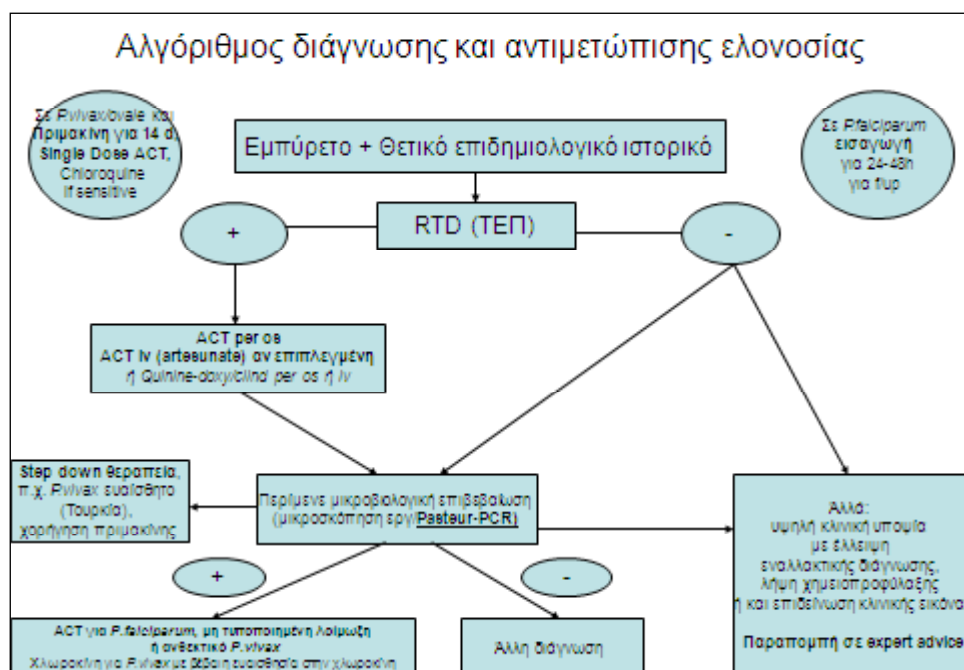
Η χώρα μας τα τελευταία χρόνια έχει δεχθεί έναν μεγάλο αριθμό μεταναστών (10-12% του πληθυσμού) από τους οποίους ένα μεγάλο ποσοστό προέρχεται

από ενδημικές χώρες. Επίσης όλο και περισσότεροι έλληνες ταξιδεύουν. Επίσης οι κλιματικές αλλαγές με την αύξηση της μέσης θερμοκρασίας απειλούν την χώρα μας με επανεισαγωγή της ελονοσίας ιδίως εάν σε μία δεκαετία επαληθευθούν οι προβλέψεις των επιστημόνων των καιρικών φαινομένων¹⁵ Για όλους αυτούς τους λόγους θα έπρεπε οι κλινικοί ιατροί να εξοικειωθούν με το νόσημα και η πολιτεία να προετοιμάσει τους ανθρώπινους πόρους για την επόμενη δεκαετία για την επιτυχή επιτήρηση και παρέμβαση σε επίπεδο δημόσιας υγείας με σκοπό την αποτροπή της πιθανότητας τοπικής μετάδοσης έστω και λίγων κρουσμάτων

ετησίως, καθώς αυτό θα είχε τραγικές επιπτώσεις όχι μόνον στην Δημόσια Υγεία, αλλά και στον τουρισμό και την οικονομία της χώρας.

Προτεινόμενος αλγόριθμος για χρήση από τα επείγοντα του νοσοκομείου

Την περαμένη χρονιά στο νοσοκομείο μας διαγνώστηκαν οκτώ κρούσματα ελονοσίας και υπήρξε ένας θάνατος (θνητότητα 12.5%). Με βάση την διεθνή εμπειρία και τη βιβλιογραφία προτείνουμε τον εξής αλγόριθμο για χρήση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών¹⁶⁻²⁴



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO, World Malaria Report, 2009.
2. Tropical Medicine Oxford Manual, 8th Edition 2008, Oxford University Press
3. Current Medical Diagnosis and Treatment, 2010, McGrawHill
4. WHO, Malaria Treatment guidelines, 2006
5. C. K. Murray, R. A. Gasser Jr., A. J. Magill et al. "Update on rapid diagnostic testing for malaria," *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 21, no. 1, pp. 97-110, 2008.
6. H. Reyburn, H. Mbakilwa, R. Mwangi, et al., "Rapid diagnostic tests compared with malaria microscopy for guiding outpatient treatment of febrile illness in Tanzania: randomised trial," *British Medical Journal*, vol. 334, no. 7590, p. 403, 2007.
7. Moody, A., A. Hunt-Cooke, E. Gabbett and P. Chiodini. 2000. Performance of the OptiMAL® malaria antigen capture dipstick for malaria diagnosis and treatment monitoring at the Hospital for Tropical Diseases, London. *Br. J. Haematol.* 109:891-894
8. A. Marx, D. Pewsner, M. Egger, et al., "Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas," *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 142, no. 10, pp. 836-846, 2005.
9. C. Murray and J.W. Bennett. Review Article: Rapid Diagnosis of Malaria. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* Volume 2009, Article ID 415953
10. K. C. Kain, M. A. Harrington, S. Tennyson, and J. S. Keystone, "Imported malaria: prospective analysis of

- problems in diagnosis and management," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 27, no. 1, pp. 142-149, 1998.
11. W. M. Stauffer, A. M. Newberry, C. P. Cartwright, et al., "Evaluation of malaria screening in newly arrived refugees to the United States by microscopy and rapid antigen capture enzyme assay," *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 25, no. 10, pp. 948-950, 2006.
12. Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. *N Engl J Med*. 2005 Apr 14;352(15):1565-77
13. Christoph Hatz et al. Treatment of Acute Uncomplicated Falciparum Malaria with Artemether-Lumefantrine in Non-immune Populations: A Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Study. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2008. 78(2):. 241-247
14. Freedman DO. Clinical practice. Malaria Prevention in short term travelers. *N Engl J Med*. 2008 Aug 7;359(6):603-12
15. ECDC: Technical Report on Climate Change in EU. 2010
16. T. Endeshaw, T. Gebre, J. Ngondi, et al., "Evaluation of light microscopy and rapid diagnostic test for the detection of malaria under operational field conditions: a household survey in Ethiopia," *Malaria Journal*, vol. 7, article 118, pp. 1-7, 2008.
17. A. H. Roukens, J. Berg, A. Barbey et al, "Performance of self-diagnosis and standby treatment of malaria international oil field service employees in the field," *Malaria Journal*, vol. 7, article 128, pp. 1-8, 2008.
18. W. M. Stauffer, A. M. Newberry, C. P. Cartwright, et al., "Evaluation of malaria screening in newly arrived refugees to the United States by microscopy and rapid antigen capture enzyme assay," *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 25, no. 10, pp. 948-950, 2006.
19. M. E. Rafael, T. Taylor, A. Magil et al., "Reducing the burden of childhood malaria in Africa: the role of improved," *Nature*, vol. 444, supplement 1, pp. 39-48, 2006.
20. S. Shillcutt, C. Morel, C. Goodman, et al., "Cost-effectiveness of malaria diagnostic methods in sub-Saharan Africa in an era of combination therapy," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 86, no. 2, pp. 101-110, 2008.
21. K. C. Kain, M. A. Harrington, S. Tennyson et al. "Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 27, no. 1, pp. 142-149, 1998.
22. P. Mens, N. Spieker, S. Omar et al, "Is molecular biology the best alternative for diagnosis of malaria to microscopy? A comparison between microscopy, antigen detection and molecular tests in rural Kenya and urban Tanzania," *Tropical Medicine & International Health*, vol. 12, no. 2, pp. 238-244, 2007.
23. R. L. Miller, S. Ikram, G. J. Armelagos, et al., "Diagnosis of *Plasmodium falciparum* infections in mummies using the rapid manual ParaSight-F test," *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 88, no. 1, pp. 31-32, 1994.
24. R. S. Miller, N. Uthaimongkol, M. F. Fukuda, et al., "Comparison of performance characteristics of the Binax NOW Malaria test using venous and finger stick samples," in Proceedings of the 55th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Atlanta, Ga, USA, November 2006.

Πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος: Διάγνωση και Κλινική σημασία

Ι Βασιλειάδης¹, Σ Νανάς²

¹Παθολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελητής Β', Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Ε. «Θριάσιο»

²Αν. Καθηγητής Εντατικολογίας, Διευθυντής, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

VASILEIADIS I, NANAS S. Critical illness polyneuromyopathy: diagnosis & clinical significance. Muscle weakness and atrophy have long been recognized as expressions of severe illness. In recent decades, greater survival in critically ill patients has provided the opportunity to identify and characterize a syndrome of neuromuscular dysfunction acquired in the absence of causative factors other than the underlying critical illness and its treatment. Observational studies of patients receiving prolonged mechanical ventilation and other forms of critical care support have determined acquired neuromuscular disorders to be extremely common. Early studies used electrophysiologic investigations to diagnose critical illness polyneuropathy (CIP) and muscle biopsy to confirm critical illness myopathy (CIM). More recent approaches seek to obviate these invasive techniques and build on a standardized bedside neuromuscular examination to identify patients with acquired weakness syndromes. Serial examination in the alert patient may serve as a reasonable prognosticator for most patients. A strong association appears to exist between Critical Illness Polyneuromyopathy syndrome (CIPNM) and protracted ventilator dependence, an important determinant of ICU length of stay. Multivariate analysis has identified several risk factors associated with increased incidence for CIPNM, including severe systemic inflammation, medications (specifically corticosteroids and neuromuscular blocking agents), glycemic control and immobility. Although it seems doubtful that a single therapy or preventive measure might prevent weakness, the meticulous application of a multipronged therapeutic approach may help to ensure maximal functional status for survivors of critical illness. *Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 357-361, 2011*

Key words: polyneuromyopathy, muscle weakness, critical illness

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μυϊκή ατροφία και αδυναμία έχουν από καιρό αναγνωριστεί ως εκδηλώσεις βαριάς νόσου. Τις τελευταίες δεκαετίες η αύξηση της επιβίωσης των βαρέως πασχόντων έδωσε την ευκαιρία της διαπίστωσης και περιγραφής ενός συνδρόμου νευρομυϊκής δυσλειτουργίας το οποίο παρουσιάζεται ελλείψει άλλων αιτιολογικών παραγόντων εκτός από την υποκείμενη βαριά νόσο και τη θεραπεία της. Μελέτες παρατήρησης σε ασθενείς υπό μακροχρόνιο μηχανικό αερισμό ή άλλες μορφές υποστήριξης στη ΜΕΘ οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι αυτή η επίκτητη νευρομυϊκή δυσλειτουργία είναι εξαιρετικά συχνή. Πρώιμες μελέτες χρησιμοποιούσαν ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους για τη διάγνωση της πολυνευροπάθειας του βαρέως πάσχοντα και μυϊκή βιοψία για την επιβεβαίωση της μυοπάθειας του βαρέως πάσχοντα. Μια πιο πρόσφατη μέθοδος προσέγγισης δε χρησιμοποιεί επεμβατικές τεχνικές αλλά βασίζεται σε προτυπωμένη νευρομυϊκή κλινική εξέταση για τη διαπίστωση των ασθενών με αυτό το σύνδρομο της επίκτητης μυϊκής αδυναμίας. Η τακτική κλινική εκτίμηση των αρρώστων μπορεί να χρησιμεύσει σαν δείκτης πρόγνωσης για τους περισσότερους ασθενείς. Έχει διαπιστωθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντα (Critical Illness Polyneuromyopathy, CIPNM) και της μακροχρόνιας εξάρτησης από τον αναπνευστήρα, που αποτελεί σημαντικό παράγοντα που καθορίζει το συνολικό χρόνο παραμονής του ασθενούς στη ΜΕΘ. Με πολυπαραγοντική ανάλυση έχουν διαπιστωθεί αρκετοί παράγοντες

κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση της CIPNM, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η συστηματική σοβαρή φλεγμονώδης απάντηση, φάρμακα (ειδικότερα τα κορτικοστεροειδή και οι νευρομυϊκοί αποκλειστές), ο έλεγχος του σακχάρου και η ακινησία. Αν και φαίνεται απίθανο ότι μια μοναδική θεραπεία ή τεχνική πρόληψης θα μπορούσε να προλαμβάνει την ανάπτυξη της μυϊκής αδυναμίας, η σχολαστική εφαρμογή πολύπλευρων θεραπευτικών προσεγγίσεων μπορεί να εξασφαλίσει το μέγιστο λειτουργικό αποτέλεσμα για τους επιζώντες μιας βαριάς νόσου. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 357-361, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: πολυνευρομυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, κρίσιμη νόσος

ΟΡΙΣΜΟΙ

Η πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος είναι το κλινικό σύνδρομο το οποίο αναπτύσσεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ και χαρακτηρίζεται από γενικευμένη μυϊκή αδυναμία με συνέπεια τη δυσκολία στον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα (1). Προϋπόθεση για τη διάγνωση είναι η ανάπτυξη της μυϊκής αδυναμίας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ, χωρίς την παρουσία προϋπάρχουσας νευρομυϊκής νόσου. Οι πρώτες αναφορές αφορούσαν στην παρουσία είτε πολυνευροπάθειας του βαρέως πάσχοντος (critical illness polyneuropathy, CIP) (2) είτε στην παρουσία μυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος (critical illness myopathy, CIM) (3).

Σύντομα όμως η βιβλιογραφία στράφηκε σε περισσότερο περιγραφικούς όρους διότι διαπιστώθηκε, αφενός ότι το φάσμα των νευρομυϊκών διαταραχών που εμφανίζονται στη ΜΕΘ είναι ιδιαίτερα ευρύ και συχνά συνυπάρχει διαταραχή και του νευρικού και του μυϊκού συστήματος και αφετέρου ότι ο διαχωρισμός μεταξύ του νευρικού και του μυϊκού στοιχείου είναι δύσκολος και ίσως χωρίς κλινική σημασία (4). Για το λόγο αυτό θα προτιμηθεί στην περαιτέρω ανάπτυξη ο όρος πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος (critical illness polyneuromyopathy, CIPNM).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η συχνότητα εμφάνισης της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος διαφέρει ουσιαστικά ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό των ασθενών, τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και τη χρονική στιγμή από την έναρξη της οξείας νόσου κατά την οποία διενεργήθηκε η διαγνωστική εξέταση.

Η επίπτωση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος κυμαίνεται από περίπου 25% (5, 6) όταν η διάγνωση γίνεται με κλινικά κριτήρια ως και 90% (7) όταν χρησιμοποιούνται αποκλειστικά ηλεκτρομυογραφικά κριτήρια. Σε μία από τις πρώτες επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με την πολυνευρομυοπάθεια

του βαρέως πάσχοντος (8) οι ερευνητές διαπίστωσαν αναντιστοιχία μεταξύ των ηλεκτρομυογραφικών ευρημάτων και της κλινικά έκδηλης μυϊκής αδυναμίας. Παρά τις όποιες διαφορές υπάρχουν μεταξύ των μελετών φαίνεται ότι τουλάχιστον ένα τέταρτο των ασθενών που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ εμφανίζουν κλινικά σημαντική αδυναμία κατά την αφύπνιση (5, 6) και ότι το κλινικό αυτό σύνδρομο αναπτύσσεται κατά κύριο λόγο τις πρώτες δέκα ημέρες από την εισαγωγή στη ΜΕΘ (9), καθιστώντας την πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος μια συχνή νευρομυϊκή νόσο που εμφανίζεται στη ΜΕΘ.

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος αποδίδεται σήμερα σε ανεπάρκεια και μειωμένη λειτουργικότητα του περιφερικού νευρικού και μυϊκού συστήματος συνεπεία βαριάς νόσου (όπως επί παραδείγματι της σήψης). Πολλοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος, οι οποίοι περιλαμβάνουν τρεις βασικούς άξονες:

- Την ακινητοποίηση, η οποία έχει φθοροποιό επίδραση κυρίως στο σκελετικό μυ (10). Η ακινητοποίηση είναι μια παθολογική κατάσταση για το μυ, η οποία ενεργοποιεί άμεσα καταβολικές διεργασίες και οδηγεί σε σημαντική απώλεια μυϊκής μάζας και μυϊκής ισχύος.
- Τις διαταραχές της μικροκυκλοφορίας που συνοδεύουν τη βαριά νόσο και ιδιαίτερα τη σήψη. Οι διαταραχές αυτές διαταράσσουν την παροχή θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου και την απομάκρυνση των παραπροϊόντων του μεταβολισμού στους μύς και στα περιφερικά νεύρα, οδηγώντας σε λειτουργικές διαταραχές και σε δομικές βλάβες (1).
- Την άμεση τοξική δράση φαρμάκων (5, 6) και τοξινών (11) στο σκελετικό μυ και τα περιφερικά νεύρα

Συνοψίζοντας, φαίνεται ότι ο ρόλος των διαταραχών της μικροκυκλοφορίας στην εμφάνιση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος είναι κεντρικός και ότι δρουν συνεργικά με την ακινητοποίηση και την τοξική δράση ορισμένων φαρμάκων που συχνά χρησιμοποιούνται στη ΜΕΘ με βλαπτικές συνέπειες για το περιφερικό νευρικό και μυϊκό σύστημα.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΗΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑΣ ΤΟΥ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΟΣ

Μια σειρά από φαρμακευτικούς και μη φαρμακευτικούς παράγοντες κινδύνου έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος.

Φαρμακευτικοί παράγοντες ^(5, 6)

1. **Κορτικοειδή**
2. **Αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης**
3. **Αμινογλυκοσίδες**
4. **Αγγειοσυσπαστικά/ Ινóτροπα φάρμακα**
5. **Κολιστίνη** ⁽¹²⁾

Μη φαρμακευτικοί παράγοντες

1. **Σήψη, SIRS και πολυοργανική ανεπάρκεια**

Η υπόθεση ότι οι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας στο SIRS και τη σήψη σχετίζονται με την εμφάνιση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος οδήγησε στη διερεύνηση της σήψης ως πιθανού παράγοντα κινδύνου. Οι περισσότερες μελέτες συσχέτισαν το SIRS, τη σήψη και την πολυοργανική ανεπάρκεια με την εμφάνιση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος (5, 6). Σε μια πρόσφατη μελέτη των Nanas et al (5) βρέθηκε ότι ειδικά η gram(-) βακτηριαιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της πολυνευρομυοπάθειας.

2. **Βαρύτητα της υποκείμενης νόσου**

Η βαρύτητα της υποκείμενης νόσου όπως εκτιμάται σε διάφορα προγνωστικά σκορ όπως το Apache II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), το Apache III ή σκορ βαρύτητας όπως το SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) έχουν συσχετιστεί σε αρκετές μελέτες με την εμφάνιση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος (5).

3. **Ηλικία και φύλο**

Ο ρόλος της ηλικίας και του φύλου στην εμφάνιση

της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος έχει δώσει ως τώρα αντικρουόμενα αποτελέσματα.

4. **Υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας**

Η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας έχει διαπιστωθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου (5, 6).

5. **Υπεργλυκαιμία**

Η παρουσία υπεργλυκαιμίας στη διάρκεια της νοσηλείας έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος σε πολλές μελέτες (5, 6). Ωστόσο, η παρουσία υπεργλυκαιμίας δεν παρέμεινε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση (5, 6).

6. **Υποαλβουμιναιμία**

Η παρουσία υποαλβουμιναιμίας έχει αναδειχθεί ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου στη διπαραγοντική ανάλυση, ωστόσο δεν παρέμεινε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση σε μια μελέτη (5). Τα επίπεδα της αλβουμίνης αποτελούν ένα δείκτη της κατάστασης της θρέψης του ασθενούς. Παρατεταμένη διάρκεια υποαλβουμιναιμίας αποτελεί ένδειξη ότι η θρέψη δεν είναι επαρκής και συνδέεται με την ενεργοποίηση καταβολικών διεργασιών. Απαιτούνται ωστόσο περισσότερες μελέτες ώστε να επιβεβαιωθεί ο ρόλος της.

7. **Παρεντερική διατροφή**

Η παρεντερική διατροφή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος σύμφωνα με μια μελέτη (9), η σχέση αυτή όμως δεν επιβεβαιώθηκε από άλλους ερευνητές (5).

Κλινική Εικόνα

Η πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος εκδηλώνεται κλινικά με την εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας στα τέσσερα άκρα, η οποία εκτείνεται από τετραπάρεση μέχρι πλήρη τετραπληγία (1, 4).

Πριν την αφύπνιση, η υποψία της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος μπορεί να τεθεί σε ασθενή ο οποίος μορφάζει στα επώδυνα ερεθίσματα ή βγάζει ήχους (βογγητό, ακατάληπτες λέξεις) στα διάφορα ερεθίσματα χωρίς να μπορεί να κινήσει τα μέλη του. Η πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος συνήθως διαγιγνώσκεται κατά την αφύπνιση του

ασθενούς. Ο ασθενής παρουσιάζει γενικευμένη μυϊκή αδυναμία με χαλαρή τετραπάρεση ή τετραπληγία. Η εικόνα είναι κατά βάση συμμετρική, αφορά και τα τέσσερα μέλη αν και συνήθως τα κάτω άκρα εμφανίζουν μεγαλύτερη μυϊκή αδυναμία από τα άνω και οι κεντρομελικοί μύες είναι περισσότερο επηρεασμένοι από τους περιφερικούς. Τυπικά, η πολυνευρομυοπάθεια φείδεται των μυών του προσώπου με αποτέλεσμα να μην επηρεάζονται οι μιμικοί μύες.

Τα τενόντια αντανάκλαστικά είναι συνήθως ελαττωμένα ή κατηργημένα. Εντούτοις η παρουσία τενόντιων αντανάκλαστικών δεν αποκλείει τη διάγνωση. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αισθητικές διαταραχές οφειλόμενες σε νευροπάθεια. Ωστόσο η διαπίστωσή τους κλινικά είναι δύσκολη καθότι απαιτεί άριστη συνεργασία από τον ασθενή και επηρεάζεται από την παρουσία οιδήματος. Η παρουσία οιδήματος μπορεί να συγκαλύψει και την παρουσία μυϊκής καχεξίας. Συνήθως, η δυσκολία στον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα είναι αυτή που εφιστά την προσοχή του θεράποντα στη μυϊκή αδυναμία των άκρων.

Κατά κανόνα πρόκειται για ασθενείς στους οποίους έχουν αναστραφεί επαρκώς όλες οι άλλες αιτίες (λοιμώδεις, καρδιαγγειακές, αναπνευστικές) που μπορούν να παρατείνουν το μηχανικό αερισμό και οι οποίοι εμφανίζουν δυσκολία στον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα, η οποία φαίνεται να οφείλεται σε αδυναμία των αναπνευστικών μυών.

Κλινική Σημασία

Δυσκολία στον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα

Η πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος μπορεί να αποτελέσει συχνό αίτιο δυσκολίας στον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα. Εφόσον αποκλειστούν καρδιακά και αναπνευστικά αίτια και παθήσεις του θωρακικού τοιχώματος (π.χ. χαλαρός θώρακας) πρέπει να διερευνηθεί η παρουσία πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος ως αίτιου αποτυχημένου απογαλακτισμού (weaning) (13).

Άμεση συνέπεια της δυσκολίας στον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα είναι η παράταση της διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο (6, 14). Στη μελέτη των de Jonghe et al (6), οι ασθενείς με πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος είχαν μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η παράταση του μηχανικού αερισμού, η παράταση της διάρκειας απογαλακτισμού και η συνακόλουθη παράταση της νοσηλείας εκθέτουν

τον ασθενή σε όλους τους κινδύνους που συνεπάγεται η παραμονή στη ΜΕΘ και το νοσοκομείο. Ταυτόχρονα αντανάκλουν τη χειρότερη ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών που παραμένουν στο νοσοκομείο επί μακρόν αλλά και την τεράστια οικονομική επιβάρυνση του συστήματος υγείας που προκύπτει από την ασθένεια.

Διάγνωση

Η διάγνωση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος περιλαμβάνει τρία σκέλη

- Κλινική διάγνωση – Έλεγχος μυϊκής ισχύος
- Ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα
- Βιοψία μυός/ νεύρου

1. Κλινική διάγνωση

Η διάγνωση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος γίνεται κυρίως με κλινικά κριτήρια. Η κλινική διάγνωση περιλαμβάνει τον κλινικό έλεγχο της μυϊκής ισχύος με την κλίμακα της MRC (Medical Research Council) για τη μυϊκή ισχύ (15). Η κλίμακα της MRC βαθμολογεί κάθε μυϊκή ομάδα που εξετάζεται από το 0 ως το 5. Το 0 δείχνει έλλειψη οποιασδήποτε κινητικότητας και το 5 είναι πλήρης ισχύς. Για την διάγνωση της πολυνευρομυοπάθειας έχει χρησιμοποιηθεί η αξιολόγηση 3 μυϊκών ομάδων σε κάθε μέλος με μέγιστο άθροισμα 60. Ο ασθενής θεωρείται ότι έχει εμφανίσει πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος αν η τιμή της MRC είναι μικρότερη του 48 (5, 6). Η επιλογή της τιμής 48 ως όριο κάτω από το οποίο ο ασθενής θεωρείται ότι έχει πολυνευρομυοπάθεια αποτελεί μια αυθαίρετη επιλογή, η οποία όμως έχει επικρατήσει να χρησιμοποιείται στη βιβλιογραφία. Είναι προφανές ότι η κλινική διάγνωση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος δεν μπορεί να διαχωρίσει μεταξύ του μυϊκού και του νευρικού στοιχείου, τα οποία, όπως έχει ήδη αναφερθεί, συνήθως συνυπάρχουν σε κάποιο βαθμό.

Για την κλινική διάγνωση της νόσου σε ασθενείς χωρίς επαρκές επίπεδο συνείδησης για την απαραίτητη συνεργασία, έχει μελετηθεί, στην Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου 'ο Ευαγγελισμός', η χρήση της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης (Maximum Inspiratory Pressure, MIP) ως εναλλακτικού τρόπου διάκρισης των ασθενών με CIPNM, με πολύ καλά αποτελέσματα (μελέτη που έχει υποβληθεί για δημοσίευση).

2. Ηλεκτρομυογράφημα

Η τυπική εικόνα στο ηλεκτρομυογράφημα είναι

συνήθως η παρουσία αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας αξονικού τύπου (2). Σε αυτήν παρατηρείται μείωση του ύψους των δυναμικών που παράγονται κατά τον ερεθισμό του νεύρου με παράλληλη διατήρηση της ταχύτητας αγωγής. Αν και έχουν περιγραφεί αμιγώς αισθητική ή αμιγώς κινητική νευροπάθεια η εικόνα είναι συνήθως μεικτή (αισθητικοκινητική).

3. Βιοψία Μυός - Νεύρου

Για την επιβεβαίωση της συμμετοχής του μυός απαιτείται η διενέργεια βιοψίας μυός. Η βιοψία μυός θα δώσει εικόνα διάχυτης μυοπάθειας με νεκρωτικές περιοχές. Παρατηρείται απώλεια των ινών τύπου II και απώλεια ινιδίων μυοσίνης (1, 6). Σε σοβαρές περιπτώσεις παρατηρούνται έντονες νεκρωτικές περιοχές. Η βιοψία νεύρου δίνει εικόνα αξονικού τύπου βλάβης (16).

Πρόγνωση

Η παρουσία της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος αυξάνει τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και το νοσοκομείο και τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, εκθέτοντας τον ασθενή σε μια σειρά από κινδύνους που σχετίζονται με την παράταση της νοσηλείας και του μηχανικού αερισμού. Φαίνεται ότι η εμφάνιση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος σχετίζεται με αυξημένη

θνησιμότητα κυρίως σχετιζόμενη με τους κινδύνους που απορρέουν από τον παρατεταμένο μηχανικό αερισμό, όπως π.χ. εμφάνιση πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα, και τη μακρά διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και το νοσοκομείο, όπως π.χ. ενδονοσοκομιακές λοιμώξεις. Τέλος, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που μπορεί να φτάνει το 25% (17) των ασθενών που θα διαγνωσθούν με πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος μπορεί να παραμείνουν τετραπαρετικοί ή με σημαντική αναπηρία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bolton CF: Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005, 32(2):140-163
2. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, et al: Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984, 47:1223-1231
3. Zochodne DW, Bolton CF, Thompson RT, et al: Myopathy in critical illness. *Muscle Nerve* 1986, 9:652
4. Schweickert WD, Hall J: ICU-acquired weakness. *Chest* 2007, 131:1541-1549
5. Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, et al: Predispos-

- ing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand* 2008, 118:175-181
6. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al: Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002, 288:2859-2867
7. Coakley JH, Nagendran K, Honavar M, et al: Preliminary observations on the neuromuscular abnormalities in patients with organ failure and sepsis. *Intensive Care Med* 1993, 19:323-328
8. NJ Witt, DW Zochodne, CF Bolton, et al: Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest*, 1991, 99:176-184
9. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcva-Garmendia JL, et al: Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients *Intensive Care Med* 2001, 27:1288-1296
10. Schmutzhard E, Pfausler B: It's not only biochemistry: a possible pathogenetic role of immobilization/immobility in critical illness polyneuromyopathy. *Crit Care Med* 2008, 36:1021-1022
11. Druschky A, Herkert M, Radespiel-Trøpger M, et al: Critical illness polyneuropathy: clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study. *Intensive Care Med* 2001, 27:686-693
12. Falagas ME, Kasiakou SK: Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Critical Care* 2006, 10:R27
13. Maher J, Rutledge F, Remtulla H, et al: Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med* 1995, 21:737-743
14. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Garcva-Garmendia JL, et al: Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 2005, 33:349-354
15. Kleyweg RP, van der Mech FG, Schmitz PI: Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barri syndrome. *Muscle Nerve* 1991, 14:1103-1109
16. Sander HW, Golden M, Danon MJ: Quadriplegic areflexic ICU illness: selective thick filament loss and normal nerve histology. *Muscle Nerve* 2002, 26:499-505
17. Guarnieri B, Bertolini G, Latronico N: Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008, 79:838-841

Πρώιμη κινητοποίηση και αποκατάσταση μετά τη ΜΕΘ

ΜΣ Παπαδόπουλος¹, Ε Πατσάκη², Σ Νανάς³

¹ Φυσικοθεραπευτής, ΜΑΦ, Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός», Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

² Φυσικοθεραπεύτρια, ΜΕΘ, Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

Αν. Καθηγητής Εντατικολογίας, Διευθυντής, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

PAPADOPOULOS M. PATSAKI E, NANAS S. Early physical therapy after the ICU. Early mobilization of patients in Intensive Care (ICU) has been shown to be safe and feasible. Mobilization techniques used by physical therapists contribute to the improvement of respiratory function, the restriction of muscle weakness and atrophy, and the promotion of consciousness, functional ability and the psychological state of the patient. In order to implement a rehabilitation protocol, it is important to carry out a clinical assessment which includes the patient history, the clinical condition and the level of adequate respiratory and cardiovascular reserve. Mobilization techniques include passive, active, assisted, and resisted exercises, patient positioning, in and out of bed transfers, standing and balance-gait re-education. It has been shown that passive and active mobilization in long term incubated patients accelerates the weaning process. Patients surviving from the ICU, acquire several physical (muscle atrophy and weakness, joint contractures, respiratory problems, sensation disturbances, pressure sores pain etc.) and non-physical problems (psychological, emotional and cognitive problems). The management and rehabilitation of these problems is very important and should be implemented in the best possible organized way and according to the patients needs. The NHS post-icu rehabilitation guidelines were published in 2009 reflecting the increasing research interest in this area. According to the most recent research evidence, the post-icu rehabilitation plan should include: 1) a short clinical assessment in all ICU admissions in order to identify risk factors, 2) a detailed clinical assessment of high risk patients, 3) setting of short and long term goals pre and post patient discharge from ICU and hospital, 4) planning of a rehabilitation programme, 5) liaison with patient and carers and agree on therapeutic goals and expectations, 6) implementation of the rehabilitation techniques and 7) referral of patient to specialized rehabilitation setting if progress is slower than expected. Further research is necessary and should focus on the prevention of ICU acquired complications and the investigation of the most effective early and post-ICU rehabilitation therapeutic techniques in conjunction with the lowest possible cost. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 362-376, 2011**

Key words: early rehabilitation, mobilization techniques, clinical assessment, physical problems, non physical problems

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρώιμη κινητοποίηση του βαρέως πάσχοντος ασθενούς είναι εφικτή και ασφαλής. Οι θεραπευτικές τεχνικές κινητοποίησης συμβάλουν στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, περιορίζουν τη μυϊκή αδυναμία και ατροφία, προάγουν το επίπεδο συνείδησης, τη λειτουργική ικανότητα και την ψυχολογική κατάσταση του ασθενή. Η εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου κινητοποίησης προαπαιτεί μια συστηματική αξιολόγηση, η οποία περιλαμβάνει το ιστορικό, την κλινική κατάσταση, την ύπαρξη επαρκούς αναπνευστικής και καρδιαγγειακής εφεδρείας. Οι τεχνικές κινητοποίησης περιλαμβάνουν ασκήσεις (παθητικές, ενεργητικές, υποβοηθούμενες, αντίστασης), αλλαγή θέσεων στο κρεβάτι, κάθισμα στην άκρη του κρεβατιού, μεταφορά σε πολυθρόνα, ορθοστάτιση, επανεκπαίδευση ισορροπίας και βάδισης. Η παθητική και ενεργητική κινητοποίηση σε χρόνια διασωληνομένους ασθενείς διευκολύνει τον απογαλακτισμό από τον μηχανικό αερισμό. Οι ασθενείς που επιβιώνουν μετά τη νοσηλεία στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) εξέρχονται με πολλά προβλήματα όπως μυϊκή ατροφία και αδυναμία, δυσκαμψίες,

αναπνευστικά προβλήματα, διαταραχές αισθητικότητας, κατακλίσεις, πόνο καθώς και προβλήματα κατάποσης και επικοινωνίας. Επίσης ψυχολογικές, συναισθηματικές και νοητικές διαταραχές. Η αποκατάσταση αυτών των προβλημάτων είναι πολύ σημαντική και πρέπει να γίνεται οργανωμένα και σύμφωνα με τις ανάγκες των ασθενών. Πρόσφατα, δημοσιεύθηκαν οι οδηγίες για την αποκατάσταση των ασθενών μετά τη ΜΕΘ από το *National Institute of Health* της Μεγάλης Βρετανίας (*NICE Guideline*, 93, 2009), ενώ η συζήτηση και το ερευνητικό ενδιαφέρον πάνω σε αυτό εντείνονται τα τελευταία χρόνια. Σύμφωνα λοιπόν με τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα, ο σχεδιασμός της αποκατάστασης μετά τη ΜΕΘ θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα: 1) Σύνοψη κλινική αξιολόγηση κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ για την εντόπιση ασθενών με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κινητικών και άλλων προβλημάτων, 2) λεπτομερή κλινική και λειτουργική αξιολόγηση των ασθενών που έχουν επιλεγεί για την εντόπιση όλων των κινητικών και μη προβλημάτων που χρήζουν οργανωμένης αποκατάστασης, 3) θέσπιση βραχυπρόθεσμων και μεσοπρόθεσμων στόχων αποκατάστασης, οι οποίοι θα πρέπει να επιτευχθούν πριν αλλά και μετά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο, 4) σχεδιασμός προγράμματος αποκατάστασης το οποίο θα πρέπει να περιλαμβάνει όλες τις δόκιμες θεραπευτικές τεχνικές που απαιτούνται για την επίτευξη κάθε στόχου από την ομάδα αποκατάστασης, 5) συζήτηση και συνεργασία με τον ασθενή και τους οικείους του για την καλύτερη εφαρμογή του προγράμματος, 6) εφαρμογή οργανωμένου προγράμματος αποκατάστασης από τον ασθενή με την επίβλεψη της ομάδας αποκατάστασης τουλάχιστον για έξη εβδομάδες, 7) παραπομπή του ασθενούς σε ειδικό κέντρο αποκατάστασης αν ο ρυθμός ανάρρωσης είναι μικρότερος του αναμενόμενου. Περιτρέω έρευνα και θα πρέπει να επικεντρωθεί στη πρόληψη των επιπλοκών από τη νοσηλεία στη ΜΕΘ και τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων τεχνικών αποκατάστασης σε συνδυασμό με το χαμηλότερο δυνατό οικονομικό κόστος. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 362-376, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: πρώιμη κινητοποίηση, αποκατάσταση, φυσικοθεραπεία, κλινική αξιολόγηση, κινητικές διαταραχές

Η κινητοποίηση των βαρέως πασχόντων ασθενών, περιλαμβάνει:

1. Την πρώιμη κινητοποίηση στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και
2. Την αποκατάσταση μετά τη ΜΕΘ.

1. Πρώιμη κινητοποίηση στη μονάδα εντατικής θεραπείας

Η κινητοποίηση του ασθενούς της ΜΕΘ έχει αποτελέσει πεδίο συστηματικής μελέτης από πολλούς ερευνητές. Σύμφωνα με την *European Society of ICU Task Force on Physiotherapy*¹, οι τεχνικές κινητοποίησης πρέπει να καθιερωθούν ως πρωταρχικές δραστηριότητες των φυσικοθεραπευτών παράλληλα με τις αναπνευστικές τεχνικές. Αποτελεί αναμφισβήτητο γεγονός ότι η κινητοποίηση συμβάλει στην αφύπνιση του ασθενούς, στην πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας, μυϊκής ατροφίας και αδυναμίας, πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος, συγκάμψεων, ατελεκτασιών, κατακλίσεων, στη διευκόλυνση της μικροαγγειακής κυκλοφορίας, στην αντιμετώπιση της συστηματικής φλεγμονής και επιταχύνει την αποδέσμευση του ασθενούς από τον αναπνευστήρα. Μια μελέτη των Bailey P. και των συνεργατών του (2007)² δείχνει ότι η κινητοποίηση είναι και ασφαλής και εφικτή με ένα ποσοστό κάτω του 1% να έχει παρουσιάσει αποσταθεροποίηση της αρτηριακής πίεσης, μεγάλου βαθμού αποκορεσμού ή ακόμα και

μετακίνηση του σωλήνα σίτισης. Πρέπει επίσης να επισημάνουμε ότι η εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου πρώιμης κινητοποίησης έχει να αντιμετωπίσει και άλλα εμπόδια όπως είναι η συνεχής και βαθειά καταστολή, ο διαταραγμένος ύπνος και η διαταραγμένη ψυχική υγεία των ασθενών. Σημαντικές προσπάθειες πρέπει να γίνουν στον περιορισμό της καταστολής και στην αλλαγή των πρωτοκόλλων εφαρμογής της. Είναι πλέον απαίτηση όλων να έχουμε λιγότερη καταστολή και περισσότερο ενεργητικούς ασθενείς.

Οι τεχνικές κινητοποίησης πρέπει να είναι ανάλογες με τις δυνατότητες του ασθενή, αλλά και το επίπεδο συνεργασίας του. Η ορθή επιλογή τεχνικής προϋποθέτει μία λεπτομερή φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση, η οποία περιλαμβάνει τη μελέτη του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς και την αξιολόγηση των παρακάτω παραμέτρων: καρδιακής εφεδρείας, αναπνευστικής εφεδρείας και παραγόντων που αφορούν την γενικότερη κλινική εικόνα του ασθενούς (Πίνακας 1).

Με τον όρο κινητοποίηση εννοούμε την τοποθέτηση του ασθενούς, το κάθισμα στην άκρη του κρεβατιού, τη μεταφορά σε καρέκλα, την ορθοστάτιση, τη βάδιση, την επανεκπαίδευση της ισορροπίας, αλλά και την εκτέλεση παθητικών, ενεργητικών, υποβοηθούμενων ή με αντίσταση ασκήσεων καθώς και το εργομετρικό ποδήλατο επί κλίνης.

ΑΛΛΑΓΗ ΘΕΣΕΩΝ

Πρόκειται για μία σημαντική τεχνική, η οποία χρησιμοποιείται για την βελτίωση της μεταφοράς οξυγόνου, μέσω της βελτίωσης της σχέσης αερισμού- αιμάτωσης (V/Q). Οι αλλαγές θέσεων βοηθούν στην αύξηση των πνευμονικών όγκων, στη μείωση του έργου της αναπνοής, στην κινητοποίηση των εκκρίσεων και στη διευκόλυνση της διαδικασίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. (Εικόνα 1)

ΚΑΘΙΣΤΗ ΘΕΣΗ

Στα πλαίσια της κινητοποίησης περιλαμβάνεται και η μεταφορά του ασθενούς σε καθιστή θέση. Αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί, είτε πάνω στο κρεβάτι ανασηκώνοντας τη ράχη του (για ασθενείς που ακόμα δεν έχουν ικανότητα να παραμείνουν σε καθιστή θέση χωρίς υποστήριξη), είτε με τη μεταφορά του ασθενούς στην άκρη του κρεβατιού, αλλά και σε πιο προχωρημένο στάδιο με τη μεταφορά από το κρεβάτι σε καρέκλα. Αυτή η θέση συμβάλει στην αφύπνιση του ασθενούς, στην επανεκπαίδευση της ισορροπίας, στην πρόληψη των κατακλίσεων ενώ έχει παρατηρηθεί αύξηση του αναπνεόμενου όγκου (TV), αύξηση της ενδοτικότητα, βελτίωση του κυψελιδικού αερισμού, μείωση του κινδύνου εμφάνισης ατελεκτασιών και μείωση του αναπνευστικού έργου (Εικόνα 2).

ΑΕΡΟΒΙΑ ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΜΙΚΗ ΕΝΔΥΝΑΜΩΣΗ

Ως μέρος ενός προγράμματος κινητοποίησης βελτιώνει τη μυϊκή δύναμη, αυξάνει το χρόνο παραμονής εκτός αναπνευστήρα και βελτιώνει τη λειτουργικότητα ασθενών που έχουν μείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα υπό μηχανικό αερισμό. Επιπρόσθετα, η εφαρμογή ασκήσεων των άνω άκρων ενισχύει τα θετικά αποτελέσματα της αναπνευστικής φυσικοθεραπείας, στην βελτίωση της αντοχής του ασθενούς, αλλά και στη δύσπνοια. Η εξέλιξη της τεχνολογίας μας έχει ωφελήσει με την παροχή ειδικών συσκευών για την εκγύμναση ασθενών που δεν μπορούν να ορθοστατίσουν, όπως είναι το εργομετρικό ποδήλατο επί κλίνης. Ο Burtin μαζί με τους συνεργάτες του (2009)⁴ εφάρμοσαν ένα πρόγραμμα 20λεπτης άσκησης την ημέρα για 5 φορές την εβδομάδα και διαπίστωσαν αύξηση της λειτουργικής ικανότητας παραγωγής έργου (όπως αυτή παρουσιάζεται από το 6MWD), της ισχύς του τετρακέφαλου και βελτίωση της λειτουργικότητας του ασθενούς γενικότερα (όπως περιγράφεται από το SF-36).

ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΧΑΜΗΛΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Η συχνή επανάληψη ασκήσεων χαμηλής αντίστασης

μπορεί να αυξήσει τη μυϊκή μάζα, την ικανότητα παραγωγής έργου και των οξειδωτικών ενζύμων, συμβάλλοντας έτσι στη καλύτερη διάχυση του O₂. Σε ασθενείς που δεν μπορούν να πραγματοποιήσουν ενεργητική μυϊκή σύσπαση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο νευρομυϊκός ερεθισμός (NMES). Ο τελευταίος έχει αποδειχτεί να συμβάλει σημαντικά στην πρόληψη της μυϊκής ατροφίας και αδυναμίας, που εμφανίζονται ακόμα και από τα πρώτα εβδομημέτωρα σε ασθενείς υπό καταστολή.

ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ

Σε νευρολογικούς ασθενείς, οι οποίοι δεν μπορούν να κινηθούν εκούσια, η παθητική κινητοποίηση βελτιώνει τον πνευμονικό αερισμό. Επιπρόσθετα, συμβάλει στην αποφυγή παραμορφώσεων και συγκάμψεων, αν και η πλειοψηφία των φυσικοθεραπευτών προτιμά την εφαρμογή ναρθήκων.

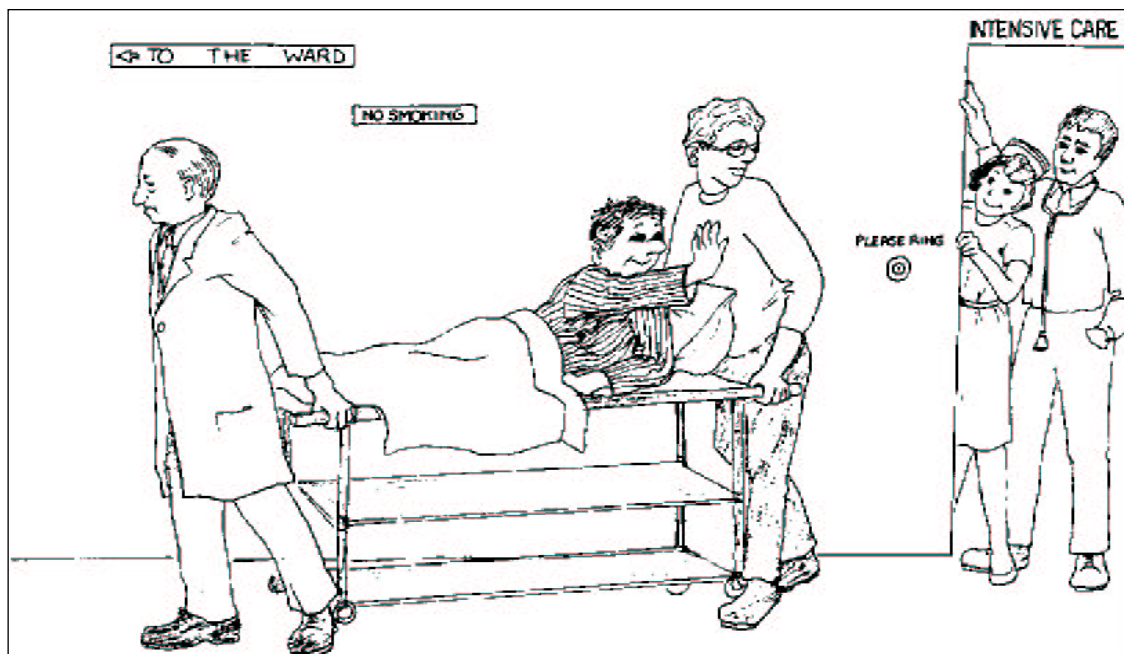
Ο σχεδιασμός ενός πρωτοκόλλου κινητοποίησης των βαρέως πάσχων ασθενών, έχει απασχολήσει έντονα την θεραπευτική κοινότητα καθώς είναι πλέον σαφές ότι η ακινητοποίηση έχει τραγικές συνέπειες για τη λειτουργικότητα και τη περαιτέρω ποιότητα ζωής του ασθενούς που θα επιβιώσει της μονάδος. Οι Perme Ch. και Chandrashekar R. (2009)⁵ σχεδίασαν ένα πρόγραμμα πρώιμης κινητοποίησης για ασθενείς που βρίσκονται σε ΜΕΘ, ειδικότερα εκείνων που είναι υπό μηχανικό αερισμό. Το πρόγραμμα δίνει τη δυνατότητα σχεδιασμού ενός εξατομικευμένου προγράμματος αποκατάστασης ανάλογα με τις δυνατότητες, αλλά και τις ανάγκες του κάθε ασθενούς. Έτσι, ο φυσικοθεραπευτής θα αξιολογήσει τον κάθε ασθενή και θα τον εντάξει σε μία από τις ακόλουθες φάσεις (Πίνακες 2 και 3).

Η κινητοποίηση του βαρέως πάσχοντος ασθενούς πρέπει να αποτελεί μία πρόκληση τόσο για τον φυσικοθεραπευτή, όσο και για το λοιπό προσωπικό της ΜΕΘ. Είναι πολύ σημαντικό αυτή να ξεκινά όσο το δυνατό πιο σύντομα.

Η σημασία της πρώιμης κινητοποίησης έχει διερευνηθεί πολλές φορές στο παρελθόν. Το 1975, οι Burns και Jones⁶ σχεδίασαν μία ειδική περπατητούρα στην οποία μπορεί να τοποθετηθεί αναπνευστήρας και η οποία φέρει ακόμα και ειδικό κάθισμα ώστε να μπορεί ο ασθενής να αναπαυθεί κατά τη διάρκεια της προσπάθειάς του.

Συμπερασματικά, η πρώιμη κινητοποίηση εάν εφαρμοστεί έχοντας αξιολογήσει σωστά τον ασθενή και λαμβάνοντας όλα τα απαραίτητα μέτρα ασφαλείας, συμβάλει στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, περιορίζει τη μυϊκή ατροφία και αδυναμία, προάγει το επίπεδο συνείδησης και τη λειτουργική ικανότητα του βαρέως πάσχοντος.

2. Αποκατάσταση μετά τη νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας



Οι μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) της Μεγάλης Βρετανίας νοσηλεύουν περισσότερους από 110,000 ασθενείς κάθε χρόνο, από τους οποίους το 75% επιβιώνει και εξέρχεται για να πάει στο σπίτι ή σε εξειδικευμένους χώρους αποκατάστασης (UK Intensive Care National Audit and Research Centre). Είναι αξιοσημείωτο ότι το 69% των ασθενών αυτών διατηρεί σημαντική λειτουργική ανικανότητα και το 50 % αδυναμία να επιστρέψει στην εργασία του ένα χρόνο μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Σύμφωνα με έρευνες που έχουν γίνει, τόσο οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν, όσο και οι συγγενείς τους περνούν μία δύσκολη περίοδο ανάρρωσης τόσο σε κινητικό και λειτουργικό επίπεδο, όσο και σε ψυχολογικό και κοινωνικό. Έτσι λοιπόν οι ασθενείς εξέρχονται με σωματικά προβλήματα όπως μυϊκή ατροφία και αδυναμία, συγκρίσεις και μυϊκές βραχύνσεις, αναπνευστικά προβλήματα, διαταραχές αισθητικότητας, κατακλίσεις, πόνο, καθώς και προβλήματα κατάποσης και επικοινωνίας. Επίσης εμφανίζουν μη σωματικά προβλήματα όπως ψυχολογικές, συναισθηματικές, ψυχιατρικές καθώς και νοητικές διαταραχές. Η αποθεραπεία και αποκατάσταση αυτών των προβλημάτων μετά τη ΜΕΘ πρέπει οπωσδήποτε να σχεδιαστεί σύμφωνα με τις ανάγκες και τις προσδοκίες των ασθενών και σύμφωνα με το πρότερο κινητικό τους επίπεδο. Για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντική η καλή συνεργασία και επικοινωνία της ομάδας αποκατάστασης (ιατρός, φυσικο-

θεραπευτής, νοσηλεύτης, ψυχολόγος, λογοθεραπευτής, εργοθεραπευτής κλπ) έτσι ώστε όλοι μαζί να εργάζονται προς την ίδια κατεύθυνση που δεν είναι άλλη από την βέλτιστη αποκατάσταση του ασθενή.

Σύμφωνα με την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ελάχιστες πληροφορίες προκύπτουν για την αποτελεσματικότητα προγραμμάτων αποκατάστασης μετά τη ΜΕΘ. Συγκεκριμένα μια έρευνα που έγινε από την Jones και συνεργάτες (2003)⁷ καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή ενός προγράμματος αποκατάστασης διάρκειας έξι εβδομάδων οδήγησε στη βελτίωση τόσο της φυσικής ικανότητας όσο και της ψυχολογικής κατάστασης των ασθενών. Πολύ πιο πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν οι οδηγίες για την αποκατάσταση των ασθενών μετά τη ΜΕΘ από το National Institute of Health της Μεγάλης Βρετανίας (NICE Guideline, 83, 2009)⁸. Σύμφωνα λοιπόν με τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα, ο σχεδιασμός της αποκατάστασης μετά τη ΜΕΘ θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα:

Οδηγίες αποκατάστασης

Οι οδηγίες αποκατάστασης του NICE, βασίζονται στη συστηματική ανασκόπηση των μέχρι σήμερα διαθέσιμων ερευνητικών δεδομένων. Όπου δεν υπάρχουν επαρκή ερευνητικά δεδομένα, οι οδηγίες βασίζονται στην κλινική εμπειρία των μελών σύνταξης των οδηγιών, για το τι σημαίνει καλή κλινική πράξη.

Αρχές φροντίδας του ασθενούς

Είναι πολύ σημαντικό να υπάρχει καλή συνεργασία μεταξύ των εξειδικευμένων επαγγελματιών υγείας έτσι ώστε να μπορεί να συντονιστεί η πορεία της αποκατάστασης και να διασφαλιστεί μια συνέχεια στη φροντίδα του ασθενούς. Οι επαγγελματίες υγείας μπορεί να προέρχονται από τη ΜΕΘ ή από άλλα τμήματα αποκατάστασης. Έτσι λοιπόν, κατά το σχεδιασμό της αποκατάστασης θα πρέπει:

- Να θεσπιστούν οι στόχοι του προγράμματος, οι οποίοι θα πρέπει να επανεξετάζονται και να προσαρμόζονται σε όλη τη διάρκεια της αποκατάστασης
- Να δοθεί στον ασθενή λεπτομερές ατομικό πρόγραμμα αποκατάστασης με την απαραίτητη βοήθεια και στήριξη από την ομάδα
- Να υπάρχει πρόσβαση σε πληροφορίες που αφορούν στη πορεία του ασθενούς από άλλα νοσοκομεία ή υπηρεσίες αποκατάστασης που σχετίζονται με την φροντίδα του
- Να δοθούν στους ασθενείς όλοι οι τρόποι επικοινωνίας με τα μέλη της ομάδας αποκατάστασης κατά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ και αργότερα από το νοσοκομείο.

Η συνολική προσέγγιση για την αποκατάσταση του ασθενή περιλαμβάνει πέντε κύρια στάδια:

- Στάδιο νοσηλείας στη ΜΕΘ
- Στάδιο εξόδου από τη ΜΕΘ
- Στάδιο νοσηλείας στο θάλαμο
- Στάδιο εξόδου από το νοσοκομείο
- Δύο-τρεις μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ

1. Στάδιο νοσηλείας στη ΜΕΘ

Σε αυτό το στάδιο θα πρέπει να διεξαχθεί μια σύντομη κλινική αξιολόγηση για να καθοριστεί η πιθανότητα ανάπτυξης συγκεκριμένων μακροχρόνιων σωματικών ή μη σωματικών προβλημάτων τα οποία σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο και την νοσηλεία στην ΜΕΘ (Πίνακας 4). Έτσι λοιπόν σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης τέτοιων προβλημάτων θα πρέπει:

- Να διεξαχθεί μια λεπτομερής κλινική αξιολόγηση για να εντοπιστούν τα προβλήματα που χρήζουν αποκατάστασης
- Να θεσπιστούν οι βραχυπρόθεσμοι και μακροπρόθεσμοι στόχοι αποκατάστασης, οι οποίοι θα πρέπει να καταγραφούν στον φάκελο του ασθενή
- Να ξεκινήσει ένα ατομικό, δομημένο πρόγραμμα αποκατάστασης το συντομότερο δυνατό. Η πρώιμη κινητοποίηση του ασθενή είναι πολύ σημαντι-

κή (Εικόνα 3). Σε αυτό το πρόγραμμα θα πρέπει να περιλαμβάνονται μέτρα πρόληψης σωματικής και μη σωματικής ανικανότητας και ελέγχου της σωστής διατροφής.

2. Στάδιο εξόδου από τη ΜΕΘ

Για τους ασθενείς οι οποίοι έχουν ήδη εντοπιστεί για μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξης προβλημάτων, θα πρέπει να διεξαχθεί μια σύντομη κλινική αξιολόγηση για να καθοριστεί η πιθανότητα ανάπτυξης σωματικής ή μη σωματικής ανικανότητας (Πίνακας 4)

Για ασθενείς υψηλού ρίσκου που μόλις εντοπίζονται σε αυτό το στάδιο και για ασθενείς έχουν ήδη ξεκινήσει ατομικό πρόγραμμα αποκατάστασης στη ΜΕΘ:

- Πρέπει να διεξαχθεί μια λεπτομερής κλινική αξιολόγηση για να καθοριστούν οι τωρινές ανάγκες αποκατάστασης με ιδιαίτερη έμφαση σε προβλήματα κινητικότητας, αισθητικότητας και επικοινωνίας και σε προϋπάρχοντα ή τωρινά ψυχολογικά ή ψυχιατρικά προβλήματα (Πίνακας 5).
- Στη βάση αυτής της επαναληπτικής αξιολόγησης, θα πρέπει να επανακαθοριστούν οι στόχοι της αποκατάστασης.

3. Στάδιο νοσηλείας στο θάλαμο

Για ασθενείς που έχουν καταγραφεί με μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξης προβλημάτων πριν την έξοδο από τη ΜΕΘ, πρέπει να διεξαχθεί σύντομη κλινική αξιολόγηση για τον καθορισμό κινδύνου ανάπτυξης μακροχρόνιων σωματικών και μη σωματικών διαταραχών (Πίνακας 4).

Για ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών:

- Να διεξαχθεί μια λεπτομερής κλινική επανεκτίμηση για να εντοπιστούν οι τωρινές ανάγκες αποκατάστασης
- Να δοθεί ένα ατομικό, οργανωμένο πρόγραμμα αποκατάστασης (με τη στήριξη και επίβλεψη της ομάδας αποκατάστασης) και να ελεγχθεί η επίτευξη των θεραπευτικών στόχων που θεσπίστηκαν πριν την έξοδο από τη ΜΕΘ.
- Όταν το επιτρέπει η φυσική και νοητική κατάσταση του ασθενή μπορεί να δοθεί ένα ατομικό εγχειρίδιο οδηγιών αποκατάστασης με επίβλεψη και στήριξη τουλάχιστον έξη εβδομάδων μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ, από έναν εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας.

Τεχνικές αποκατάστασης μετά τη ΜΕΘ

Η εφαρμογή προγραμμάτων αποκατάστασης μετά

από μια περίοδο παραμονής στη ΜΕΘ δεν αποτελεί συνήθη πρακτική, ιδιαίτερα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Μερικές κλινικές αποκατάστασης παρέχουν τα διεπιστημονικά προγράμματα αποκατάστασης, αλλά η δομή, η διαμόρφωσή τους και οι υπηρεσίες που παρέχουν ποικίλουν και υπάρχει μια έλλειψη στοιχείων για την κλινική αποτελεσματικότητά τους. Οι μέθοδοι αποκατάστασης που περιγράφονται στις υπάρχουσες διεθνείς μελέτες περιγράφουν τα εξής:

Ατομικό Εγχειρίδιο άσκησης

Οι ασθενείς που εξέρχονται από τη ΜΕΘ και το νοσοκομείο, προμηθεύονται με το ατομικό εγχειρίδιο άσκησης, το οποίο εξασφαλίζει τη συνέχιση της αποκατάστασής του. Το εγχειρίδιο άσκησης περιλαμβάνει τρία μέρη:

- την ένταση της άσκησης, η οποία αξιολογείται από τον ασθενή με την τροποποιημένη κλίμακα Borg (Πίνακας 4) και παρέχει τις πληροφορίες για την ασφάλεια των συμμετεχόντων,
- το αναλυτικό πρόγραμμα των ασκήσεων και
- τη σειρά προοδευτικής αύξησης των ασκήσεων και του αριθμού επαναλήψεων.

Το πρόγραμμα των ασκήσεων περιλαμβάνει πέντε στάδια:

1. Ασκήσεις αντοχής (βάδισις),
2. Ασκήσεις ενδυνάμωσης άνω και κάτω άκρων,
3. Ασκήσεις σταθεροποίησης κορμού,
4. Ασκήσεις ευελιξίας, και
5. Διατάσεις του μυοτενόντιου συνόλου.

Συνολικά, το εγχειρίδιο άσκησης περιλαμβάνει 16 διαφορετικές ασκήσεις οι οποίες είναι αριθμημένες, καθορισμένες, επεξηγημένες και περιγεγραμμένες, για να διευκολύνουν την επικοινωνία συμμετεχόντων-εκπαιδευτών και την πρόοδο της αποκατάστασης (Εικόνα 4).

Μία μελέτη των Griffiths και των συνεργατών του (2006)⁹ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ένα εγχειρίδιο αποκατάστασης διάρκειας έξι εβδομάδων:

- βελτίωσε την αποκατάσταση και τη φυσική λειτουργικότητα των ασθενών 8 εβδομάδες και 6 μήνες μετά από την έξοδό τους από τη Μ.Ε.Θ.
- δε βελτίωσε τα επίπεδα κατάθλιψης των ασθενών 8 εβδομάδες και 6 μήνες μετά την έξοδό τους από τη Μ.Ε.Θ.
- δε βελτίωσε τα επίπεδα άγχους των ασθενών 6 μήνες μετά από την έξοδό τους από τη Μ.Ε.Θ.
- μείωσε τα PTSD (συμπτώματα μετατραυματικού στρες)-σχετικά συμπτώματα των ασθενών 8 εβδομάδες μετά από τη Μ.Ε.Θ., αλλά όχι 6 μήνες μετά.

Για ασθενείς με συμπτώματα άγχους που σχετίζονται με τραυματικές εμπειρίες ή αναμνήσεις, θα

πρέπει να ανατρέξουμε στις οδηγίες NICE για το μετατραυματικό σύνδρομο αγχώδους διαταραχής.

4. Στάδιο εξόδου από το νοσοκομείο

Πριν την έξοδο των ασθενών που ακολουθούν ένα ατομικό πρόγραμμα αποκατάστασης στο θάλαμο νοσηλείας θα πρέπει:

- Να διεξαχθεί μια λειτουργική αξιολόγηση η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει σωματικές και μη σωματικές παραμέτρους (Πίνακας 4).
- Να αξιολογηθεί η επίπτωση οποιασδήποτε διαταραχής στην εκτέλεση και συμμετοχή των δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής
- Να επαναξιολογηθούν να συμφωνηθούν και να επαναπροσδιοριστούν οι στόχοι αποκατάστασης με τον ασθενή

Αν εντοπιστούν μακροπρόθεσμες ανάγκες αποκατάστασης πρέπει πριν την έξοδο του ασθενή:

- να γίνουν οι απαραίτητες κινήσεις στήριξης του ασθενή με συγκεκριμένες παραπομπές σε εξειδικευμένες ειδικότητες για να εξασφαλιστεί η συνέχεια της φροντίδας
- Όλες οι σημειώσεις και τα έγγραφα εξόδου να συμπληρωθούν και να προωθηθούν στις αρμόδιες υπηρεσίες αποκατάστασης και στον ασθενή.

5. Δύο με τρεις μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ

Σε αυτό το στάδιο θα πρέπει να επανεξεταστούν οι ασθενείς στους οποίους είχαν εντοπιστεί προβλήματα που έρχονταν αποκατάστασης πριν την έξοδο από το νοσοκομείο και να διεξαχθεί μια λειτουργική επανεκτίμηση στο σπίτι του ασθενή ή στο νοσοκομείο. Αυτό θα πρέπει να γίνει από τους αρμόδιους επαγγελματίες υγείας που συμμετέχουν στην ομάδα αποκατάστασης.

Στη βάση της λειτουργικής επανεκτίμησης θα πρέπει:

- Ο ασθενής να παραπεμφθεί στις κατάλληλες υπηρεσίες αποκατάστασης, αν η ανάρρωση και αποκατάστασή του είναι βραδύτερη από ότι αναμενόταν και αν έχει παρουσιαστεί σωματική ή μη σωματική ανικανότητα.
- Να προσφερθεί στήριξη στον ασθενή αν δεν αναρρώνει όσο γρήγορα αναμενόταν.
- Αν υπάρχει άγχος, κατάθλιψη ή μετατραυματικό σύνδρομο να ακολουθηθούν οι σχετικές οδηγίες του NICE.

Ενημέρωση και στήριξη του ασθενή

Είναι σημαντικό να παρέχεται στήριξη και ενημέ-

ρωση του ασθενή και των οικείων του καθ' όλη τη διάρκεια της αποκατάστασης ως εξής:

A) Κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ

Να ενημερωθεί ο ασθενής και (ή) οι οικείοι του για την ασθένεια, τη θεραπευτική αγωγή, τα θεραπευτικά μέσα και για τα πιθανά βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα σωματικά και μη σωματικά προβλήματα. Η ενημέρωση θα πρέπει να γίνεται σε συχνή βάση.

B) Πριν την έξοδο από τη ΜΕΘ

- Θα πρέπει να ενημερωθεί ο ασθενής για την επικείμενη πορεία αποκατάστασης.
- Να εξηγηθούν οι διαφορές της ΜΕΘ από τη νοσηλεία στο θάλαμο και ότι τη θεραπευτική ευθύνη αναλαμβάνει άλλη ιατρική ομάδα.
- Να δοθούν πληροφορίες για τυχόν διαταραχές ύπνου, παραισθήσεις και την προσαρμογή στο θάλαμο.

Γ) Πριν την έξοδο από το νοσοκομείο

Σε αυτό το στάδιο θα πρέπει να δοθούν από την ομάδα αποκατάστασης:

- Πληροφορίες για την πορεία της ανάρρωσης (βασισμένες στους στόχους της αποκατάστασης) και οδηγίες για την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων
- Οδηγίες για την οδήγηση την επιστροφή στην εργασία, τα οικιακά κλπ
- Πληροφορίες για κινητές ή μη κινητές υπηρεσίες στήριξης
- Αντίτυπο του πιστοποιητικού νοσηλείας του ασθενή στη ΜΕΘ και του συμφωνηθέντος πλά-νου αποκατάστασης
- Γενικές πληροφορίες κυρίως στην οικογένεια για το τι μπορούν να προσδοκούν και

πώς να στηρίξουν τον ασθενή στο σπίτι.

Ξεπερνώντας τα εμπόδια

Η πορεία της αποκατάστασης των ασθενών μετά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ, είναι μια πολύπλοκη διαδικασία η οποία μπορεί να διαφέρει από μέρος σε μέρος, και να περιλαμβάνει διάφορες ειδικότητες, νοσοκομειακούς ή εξωτερικούς χώρους αποκατάστασης και την υπερπήδηση παραδοσιακών εργασιακών δυσκολιών. Έτσι η εφαρμογή ενός δομημένου μοντέλου υπηρεσιών αποκατάστασης δεν είναι εφικτό και η ευθύνη για την οργάνωση και συντονισμό τους βρίσκεται στο επίπεδο του οργανισμού ή νοσοκομείου και όχι των ατομικών ομάδων αποκατάστασης. Τα νοσοκομειακά ιδρύματα θα πρέπει να βρουν τρόπους εφαρμογής των παραπάνω οδηγιών οι οποίες περιλαμβάνουν την πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια φροντίδα. Τα νοσοκομειακά ιδρύματα θα πρέπει να επιλέξουν το μοντέλο εφαρμογής των οδηγιών ανάλογα με τον ισχύοντα τρόπο παροχής υπηρεσιών.

Καθώς η συζήτηση και το ενδιαφέρον για την αποκατάσταση των ασθενών μετά τη ΜΕΘ είναι ολοένα και μεγαλύτερο, περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη και θα πρέπει να επικεντρωθεί σε τομείς όπως η πρόληψη των επιπλοκών από τη νοσηλεία στη ΜΕΘ και τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων τεχνικών αποκατάστασης σε συνδυασμό με το χαμηλότερο δυνατό οικονομικό κόστος. Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, μπορεί να συμπεράνει κανείς ότι η οργανωμένη και καλά συντονισμένη δράση όλων των αρμόδιων ειδικοτήτων υγείας μπορεί να συμβάλει στο σχεδιασμό ενός βέλτιστου προγράμματος αποκατάστασης τόσο από την αρχή της νοσηλείας στη ΜΕΘ όσο και μετά την έξοδο από αυτήν.

Πίνακας 1
Κριτήρια επιλογής κατάλληλης τεχνικής κινητοποίησης

Ανασκόπηση ιατρικού ιστορικού ● Προηγούμενο ή και πρόσφατο ιστορικό καρδιαγγειακής/ αναπνευστικής δυσλειτουργίας ● Φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να επηρεάσει την κινητοποίηση ● Προηγούμενο επίπεδο κινητικότητας και ικανότητας παραγωγής έργου.
Επαρκής Καρδιαγγειακή Εφεδρεία ● Καρδιακή συχνότητα ηρεμίας < 50% της μέγιστης προβλεπόμενης καρδιακής συχνότητας ● Αρτηριακή πίεσης 20% πρόσφατη μεταβλητότητα ● ΗΚΓ φυσιολογικό (π.χ. χωρίς στοιχεία ΟΕΜ ή αρρυθμίας) ● Αποκλεισμός άλλων μεγάλων καρδιακών προβλημάτων
Επαρκής Αναπνευστική Εφεδρεία ● PaO₂/FiO₂ > 300, SpO₂>90% και πτώση στο SpO₂<4% ● Ικανοποιητικό αναπνευστικό μοντέλο ● Μηχανικός αερισμός που μπορεί να διατηρηθεί και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Άλλοι Επιθυμητοί Παράγοντες

- Αιμοσφαιρίνη σταθερή και >7 grams/dL
- Αριθμός αιμοπεταλίων σταθερός και >20.000 κύτταρα/mm³
- Λευκά αιμοσφαίρια 4.300-10.800 κύτταρα/mm³
- Θερμοκρασία <38°C
- Γλυκόζη αίματος 3,5-20 mmol/L
- Όψη ασθενή, πόνος, κόπωση, ρηχή αναπνοή, αποδεκτή συναισθηματική κατάσταση
- Σταθερό επίπεδο συνείδησης
- Χωρίς άλλες νευρολογικές αντενδείξεις
- Χωρίς ορθοπεδικές αντενδείξεις
- Πρόσφατα δερματικά μοσχεύματα σε πύελο και κάτω άκρα
- Κλινικά σταθερός σε περίπτωση εν τω βάθει θρόμβωσης ή/ και πνευμονικής εμβολής
- Παχυσαρκία ικανή να χειριστεί ασφαλώς
- Χωρίς επιθέματα με τα οποία η κινητοποίηση αντενδείκνυται
- Ασφαλές περιβάλλον, εξειδικευμένο προσωπικό
- Συγκατάθεση ασθενούς

Stiller K: " Safety issues that should be considered when mobilizing critically ill patients" Crit Care Clin 23(2007) 35-53²

Πίνακας 2:
Πρόγραμμα πρώιμης κινητοποίησης ασθενών ΜΕΘ

ΦΑΣΕΙΣ				
	1	2	3	4
Περιγραφή	Ασθενείς σε οξύ στάδιο, με πολλαπλά προβλήματα, με ασταθή κλινική εικόνα, χωρίς την ικανότητα να συμμετάσχουν στη θεραπεία. Περιλαμβάνονται ασθενείς με γενικευμένη μυϊκή αδυναμία, περιορισμένη ανοχή στην άσκηση και ανικανότητα βάδισης.	Ασθενείς σε οξύ/υποξύ στάδιο, με πολλαπλά ιατρικά προβλήματα, αλλά με σταθερή κλινική εικόνα και μεγαλύτερη άνεση να συμμετέχουν σε δραστηριότητες. Οι ασθενείς είναι ακόμα αδύναμοι, με περιορισμένη ανοχή στην άσκηση, αλλά ικανοί να σταθούν	Ασθενείς σε οξύ/υποξύ στάδιο με πολλαπλά ή επιλυμένα ιατρικά προβλήματα, ικανοί να συμμετέχουν ενεργά στη θεραπεία. Είναι ακόμα αδύναμοι, αλλά μπορούν αν αντέχουν αυξημένα επίπεδα δραστηριότητας.	Ασθενείς σε υποξύ στάδιο, που έχουν απογαλακτιστεί από τον αναπνευστήρα και είναι ικανοί να συμμετέχουν ενεργά στη θεραπεία
Κριτήρια προώθησης στην επόμενη φάση	Ο ασθενής εκτελεί εντολές, είναι αεροδυναμικά σταθερός και με επαρκή αναπνευστική εφεδρεία. Ο ασθενής με τη χρήση βοηθήματος, μπορεί να κάνει μεταφορές βάρους και να παραμείνει όρθιος	Ομοίως με τα προηγούμενα και επιπρόσθετα να μπορεί να μεταφέρεται σε καρέκλα με βοήθεια και να μπορεί να ξεκινήσει επανεκπαίδευση της βάδισης με βοήθημα	Ομοίως με τα προηγούμενα και επιπρόσθετα να μπορεί να αντέξει πρόγραμμα εκπαίδευσης βάδισης και αυξημένο επίπεδο δραστηριοτήτων	
Στόχοι	Να καθίσει στην άκρη του κρεβατιού χωρίς υποστήριξη, να σταθεί όρθιος με βοήθεια και να ξεκινήσουν ασκήσεις προ-βάδισης	Να ξεκινήσει εκπαίδευση μετακινήσεων και βάδισης με βοήθημα	Να ξεκινήσει ανεξάρτητες μετακινήσεις και να προχωρήσει στην εκπαίδευση της βάδισης	Ανεξάρτητη βάδιση και προώθηση της λειτουργικής ανεξαρτητοποίησης του ασθενούς

Πίνακας 3
Πρωτόκολλο κινητοποίησης στην ΜΕΘ

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ				
ΦΑΣΗ				
ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	1	2	3	4
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	Οδηγίες στον ασθενή και στην οικογένειά του για τη σπουδαιότητα των θέσεων, και της πρώιμης κινητοποίησης	Ίδια με τη φάση 1, καθώς και οδηγίες για τη σπουδαιότητα της αύξησης του χρόνου καθίσματος στο κρεβάτι και τη χρήση βοηθήματος βάδισης	Ίδια με φάση 3, καθώς και οδηγίες για θέματα ασφάλειας κατά τις μετακινήσεις και το περπάτημα	Εκπαίδευση οικογένειας. Ασκησιολόγιο για το σπίτι
ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ	Εστίαση στην πρόληψη των κατακλίσεων	Ίδια με φάση 1	Καμιά ενασχόληση εφόσον ο ασθενής παραμένει αρκετές ώρες εκτός κρεβατιού, εκτός αν παραμένουν ορθοπεδικά ή νευρολογικά ελλείμματα	Καμιά ενασχόληση εκτός κι αν παραμένουν ορθοπεδικά ή νευρολογικά ελλείμματα.
ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΠΙ ΚΛΙΝΗΣ	Μετακίνηση από πλευρό σε πλευρό, ασκήσεις πυέλου, μεταφορά σε καθιστή θέση, κάθισμα στην άκρη του κρεβατιού σε συνδυασμό με ασκήσεις κάτω άκρων, αναπνοής, ισορροπίας. Κάθισμα χωρίς στήριξη	Ίδια με φάση 1	Βαθμιαία απόσυρση της υποβοήθησης. Έναρξη εκπαίδευσης αυτονομίας	Εκπαίδευση αυτονομίας
ΜΕΤΑΦΟΡΕΣ	Μετακίνηση εκτός κρεβατιού στην καρέκλα με πλήρη υποβοήθηση, ορθοστάτιση σε βοήθημα βάδισης	Εκπαίδευση στη μετακίνηση με βοήθημα βάδισης και υποβοήθηση για μετακίνηση στην καρέκλα	Βαθμιαία απόσυρση της υποβοήθησης κατά την μετακίνηση στην καρέκλα	Προώθηση της αυτονομίας στις μετακινήσεις με ή χωρίς βοήθημα. Εκπαίδευση οικογένειας
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΒΑΔΙΣΗΣ	Εστίαση στην προσπάθεια ορθοστάτισης	Έναρξη της βάδισης με βοήθημα και υποστήριξη	Επανεκπαίδευση βάδισης με εστίαση στην προοδευτική αύξηση της απόστασης και της διάρκειας. Βαθμιαία απομάκρυνση βοηθήματος.	Επανεκπαίδευση βάδισης σε διάφορες επιφάνειες
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ	Συνδυασμός παθητικής, υποβοηθούμενης και ενεργητικής άσκησης, διατάσεις, ασκήσεις αντίστασης, ελαφρά βάρη, χρήση ιμάντων, αναπνευστικές ασκήσεις	Ίδια με φάση 1	Ίδια με φάση 1	Περισσότερες ασκήσεις ενδυνάμωσης και αντοχής
	15-30 λεπτά, αναλόγως με την αντοχή του ασθενή	15-45 λεπτά	30-60 λεπτά	30-60 λεπτά
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ	Καθημερινά, 1-7 φορές την εβδομάδα. Δις ημερησίως εάν χρειάζεται	Καθημερινά 5-7 φορές την εβδομάδα. Δις ημερησίως εάν χρειάζεται	Καθημερινά 5-7 φορές την εβδομάδα. Δις ημερησίως εάν χρειάζεται	Καθημερινά 5-7 φορές την εβδομάδα. Δις ημερησίως εάν χρειάζεται

Perme Ch and Chandrashekar R: " Early Mobility and Walking Program for Patients in Intensive Care Units: Creating a standard of Care" Am J Crit Care 18(2009):212-221

Πίνακας 4.

Ορισμός σωματικής και μη σωματικής ανικανότητας και παραδείγματα ευρημάτων της κλινικής αξιολόγησης ενδεικτικών αυξημένου κινδύνου εμφάνισης τέτοιων προβλημάτων.

Σωματικές και μη σωματικές διαταραχές

- Σωματικές διαταραχές: απώλεια μυϊκής μάζας, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετικά προβλήματα όπως συρρικνώσεις, αναπνευστικά προβλήματα, διαταραχές αισθητικότητας, πόνος, προβλήματα κατάποσης και επικοινωνίας
- Μη σωματικές διαταραχές: Ψυχολογικά, συναισθηματικά και ψυχιατρικά προβλήματα και νοητικές διαταραχές

Παραδείγματα ενδεικτικών προβλημάτων υψηλού κινδύνου

- Σωματική ανικανότητα:

Αδυναμία έγερσης από το κρεβάτι ανεξάρτητα, προβλεπόμενη μακρά διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, βαριά σωματική ή νευρολογική νόσος, απώλεια νοητικής λειτουργίας για αυτόνομη συνέχιση των ασκήσεων, αδυναμία αυτόνομου αερισμού σε οξυγόνο 35% ή λιγότερο, ιστορικό προηγούμενων αναπνευστικών ή κινητικών προβλημάτων, ανικανότητα βάρδισης μικρών αποστάσεων ανεξάρτητα.

- Μη σωματική ανικανότητα:

Συχνοί εφιάλτες με επακόλουθες διαταραχές ύπνου, ανάκληση πρότερων τραυματικών εμπειριών, κρίσεις άγχους και πανικού, απροθυμία συζήτησης για τη πορεία της παρούσας νόσου

Πίνακας 5.

Συμπτώματα που εντοπίζονται στη λειτουργική αξιολόγηση ενδεικτικά παρουσίας σωματικής και μη σωματικής ανικανότητας

Παραδείγματα σωματικών διαταραχών

- Σωματικά προβλήματα: Αδυναμία, μερική ή ολική ανικανότητα να καθίσματος-έγερσης-βάρδισης, κόπωση, πόνος, δύσπνοια, δυσκολίες κατάποσης, ακράτεια, ανικανότητα αυτοεξυπηρέτησης-αυτονομίας
- Διαταραχές αισθήσεων: Διαταραχές όρασης, ακοής, πόνος, αισθητικές διαταραχές
- Προβλήματα επικοινωνίας: Αφασικές διαταραχές και δυσχέρεια στην επικοινωνία, δυσκολία στη γραφή
- Κοινωνικές ανάγκες και βοηθήματα: Βοηθήματα κίνησης, μεταφοράς, οικιακά βοηθήματα, οικονομικά βοηθήματα, απασχόληση, άλλες δραστηριότητες

Παραδείγματα μη σωματικών διαταραχών

- Άγχος, κατάθλιψη και συμπτώματα που σχετίζονται με μετατραυματικό άγχος: ανησυχία, εφίδρωση, διαταραχές προσανατολισμού και προσωπικότητας, απωθητική συμπεριφορά, ευσυγκινησία, εφιάλτες, παραισθήσεις κλπ
- Διαταραχές συμπεριφοράς και νόησης: απώλεια μνήμης, διαταραχές προσοχής, προβλήματα ανακολουθίας, προβλήματα οργάνωσης, σύγχυση, απάθεια κλπ
- Λοιπά ψυχολογικά και ψυχοκοινωνικά προβλήματα: Χαμηλή αυτο-εκτίμηση, κακή εικόνα για την εξωτερική εμφάνιση, δυσκολία στις διαπροσωπικές σχέσεις (οικογένεια, οικείοι κλπ)

**Εικόνα 1. Αλλαγές θέσεων (μεταφορές)
επί κλίνης: Γύρισμα σε πλάγια
θέση**



Εικόνα 2. Έγερση σε καθιστή θέση



**Εικόνα 3. Η κινητοποίηση στη ΜΕΘ πρέπει
να ξεκινήσει το συντομότερο
δυνατό**



Εικόνα 4. Παραδείγματα ασκήσεων που περιλαμβάνονται στο ατομικό εγχειρίδιο άσκησης (Προσαρμοσμένο από: 'Intensive Care Recovery Manual, St Helens & Knowsley Hospitals NHS Trust)



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gosselink R, Bott J, Johnson, et al.: "Physiotherapy for adult patients with critical illness recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive for critically ill patients Task Force on Physiotherapy Care Medicine" *Int Care med* 34(2008) 1188-1199
2. Bailey P, Thomsen E G, Spuhler J V, et al: "Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients" *Crit Care Med* 35(2007) 139-145.
3. Stiller K: "Safety Issues that should be considered when mobilizing critically ill patients" *Crit Care Clin* 23(2007) 35-53
4. Burtin Ch, Clerckx B, Robbeets Ch, et al: " Early exercise in critically ill patients enhances short term functional recovery. *Crit Care Med* 37(2009) 2499-2505
5. Perme C, Chandrashekar R. Early mobility and walking program for patients in intensive care units: creating a standard of care. *Am J Crit Care.* 2009;18(3):212-21.
6. Burns JR, Jones Letter: Early ambulation of patients requiring ventilatory assistance. *Chest.* 1975 ;68(4):608
7. Jones, C., Skirrow,P., Griffiths, RD., et al. Rehabilitation after critical illness: a randomised, controlled, trial. *Critical Care Medicine*, (2003) 31:2456-61.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence, Clinical Guideline, 2009 (Clinical guideline 83)
9. Christina Jones and Richard D Griffiths. Long-term outcome from critical illness, Volume 7, Issue 5, 1 2006, Pages 155-156

Ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός ως εναλλακτικός τρόπος άσκησης στον βαρέως πάσχοντα ασθενή

Β Γεροβασίλη¹, Σ Νανάς²

¹Ειδικευόμενη Πνευμονολόγος,

²Αν. Καθηγητής Εντατικολογίας, Διευθυντής, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

GEROVASIL MD, NANAS S. Electrical muscle stimulation: an alternative form of exercise in the critically ill. Neuromuscular electrical stimulation (NMES) makes use of electrical currents to activate the skeletal muscle and induce muscular contraction. NMES has been extensively used in training and sports medicine for improvement of performance and rehabilitation after sports injuries. The use of NMES in the rehabilitation of patients with chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary deficiency (COPD) is also discussed. Skeletal mass dysfunction is a crucial factor contributing to the impairment of functional capacity in these patients. It has been shown that exercise training rehabilitation programs may reverse these abnormalities and improve the patients' clinical condition, but patients with severely compromised exercise capacity may have difficulty in attending such programs. NMES provides the possibility of increasing muscle strength and aerobic capacity effortlessly and with no significant strain on the cardiopulmonary system, which makes it an alternative means of exercise or these patients. The results of rehabilitation programs using NMES for patients with CHF and COPD support his concept. Critical illness polyneuromyopathy is a common problem in Intensive Care Unit (ICU) patients. It causes difficulty in weaning the patients from mechanical ventilation, prolongs the length of their ICU stay and increases mortality. Electrical muscle stimulation has recently emerged as a promising and effective tool for the prevention and treatment of critical illness polyneuromyopathy **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 375-378, 2011**

Key words: electrical muscle stimulation, ICU, rehabilitation muscle weakness

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός (HNME) χρησιμοποιεί ηλεκτρικά ρεύματα με σκοπό την ενεργοποίηση του σκελετικού μυός και την πρόκληση μυϊκής σύσπασης. Αποτελεί ένα εναλλακτικό τρόπο άσκησης που έχει χρησιμοποιηθεί αρχικώς σε αθλητικές κακώσεις ή και για μυϊκή ενδυνάμωση σε αθλητές. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει αναδειχθεί σε εναλλακτικό τρόπο άσκησης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που δεν είναι σε θέση να ασκηθούν με ενεργητική αερόβια άσκηση όπως οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Οι βλάβες των σκελετικών μυών είναι σημαντικός παράγοντας μείωσης της λειτουργικότητας των ασθενών αυτών. Έχειδειχθεί ότι προγράμματα αποκατάστασης με εκούσια άσκηση αναστρέφουν τις βλάβες των σκελετικών μυών και βελτιώνουν την κλινική κατάσταση των ασθενών. Σε ασθενείς όμως με σημαντική μείωση της ικανότητας για άσκηση τέτοια προγράμματα αποκατάστασης είναι δύσκολο να εφαρμοστούν. Η ικανότητα του HNME να αυξάνει τη μυϊκή δύναμη και την αερόβια ικανότητα χωρίς προσπάθεια από μέρους του ατόμου και χωρίς σημαντική καρδιοαναπνευστική επιβάρυνση, τον καθιστά πιθανή εναλλακτική μορφή άσκησης σε αυτές τις περιπτώσεις. Η πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος (critical illness polyneuromyopathy, CIPMN) είναι ένα συνηθισμένο πρόβλημα στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Προκαλεί δυσκολία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα, παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και αυξημένη θνητότητα. Ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός φαίνεται ότι αποτελεί ένα αποτελεσματικό και ασφαλές νέο εργαλείο για την πρόληψη αλλά και την αντιμετώπιση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 375-378, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός, αποκατάσταση, μυϊκή αδυναμία ΜΕΘ

ΚΥΡΙΩΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

Ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός-εισαγωγικές έννοιες

Ο ερεθισμός ενός περιφερικού νεύρου με τη χρήση ηλεκτρικού ρεύματος έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και πολλές δεκαετίες σε μία σειρά από εφαρμογές. Η πιο διαδεδομένη από αυτές είναι η χρήση του σε ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες για την διαπίστωση του δυναμικού και της ταχύτητας αγωγής των νεύρων αλλά και στο ηλεκτρομυογράφημα.

Μία αρκετά διαδεδομένη χρήση του ηλεκτρικού ερεθισμού είναι η χρήση του στην πρόκληση αναλγησίας, οπότε και ονομάζεται TENS. Η δράση του ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμού στην συγκεκριμένη περίπτωση δεν είναι διαγνωστική όπως στην ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες αλλά θεραπευτική-ανακουφιστική. Η βασική αρχή παραμένει η ίδια, αλλά τα χαρακτηριστικά του ρεύματος διαφέρουν έτσι ώστε να διεγείρονται κατά κύριο λόγο οι αισθητικές νευρικές ίνες που άγουν τον πόνο προκαλώντας αναλγησία. Τα TENS έχουν χρησιμοποιηθεί σε πολλές διαφορετικές καταστάσεις για την αντιμετώπιση του πόνου. Οι πιο διαδεδομένες είναι πόνος λόγω τραυματικής βλάβης του νεύρου και χρόνια οσφυαλγία (chronic low back pain) αλλά και ο μυοσκελετικός πόνος, ο επώδυνος ώμος, σε οδοντιατρικές επεμβάσεις, στην αντιμετώπιση της δυσμηνόρροιας, του πονοκεφάλου κ.α.

Αντιθέτως, στον ηλεκτρικό νευρομυϊκό ερεθισμό τα χαρακτηριστικά του ρεύματος έχουν επιλεγεί έτσι ώστε να ερεθίζονται κατά κύριο λόγο οι κινητικές νευρικές ίνες προκαλώντας ακούσια μυϊκή σύσπαση.

Βασικές παράμετροι του ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού

- Το είδος του ρεύματος

Στον ηλεκτρικό νευρομυϊκό ερεθισμό χρησιμοποιούνται παλμικά διφασικά ρεύματα αν και παλαιότερα έχουν χρησιμοποιηθεί και εναλλασσόμενα ή παλμικά μονοφασικά ρεύματα. Τέλος, τα παλμικά ρεύματα έχουν ποικίλο σχήμα, π.χ. ορθογώνιο, τραπεζοειδές, τριγωνικό ή με αιχμές.

- Διάρκεια παλμού (pulse duration)

Η διάρκεια παλμού καθορίζει πόσο διαρκεί κάθε ηλεκτρική ώση. Συνήθως παίρνει τιμές από 0,2-0,5 msec και μεγαλύτερης διάρκειας παλμοί προτιμώνται για μεγαλύτερες μυϊκές ομάδες.

- Η συχνότητα (Frequency, Hz)

Η συχνότητα του ερεθισμού αντανακλά τον αριθμό των ηλεκτρικών ώσεων που δίνονται στην μονάδα

του χρόνου. Σε ασθενείς έχουν χρησιμοποιηθεί συχνότητες από 10 μέχρι 50 Hz. Τα ρεύματα χαμηλής συχνότητας (10-20 Hz) ερεθίζουν κατά κύριο λόγο τις μυϊκές ίνες τύπου I (αερόβιες μυϊκές ίνες) και χαρακτηρίζουν προγράμματα άσκησης που σκοπεύουν κυρίως στην αύξηση της αντοχής, ενώ τα ρεύματα υψηλής συχνότητας (>40Hz) ερεθίζουν κατά κύριο λόγο τις μυϊκές ίνες τύπου II (αναερόβιες μυϊκές ίνες) και στοχεύουν στην αύξηση της μυϊκής ισχύος.

- Ένταση (Intensity, mA)

Η ένταση είναι μία σημαντική παράμετρος που καθορίζει τον αριθμό των μυϊκών μονάδων που θα ενεργοποιηθούν και κατ' επέκταση τη μυϊκή ισχύ που θα αναπτυχθεί. Η ένταση εξαρτάται από την ανεκτικότητα του ασθενούς και συνήθως ξεκινάει από την μέγιστη ανεκτή και αναπροσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της συνεδρίας και κατά τη διάρκεια του προγράμματος.

- Διάρκεια του κύκλου (duty cycle, on-off)

Το ηλεκτρικό ερέθισμα με όλα τα χαρακτηριστικά που περιγράφηκαν δεν δίνεται συνεχώς κατά τη διάρκεια της συνεδρίας. Προκειμένου να γίνει ανεκτό και να μην προκαλέσει μυϊκό κάματο χορηγείται για ορισμένα δευτερόλεπτα και ακολουθείται από μία περίοδο παύσης ορισμένων δευτερολέπτων. Η διάρκεια της σύσπασης προς το άθροισμα της διάρκειας σύσπασης και της διάρκειας παύσης αποτελεί την διάρκεια του κύκλου.

- Εφαρμογή και διάρκεια συνεδρίας

Η εφαρμογή του ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού είναι εξαιρετικά απλή και γίνεται με την τοποθέτηση αυτοκόλλητων ηλεκτροδίων πάνω από τον μυ που πρόκειται να διεγερθεί, τα οποία ακολούθως συνδέονται με την συσκευή του ερεθισμού. Το μέγεθος των ηλεκτροδίων εξαρτάται από τον μυ που πρόκειται να διεγερθεί, ώστε να μην διεγείρονται ανταγωνιστές μύες αλλά και ταυτόχρονα να γίνεται καλύτερα ανεκτό. Η τεχνική είναι τόσο απλή που σε πολλά προγράμματα αποκατάστασης οι ασθενείς εκπαιδεύονται και ασκούνται μόνοι τους στο σπίτι. Η επίδραση του ρεύματος της συσκευής του ερεθισμού στη λειτουργία των βηματοδοτών ή των εμφυτεύσιμων απινιδωτών δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως για τον λόγο αυτό δεν εφαρμόζεται σε ασθενείς που φέρουν βηματοδότη ή απινιδωτή.

Εφαρμογές του ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού

Ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός αποτελεί έναν

εναλλακτικό τρόπο άσκησης, ο οποίος έχει χρησιμοποιηθεί τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς. Ειδικά στους ασθενείς ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός έχει χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτικός τρόπος άσκησης σε ασθενείς με βαριά Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΧΚΑ) μόνος του ή σε συνδυασμό με ενεργητική άσκηση.

Σε αυτούς τους ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ασκηθούν λόγω σοβαρής καρδιακής ή αναπνευστικής ανεπάρκειας ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός φάνηκε ότι αποτελεί εύκολα ανεκτή και ασφαλή μέθοδο άσκησης και βελτίωσε μία σειρά από παραμέτρους:

I. Ικανότητα για άσκηση

Ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός των κάτω άκρων φάνηκε να βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση αυτών των ασθενών όπως αυτή εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών (Six Minute Walking Distance, 6MWD) και με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO₂peak).

II. Χαρακτηριστικά σκελετικού μυός

Η εφαρμογή του ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού φαίνεται ότι επιφέρει δομικές και λειτουργικές μεταβολές στους ασκούμενους μυς. Στην μελέτη των Quittan et al φάνηκε ότι ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός βελτίωσε την μυϊκή ισχύ και προκάλεσε αύξηση της διαμέτρου των ασκούμενων μυών. Βελτίωση της μυϊκής αντοχής και ισχύος μετά από πρόγραμμα ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού φάνηκε και σε άλλες μελέτες. Στην μελέτη των Nuhr et al διαπιστώθηκαν δομικές αλλαγές στους μυς, όπως εκτιμήθηκαν με βιοψία μυός, παρατηρήθηκε αντιστροφή του παθολογικού φαινότυπου της αναλογίας των μυϊκών ινών (αύξηση των μυϊκών ινών τύπου I) και αύξηση ενζύμων του αερόβιου μεταβολισμού (κιτρικής συνθάσης), βελτίωση η οποία μεταφράστηκε και σε αύξηση της ικανότητας για άσκηση.

III. Ποιότητα ζωής

Ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός βελτίωσε την ποιότητα ζωής των ασθενών σε μία σειρά από μελέτες.

Εφαρμογή σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό

Στη μελέτη των Zanotti et al (87) ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός εφαρμόστηκε σε ασθενείς με ΧΑΠ υπό μηχανικό αερισμό. Κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη ήταν προηγούμενη νοσηλεία στη ΜΕΘ για περισσότερο από 30 ημέρες. Στους ασθενείς αυτούς ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός βελτίωσε την μυϊκή ισχύ όπως εκτιμήθηκε κλινικά και τις ημέρες που απαιτήθηκαν για μεταφορά του ασθενούς από το κρεβάτι σε καρέ-

κλα, οδηγώντας έτσι σε ταχύτερη κινητοποίηση αυτών των ασθενών.

Εφαρμογή σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ

Ο ρόλος του ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού στην πρόληψη της νευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος ερευνάται τα τελευταία χρόνια στην Α' ΚΕΘ του νοσοκομείου «Ευαγγελισμός». Ασθενείς με μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν τη νόσο τυχαιοποιούνται σε ομάδα παρέμβασης με ηλεκτρικό νευρομυϊκό ερεθισμό και ομάδα ελέγχου. Στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης εφαρμόζονται καθημερινές συνεδρίες ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού πέραν των συνηθών φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων.

Οι ασθενείς της ομάδας ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού παρουσίασαν πολυνευρομυοπάθεια της ΜΕΘ σε ποσοστό 13% έναντι 39% της ομάδας ελέγχου. Ο χρόνος αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα ήταν επίσης σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς που εφαρμόστηκε ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός. Η εφαρμογή ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού επέφερε επίσης θετικά αποτελέσματα στη μυϊκή μάζα του τετρακέφαλου.

Ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός λοιπόν μπορεί να επιδράσει όχι μόνο τοπικά, αλλά και συστηματικά και να επιφέρει θετικά αποτελέσματα στην εμφάνιση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντα, στη διατήρηση της μυϊκής δύναμης και μάζας και στη διάρκεια αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός μπορεί να αποτελέσει έναν ασφαλή, ανεκτό και αποτελεσματικό τρόπο για την αντιμετώπιση της πολυνευρομυοπάθειας της ΜΕΘ. Με δεδομένο ότι δεν απαιτεί τη συνεργασία του ασθενούς και δεν επηρεάζεται από την φαρμακευτική αγωγή - με εξαίρεση βέβαια τους αναστολείς της νευρομυϊκής σύναψης - αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο κινητοποίησης και αποκατάστασης ακόμα και από τα πρώτα 24ωρα εισόδου στη ΜΕΘ ή και αργότερα, σε συνδυασμό με όλες τις άλλες μεθόδους φυσικοθεραπευτικής παρέμβασης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Vivodtzev I, Pepin JL, Vottero G, Mayer V, Porsin B, Levy P et al. Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1 month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD. Chest 2006, 129;1540-1548.
2. Harris S, Le Maitre J, Mackenzie G, Fox KA, Denvir MA. A randomised study of home- based electrical stimulation of the legs and conventional bicycle ex-

- ercise training for patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24:871-878.
3. Vivodtzev I, Lacasse Y, Maltais F. Neuromuscular electrical stimulation of the lower limbs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28:79-91.
4. Quittan M, Wiesinger GF, Sturm B, Puig S, Mayr W, Sochor A, Paternostro T, Resch KL, Pacher R, Fialka-Moser V: Improvement of thigh muscles by neuromuscular electrical stimulation in patients with refractory heart failure: a single- blinded, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80:206-214.
5. Nuhr MJ, Pette D, Berger R, Quittan M, Crevenna R, Huelsman M, Wiesinger GF, Moser P, Fialka-Moser V, Pacher R.: Beneficial effects of chronic low- frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25:136-143
6. Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, Siafaka A, Tsikriki S, Poriasi M et al. Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand* 2008, 118:175-81
7. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009, 37[S]:S299-308
8. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki ES et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care* 2010, 14(2):R74
9. Fan E, Zanni J, Dennison C, Lepre S, Needham D. Critical Illness Neuromyopathy and Muscle Weakness in Patients in the Intensive Care unit. *AACN* 2009, 20;3:243-253.
10. De Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: Risk factors and prevention. *Crit Care Med* 2009, 37[S]: S309-315.
11. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med* 2008, 34: 1188-99.
12. Μπούχλα Α., Καρατζάνος Ε., Γεροβασίλη Β., Ζέρβα Ε., Νανάς Σ. Ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός ως εναλλακτική μορφή άσκησης σε βαρέως πάσχοντες. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2009, 26: 759-77.
13. Zanotti E, Felicetti G, Maini M, Fracchia C. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 2003, 124: 292-6.

Μυοσκελετικές επιπλοκές μετά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ

Γ Σταματάκης¹, Σ Νανάς²

¹Ειδικευόμενος Ιατρός Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Α' Κλινική Εθνικού Κέντρου Αποκατάστασης (ΕΚΑ)

²Αν. Καθηγητής Εντατικολογίας, Διευθυντής, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

STAMATAKIS G, NANAS S. Musculoskeletal complications after ICU. Prolonged immobility during hospitalization particularly in the intensive care unit (ICU) may predispose patients to the development of musculoskeletal disorders. The most common are severe weakness and fatigue, contracture of major joints and heterotopic ossification (HO). The commonest physical problem reported is severe weakness and fatigue. Patients may lose over half their muscle mass, resulting in severe physical disability. Rebuilding such muscle losses can take over a year. A functionally significant contracture of a major joint may occur in more than one-third of patients, and most of these contractures persist until the time of discharge to home. HO is the presence of bone in soft tissue where bone normally does not exist. The acquired form of HO most frequently is seen with musculoskeletal trauma, spinal cord injury, or central nervous system injury. The fever, swelling, erythema, and occasional joint tenderness seen in early HO can be difficult to distinguish from cellulitis, osteomyelitis, or thrombophlebitis. Bone scanning and other imaging tests frequently are used to distinguish between these diagnostic possibilities and to confirm the diagnosis. As treatment or prophylaxis for HO, either a nonsteroidal antiinflammatory drug, adiphosphonate, or local radiation therapy is recommended. In addition, surgical resection of HO is used to preserve joint mobility. Musculoskeletal disorders acquired in the ICU may lead to substantial costs associated with increased length of stay in hospital; increased need for rehabilitation treatments, outpatient treatments and use of devices for activities of daily living or gait; increased need for personal care at home; and loss of productivity due to inability to return to work. The most important aim in this area is to enhance the overall patients' functional capacity and to restore their physical independence. The earlier rehabilitation can begin, the greater the potential to reverse the effects of immobility and prolonged bed rest. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 379-388, 2011**

Key Words: musculoskeletal disorders, muscle weakness and fatigue, contractures, heterotopic ossification

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρατεταμένη νοσηλεία ασθενών, ειδικά στη ΜΕΘ, προδιαθέτει στην ανάπτυξη μυοσκελετικών επιπλοκών (ΜΕ). Οι πιο συχνές είναι η σοβαρή μυϊκή αδυναμία, η κόπωση, οι συγκάμψεις μεγάλων αρθρώσεων και οι έκτοπες οστεοποιήσεις (ΕΟ). Το συχνότερα απαντώμενο πρόβλημα είναι η σοβαρή μυϊκή αδυναμία και η κόπωση. Οι πάσχοντες μπορεί να απολέσουν πάνω από τη μισή μυϊκή τους μάζα με αποτέλεσμα βαριά σωματική αναπηρία. Η αναπλήρωση τόσο μεγάλης μυϊκής απώλειας χρειάζεται ίσως περισσότερο του ενός έτους. Μια λειτουργικά σημαντική σύγκαμψη μεγάλης άρθρωσης μπορεί να συμβεί σε περισσότερο από το ένα τρίτο των ασθενών και οι περισσότερες από αυτές επιμένουν έως την έξοδο από το νοσοκομείο.

Η ΕΟ είναι η παρουσία οστού στα μαλακά μέρη όπου κανονικά δεν έπρεπε να υπάρχει. Οι επίκτητες μορφές ΕΟ εμφανίζονται συχνότερα σε μυοσκελετικά τραύματα, κακώσεις νωτιαίου μυελού και κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Ο πυρετός, το οίδημα, το ερύθημα και ο περιορισμός του εύρους κίνησης στην πρώιμη ΕΟ είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από την κυτταρίτιδα, την οστεομυελίτιδα ή τη θρομβοφλεβίτιδα. Ο σπινθηρογραφικός και ο λοιπός απεικονιστικός έλεγχος των οστών χρησιμεύει στη διαφορική διάγνωση και επιβεβαιώνει τη διάγνωση

της ΕΟ. Προτείνεται η θεραπεία και/ή προφύλαξη της ΕΟ με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, διφωσφωνικά ή ακτινοθεραπεία. Επιπλέον η χειρουργική θεραπεία μπορεί να αποκαταστήσει την κινητικότητα της άρθρωσης.

Οι ΜΕ που αναπτύσσονται στη ΜΕΘ μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του κόστους σχετιζόμενη με παρατεταμένη νοσηλεία στο νοσοκομείο, αύξηση των αναγκών για περαιτέρω αποκατάσταση και εκτός του νοσοκομείου, ανάγκη χρήσης υποβοηθητικών μέσων για την εξυπηρέτηση τόσο των καθημερινών δραστηριοτήτων όσο και της βάδισης, αυξημένη ανάγκη για φροντίδα στο σπίτι και μείωση της παραγωγικότητας λόγω ανικανότητας επιστροφής στην εργασία.

Ο σημαντικότερος στόχος είναι να βελτιώσουμε τη λειτουργική ικανότητα και να αποκαταστήσουμε την ανεξαρτησία του ατόμου. Όσο πιο γρήγορα αρχίσει η αποκατάσταση τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να αναστραφούν τα αποτελέσματα της παρατεταμένης ακινητοποίησης και του κλινοστατισμού. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 379-388, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: μυοσκελετικές επιπλοκές, έκτοπες οστεοποιήσεις, συγκάμψεις

Η παρατεταμένη ακινητοποίηση των βαρέως πασχόντων ασθενών στη ΜΕΘ προδιαθέτει στη δημιουργία σημαντικών επιπλοκών τόσο του νευρομυϊκού όσο και του μυοσκελετικού συστήματος. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως αποδεσμεύονται από τη μονάδα όταν είναι ικανοί να αναπνέουν χωρίς υποστήριξη. Ωστόσο, πολλά συννοσήματα εξακολουθούν να υπάρχουν χωρίς αυτά να είναι αρκετά σοβαρά ώστε να κρατήσουν τους ασθενείς στη μονάδα, ικανά όμως να επηρεάσουν αρνητικά σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής τους μακροπρόθεσμα.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές αναφορές για σημαντικές βλάβες, οφειλόμενες σε μυοσκελετικές επιπλοκές (ΜΕ) μετά από παρατεταμένη νοσηλεία στη ΜΕΘ¹ οι οποίες μειώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Αυτά τα ελλείμματα στην ποιότητα ζωής μπορεί να είναι παρόντα για χρόνια ή σε μερικές περιπτώσεις και μόνιμα^{2,3}.

Η εξοικείωση των εμπλεκόμενων με τις ΜΕ έχει ως σκοπό την επαγρύπνησή τους και θέτει τις βάσεις για την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και την πρώιμη αντιμετώπιση των επιπλοκών αυτών.

Με τον όρο ΜΕ περιγράφουμε τις διαταραχές στη δομή και τη λειτουργικότητα των μυών, των οστών και των αρθρώσεων που εμφανίζονται μετά από παρατεταμένο κλινοστατισμό.

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ΜΕ μετά από την παρατεταμένη νοσηλεία στη ΜΕΘ^{1,4,5} είναι:

- Μυϊκή ατροφία, αδυναμία, κόπωση
- Συγκάμψεις
- Έκτοπες οστεοποιήσεις

Άλλες παθήσεις που προσβάλλουν έμμεσα το μυοσκελετικό σύστημα όταν παραμεληθούν είναι οι κατακλίσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια μυϊκής μάζας αλλά και σε οστεομυελίτιδα προκαλώντας κάποιες φορές καθυστέρηση εφαρμογής του πλήρους προγράμματος αποκατάστασης οδηγώντας στην ανάπτυξη ΜΕ.

Μυϊκή ατροφία

Το συχνότερο σωματικό πρόβλημα που αναφέρεται μετά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ είναι η σοβαρή αδυναμία και η έντονη κόπωση⁶. Η μυϊκή αδυναμία οφείλεται στη μείωση σύνθεσης μυϊκών πρωτεϊνών, ενώ η κόπωση στη μείωση ATP, αποθηκών γλυκόζης καθώς και στη μειωμένη δυνατότητα μεταβολισμού λιπαρών οξέων. Οι ασθενείς κατά την παρατεταμένη ακινητοποίηση τους μπορεί να απωλέσουν μέχρι και 1,5% της μυϊκής μάζας την ημέρα¹⁴. Σε καταστάσεις όπως η πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντα, η απώλεια αυτή οφείλεται στον έντονο μυϊκό καταβολισμό και στην ατροφία ως συνέπεια της νευροπαθητικής εκφύλισης. Σε τέτοιες περιπτώσεις ο πάσχων μπορεί να απολέσει πάνω από τη μισή μυϊκή του μάζα με αποτέλεσμα βαριά σωματική αναπηρία. Η αναπλήρωση τόσο μεγάλης μυϊκής απώλειας χρειάζεται ίσως περισσότερο του ενός έτους.

Συγκάμψεις

Ως σύγκαμψη ορίζεται η σημαντική μείωση του εύρους κίνησης της άρθρωσης οφειλόμενη σε απώλεια σαρκομερίων των σχετιζόμενων με την άρθρωση μυών ύστερα από παρατεταμένη ακινητοποίησή της.

Η Clavet and colleagues⁷ αναφέρει ότι περισσότερο από το 33% των ασθενών με νοσηλεία στη ΜΕΘ μεγαλύτερη των δύο εβδομάδων έχει τουλάχιστον δύο λειτουργικά σημαντικές συγκάμψεις. Επιπλέον κατά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο ένας στους τέσσερις ασθενείς έχει συγκάμψεις οι οποίες θα περιορίσουν της καθημερινές δραστηριότητές του. Ο πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου για τη δημιουργία συγκάμψεων είναι η διάρκεια παραμονής στη μονάδα. Η πιθανότητα εμφάνισης σύγκαμψης αυξάνει σημαντικά

ανάμεσα στην 2η και την 8η εβδομάδα παραμονής του ασθενή στη ΜΕΘ.

Οι κακώσεις νωτιαίου μυελού (ΚΝΜ) και οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ) συχνά οδηγούν στην εμφάνιση συγκάμψεων στα μαλακά μόρια σαν αποτέλεσμα της επαναδιοργάνωσης του κολλαγόνου της ιστικής θεμελίας ουσίας η οποία προκαλείται όταν ο μύς παραμένει σε θέση βράχυνσης για μεγάλο χρονικό διάστημα. Είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι όταν ο μύς ακινητοποιηθεί σε θέση βράχυνσης θα απολέσει σαρκομέρια (ενώ στον μυ που ακινητοποιείται σε θέση επιμήκυνσης θα προστεθούν σαρκομέρια). Η απώλεια σαρκομερίων καταλήγει στην έλξη των εναπομεινώντων σαρκομερίων εκτός του φυσιολογικού μήκους τους, κάτι που επηρεάζει την ικανότητα του μυός για τάση. Παράλληλα ο συνδετικός ιστός του μυός που βρίσκεται σε συνεχή βράχυνση χάνει την ελαστικότητά του και συνεπώς την διατακτική του ικανότητα. Το αποτέλεσμα είναι η αυξημένη αντίσταση στην παθητική κινητοποίηση.

Η βράχυνση των μυϊκών ινών και η αύξηση της παθητικής μυϊκής τάσης μειώνει το εύρος τροχιάς της κίνησης της άρθρωσης με αποτέλεσμα οι σύνδεσμοι, ο αρθρικός θύλακας και οι τένοντες να χάσουν την ικανότητα διάτασής τους μετά την ακινητοποίηση. Η μέγιστη τάση παράγεται πλέον στο εναπομένον μήκος (εναπομένον εύρος κίνησης).

Αυτές οι μεταβολές αρχίζουν να εγκαθίστανται μέσα σε μερικές ώρες μετά την ακινητοποίηση και επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τις κινητικές επιδόσεις.

Οι μύες που κινδυνεύουν περισσότερο με βράχυνση, λόγω της τοποθέτησης και της ακινητοποίησης του ασθενή, είναι οι καμπτήρες του ισχίου και του γόνατος, οι έσω στροφείς και προσαγωγοί του ώμου, οι καμπτήρες του αγκώνα, οι πρηγιστές του αντιβραχίου, οι καμπτήρες του καρπού και των δακτύλων.

Αξίζει να τονιστεί ότι εκτός από την ακινητοποίηση και η υπερτονία συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη των συγκάμψεων.

Οι συγκάμψεις συνεπεία παρατεταμένης νοσηλείας στη ΜΕΘ είναι σημαντικές αιτίες μακροχρόνιας μειωμένης ποιότητας ζωής. Οι επιπλοκές αυτές στο άνω άκρο μπορούν να περιορίσουν δραματικά ουσιώδεις δραστηριότητες της καθημερινότητας, όπως π.χ. την υγιεινή, ενώ στο κάτω άκρο μπορούν να περιορίσουν τη βάδιση, να προάγουν πτώσεις και να εμποδίζουν την δυνατότητα επιστροφής του ασθενή στην εργασία του ή στις δραστηριότητές του.

Η ακινητοποίηση ή ακόμα και η περιορισμένη κινη-

τοποίηση παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία των συγκάμψεων, στη μυϊκή ατροφία και τη συνακόλουθη μυϊκή αδυναμία στους ασθενείς με παρατεταμένο κλινοστατισμό τόσο στη ΜΕΘ όσο και σε άλλες κλινικές. Συνεισφέρει επίσης στην αδυναμία επανάκτησης του πρότερου λειτουργικού επιπέδου.

Η διάγνωση των συγκάμψεων βασίζεται κατεχοχόν στην τακτική κλινική αξιολόγηση του ασθενούς. Κύριος σκοπός είναι η έγκαιρη ανίχνευση της δύσκαμπτης άρθρωσης ώστε να αποφευχθεί η παραμελημένη εικόνα του ασθενούς με τα άνω άκρα σε θέσεις καμπτικού προτύπου (εικ.1) και θέσεις ιπποποδίας, κάμψης γονάτου, κάμψης και στροφής του ισχίου για το κάτω άκρο.

Η προληπτική αντιμετώπιση των συγκάμψεων είναι ιδιαιτέρως σημαντική και θα πρέπει να αρχίζει άμεσα με την εισαγωγή του ασθενή στη ΜΕΘ και να συνεχίζεται κατά τη νοσηλεία του. Από αρκετές μελέτες φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα της κινητοποίησης και της επίτευξης καλύτερου εύρους κίνησης (μέσω των αντίστοιχων ασκήσεων) των κατακεκλιμένων ασθενών αυξάνει εάν η εφαρμογή τους αρχίζει πριν την εμφάνιση των συγκάμψεων⁸.

Ο κύριος σκοπός για τη διατήρηση της μυοσκελετικής αρτιότητας του κατακεκλιμένου ασθενή είναι η πρόληψη της βράχυνσης των μυών και η διατήρηση λειτουργικού εύρους κίνησης μέσω:

- Της διατήρησης των υπόπτων μυών και μαλακών μορίων σε θέση επιμήκυνσης κατά τη διάρκεια της ημέρας.
- Της φόρτισης οστών και χόνδρων.
- Της κίνησης των άκρων για τη διατήρηση της ευκαμψίας των αρθρώσεων, των μαλακών μορίων και των μυών.

Η σύγχρονη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι οι ασθενείς της μονάδας μπορούν να κινητοποιούνται χωρίς κίνδυνο ακόμα και αν βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό, συσχετίζοντας την πρώιμη κινητοποίηση με τη βελτίωση των νευροφυσιολογικών αποτελεσμάτων^{9,10}

Ο φυσικοθεραπευτής κινητοποιεί όλες τις αρθρώσεις του αρρώστου παθητικά.

Θέση του ασθενή.

Στον κλινήρη ασθενή η θέση των κάτω άκρων θα πρέπει να είναι τέτοια που να ελαχιστοποιεί την κάμψη όπως και την προσαγωγή των ισχίων και των γονάτων, συνήθως χρησιμοποιώντας μαξιλάρια ή αεροθαλάμους και το άνω άκρο να βρίσκεται σε απαγωγή ώμου και ο αγκώνας σε έκταση ή σε απαγωγή και έξω στροφή του ώμου. (εικ. 2).

Η τοποθέτηση του ασθενή σε καθιστή θέση (εικ. 3) θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε να διατηρείται η φυσιολογική οσφυϊκή λόρδωση της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ), να αποφεύγεται η πρόσθια κλίση της κεφαλής και η απαγωγή των ωμοπλάτων "round back" (εικ. 4).

Η απώλεια οσφυϊκής λόρδωσης της ΣΣ, η πρόσθια κλίση της κεφαλής και η απαγωγή των ωμοπλάτων αποτελούν τρεις αρνητικούς προδιαθεσικούς παράγοντες για τη βελτίωση της ισορροπίας και αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης πρόσθιας αστάθειας του ώμου.

Ασκήσεις εύρους κίνησης.

Οι αρθρώσεις των παρετικών άκρων θα πρέπει να κινητοποιούνται από 5 έως 20 λεπτά ημερησίως. Η ένταση της κινητοποίησης η οποία χρειάζεται ώστε να προλάβει τη δημιουργία συγκάψεων διαφέρει από ασθενή σε ασθενή, αλλά σε όλους ο πρωταρχικός στόχος είναι η διατήρηση ενός λειτουργικού εύρους κίνησης. Η εμφάνιση περιορισμού κατά την κινητοποίηση θα πρέπει να μας θέτει την υποψία και να οδηγεί στη διερεύνηση της πιθανότητας δημιουργίας έκτοπης οστεοποίησης, κατάγματος, αιματώματος, λοίμωξης ή θρομβολεβίτιδας.

Χρήση ναρθήκων.



Οι καμπτικές συγκάμψεις άνω άκρου (εικ. 5) και οι συγκάμψεις πελματιαίας κάμψης - ιπποποδίας του κάτω άκρου (εικ. 6) μπορούν να αντιμετωπισθούν ή και να προληφθούν με τη χρήση ναρθήκων ηρεμίας - νυκτός. Ο χρόνος διάρκειας της χρήσης τους όπως και η ένταση της διάταξης που θα ασκείται στην άρθρωση εξαρτάται από την κατάσταση του δέρματος και την ανεκτικότητα στον πόνο.

Έκτοπες οστεοποιήσεις

Η ΕΟ είναι πολλές φορές αιτία αναπηριών και αναστολής της λειτουργικής εξέλιξης των ασθενών που υπό άλλες συνθήκες θα είχαν διαφορετική πορεία.

Έκτοπη οστεοποίηση ονομάζεται η δημιουργία πεταλιώδους οστού σε εξωσκελετικούς μαλακούς ιστούς. Το έκτοπο οστό είναι μεταβολικά ενεργό και μπορεί να συνδέεται με τον αρθρικό θύλακο, χωρίς όμως να διασπά τη συνέχειά του^{11,12}.

Η εμφάνιση της επίκτητης ΕΟ ποικίλει από τον ένα πληθυσμό ασθενών στον άλλο.

Η συχνότητα εμφάνισης έκτοπων οστεοποιήσεων σε ασθενείς με ΚΝΜ είναι 10-40% ανάλογα με τα κριτήρια των ερευνητών. Το 10-20% των ασθενών παρουσιάζει σημαντικού βαθμού μείωση του εύρους κίνησης ενώ 3-8% παρουσιάζει αγκύλωση.

Στους ασθενείς με ΚΕΚ ένα ποσοστό 40-76% ανάλογα με τα κριτήρια των ερευνητών θα αναπτύξει έκτοπες οστεοποιήσεις ενώ το 20% από αυτούς θα εμφανίσει σημαντικού βαθμού περιορισμό του εύρους κίνησης.

Η εμφάνιση ΕΟ μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου (ΟΑΙ) ποικίλει από 0,6% έως 90% αν και οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι συμβαίνει περίπου στο 38% των περιπτώσεων. Συχνά η ΕΟ που σχηματίζεται μετά από ΟΑΙ είναι μικρή και όχι κλινικά σημαντική.

Ειδικότερα στους ασθενείς της ΜΕΘ, οι έκτοπες οστεοποιήσεις αναπτύσσονται συχνότερα στους πολυτραυματίες και κυρίως σε αυτούς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, κακώσεις νωτιαίου μυελού, και σε ασθενείς με εγκαύματα. Από τους ασθενείς με ARDS ποσοστό 5% εμφανίζει ΕΟ σύμφωνα με τη μελέτη Toronto ARDS cohort study¹³ με όλους τους ασθενείς να έχουν σοβαρότατα κινητικά προβλήματα. Ανάπτυξη ΕΟ έχει επίσης παρατηρηθεί σε παρατεταμένη ακινητοποίηση λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου καθώς και σε ασθενείς με νεοπλάσματα, τέτανο και αιμοφιλία. Η ανάπτυξη τοπικών μη ειδικών φλεγμονωδών σημείων 3-12 εβδομάδες από την έναρξη της νόσου, όπως οίδημα, θερμότητα, άλγος, ερυθρότητα, περιορισμός της κινητικότητας καθώς και ο πυρετός, οφείλουν να υποψιάσουν και να κατευθύνουν τον κλινικό ιατρό προς την διερεύνηση εμφάνισης ΕΟ. Οι αρθρώσεις που συνήθως προσβάλλονται συχνότερα είναι το ισχίο σε ποσοστό 60%, τα γόνατα στο 20%, οι ώμοι και οι αγκώνες στο 20%. Η διάγνωση των ΕΟ θα τεθεί με βάση την κλινική εικόνα, τον αιματολογικό και ουρολογικό έλεγχο ενώ η επιβεβαίωσή της θα γίνει με απεικονιστικές μεθόδους όπως απλή ακτινογραφία,

υπερηχογράφημα, MRI και σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων (με Tc99m και γ camera).

Από τα εργαστηριακά ευρήματα ένας χρήσιμος δείκτης για την διάγνωση της ΕΟ είναι η αλκαλική φωσφατάση (ALP) η οποία μετακινεί τους αναστολείς της εναπόθεσης αλάτων και μπορεί να αυξηθεί σε καταστάσεις όπως η ηπατοτοξικότητα και τα κατάγματα. Τα επίπεδα της αυξάνονται περίπου 2 εβδομάδες μετά τον τραυματισμό. Σε μία τυπική περίπτωση ΕΟ 10 εβδομάδες μετά το προκαλούμενο τραύμα τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης ανέρχονται περίπου 3,5 φορές πάνω από τα φυσιολογικά όρια και επιστρέφουν σε φυσιολογικές τιμές μετά από περίπου 18 εβδομάδες. Δυστυχώς τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης δεν μπορούν από μόνα τους να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση, την ωρίμανση, ή την επανεμφάνιση της ΕΟ. Οι τιμές της μπορεί να είναι σε φυσιολογικά επίπεδα στην παρουσία της ενεργής ΕΟ ή μπορεί να παραμένουν σε υψηλά επίπεδα για χρόνια κάνοντας την διάγνωση της ωρίμανσής της δύσκολη. Παρόλα αυτά χρησιμοποιείται συχνά για την πρόωμη διάγνωση της ΕΟ.

Πρόσφατα η μέτρηση της 24h ουρικής έκκρισης της προσταγλαδίνης PGE2 έχει προταθεί ως μία σημαντική ένδειξη για την ύπαρξη της πρώιμης ΕΟ. Μια ξαφνική αύξηση της έκκρισης της PGE2 δείχνει ότι είναι αναγκαίο το σπινθηρογράφημα οστών για να προσδιοριστεί η διαδικασία εξέλιξης της ΕΟ. Ο παράγοντας ινδομεθακίνη που μπλοκάρει την PGE2 είναι αποτελεσματικός στην καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου.

Παράλληλα με την αύξηση των ALP και PGE2 έχει παρατηρηθεί να αυξάνουν οι τιμές του φωσφόρου ορού και του ασβεστίου των ούρων.

Σε μερικούς ασθενείς η ανάπτυξη ΕΟ έχει βρεθεί να σχετίζεται με το σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA-B27.

Η ακτινολογική εμφάνιση (εικ 7, 8) της ΕΟ είναι οστεοποίηση με ένα διαυγές κέντρο. Οι άπλες ακτινογραφίες θα δείξουν την εξέλιξη της νόσου μόνο μετά από 4 με 6 εβδομάδες εφόσον τα αποτελέσματα του σπινθηρογραφήματος οστών 3 φάσεων έχουν θετικοποιηθεί.

Το σπινθηρογράφημα οστών 3 φάσεων (εικ. 9) είναι η πιο ευαίσθητη απεικονιστική μέθοδος για την έγκαιρη ανίχνευση της ΕΟ. Η πρώτη φάση της αιματικής ροής ανιχνεύει τα αρχικά στάδια της περίπου 2,5 εβδομάδες μετά την κάκωση με τα ευρήματα στις άλλες δύο φάσεις του σπινθηρογραφήματος να θετικοποιούνται σε περίπου 1 με 4 εβδομάδες αργότερα. Η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου αυξάνεται μερικούς μήνες μετά

τον τραυματισμό, ενώ μειώνεται προοδευτικά με επιστροφή στο φυσιολογικό μετά από περίπου 12 μήνες. Τα περισσότερα ευρήματα του σπινθηρογραφήματος αναστρέφονται μέσα σε 12 έως 34 μήνες.

Η μαγνητική τομογραφία έχει χρησιμοποιηθεί επίσης για την εκτίμηση της ΕΟ. Η ταχεία ανάπτυξη και η ιστολογική διαμόρφωση της ΕΟ την κάνει να ξεχωρίζει απεικονιστικά από άλλες παθήσεις όπως το οστεοσάρκωμα και το οστεοχόνδρομα.

Η διαφορική διάγνωση της ΕΟ θα γίνει από άλλες καταστάσεις με παρόμοια κλινική εικόνα όπως η θρομβοφλεβίτιδα, η κυτταρίτιδα, η αρθρική σήψη, το κάταγμα, το αιμάτωμα, το τραύμα και η οστεομυελίτιδα. Η φαρμακευτική αγωγή με ΜΣΑΦ^{14,15,16} και διφωσφονικά^{15,17,18,19} συμβάλλει τόσο στη θεραπεία όσο και στην πρόληψη των ΕΟ.

Η εφαρμογή ακτινοθεραπείας²⁰ έχει ως μηχανισμό δράσης την αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, μέσω της αναστολής της αναδίπλωσης του DNA. Ακτινοβολία 500 rad θεωρείται αρκετή να αποτρέψει το σχηματισμό των κλινικά πιο σημαντικών περιπτώσεων ΕΟ.

Η προσεκτική κινητοποίηση κατά την φυσικοθεραπεία, εργοθεραπεία και νοσηλευτική φροντίδα του πάσχοντα από ΕΟ είναι σημαντική για την πρόληψη και τη μη πυροδότηση της ανάπτυξης νέων ΕΟ. Επιθετική θεραπευτική κινητοποίηση μπορεί να προδιαθέσει τον ασθενή στην ανάπτυξη ΕΟ λόγω μικροτραυματισμών ή και λόγω μικρής τοπικής αιμορραγίας. Διάφοροι μελετητές προτείνουν ότι οι επιθετικές ενεργητικές όπως και οι διατακτικές ασκήσεις εύρους κίνησης αντενδεικνύται στην οξεία φάση, αλλά συστήνουν την ήπια ενεργό κινητοποίηση-άσκηση στο χωρίς πόνο εύρος κίνησης. Άλλοι μελετητές τονίζουν τη σημασία των ασκήσεων παθητικής κινητοποίησης για να διατηρηθεί η κινητικότητα και για να προληφθεί ή να καθυστερήσει η ινώδης αγκύλωση. Στους ασθενείς που η συντηρητική αντιμετώπιση δεν εξασφαλίσει ένα ικανοποιητικό λειτουργικό εύρος κίνησης τότε η χειρουργική αντιμετώπιση είναι η θεραπεία εκλογής.

Συστάσεις – Προτάσεις

Παραθέτονται κάποιες κατευθυντήριες γραμμές που αποσκοπούν στην πρόληψη και καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών με ΜΕ.

1. Συνεχής ενημέρωση και επιμόρφωση όλων των εμπλεκόμενων (από την εισαγωγή στη ΜΕΘ έως και το τέλος της αποκατάστασης) με τον βαρύ πάσχοντα ασθενή σε θέματα που αφορούν την πρόληψη, την

αντιμετώπιση νευρομυικών και μυοσκελετικών προβλημάτων και την ανάγκη σωστής κινητοποίησης και διατήρησης όσο το δυνατό καλύτερης φυσικής κατάστασης.

2. Συστηματική αξιολόγηση και καταγραφή του λειτουργικού εύρους κίνησης (παθητικού και αργότερα υποβοηθούμενου) της κινητικότητας και του επιπέδου του πόνου σαν μέρος της περιοδικής συστηματικής κλινικής εξέτασης. Η συνεχής καταγραφή των αποτελεσμάτων συμβάλλει στη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της παρεχόμενης θεραπείας- φροντίδας.

3. Παρότρυνση όλων των εμπλεκόμενων (οικογενειακό περιβάλλον, ιατρικό και παραιατρικό προσωπικό) καθώς και του ιδίου του ασθενούς ώστε να λαμβάνει την καταλληλότερη δυνατή για αυτόν στάση η οποία θα εξυπηρετεί την αποφυγή συγκάμψεων και θα βοηθά την ανάπτυξη ισορροπίας και σταθερότητας.

4. Για τους ασθενείς με πάρεση και/ή πόνο πρέπει να τηρηθούν τα ακόλουθα:

- Παροχή κατάλληλης υποστήριξης των άκρων σε όλα τα σημεία.
- Όταν ο ασθενής είναι κατακεκλιμένος, συστηματική τοποθέτηση των άνω άκρων σε απαγωγή και έξω στροφή και των κάτω άκρων σε ελαφρά απαγωγή και αποφυγή κάμψης των ισχίων και των γονάτων.
- Αποφυγή απρόσεκτων χειρισμών των άκρων κατά την περιποίηση και την εξέταση των ασθενών (π.χ. τράβηγμα του ασθενή από το χέρι)
- Τοποθέτηση του ασθενούς σε θέσεις που δεν προκαλούν πόνο.

5. Πλήρης αξιολόγηση του περιβάλλοντος του ασθενούς, του κατάλληλου εξοπλισμού και των απαραίτητων τροποποιήσεων στο σπίτι, σύμφωνα με τις συστάσεις της ADA (Americans with Disabilities Act):

- Εκτέλεση διατακτικών ασκήσεων του αυχένα, του κορμού και των άκρων τουλάχιστον 2 έως 3 φορές την εβδομάδα
- Εφαρμογή ήπιας παρατεταμένης διάτασης προς κάθε κατεύθυνση της δύσκαμπτης άρθρωσης
- Αποφυγή πρόκλησης πρόσκρουσης αναπτύσσοντας δυνάμεις απομάκρυνσης (distractive force) των αρθρικών επιφανειών κατά το μακρό άξονα

6. Εκτίμηση της χρήσης από τον ασθενή συμπληρωματικών και εναλλακτικών θεραπευτικών τεχνικών που θα μπορούσαν να έχουν αρνητικές αλληλεπιδράσεις με την ακολουθούμενη φαρμακευτική αγωγή.

Οι ασθενείς συνήθως καταφεύγουν στη χρήση εναλλακτικών θεραπειών (ΕΘ) κυρίως διότι δεν είναι ικανοποιημένοι από τη συμβατική ιατρική ως προς την αντιμετώπιση του πόνου²¹. Πριν από τη συντα-

γογράφηση οποιουδήποτε σκευάσματος θα πρέπει να ερωτούνται για τυχόν χρήση ΕΘ. Κάποια από αυτά τα σκευάσματα μπορεί να δρουν ως αντιπηκτικά (φυτικά προϊόντα, όπως ginko biloba), άλλα να αλληλεπιδρούν με τα κατασταλτικά και τα φάρμακα κατά της σπασμωδικότητας (St. John's wort or kava root), ενώ άλλα προκαλούν επικίνδυνη αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή επηρεάζουν τα επίπεδα της γλυκόζης του ορού (ma huang, ephedra, kola nut, ginseng).

7. Φαρμακευτική αγωγή.

Οι πρωταρχικές φαρμακευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου οφειλόμενου σε ΜΕ περιλαμβάνουν τα μη οπιοειδή αναλγητικά τα οπιοειδή αναλγητικά και τις επιπρόσθετες θεραπείες (π.χ. ετιδρονάτη για την αντιμετώπιση της ΕΟ). Η ακεταμινοφαίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) είναι μη οπιοειδή αναλγητικά που μπορεί να είναι αποτελεσματικά στον ήπιο, ή μέτριο μυοσκελετικό πόνο. Επιπρόσθετη θεραπεία που μπορεί να είναι αποτελεσματική αποτελούν τα αντικαταθλιπτικά, ιδίως τα τρικυκλικά για την αντιμετώπιση μέτριων ή σοβαρών διαταραχών του συναισθήματος και/ή των διαταραχών του ύπνου, τα αντιεπιληπτικά^{22, 23}, για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου και τα μυοχαλαρωτικά για την αντιμετώπιση των επίπνων μυϊκών σπασμών, αν και δεν υπάρχουν στοιχεία για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια αυτής της κατηγορίας φαρμάκων. Οι ενέσεις κορτικοστεροειδών μπορεί να ανακουφίσουν από τον πόνο στις περιπτώσεις που υπάρχουν σημεία φλεγμονής ή πρόσκρουσης²⁴. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν στοιχεία για τη μακροχρόνια χρήση των οπιοειδών στο χρόνιο πόνο τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν όλα τα άλλα φάρμακα έχουν αποτύχει να μειώσουν τον πόνο και/ή να βοηθήσουν την κινητικότητα.

8. Φυσικά μέσα- κινητοποίηση.

Η χρήση φυσικοθεραπευτικών μέσων μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για την αντιμετώπιση ΜΕ μετά τη ΜΕΘ. Η εκπαίδευση της προστασίας των αρθρώσεων και η στοχευμένη σχεδίαση προγραμμάτων αποκατάστασης μπορεί να έχουν προστατευτικό καθώς και θεραπευτικό αποτέλεσμα. Τέτοιου είδους προγράμματα μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικά στον περιορισμό ακόμα και στην αναστροφή της λειτουργικής απώλειας λόγω του πόνου. Τα υπάρχοντα μέχρι τώρα εμπειρικά στοιχεία δεν παρέχουν ενδείξεις για τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα του υπερήχου και της διαδερμικής ηλεκτρικής νευροδιέγερσης (TENS), παρόλο που και τα δύο μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως παρηγορητικά μέσα²⁵.

9. Ψυχολογικές παρεμβάσεις.

Μελέτες ψυχολογικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου υποδεικνύουν ότι κάποιες παρεμβάσεις μπορεί να έχουν εφαρμογή και στους ασθενείς με ΜΕ. Η ισχυρότερη αφορά τις γνωστικές στρατηγικές - στρατηγικές συμπεριφοράς οι οποίες έχει βρεθεί ότι προάγουν αλλαγές στην αντίληψη του πόνου²⁶. Παρόλο που τα αποτελέσματα δεν είναι ξεκάθαρα τα προγράμματα χαλάρωσης μπορεί να οδηγήσουν σε παρηγορητική ανακούφιση από το χρόνιο πόνο και μπορεί να έχουν δευτερογενώς ευεργετικά αποτελέσματα στη μυϊκή τάση και στη διαταραχή του συναισθήματος²⁷.

Προτάσεις για μελλοντική έρευνα:

- Απαιτείται βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών της μυοσκελετικής βλάβης.
- Οι ερευνητές πρέπει να ορίσουν τις καλύτερες ασκήσεις ενδυνάμωσης και διάταξης που προάγουν την απόκτηση δυνατών ευκίνητων και ελαστικών αρθρώσεων- άκρων.

Περισσότερη έρευνα απαιτείται για τον καθορισμό της καταλληλότερης και αποτελεσματικότερης θεραπείας μετά την ανάπτυξη του πόνου. Η θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει ιατρικά φυσικοθεραπευτικά, χειρουργικά και ψυχολογικά μέσα.

Σύνοψη

Οι ΜΕ είναι πολλές φορές αιτία αναπηριών και αναστολής της λειτουργικής εξέλιξης των ασθενών που υπό άλλες συνθήκες θα είχαν διαφορετική πορεία.

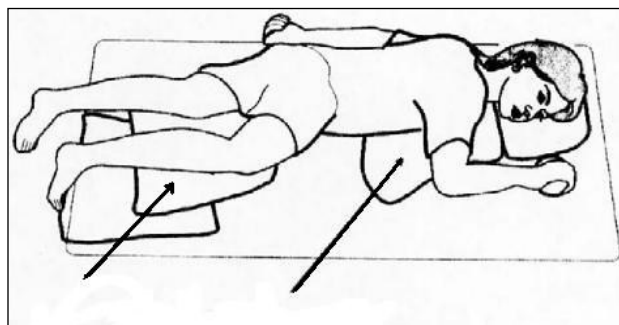
- Με την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών της ΜΕΘ πιθανότατα όλο και συχνότερα θα αντιμετωπίζουμε ΜΕ.
- Οι ΜΕ εμφανίζονται συχνότερα στις ΚΕΚ και στις ΚΝΜ (15-35 ετών).

- Απαιτείται επαγρύπνηση όλων των εμπλεκόμενων για τη γρήγορη πρόληψη και διάγνωση της νόσου.

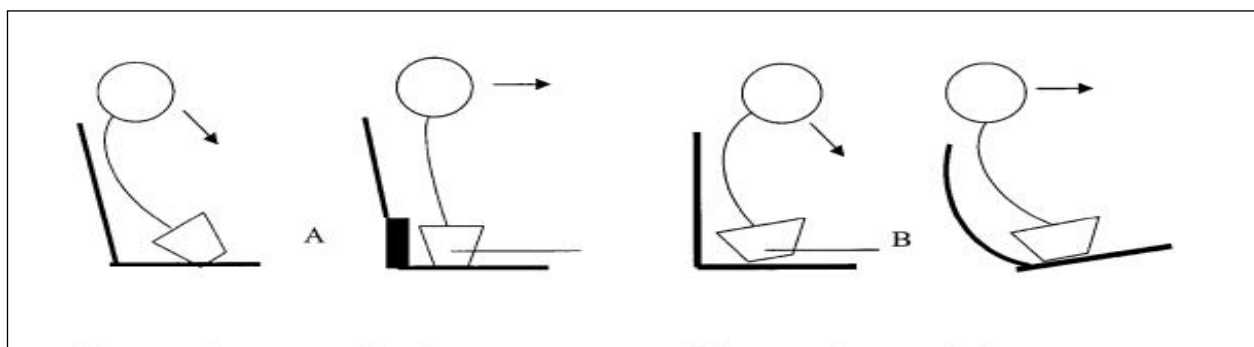
Εικόνες



Εικόνα 1. Ασθενής με τα άνω άκρα σε θέσεις καμπτικού προτύπου. Προσαγωγή ώμων, κάμψη αγκώνων καρπών και δακτύλων.



Εικόνα 2. Κατάλληλες θέσεις υποστήριξης άνω και κάτω άκρου σε κατακεκλιμένο ασθενή (Downey, National Rehabilitation Center, California)



Εικόνα 3. Α. Η παροχή οσφυϊκής υποστήριξης προλαμβάνει την κυφωτική στάση του κορμού και την πρόσθια αστάθεια της γληνοβραχιονίου άρθρωσης. Β. Επίδειξη πως μια παγιωμένη κυφωτική στάση μπορεί να φιλοξενηθεί χωρίς επιπλοκές με ανατομικά τροποποιημένη καμπύλη της πλάτης και κλίση του καθίσματος.



Εικόνα 4. Απαγωγή ωμοπλάτης



Εικόνα 5. Χρήση ναρθήκων ηρεμίας – νυκτός πηχεοκαρπικής, άκρας χειρός για την πρόληψη δημιουργίας συγκάμψεων

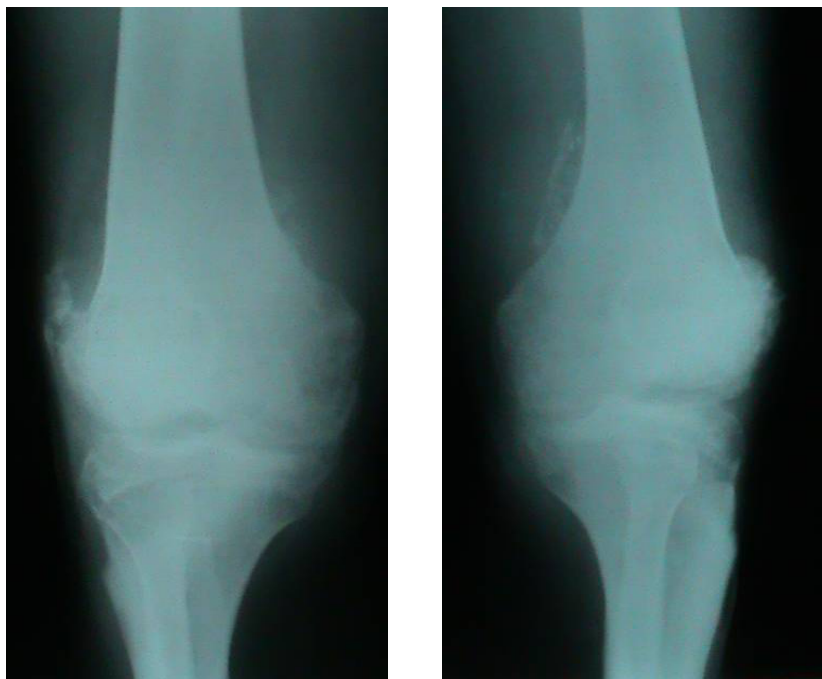


Εικόνα 6. Χρήση ναρθήκων ηρεμίας – νυκτός πόδο-κνημικής, άκρου ποδός για την πρόληψη δημιουργίας συγκάμψεων

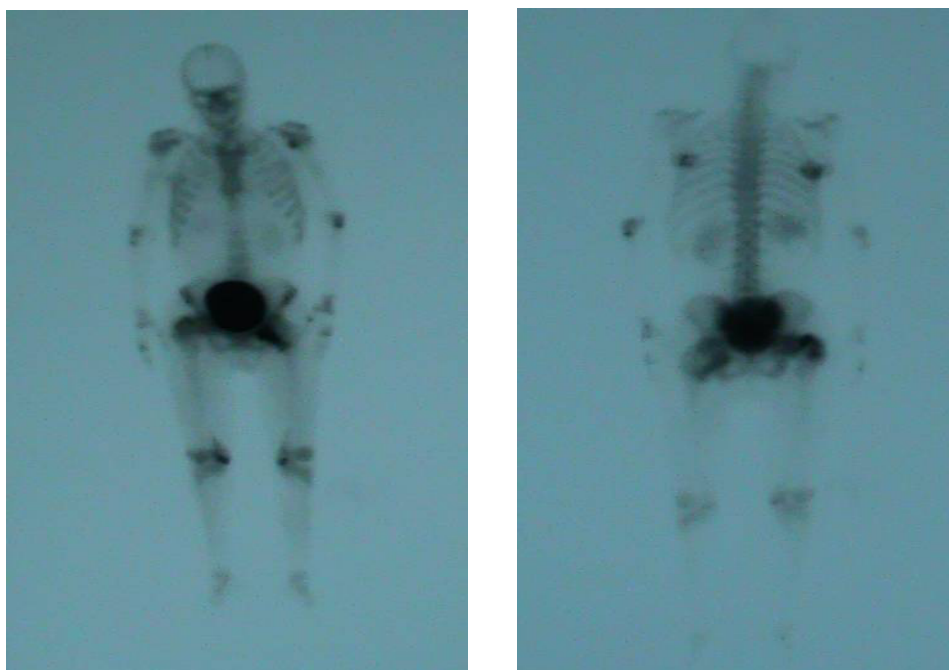
Ε



Εικόνα 7. Απλή ακτινογραφία λεκάνης-ισχίων. Εκτεταμένες έκτοπες οστεοποιήσεις ισχίων.



Εικόνα 8. Απλή ακτινογραφία γονάτων. Εκτεταμένες έκτοπες οστεοποιήσεις γονάτων



Εικόνα 9. Σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων. 3^η φάση (οστική φάση). Αυξημένη καθήλωση του ραδιοφαρμάκου στις κατ'ισχίον αρθρώσεις ιδίως αριστερά, με διαταραχή της οστικής αρχιτεκτονικής. Αυξημένη συγγένωση σε σημαντικά μικρότερη ένταση και έκταση στην αριστερή κατ'ώμον, στις κατά γόναυ και στην αριστερή κατά αγκώνα άρθρωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alex D Truong, Eddy Fan, Roy G Brower et al. Bench-to-bedside review: Mobilizing patients in the intensive care unit – from pathophysiology to clinical trials. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA Critical Care 2009, 13:216
2. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, et al. Two-year cognitive, emotional, and quality of life outcomes in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2005,171:340-7.
3. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, et al. Two year outcomes, costs and health care utilization in survivors of ARDS. Am J Respir Crit Care Med 2006,174:538-44.
4. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, et al: Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. JAMA 2007, 297:1772-1774.
5. Suesada MM, Martins MA, Carvalho CR: Effect of short-term hospitalization on functional capacity in patients not restricted to bed. Am J Phys Med Rehabil 2007, 86:455-462.
6. Richard D Griffiths and Christina Jones. ABC of intensive care: Recovery from intensive care. BMJ. 1999, 319: 427-429.
7. Clavet H, Hibert PC, Fergusson D, et al. Joint contracture following prolonged stays in the intensive care unit. CMAJ 2008, 178:691-7.
8. Harvey LA, Herbert RD. Muscle stretching for treatment and prevention of contracture in people with spinal cord injury. Spinal Cord. 2002, 40(1):1-9.
9. Morris PE. Moving our critically ill patients: mobility barriers and benefits. Crit Care Clin 2007, 23:1-20.
10. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomized controlled trial. Lancet 2008, 371:126-34.
11. Bruno AA. Post-traumatic heterotopic ossification. eMedicine Journal 2003, 3(6).
12. Speed J. Heterotopic Ossification. eMedicine Journal 2001.
13. Herridge, MS, Cheung, AM, Tansey, CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2003, 348: 683-693
14. Gajraj NM. The Effect of COX-2 Inhibitors on Bone Healing (ReviewArticle). 2002. 15.Pickett CF. Heterotopic bone formation in pediatric patients. The Alfred I DuPont Institute May 9, 1996.
16. Kaplan-Machlis B et al. The Annals of Pharmacotherapy, 1999, 33:979-988
17. Pharmacological interventions for treating acute heterotopic ossification. Cochrane Database. Syst Rev.2010, 5: CD003321
18. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC) OSTOPOR, by Unipharma, 2002.
19. Banovac K. The effect of etidronate on late development of heterotopic ossification after spinal cord injury. The Journal of Spinal Cord Medicine Spring 2000, 23(1).
20. Padgett DE et al. The efficacy of 500 cGy Radiation in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A prospective, randomized, pilot study. The Journal of Arthroplasty 2003, 18(6).
21. Nayak S, Matheis RJ, Agostinelli S, Shiflett SC. The use of complementary and alternative therapies for chronic pain following spinal cord injury: a pilot survey. J Spinal Cord Med. 2001, 24(1):54-62.
22. Kapadia NP, Harden N. Gabapentin for chronic pain in spinal cord injury: a case report. Arch Phys Med Rehabil. 2000, 81(10):1439-41.
23. Tai Q, Kirshblum S, Chen B et al. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. J Spinal Cord Med. 2002, 25(2):100-5.
24. Celiker R, Arslan S, Inanici F. Corticosteroid injection vs. nonsteroidal antiinflammatory drug and splinting in carpal tunnel syndrome. Am J Phys Med Rehabil. 2002, 81(3):182-6.
25. Milne S, Welch V, Brosseau L et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic low back pain.Cochrane Database Syst Rev. 2001, (2): CD003008.
26. Morley S, Eccleston C, Williams A Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. Pain. 1999, 80(1-2):1-13.
27. Astin JA, Beckner W, Soeken K, et al. Psychological interventions for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Rheum. 2002, 47(3):291-302.

ΧΡΟΝΙΟΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

I Μπελλένης

Συντονιστής Διευθυντής, Χειρουργικό Τμήμα Θώρακος-Αγγείων Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελιστός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο νευροπαθητικός πόνος, ο οποίος προκαλείται από βλάβες στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα, εκδηλώνεται με πολλές μορφές και είναι συχνός στην κλινική πρακτική.

Παρ' όλο που δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα που να δείχνουν την επίπτωσή του, γενικά θεωρείται ότι αυτή υποεκτιμάται. Είναι δε σίγουρο ότι στο μέλλον αυτή θα αυξηθεί εξαιτίας της γήρανσης του πληθυσμού και της μεγαλύτερης επιβίωσης από ασθένειες που σχετίζονται με νευροπαθητικό πόνο, όπως ο διαβήτης, ο καρκίνος και η HIV λοίμωξη.

Ένα μεγάλο μέρος του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου μπορεί να οφείλεται σε χειρουργικές επεμβάσεις, κυρίως στον άνω κορμό, όπως θωρακοτομή, στερνοτομή, μαστεκτομή. Με σημαντική συχνότητα αναφέρονται επίσης, πόνος μετά σαφηνεκτομή, μετά πλαστική βουβωνοκήλης, πόνος κολοβώματος, πόνος φάντασμα μετά ακρωτηριασμό κ.λπ.

Σε όλες τις σχετικές μελέτες φαίνεται ότι εκτός από τον πόνο, η πλειοψηφία των ασθενών αναφέρει σοβαρή μείωση της ποιότητας ζωής τους, ιδιαίτερα στη φυσική δραστηριότητα, αλλά και σοβαρές επιπτώσεις στην εργασία τους, ενώ η διαθέσιμη βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι ακόμη και οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία, σε σημαντικό ποσοστό δεν έχουν επαρκή ανακούφιση του πόνου τους.

Παρ' όλο που δεν υπάρχουν εκτιμήσεις για το άμεσο και έμμεσο κόστος που σχετίζεται με τον νευροπαθητικό πόνο, η εντατική χρήση ιατρικών υπηρεσιών από αυτούς τους ασθενείς, αλλά και οι επιπτώσεις στην εργασία τους, υποδεικνύουν ότι ο νευροπαθητικός πόνος σχετίζεται με αυξημένη κατανάλωση υπηρεσιών υγείας, μείωση της παραγωγικότητας, αύξηση του εργασιακού κόστους και μείωση εισοδήματος για τους ασθενείς.

Γι' αυτό κρίνεται επιτακτική η ανάγκη για την εκπαίδευση των γιατρών στην παθοφυσιολογία, διάγνωση και αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, που σε συνδυασμό με τη συνεχιζόμενη εκπαίδευση θα οδηγήσει σε αποτελεσματικότερη θεραπεία του στον γενικό πληθυσμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ et al. The burden of Neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Europ J Pain* 2006; 10:127-135.
2. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al. Advances in Neuropathic Pain: Diagnosis, Mechanisms and Treatment Recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60:1525-1534.

Χρόνιος νευροπαθητικός πόνος μετά από χειρουργική επέμβαση

Ε ΠΛΕΣΙΑ

Συντονίστρια Διευθύντρια, Αναισθησιολογικό Τμήμα και Ιατρείο Πόνου Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Χρόνιος πόνος θεωρείται ο πόνος που παραμένει μετά την αποδρομή του αίτιου που τον προκάλεσε και διαρκεί περισσότερο από 3 μήνες¹, ενώ σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Πόνου (APS) και την Αμερικανική Ακαδημία Πόνου (AAP)² "Χρόνιος πόνος είναι μια επώδυνη κατάσταση που επιμένει και η αιτία της δεν είναι δυνατόν να θεραπευθεί. Δυνατόν να συνδυάζεται με ανίατη νόσο".

Ο χρόνιος πόνος δεν είναι σύμπτωμα. Σήμερα θεωρείται ασθένεια με τα δικά της σημεία και συμπτώματα. Είναι άχρηστος γιατί δεν έχει προειδοποιητική αξία αλλά και επιβλαβής γιατί επηρεάζει τη λειτουργικότητα, τη ψυχοσύνθεση και την κοινωνικοοικονομική ζωή του αρρώστου. Οι άρρωστοι που πάσχουν από χρόνιο πόνο εμφανίζουν άγχος, κατάθλιψη, απώλεια εμπιστοσύνης, ελαττωμένη αυτοεκτίμηση, μειωμένη ενεργητικότητα και θυμό.

Νευροπαθητικός πόνος είναι ο πόνος που προκαλείται από μια βλάβη ή δυσλειτουργία σε κάποιο σημείο του νευρικού συστήματος¹ ενώ σύμφωνα με τη νέα προτεινόμενη ορολογία³ είναι ο πόνος που προκύπτει σαν άμεση συνέπεια μιας βλάβης ή ασθένειας που επηρεάζει το σωματοαισθητικό σύστημα.

Η εμφάνιση του νευροπαθητικού πόνου είναι ιδιοσυγκρασιακή και απρόβλεπτη. Δεν έχουν βρεθεί προδιαθεσιακοί παράγοντες και η έναρξη του πόνου μπορεί να συμβεί αμέσως μετά από ένα τραυματισμό, ή μετά από οποιοδήποτε χρόνο.

Όταν ο πόνος αργεί να εμφανιστεί, συνήθως ακολουθεί μετά από κάποιο άσχετο αλλά στρεσογόνο επεισόδιο, όπως τραύμα, φλεγμονή, εγχείρηση κ.λπ..

Τα συμπτώματα και σημεία του νευροπαθητικού πόνου περιλαμβάνουν:

1. Πόνος: συνεχή, σταθερό και διατηρούμενο αυτόματα, δηλ. χωρίς εξωτερικούς ερεθισμούς. Επιπρόσθετα στο συνεχή πόνο μπορεί να υπάρχει ένας διακεκομμένος, οξύς, διαξιφιστικός πόνος που περιγράφεται σαν από ηλεκτρικό ρεύμα ή αστραπή. Μπορεί να συνυπάρχουν και τινάγματα.

2. Αλλοδυνία και υπεραλγησία.

3. Υπερπάθεια.

4. Ανώμαλη ακτινοβολία του πόνου

5. Μετααισθήσεις (ο πόνος παραμένει μετά τον τερματισμό του επώδυνου ερεθίσματος).

Το κύριο χαρακτηριστικό του νευροπαθητικού πόνου είναι η δυσαισθησία. Η δυσαισθησία είναι μια τροποποιημένη αισθητικότητα, που διαφέρει από τη γνωστή οικεία αίσθηση του πόνου. Ο δυσαισθητικός πόνος περιγράφεται σαν συσφιγκτικός, πιεστικός, σαν μούδιασμα, μυρμήκιασμα, κνησμός, και χαρακτηριστικά αναφέρεται σαν εξαιρετικά δυσάρεστος, συχνά δε και ανυπόφορος.

Η έρευνα στο νευροπαθητικό πόνο στηρίζεται σε μελέτες σε πειραματόζωα και μέχρι σήμερα έχουν προταθεί πολλοί πιθανοί μηχανισμοί που οδηγούν στο να ονομάζεται ο νευροπαθητικός πόνος "παθολογικός"⁴. Ανεξάρτητα όμως από τον πιθανό μηχανισμό, σήμερα είναι γενικά παραδεκτό ότι μετά από μια νευρική βλάβη, η επιμένουσα ενεργοποίηση του περιφερικού νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε νευροχημικές και ανατομικές αλλαγές στο ΚΝΣ, οι οποίες μεταβάλλουν την επεξεργασία των σημάτων που ενέχονται στη μετάδοση του πόνου.

Η νευρική βλάβη μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες όπως μόλυνση, τραύμα, μεταβολικές ανωμαλίες, φλεγμονή, συμπίεση νεύρου και νευροτοξίνες. Σε καρκινοπαθείς η νευρική βλάβη μπορεί να προκληθεί από διάβρωση από τον όγκο, από την χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία⁵.

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος ακολουθείται από χρόνιο πόνο σε ποσοστό 10-50% μετά από διάφορα είδη επεμβάσεων όπως είναι η πλαστική βουβωνοκήλης, η χειρουργική μαστού και θώρακος, ο ακρωτηριασμός άκρου και η εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

Η πιθανότερη κύρια αιτία είναι ο ιατρογενής νευροπαθητικός πόνος που προκαλείται από τραυματική βλάβη κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Τραυματική βλάβη.

Οι τραυματισμένοι πρωτογενείς αισθητικοί νευρώνες αλλά και οι γειτονικοί τους μη τραυματισμένοι νευρώνες, πυροδοτούν δυναμικά ενέργειας αυτόματα σαν αποτέλεσμα της αυξημένης έκφρασης και της τροποποιημένης κυκλοφορίας των διαύλων ιόντων νατρίου. Αυτή ή έκτοπη δραστηριότητα συμβάλει στον αυτόματο πόνο και προκαλεί κεντρική ευαισθητοποίηση, η οποία αυξάνει περαιτέρω την ευαισθησία στο πόνο και παράγει απτική αλλοδυνία. Επιπρόσθετα, υπάρχουν αλλαγές στην έκφραση συναπτικών μεταβιβαστών και υποδοχέων, οι οποίοι τροποποιούν τη μεταβίβαση και την ανταπόκριση στα ερεθίσματα. Αυτές περιλαμβάνουν μια εκσεσημασμένη αύξηση των $\alpha_2\delta$ υπομονάδων των εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων ιόντων ασβεστίου, οι οποίοι επίσης εμπλέκονται στη κεντρική ευαισθητοποίηση⁷.

Η περιφερική νευρική βλάβη επίσης έχει σαν αποτέλεσμα νευροάνοσες αλληλεπιδράσεις. Όταν ένας νευρικός άξονας κόβεται το απώτατο άκρο του εκφυλίζεται και καταλαμβάνεται από φλεγμονώδη κύτταρα. Αυτό προκαλεί έκλυση μορίων που προκαλούν σήματα πόνου, όπως ο παράγων νέκρωσης του όγκου α (TNF α), ο οποίος, δρώντας στους άξονες, αυξάνει την έκτοπη δραστηριότητα. Ακόμη, στο νωτιαίο μυελό ενεργοποιείται έντονα η μικρογλοία και παράγει μόρια που δρουν στους νευρώνες του οπισθίου κέρατος προκαλώντας υπερευαισθησία στο πόνο^{7,8}.

Τροποποιήσεις στην έκφραση γονιδίων οδηγούν σε αλλαγές στη λειτουργία των νευρώνων που διαρκούν για μακρές περιόδους. Η πιο αξιοσημείωτη από αυτές είναι η απώλεια νευρώνων. Οι νευρώνες που πεθαίνουν περιέχουν ανασταλτικούς διανευρώνες έτσι ώστε οι περιφερικές νευρικές βλάβες οδηγούν σε εκσεσημασμένη και πιθανόν μη αναστρέψιμη ελάττωση της τοπικής ανασταλτικής μεταβίβασης στο οπίσθιο κέρα του νωτιαίου μυελού. Οι αλλαγές όμως δεν περιορίζονται στο νωτιαίο μυελό. Στο φλοιό συμβαίνουν μεγάλες τροποποιήσεις στη λειτουργική τοπογραφία του και χάνεται φαιά ουσία του φλοιού. Ακόμη τροποποιούνται οι συνδέσεις μεταξύ εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού με αποτέλεσμα αύξηση της κατιούσας όδωσης και ελάττωση της ανασταλτικής λειτουργίας.

Μηχανισμοί τραυματικής βλάβης.

Οι πιο συνηθισμένοι μηχανισμοί τραυματικής βλάβης στη κλινική πράξη περιλαμβάνουν σύνθλιψη, έλξη, μερική και ολική εκτομή και φλεγμονή. Δυστυχώς, πολύ

λίγα είναι ακόμη γνωστά σχετικά με τη συσχέτιση ανάμεσα στους μηχανισμούς της βλάβης και τα κλινικά συμπτώματα στους ανθρώπους.

Η βλάβη στα μεσοπλεύρια νεύρα θεωρείται η αιτία που προκαλεί τον πόνο μετά επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Post-CABG pain). Μια τέτοια βλάβη μπορεί να συμβεί από απευθείας τραύμα κατά τη διάρκεια της επέμβασης, από τάση ή συμπίεση των νευρών κατά την έκταση του θωρακικού τοιχώματος ή από ισχαιμία νευρών κατά την εκτομή της έσω μαστικής αρτηρίας⁹.

Το ίδιο ισχύει και για τον πόνο μετά στερνοτομή για θυμεκτομή. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι η βλάβη των μεσοπλευρίων νευρών συμβαίνει κατά την διάνοιξη του θωρακικού κλωβού που απαιτεί σημαντική έκταση και αυτό μπορεί να εξηγήσει την υψηλή συχνότητα του πόνου, συγκριτικά μετά από εγχειρήσεις της άνω κοιλίας όπου οι μαλακοί ιστοί δεν απαιτούν τόσο έντονες δυνάμεις έκτασης^{9,11}.

Συχνότητα.

Παρ' όλο που η συχνότητα ποικίλει σημαντικά στις διάφορες μελέτες, υπάρχουν ορισμένες επεμβάσεις που σταθερά συνδέονται με υψηλά ποσοστά εμφάνισης χρόνιου νευροπαθητικού πόνου. Υψηλή συχνότητα εμφανίζεται στις επεμβάσεις του άνω κορμού όπως είναι η μαστεκτομή, η θωρακοτομή και η στερνοτομή.

Ο πόνος μετά θωρακοτομή ποικίλλει από 70-80% στους 1-3 μήνες μετά την επέμβαση και από 41-61% στον ένα χρόνο. Σοβαρός πόνος συμβαίνει στο 3-5% αυτών των περιπτώσεων^{10,11}.

Ο πόνος μετά μαστεκτομή αναφέρεται από 20-43% όπου στο 25% περίπου ο πόνος εξαφανίστηκε με τη πάροδο του χρόνου και υποχώρησε σε ένα άλλο 34%⁹.

Ο πόνος μετά επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ποικίλλει ανάμεσα στο 28 έως 30% και παραμένει σταθερός, σε αντίθεση με τον πόνο μετά μαστεκτομή^{11,13}.

Υψηλή συχνότητα πόνου μετά στερνοτομή (27%) αναφέρεται μετά από επεμβάσεις θυμεκτομής¹¹.

Οι αναφορές για πόνο μετά σαφηνεκτομή διαφέρουν σημαντικά από 27% για 28 μήνες κατά μέσω όρο έως 4,5% για περισσότερο από δύο χρόνια.

Η συχνότητα του πόνου μετά από πλαστική βουβωνοκήλης αναφέρεται σε 19-45% των αρρώστων με διάρκεια 1-3 χρόνια, ενώ νευραλγία του γλωσσικού νεύρου έχει βρεθεί να συμβαίνει στο 0-23% των αρρώστων που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εξαίρεση του τρίτου γομφίου⁹.

Κλινική εικόνα.

Το κύριο χαρακτηριστικό του νευροπαθητικού πόνου είναι ο συνδυασμός της απώλειας της αισθητικότητας με παράδοση υπερευαισθησία. Έτσι συνυπάρχουν "αρνητικά" φαινόμενα όπως είναι η απώλεια της αίσθησης της αφής, θερμοκρασίας και πίεσης και "θετικά" φαινόμενα, δηλ. παραισθησίες και πόνος, ο οποίος συνήθως είναι καυστικός και διαξιφιστικός και μπορεί να είναι συνεχής ή παροξυσμικός. Υπάρχει επίσης αυτόματος πόνος καθώς και αλλοδυνία και υπεραλγησία. Αυτή η υπερευαισθησία που εμφανίζεται στη περιοχή νεύρωσης του τραυματισμένου νεύρου αλλά και πέρα από αυτή μπορεί να καλύπτει την απώλεια αισθητικότητας^{6,9}.

Ο μετεγχειρητικός νευροπαθητικός πόνος διαγιγνώσκεται μόνο όταν ανευρίσκονται αυτόματες ή προκαλούμενες επώδυνες αισθήσεις, ανεξάρτητα από τη παρουσία των αρνητικών φαινομένων. Όπως ήδη αναφέρθηκε ο νευροπαθητικός πόνος διαφέρει ανάμεσα στα άτομα ακόμα και με τις ίδιες νευρικές βλάβες. Ωστόσο, μερικά είδη μετεγχειρητικού νευροπαθητικού πόνου έχουν τυπικά χαρακτηριστικά. Για παράδειγμα, ο τραυματισμός των μεσοπλευρίων νεύρων μετά θωρακοτομή, εμφανίζεται τυπικά με αυτόματο πόνο συνοδευόμενο από μηχανική υπεραλγησία και απώλεια αισθητικότητας, ενώ η νευραλγία του γλωσσικού νεύρου μετά από εξαγωγή του τρίτου γομφίου συνήθως εμφανίζεται με αυτόματες παραισθησίες και απώλεια αισθητικότητας και λιγότερο με αυτόματο ή προκαλούμενο πόνο⁹.

Προγνωστικοί δείκτες.

Είναι γνωστό ότι δεν εμφανίζουν όλοι οι άρρωστοι χρόνια νευροπαθητικό πόνο ακόμα και μετά από τις ίδιες επεμβάσεις. Φαίνεται ότι παρ' όλο που η νευρική βλάβη είναι απαραίτητα προϋπόθεση για την εμφάνιση το χρόνιου μετεγχειρητικού νευροπαθητικού πόνου δεν είναι και ικανή από μόνη της να τον προκαλέσει.

Γενετικοί παράγοντες. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η εμφάνιση του νευροπαθητικού πόνου έχει ένα ισχυρό κληρονομούμενο υπόστρωμα, αλλά δεν έχουν ταυτοποιηθεί ακόμα γονίδια υπεύθυνα για αυτό^{14,15}.

Προηγούμενος πόνος. Ο προηγούμενος πόνος συσχετίζεται με την ανάπτυξη χρόνιου νευροπαθητικού πόνου. Για παράδειγμα, ακρωτηριασθέντες που εμφανίζουν σοβαρό πόνο φάντασμα πολύ συχνά είχαν έντονο πόνο πριν από τον ακρωτηριασμό, συγκριτι-

κά με αυτούς που είχαν λιγότερο πόνο φάντασμα. Παρόμοια σχέση παρατηρείται ανάμεσα στην ένταση του οξέως μετεγχειρητικού πόνου και την αντίστοιχη ανάπτυξη χρόνιου πόνου μετά από μαστεκτομή, θωρακοτομή και πλαστική βουβωνοκλήης⁹.

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες. Οι θεωρίες για την ανάπτυξη του χρόνιου πόνου έχουν μετατοπιστεί από το βιοϊατρικό μοντέλο στο βιοψυχοκοινωνικό, κατά το οποίο ο πόνος θεωρείται αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης ανάμεσα σε βιολογικές και ψυχοκοινωνικές μεταβλητές. Σχετικά με τον χρόνο μετεγχειρητικό πόνο, έχει βρεθεί ότι το προεγχειρητικό άγχος σχετίζεται με την εμπειρία του μετεγχειρητικού πόνου¹⁶, και ο φόβος για τον μετεγχειρητικό πόνο μπορεί επίσης να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην αντίληψη του πόνου⁶.

Ηλικία και φύλο. Παρ' όλο που οι μελέτες είναι συγκρουόμενες φαίνεται ότι οι ηλικιωμένοι διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν χρόνια μετεγχειρητικό πόνο, ενώ οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερο πόνο από τους άντρες^{6,16}.

Αντιμετώπιση.

Ο νευροπαθητικός πόνος γενικά είναι μια νευροεκφυλιστική νόσος που απαιτεί νευροπροστατευτική θεραπεία. Τέτοια θεραπεία πρέπει να στηρίζεται σε συνδυασμούς που απευθύνονται τόσο στα τραυματισμένα νεύρα όσο και στις νευροπλαστικές αλλαγές που συμβαίνουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Οι μελέτες που εστιάζουν στην αντιμετώπιση του χρόνιου μετεγχειρητικού νευροπαθητικού πόνου είναι ελάχιστες και η θεραπεία στηρίζεται περισσότερο σε όσα είναι γνωστά από την αντιμετώπιση άλλων μορφών νευροπαθητικού πόνου, όπως η μεθερπητική νευραλγία και η διαβητική νευροπάθεια.

Η αντιμετώπιση λοιπόν του χρόνιου νευροπαθητικού μετεγχειρητικού πόνου περιλαμβάνει φαρμακολογικούς παράγοντες και επεμβατικές τεχνικές.

Φαρμακολογική προσέγγιση. Τα αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, η κρέμα καψαϊκίνης, α οπιοειδή, οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων και η λιδοκαΐνη αποτελούν τους κύριους φαρμακολογικούς παράγοντες.

Η περιφερική νευρική διέγερση και η διέγερση του νωτιαίου μυελού στις περισσότερες μελέτες αναφέρεται ότι προσφέρουν επαρκή ανακούφιση στη πλειοψηφία των αρρώστων¹⁷.

Οι αποκλεισμοί περιφερικών νεύρων με τοπικά αναισθητικά, λυτικούς παράγοντες, κρυοθεραπεία ή ραδιοσυχνότητες έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης με άλλοτε άλλη αναφερόμενη επιτυχία⁹.

Τέλος, η χειρουργική αντιμετώπιση με εκτομή νύρων ή νευρινώματος και άλλες μεθόδους μπορεί να χρησιμεύσει όταν όλες οι άλλες μέθοδοι έχουν αποτύχει, παρ' όλο που πολύ σπάνια μπορεί να επιτευχθεί πλήρης ανακούφιση⁹.

Πρόληψη.

Ο πρωταρχικός στόχος πρέπει να είναι η αυξημένη επαγρύπνηση των χειρουργών στη χρήση μεθόδων που αποτρέπουν το διεγχειρητικό τραυματισμό νύρων.

Η προληπτική και εντατική περιεγχειρητική πολυδύναμη αναλγησία, συστήνεται επίσης, παρ' όλο που οι μελέτες και εδώ είναι αντικρουόμενες κυρίως όσον αφορά στο χρόνιο μετεγχειρητικό νευροπαθητικό πόνο, γιατί στο χρόνιο μετεγχειρητικό χωρίς νευρική βλάβη τα καλά αποτελέσματα της πολυδύναμης περιεγχειρητικής αναλγησίας με οπιοειδή, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και κοξίμπες καθώς και άλλους φαρμακολογικούς παράγοντες είναι πιο σαφή^{6,18}.

Συμπερασματικά, ο χρόνιος νευροπαθητικός μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να συμβεί σε υψηλό ποσοστό μετά από συγκεκριμένες επεμβάσεις. Παρά τη πρόοδο που έχει σημειωθεί στη κατανόηση των διαδικασιών που οδηγούν στο χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο και την αυξανόμενη ευκολία αναγνώρισης των ασθενών που κινδυνεύουν να τον αναπτύξουν, η αντιμετώπιση και η πρόληψη του χρόνιου πόνου παραμένει ανεπαρκής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.

1. Merskey H, Bogduk H eds. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. IASP Press, Seattle 1994
2. American Academy of Pain and American Pain Society. The use of Opioids for the treatment of Chronic Pain: A consensus statement. 1997
3. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology Pain 2008, 137:473-7
4. Price DD, Mao J and Mayer DJ. Neural Mechanisms of Normal and Abnormal Pain States. In: Current Review of Pain, P Raj ed. Current Medicine, Philadelphia 1994
5. Jødskelδinen SK. Traumatic Nerve Injury: Diagno-

- sis, Recovery and Risk Factors for Neuropathic Pain. In: Current Topics in Pain, Castro-Lopez J ed. IASP Press, Seattle, 2009
6. Kehlet H, Jensen T.S., Woolf C. Persistent Postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet 2006, 367:1618-25
7. Dickenson A.H, Bee L.A.: Neurobiological Mechanisms of Neuropathic Pain and its Treatment. In: Pain 2008 – An Updated Review: Refresher Course Syllabus, Castro-Lopez, Raja S, Schmelz eds, IASP Press, Seattle 2008
8. Tsuda M, Shigemoto – Mogami Y, Koizumi S et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. Nature 2003, 424:778-83
9. Eisenberg E. Post-surgical Neuralgia. Pain 2004, 111:3-7
10. Macrae W. Chronic Pain after Surgery: Epidemiology and Preoperative Risk Factors. In: Pain – An Updated Review. Castro-Lopez, Rajas, Schmelz M. IASP Press, Seattle, 2008
11. Kalso E, Mennander S, Tasmult T et al. Chronic post-sternotomy pain. Acta Anaesthesia Scand 2001, 45:935-9
12. Gottoda Y, Kambara N, Sakai T et al. The morbidity time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. Eur. J. Pain 2001, 5:89-96
13. Bruce J. Leg pain following cardiac surgery: a historical cohort study. Pain 2004, 104:265-273
14. Devor M, Raber P. Heritability of Symptoms in an experimental model of neuropathic pain. Pain 1990, 42:51-67
15. Mogil JS, Wilson St, Bon K et al. Heritability of Nociception I: responses of 11 inbred mouse strains on 12 measures of nociception. Pain 1999, 80:67-82
16. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP et al. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post – thoracotomy pain. Clin J Pain 1996, 12:50-55
17. Eisenber E, Waisbrod H, Gerbershagen H.U. Long term direct nerve stimulation for painful nerve injuries. Clin J. Pain 2004, 20:143-6
18. Brennan TJ, Kehlet H. Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain. Anaesthesiology 2005, 103:681-83

Γενόσημα - βιοϊσοδύναμα φάρμακα: Φαρμακολογική δράση - η χρήση τους στην καθημερινή ιατρική πράξη

Ιωάννης Πόρτολος,¹ Μαργαρίτα Βλάχου²

¹Νοσοκομειακός Φαρμακοποιός, Διευθυντής,

²Νοσοκομειακή Φαρμακοποιός, Φαρμακευτικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

PORTOLOS I, VLACHOU M. Generic and Biosimilar Medicines: Assessment of pharmacologic activity and surveillance in everyday clinical practice. Recombinant technology has provided a means of producing a variety of therapeutic proteins, allowing biopharmaceuticals to become important therapeutic options for a variety of indications. The recent and pending patent expirations for a number of biopharmaceuticals (e.g. insulins, granulocyte-colony stimulating factors [G-CSFs], erythropoietins, interferons and human growth hormone) have prompted the study and development of alternative versions of biologic products, referred to as biosimilars or "follow-on biologics". Biosimilars are new biopharmaceutical agents that are 'similar' but not identical to a reference biopharmaceutical product. Characteristics of biopharmaceuticals are closely related to the manufacturing process, which cannot be duplicated. Thus, biosimilars are unique molecules and are not generic versions of the innovator biopharmaceuticals. The complex high-molecular-weight, three-dimensional structures of biopharmaceuticals, their heterogeneity, and dependence on production in living cells make them different from classical chemical drugs. Current analytical methods cannot characterize these complex molecules sufficiently to confirm structural equivalence with reference molecules. Verification of the similarity of biosimilars to innovator biopharmaceuticals remains a key challenge. Furthermore, a critical safety issue, the immunogenicity of biopharmaceuticals, has been highlighted recently underscoring the need for comprehensive immunogenicity testing prior to approval and extended pharmacovigilance programs to monitor the efficacy and safety of biosimilar products post approval. Biosimilars present a new set of challenges for regulatory authorities when compared with conventional generics. While a bioavailability study demonstrating a pharmacokinetic similarity is sufficient for conventional, small-molecule generic agents, a number of issues will make the approval of biosimilars more complicated. The European Union has developed a general legal pathway, and the European Medicines Agency (EMA) has introduced regulatory guidelines for the approval of biosimilars. Outstanding issues include the interchangeability of biosimilars and innovator products, the possible need for unique naming to differentiate the various biopharmaceutical products, and more comprehensive labeling for biosimilars to include relevant clinical data. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 394-406, 2011**

Key words: biopharmaceuticals, biosimilars, immunogenicity, pharmacovigilance

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανάπτυξη της γενετικής μηχανικής στον τομέα της παρασκευής ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών έχει οδηγήσει στην παραγωγή βιοφαρμακευτικών προϊόντων. Για αρκετά από αυτά τα βιοφάρμακα της «πρώτης γενιάς», όπως οι ινσουλίνες, η ανθρώπινη αυξητική ορμόνη, οι αυξητικοί παράγοντες των κοκκιοκυττάρων (granulocyte-colony stimulating factors, G-CSFs), οι ερυθροποιητίνες και οι ιντερφερόνες, έχει ήδη παρέλθει ο διεθνώς προβλεπόμενος χρόνος ισχύος του δικαιώματος ευρεσιτεχνίας, παρέχοντας τη δυνατότητα σε νέους παρασκευαστές της φαρμακευτικής βιομηχανίας να προχωρήσουν στην ανάπτυξη και την παραγωγή βιοϊσοδύναμων φαρμάκων. Όμως, σε αντίθεση με τα κλασικά γενόσημα φάρμακα, για τα οποία η βιοϊσοδυναμία αποδεικνύεται με διεξαγωγή μελετών βιοδιαθεσιμότητας, ένα νέο βιοτεχνολογικό προϊόν δεν μπορεί να θεωρηθεί πανομοιότυπο με το αρχικό

προϊόν αναφοράς, με αποτέλεσμα να θεωρείται βιολογικώς παρόμοιο φάρμακο του καινοτόμου σκευάσματος. Τα βιοφαρμακευτικά προϊόντα είναι πρωτεΐνες μεγάλου μοριακού βάρους με πολύπλοκη τρισδιάστατη δομή. Τα βιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους δεν είναι δυνατό να καθοριστούν και να προσδιοριστούν με τις υπάρχουσες μεθόδους φυσικοχημικών αναλύσεων. Παράγονται από γενετικά τροποποιημένους μικροοργανισμούς υπό αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες με πολύπλοκη διαδικασία παρασκευής, η οποία περιλαμβάνει πολλά στάδια απομόνωσης και καθαρισμού του τελικού προϊόντος. Η διαδικασία έγκρισης ενός βιοϊσοδύναμου φαρμάκου ρυθμίζεται από ειδικό νομικό πλαίσιο που έχει θεσπίσει η Ευρωπαϊκή Ένωση και από κατευθυντήριες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA). Σύμφωνα με αυτές, ο φάκελος που κατατίθεται, οφείλει να περιλαμβάνει αποτελέσματα ικανοποιητικού αριθμού προκλινικών και κλινικών μελετών, οι οποίες αποδεικνύουν τη σταθερότητα, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του νέου προϊόντος, καθώς επίσης τη συγκρισιμότητά του με το καινοτόμο προϊόν αναφοράς. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην ανοσογονικότητα των βιοϊσοδύναμων φαρμάκων, για τον έλεγχο της οποίας εφαρμόζεται σχέδιο φαρμακοεπαγρύπνησης. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 394-406, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: βιοφαρμακευτικά προϊόντα, βιοϊσοδύναμα φάρμακα, ανοσογονικότητα, φαρμακοεπαγρύπνηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εξέλιξη που σημειώθηκε στον τομέα της Μοριακής Βιολογίας στις αρχές της δεκαετίας 1970 με την παρασκευή ανασυνδυασμένων μορίων DNA (recombinant DNA, rDNA), έθεσε τις βάσεις της γενετικής μηχανικής και της παραγωγής πρωτεϊνών βιολογικού και θεραπευτικού ενδιαφέροντος. Η βιοτεχνολογική αυτή πρόοδος οδήγησε στην ανάπτυξη της φαρμακευτικής βιομηχανίας, με αποτέλεσμα την παραγωγή, τον ποιοτικό έλεγχο και την κυκλοφορία της πρώτης γενιάς των βιοφαρμακευτικών προϊόντων.

Η διαπίστωση ότι αρκετά νοσήματα μεταβολισμού οφείλονται σε έλλειψη ή δυσλειτουργία πρωτεϊνικών ορμονών (ινσουλίνη, αυξητικοί παράγοντες) είχε συντελέσει αρχικά στην απομόνωση τέτοιων μορίων με εκχύλιση από μεγάλες μάζες ιστών. Όμως, μια τέτοια χρονοβόρα και δαπανηρή διαδικασία αφενός δεν ήταν δυνατόν να εξυπηρετήσει τις υψηλές ανάγκες της κλινικής χρήσης αυτών των μορίων και αφετέρου σε αρκετές περιπτώσεις οδηγούσε στην πρόκληση αλλεργικών αντιδράσεων. Η ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας του rDNA, δηλαδή η μέθοδος της ένωσης συγκεκριμένων τμημάτων DNA με τεχνητό τρόπο, εκτός κυττάρου ή οργανισμού, έδωσε τη δυνατότητα της μαζικής παραγωγής πεπτιδικών ορμονών και αυξητικών παραγόντων ή άλλων πρωτεϊνών με βιολογική δράση. Αυτό επιτεύχθηκε με τη χρησιμοποίηση μικροβίων (*E. coli*) ή σειρών ευκαρυωτικών κυττάρων, στα οποία εισάγονται γονίδια συνδεδεμένα σε κατάλληλους φορείς γενετικού υλικού, κυρίως πλασμίδια (Εικόνα 1). Τα βιολογικά αυτά παράγωγα είναι συνήθως πρωτεΐνες μεγάλου μοριακού βάρους με πολύπλοκη τρισδιάστατη δομή και σύνθετη διαδικασία παρασκευής, που περιλαμβάνει πολλά στάδια απομόνωσης και καθαρισμού του τελικού προϊόντος.

Το 1982 η Elli-Lilly, χρησιμοποιώντας την τεχνογνωσία της Genentech, ήταν η εταιρεία που παρήγαγε το πρώτο βιοτεχνολογικό προϊόν, την ανθρώπινη ινσουλίνη, σε κύτταρα *Escherichia coli* (Εικόνα 2).¹

Έκτοτε περισσότερα από διακόσια διαφορετικά βιοτεχνολογικά προϊόντα έχουν εισαχθεί στη φαρμακευτική αγορά. Σήμερα, το 10-12% των φαρμάκων της παγκόσμιας φαρμακευτικής βιομηχανίας παράγεται με γενετική μηχανική. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται αφενός για τη διόρθωση κληρονομικών ή επίκτητων διαταραχών και αφετέρου για την προφύλαξη από την εκδήλωση ή για τη μεταβολή της φυσικής πορείας ποικίλων ασθενειών. Βρίσκουν, έτσι, εφαρμογή σε ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, οι διαταραχές της φυσιολογικής ανάπτυξης, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η αναιμία, ο καρκίνος ή οι αιματολογικές νεοπλασίες.²⁻³⁴⁵

Για αρκετά από αυτά τα βιολογικά προϊόντα της «πρώτης γενιάς», όπως οι ινσουλίνες, η ανθρώπινη αυξητική ορμόνη, οι αυξητικοί παράγοντες των κοκκιοκυττάρων (granulocyte-colony stimulating factors, G-CSFs), οι ερυθροποιητίνες και οι ιντερφερόνες, έχει ήδη παρέλθει ο διεθνώς προβλεπόμενος χρόνος ισχύος του δικαιώματος ευρεσιτεχνίας (patent), παρέχοντας τη δυνατότητα σε νέους παρασκευαστές της φαρμακευτικής βιομηχανίας να προχωρήσουν σταδιακά στην ανάπτυξη και την παραγωγή βιο-ομοειδών ή βιοϊσοδύναμων φαρμακευτικών προϊόντων (biosimilars).⁶ Όμως, σε αντίθεση με τα κλασικά γενόσημα φάρμακα, ένα νέο βιοτεχνολογικό προϊόν δεν μπορεί να θεωρηθεί πανομοιότυπο με το αρχικό προϊόν αναφοράς, με αποτέλεσμα να θεωρείται βιολογικώς παρόμοιο φάρμακο του καινοτόμου σκευάσματος.^{7,8}

Γενόσημα Φάρμακα

Τα κλασικά-συνθετικά φάρμακα (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, στατίνες, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης, κυτταροτοξικά αντιβιοτικά) είναι μόρια σχετικά χαμηλού μοριακού βάρους (50-1000 Da), τα οποία παρασκευάζονται με εφαρμογή των μεθόδων της κλασικής Οργανικής Χημείας (Εικόνα 3). Η έγκριση της παραγωγής και της κυκλοφορίας για ένα αντίγραφο φαρμακευτικό προϊόν αυτού του τύπου (γενόσημο φάρμακο) από ένα θεσμοθετημένο Οργανισμό, όπως ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων, (Food and Drug Administration, FDA), ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) και ο Ελληνικός Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ), αποτελεί μία σχετικά απλή διαδικασία. Αρκεί το νέο φάρμακο να διαθέτει την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστική ουσία, την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή με το καινοτόμο φάρμακο αναφοράς και η βιοϊσοδυναμία του να έχει αποδειχθεί με μελέτες βιοδιαθεσιμότητας.¹⁹ Επιπλέον, για την έγκριση κυκλοφορίας ενός γενόσημου φαρμάκου δεν απαιτείται η υποβολή αποτελεσμάτων τοξικολογικών, φαρμακολογικών ή κλινικών μελετών.

Βιοφαρμακευτικά Προϊόντα

Αντίθετα, τα πρωτεϊνικά βιοφαρμακευτικά προϊόντα είναι μόρια υψηλού μοριακού βάρους (5-300 kDa) με πολύπλοκη τρισδιάστατη δομή. Οι ιδιότητές τους δεν είναι δυνατό να καθοριστούν και να προσδιοριστούν με ακρίβεια με τις υπάρχουσες μεθόδους φυσικοχημικών αναλύσεων.^{10,11} Επιπλέον, ακόμη και οι πιο σύγχρονες αναλυτικές τεχνικές δεν διαθέτουν την απαραίτητη ευαισθησία, προκειμένου να προβλέψουν τα βιολογικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά ενός βιοτεχνολογικού προϊόντος. Τα φάρμακα αυτά παράγονται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς υπό αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες με πολύπλοκη διαδικασία παρασκευής, η οποία περιλαμβάνει πολλά στάδια (απομόνωση πρωτεΐνης, εκχύλιση, καθαρισμός, ταυτοποίηση, μορφοποίηση τελικού σκευάσματος). Τα βιολογικά μόρια είναι πολύ ευαίσθητα στην οποιαδήποτε τροποποίηση της διαδικασίας αντιγραφής και έκφρασης του γονιδίου, υπόκεινται σε μετα-μεταφραστικές (post-translational) τροποποιήσεις, ενώ μικρές αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής καθώς και η παρουσία προσμίξεων ή ενδοτοξινών είναι δυνατόν να επηρεάσουν σημαντικά τη βιολογική δραστηριότητα (Εικόνα 4).

Δύο χαρακτηριστικά παραδείγματα «πρώτης γενιάς» βιοτεχνολογικών προϊόντων αποτελούν οι αυξητικοί παράγοντες των κοκκιοκυττάρων (granulocyte-

colony stimulating factors, G-CSFs) καθώς και οι ερυθροποιητίνες.

Αυξητικοί παράγοντες κοκκιοκυττάρων, G-CSFs

Ο ανθρώπινος αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων G-CSF είναι μία απλή πολυπεπτιδική πρωτεΐνη αποτελούμενη από 147 αμινοξέα και η λειτουργία του συνίσταται στον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και τη διέγερση των αιμοποιητικών κυττάρων. Ειδικότερα ο G-CSF διεγείρει εκλεκτικά την αύξηση και την ωρίμανση των ουδετεροφίλων. Η φιλγραστίμη και η λενογραστίμη είναι εγκεκριμένες ανασυνδυασμένες γλυκοπρωτεΐνες (r-HuG-CSFs) βιολογικά ισοδύναμες με τον ανθρώπινο G-CSF. Η λενογραστίμη παρασκευάζεται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού (chinese hamster ovaries, CHO), ενώ η φιλγραστίμη σε κύτταρα *Escherichia coli* K802. Τα δύο αυτά βιοτεχνολογικά προϊόντα διαφέρουν ως προς τη γλυκοζυλίωση του μορίου τους, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν διαφορές και ως προς τη βιολογική τους δραστηριότητα.

Οι κύριες ενδείξεις των βιοφαρμακευτικών προϊόντων r-HuG-CSFs είναι:

- η μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και των συνακόλουθων επιπλοκών της σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, η οποία συνοδεύεται από σημαντική συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας.
- η μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοαφανιστική θεραπεία και μεταμόσχευση μυελού των οστών (bone marrow transplantation, BMT), οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο παρατεταμένης βαριάς ουδετεροπενίας.
- η κινητοποίηση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων περιφερικού αίματος (peripheral blood stem cells, PBSCs).
- η θεραπεία της εμμένουσας ουδετεροπενίας σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη από HIV για τη μείωση του κινδύνου μικροβιακών λοιμώξεων, όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας.

Ερυθροποιητίνες

Η ανθρώπινη ερυθροποιητίνη είναι μία ενδογενής γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη αποτελούμενη από 165 αμινοξέα, η οποία αποτελεί τον πρωτεύοντα ρυθμιστή της ερυθροποίησης μέσω της ειδικής αλληλεπίδρασης με τον υπο-

δοχεία της ερυθροποιητίνης στα ερυθροειδή προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών. Η παραγωγή της ερυθροποιητίνης λαμβάνει χώρα και ρυθμίζεται κυρίως από το νεφρό σε απόκριση των μεταβολών της ιστικής οξύγόνωσης. Μετά την είσοδό της στην κυκλοφορία προάγει την ερυθροποίηση, διεγείροντας τη διαφοροποίηση των ερυθροβλαστών. Με την εφαρμογή της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA έχουν παρασκευαστεί σε κύτταρα ωοθήκης κινέζικου κρικητού (CHO-K1) βιοτεχνολογικά προϊόντα ανάλογα της ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (r-HuEPOs), όπως η δαρβεποετίνη *alpha*, η εποετίνη *alpha* και η εποετίνη *beta*. Όλα τα εγκεκριμένα ανασυνδυασμένα προϊόντα έχουν παρεμφερή αλληλουχία αμινοξέων με την ανθρώπινη ερυθροποιητίνη, αλλά διαφέρουν ως προς τη γλυκοζυλίωση του μορίου τους. Η διαφορά αυτή στο βαθμό γλυκοζυλίωσης είναι δυνατόν να επηρεάσει τις φαρμακοδυναμικές και τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των μορίων καθώς επίσης την αποτελεσματικότητα και τη βιολογική δραστηριότητα. Προϊόντα ερυθροποιητίνης με υψηλό βαθμό γλυκοζυλίωσης εμφανίζουν χαμηλό ρυθμό κάθαρσης από τους νεφρούς, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η *in vivo* δραστηριότητα της ερυθροποιητίνης.^{7,12}

Οι κύριες ενδείξεις των βιοφαρμακευτικών προϊόντων r-HuEPOs είναι:

- η θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) σε ενήλικες και σε παιδιατρικούς ασθενείς.
- η θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο και με μη μυελογενείς αιματολογικές κακοήθειες, οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία.
- η βελτίωση της απόδοσης της αυτόλογης προκατάθεσης αίματος από ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αιματηρή επέμβαση.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των χρησιμοποιούμενων ανασυνδυασμένων ερυθροποιητινών σχετίζονται άμεσα με τα βιοτεχνολογικά χαρακτηριστικά παρασκευής των προϊόντων. Ακόμη και μικρές αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής ή μορφοποίησης του τελικού σκευάσματος είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε σημαντικές μεταβολές της βιολογικής δραστηριότητας.¹³ Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η εμφάνιση αμιγούς απλασίας της ερυθράς σειράς μετά τη χορήγηση ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης και η ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του σκευάσματος σε ασθενείς με αναιμία από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, στους οποίους χορηγήθηκε το φαρμακευτικό προϊόν.¹⁴⁻

^{15,16} Η εμφάνιση αυτής της αιματολογικής διαταραχής φαίνεται ότι προήλθε εξαιτίας κάποιας τροποποίησης στη μορφοποίηση του τελικού προϊόντος. Πιο συγκεκρι-

κριμένα, η αντικατάσταση της ανθρώπινης αλβουμίνης με polysorbate 80 ως επιφανειοδραστικού παράγοντα κατά τη μορφοποίηση του σκευάσματος Eprex® σε συνδυασμό με κάποιες αλλαγές στην διαδικασία παραγωγής οδήγησαν στη δημιουργία αντισωμάτων και την εμφάνιση αμιγούς απλασίας της ερυθράς σειράς.^{17,18}

Για το λόγο αυτό, οποιαδήποτε αλλαγή, ακόμη και στην ήδη εγκεκριμένη διαδικασία, γίνεται αποδεκτή εφόσον είναι συγκρίσιμη και ισοδύναμη με την ήδη υπάρχουσα. Οι μελέτες σύγκρισης περιλαμβάνουν πλήρη χαρακτηρισμό του παλιού και του νέου προϊόντος με παράλληλες αναλύσεις για κάθε στάδιο με σύγχρονες μεθόδους αναφοράς, καθώς και έλεγχο σταθερότητας, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Ακόμη, όπου κρίνεται απαραίτητο διενεργούνται προκλινικές και κλινικές μελέτες, βάσει των οποίων προσδιορίζονται οι φαρμακοκινητικές, οι φαρμακοδυναμικές και οι ανοσογονικές ιδιότητες του νέου προϊόντος. Η διαδικασία αυτή κρίνεται απαραίτητη, προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι η αλλαγή οδηγεί σε ένα νέο αλλά βιολογικά αντίστοιχο προϊόν.

Βιοϊσοδύναμα Φάρμακα – Biosimilars

Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι κατασκευαστές της φαρμακευτικής βιομηχανίας, οι οποίοι ενδιαφέρονται να προχωρήσουν στην ανάπτυξη βιοϊσοδύναμων προϊόντων, έχουν να αντιμετωπίσουν μία πληθώρα ζητημάτων που αφορούν στη διαδικασία παρασκευής, δεδομένου ότι τα εξειδικευμένα χαρακτηριστικά της παραγωγής, του καθαρισμού, της απομόνωσης, της ταυτοποίησης και της μορφοποίησης του τελικού βιοφαρμακευτικού προϊόντος αποτελούν πεδίο πνευματικής ιδιοκτησίας της εκάστοτε φαρμακευτικής βιομηχανίας.^{19,20} Επιπλέον, κατά τη διαδικασία ελέγχου ενός βιοϊσοδύναμου σκευάσματος πραγματοποιείται ικανοποιητικός αριθμός προκλινικών και κλινικών μελετών, οι οποίες συμβάλλουν στην τεκμηρίωση της σταθερότητας, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του νέου προϊόντος. Οι μελέτες αυτές σχεδιάζονται και πραγματοποιούνται κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να εξασφαλίζουν επαρκή φυσικοχημική, βιολογική, προκλινική και κλινική συγκρισιμότητα με το καινοτόμο βιοτεχνολογικό σκεύασμα, το οποίο είναι πάντοτε ένα εγκεκριμένο φαρμακευτικό βιοτεχνολογικό προϊόν σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα.²¹

Νομοθετικό Πλαίσιο Έγκρισης Βιοϊσοδύναμων Φαρμάκων

Το 2005 η Ευρωπαϊκή Ένωση προχώρησε στη θέ-

σπιση ενός ρυθμιστικού πλαισίου για τη διασφάλιση της ποιότητας των βιοφαρμακευτικών προϊόντων και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA), σε συνεργασία με την Επιστημονική Επιτροπή για Φαρμακευτικά Προϊόντα για Ανθρώπινη Χρήση (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), έχει ήδη συντάξει κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) για την κεντρική διαδικασία έγκρισης των νέων βιοϊσοδύνων φαρμάκων (Εικόνα 5).^{22-23,24,25,26,27,28,29}

Αναλυτικότερα, στην πρώτη κατηγορία κατευθυντήριων οδηγιών περιγράφονται οι αρχικές και οι γενικές υποδείξεις που εισάγουν τους ενδιαφερόμενους στην έννοια των βιοϊσοδύνων φαρμάκων. Αναλύονται οι βασικές αρχές που πρέπει να διέπουν όλη τη διαδικασία, ενώ ταυτόχρονα παρέχεται ένας πλήρης οδηγός αναφοράς για συμπληρωματικές πληροφορίες που σχετίζονται με το γενικότερο νομοθετικό πλαίσιο του EMA/CHMP. Έτσι, εξασφαλίζεται η δυνατότητα για απόδειξη και επιβεβαίωση της ομοιότητας του βιοομοειδούς και του βιολογικού προϊόντος αναφοράς.

Σύμφωνα με τη δεύτερη κατηγορία κατευθυντήριων οδηγιών, που αφορά σε θέματα διασφάλισης ποιότητας του βιοϊσοδύνου προϊόντος, καθορίζονται οι απαιτήσεις σχετικά με τη διαδικασία παραγωγής, οι αναλυτικές μέθοδοι για σύγκριση με το καινοτόμο προϊόν αναφοράς καθώς επίσης και οι φυσικοχημικοί και οι βιολογικοί παράγοντες που χαρακτηρίζουν ένα βιολογικά παρόμοιο προϊόν. Ο φάκελος που κατατίθεται στον EMA για την έγκριση ενός βιοομοειδούς σκευάσματος, οφείλει να περιλαμβάνει όλα τα αναλυτικά στοιχεία διασφάλισης ποιότητας και ασφάλειας, όπως ακριβώς και για το ήδη εγκεκριμένο καινοτόμο φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς.

Η τρίτη κατηγορία κατευθυντήριων οδηγιών που αναφέρεται σε προκλινικές και κλινικές μελέτες των βιοϊσοδύνων φαρμάκων, αφορά στα αποτελέσματα της φαρμακολογικής και της τοξικολογικής αξιολόγησης, σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες, καθώς επίσης και σε μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας με ιδιαίτερη έμφαση στην ανοσογονικότητα του βιολογικά παρόμοιου προϊόντος.

Σύμφωνα με τις παραπάνω κατευθυντήριες οδηγίες, οι ενδιαφερόμενοι συμπληρώνουν όλα τα απαραίτητα στοιχεία και τα καταθέτουν συνολικά σε ένα φάκελο (dossier) στον EMA, προκειμένου να λάβουν μία κεντρική έγκριση, η οποία δίνει τη δυνατότητα κυκλοφορίας του βιοϊσοδύνου φαρμάκου σε όλα τα κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Κοινότητας.

Σε αντίθεση με την Ευρωπαϊκή Ένωση, στην Αμερική δεν υπάρχει ακόμη νομικό ρυθμιστικό πλαίσιο ούτε

σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) για την έγκριση των "follow-on biologics" (FOBs), όπως ονομάζονται τα βιολογικά παρόμοια φάρμακα.^{10,30}

Στον Πίνακα 1 αναφέρονται ενδεικτικά οι απαιτήσεις για έγκριση ενός βιοϊσοδύνου G-CSF και μίας ερυθροποιητίνης.

Προκλινικές και Κλινικές Μελέτες

Οι προκλινικές και οι κλινικές μελέτες πρέπει να σχεδιάζονται κατά τρόπο, ώστε να καθορίζονται οι ενδεχόμενες διαφορές στην ανταπόκριση μεταξύ του βιοομοειδούς και του βιολογικού προϊόντος αναφοράς. Οι συγκριτικές μελέτες φαρμακοκινητικής, εκτός από την αναφορά στην απορρόφηση και τη βιοδιαθεσιμότητα, όταν είναι απαραίτητο (δεδομένου ότι αρκετά βιολογικά μόρια χορηγούνται ενδοφλεβίως), πρέπει να εντοπίζουν και διαφορές στην κατανομή, στο μεταβολισμό, στο χρόνο ημίσειας ζωής, στην κάθαρση καθώς και στην απέκκριση του φαρμάκου από τον οργανισμό. Επιπλέον, θα πρέπει να γίνεται αιτιολόγηση του τρόπου και του μεσοδιαστήματος χορήγησης του βιοϊσοδύνου φαρμάκου. Σε αυτό συμβάλλουν και τα δεδομένα της έκθεσης και του φαρμακολογικού αποτελέσματος των φαρμακοδυναμικών μελετών, που λαμβάνονται μετά τη χορήγηση του βιοομοειδούς σε υγιείς εθελοντές.

Ανοσογονικότητα

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στην ανοσογονικότητα του βιολογικά παρόμοιου φαρμάκου, δηλαδή στην παραγωγή αντισωμάτων (χυμική ανοσία), τα οποία είναι δυνατόν να αδραντοποιήσουν το προϊόν ή να τροποποιήσουν τη φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική του συμπεριφορά. Όλα τα βιοφαρμακευτικά προϊόντα είναι βιολογικώς ενεργά μόρια και δυνητικά έχουν την ικανότητα να προκαλέσουν την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπινου οργανισμού.³⁶ Η ενδεχόμενη πρόκληση ανοσιακής απάντησης από ένα βιοϊσοδύναμο φάρμακο είναι δυνατόν να οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες, όπως για παράδειγμα στην παρουσία προσμίξεων, σε δομικές τροποποιήσεις του μορίου της πρωτεΐνης, στην ειδικότητα των αντιγόνων HLA (Human Leukocyte Antigens) ή στα ανοσολογικά χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς. Άλλωστε, προκειμένου να εντοπιστούν ακόμη και σπάνιες ανοσολογικές αντιδράσεις, η διαδικασία έγκρισης του βιοϊσοδύνου φαρμάκου περιλαμβάνει και λεπτομερή προγραμματισμό σχεδίου φαρμακοεπαγρύπνησης και επίβλεψης ακόμη και μετά την κυκλοφορία του στην αγορά.³¹

Επιπλέον, η ανοσιακή απάντηση σε ένα βιο-ομοειδές σκεύασμα είναι δυνατόν να έχει και σημαντική επίδραση στην κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Έτσι, τα αντισώματα έναντι βιοφαρμακευτικών σκευασμάτων μπορούν να προκαλέσουν όχι μόνο φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές μεταβολές αλλά και αλλαγή στην απέκκριση του φαρμάκου από τον οργανισμό, η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζεται με αυξημένη νεφρική κάθαρση του φαρμάκου.³⁶ Για το λόγο αυτό άλλωστε, ο συστηματικός έλεγχος για την παρουσία αντισωμάτων αποτελεί βασικό σημείο παρατήρησης και έρευνας κατά την εφαρμογή των πρωτοκόλλων των κλινικών μελετών.³² Στην περίπτωση που η ανοσιακή απάντηση σε ένα βιοϊσοδύναμο φάρμακο διαφέρει από την αντίστοιχη που σχετίζεται με το βιολογικό προϊόν αναφοράς (για παράδειγμα εμφάνιση υπερευαισθησίας ή αυτοάνοσης απόκρισης ή αντίδραση κατά την έγχυση), πρέπει να γίνει περαιτέρω ανάλυση, προκειμένου να εντοπιστούν τα συγκεκριμένα αντιγόνα που προκάλεσαν την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, και να καθοριστεί η επίδρασή τους στην φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του σκευάσματος.

Η ανοσογονικότητα δεν σχετίζεται μόνο με τα χαρακτηριστικά του μορίου της πρωτεΐνης, αλλά και με την οδό χορήγησης του πρωτεϊνικού σκευάσματος (η υποδόρια και η ενδομυϊκή οδός χορήγησης έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανοσογονικότητας σε σχέση με την ενδοφλέβια οδό χορήγησης).³³ Σύμφωνα με τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα, ένα βιοϊσοδύναμο σκεύασμα ερυθροποιητίνης παρουσιάζει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης αιμιγούς απλασίας της ερυθράς σειράς στην περίπτωση που χορηγείται υποδορίως και όχι ενδοφλεβίως.³⁴ Επίσης, η εμφάνιση ανοσογονικότητας είναι δυνατόν να επηρεάζεται και από τροποποιήσεις στη διαδικασία παραγωγής πριν από τη μορφοποίηση του τελικού σκευάσματος.³⁵ Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το βιοϊσοδύναμο σκεύασμα αυξητικής ορμόνης Omnitrope®. Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας έγκρισης του σκευάσματος έγινε μεταφορά των εγκαταστάσεων παραγωγής της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Ενώ ο ποιοτικός έλεγχος των τελικών προϊόντων αυξητικής ορμόνης που παρασκευάστηκαν στις νέες κτιριακές εγκαταστάσεις δεν παρουσίασε αξιοσημείωτες διαφορές, παρατηρήθηκε αυξημένη ανοσογονικότητα η οποία αντιμετωπίστηκε επιτυχώς και επιλύθηκε εγκαίρως από την παρασκευάστρια εταιρεία.

Φαρμακοεπαγρύπνηση

Δεδομένου ότι κατά το χρόνο έγκρισης ενός βιοϊ-

σοδύναμου προϊόντος τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών είναι περιορισμένα, κρίνεται απαραίτητο να υπάρξει συλλογή στοιχείων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας χρήσης του φαρμάκου αμέσως μετά την κυκλοφορία του στη φαρμακευτική αγορά, οπότε και μεγαλύτερος αριθμός ασθενών λαμβάνει το φάρμακο και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.³⁶ Επιπλέον, η συλλογή δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας με εφαρμογή ακριβούς σχεδίου φαρμακοεπαγρύπνησης είναι δυνατό να συμβάλει αποτελεσματικά στη δυνατότητα εντοπισμού τόσο διαφορών δραστηριότητας μεταξύ βιο-ομοειδών και φαρμάκων αναφοράς όσο και ενδεχόμενων κινδύνων εμφάνισης ανοσογονικότητας.³⁷

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το βιο-ομοειδές δεν είναι πανομοιότυπο με το αρχικό βιοφαρμακευτικό προϊόν, αλλά βιολογικά αντίστοιχο και δυνητικά όμοιο. Για το λόγο αυτό, οποιαδήποτε αντικατάσταση του καινοτόμου φαρμάκου με ένα βιοϊσοδύναμο σκεύασμα θα πρέπει να είναι απόλυτα ελεγχόμενη κατά τη χορήγηση και ο ασθενής να βρίσκεται υπό συνεχή παρακολούθηση για πιθανή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ή ανοσογονικότητας.²²

Για την ορθή εφαρμογή της φαρμακοεπαγρύπνησης, είναι σημαντικό να υπάρχει η δυνατότητα σαφούς διάκρισης των βιοφαρμακευτικών προϊόντων όσον αφορά στην ονοματολογία τους. Η ονοματολογία των βιοϊσοδύναμων φαρμάκων στηρίζεται στο Διεθνές Μη-Ιδιοκτησιακό Όνομα (International Nonproprietary Name, INN) της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, σύμφωνα με το οποίο προσδίδεται ένα συγκεκριμένο ενιαίο όνομα για κάθε δραστική ουσία με φαρμακολογική δράση (για παράδειγμα παρακεταμόλη, ντοπαμίνη, προπρανολόλη, ομεπραζόλη, σιπροφλοξασίνη, μεθοτρεξάτη).³⁸ Στην περίπτωση, όμως, που το ίδιο όνομα χρησιμοποιείται σε περισσότερα του ενός βιοϊσοδύναμα φάρμακα και με δεδομένο τις ιδιαιτερότητες αυτών των βιολογικών μορίων, στις αναφορές φαρμακοεπαγρύπνησης δεν υπάρχει η δυνατότητα σύνδεσης και προσδιορισμού ανεπιθύμητων ενεργειών με συγκεκριμένο σκεύασμα. Για παράδειγμα, η δραστική ουσία φιλγραστίνη αναφέρεται τόσο στο καινοτόμο φάρμακο Granulokine® όσο και στο βιοϊσοδύναμο προϊόν Tenvagastim®. Σύμφωνα με το INN στις ανασυνδυασμένες ερυθροποιητίνες έχουν αποδοθεί δέκα διαφορετικά ονόματα ανάλογα με το βαθμό γλυκοζυλίωσης του μορίου, δηλαδή δαρβεποετίνη *alpha*, εποετίνη *alpha*, εποετίνη *beta*, εποετίνη *gamma*, εποετίνη *delta*, εποετίνη *epsilon*, εποετίνη *zeta*, εποετίνη *theta*, εποετίνη *kappa* και εποετίνη *omega*. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η δραστική ουσία εποετίνη *alpha* χαρακτηρίζει τόσο το βιοφαρμακευτικό προϊόν Eprex® όσο και το βιο-ομοειδές παρά-

γωγο Abseamed®. Για το λόγο αυτό, ο EMA έχει θέσει το ζήτημα επανεξέτασης της ονοματολογίας των βιοϊσοδύνων φαρμάκων, προκειμένου να υπάρχει απόλυτη σαφήνεια στο θέμα της φαρμακοεπαγρύπνησης των βιοφαρμακευτικών προϊόντων.

Καθορισμός ενδείξεων κατά συμπερασμό

Ο καθορισμός ενδείξεων κατά συμπερασμό (extrapolation) αφορά στην έγκριση ενός φαρμάκου για συγκεκριμένες ενδείξεις, για τις οποίες δεν έχουν προηγηθεί κλινικές μελέτες. Όσον αφορά στον καθορισμό των εγκεκριμένων ενδείξεων των βιο-ομοειδών φαρμάκων, σύμφωνα με την ισχύουσα διαδικασία, εφόσον ένα βιοϊσοδύναμο προϊόν εμφανίζει επαρκή συγκρισιμότητα με το βιολογικό προϊόν αναφοράς για μία ένδειξη, είναι δυνατόν να επεκταθεί κατά συμπερασμό η έγκριση των ενδείξεων του βιο-ομοειδούς στο σύνολο των ήδη εγκεκριμένων ενδείξεων του βιοφαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς. Απαραίτητη προϋπόθεση για τις ενδείξεις αυτές είναι να υπάρχει επαρκής επιστημονική τεκμηρίωση, η οποία να στηρίζεται σε κλινική εμπειρία, σε διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα καθώς επίσης και στη δυνατότητα απόδειξης των ίδιων μηχανισμών δράσης. Δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστούν ή να εξασφαλιστούν κατά συμπερασμό, η συλλογή δεδομένων αμέσως μετά την έγκριση του νέου βιοϊσοδύνου φαρμάκου κρίνεται απαραίτητη.²¹

Σύμφωνα με τα παραπάνω, το πρώτο βιοϊσοδύναμο σκεύασμα φιλγραστίμης εγκρίθηκε από τον EMA για μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καθιερωμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Η έγκριση για τις άλλες ενδείξεις (μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μυελοαφανιστική θεραπεία και μεταμόσχευση μυελού των οστών, κινητοποίηση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων περιφερικού αίματος, θεραπεία εμμένουσας ουδετεροπενίας σε ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη), τις οποίες έχει το φάρμακο αναφοράς, δόθηκε κατά συμπερασμό και με δεδομένο ότι ισχύει ο ίδιος μηχανισμός δράσης για το βιο-ομόλογο προϊόν.

Κόστος

Τα βιοφαρμακευτικά προϊόντα, λόγω της φύσης τους αφενός και της πολυπλοκότητας παρασκευής τους αφετέρου, διατίθενται σε πολύ ακριβότερες τιμές σε σχέση με τα κλασικά φάρμακα μικρού μοριακού βάρους. Είναι αναμενόμενο ότι τα βιοϊσοδύναμα

φάρμακα, επειδή ανήκουν στη γενικότερη κατηγορία των αντιγράφων φαρμάκων, προσφέρονται σε χαμηλότερες τιμές στη φαρμακευτική αγορά σε σχέση με τα καινοτόμα βιολογικά προϊόντα «πρώτης γενιάς». Όμως, λόγω της ιδιαιτερότητας των βιοφαρμακευτικών προϊόντων (πολυπλοκότητα παρασκευής, διεξαγωγή προκλινικών και κλινικών δοκιμών, εφαρμογή προγράμματος φαρμακοεπαγρύπνησης), η διαφορά αυτή ενδέχεται να μην είναι σημαντική.^{22,35}

Συμπεράσματα

Σύντομα αναμένεται να παρέλθει ο προβλεπόμενος χρόνος της ισχύος του δικαιώματος ευρεσιτεχνίας για αρκετά μονοκλωνικά αντισώματα, που ανήκουν σε ποικίλες φαρμακολογικές κατηγορίες, με αποτέλεσμα να αναμένεται η κυκλοφορία στη φαρμακευτική αγορά των αντίστοιχων βιοϊσοδύνων προϊόντων (Πίνακας 2). Το γεγονός ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι αρκετά πολύκλοκα μόρια όσον αφορά στη δομή τους, σε συνδυασμό με το ότι διαθέτουν ιδιαίτερα βιοχημικά χαρακτηριστικά που επηρεάζουν τις βιολογικές τους λειτουργίες και τους μηχανισμούς δράσης τους, καθιστά δύσκολη τη διαδικασία παραγωγής τους. Επιπλέον, είναι δυνατόν να απαιτηθούν και πρόσθετες τυχαioποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες θα δίνουν επαρκή στοιχεία συγκρισιμότητας και αποτελεσματικότητας σε σχέση με τα αντίστοιχα καινοτόμα σκεύασμα.³⁵

Συμπερασματικά, εφόσον ο αριθμός των ήδη εγκεκριμένων βιοϊσοδύνων φαρμάκων καθώς και αυτών που πρόκειται να εγκριθούν και να κυκλοφορήσουν τα επόμενα έτη είναι μεγάλος, είναι σαφές ότι αυτή η κατηγορία φαρμάκων θα κατέχει σημαντικό μερίδιο στη φαρμακευτική αγορά. Είναι σημαντικό όμως να διευκρινιστεί ότι τα βιο-ομοειδή σκεύασμα, σε αντίθεση με τα κλασικά γενόσημα φάρμακα, δεν είναι πανομοιότυπα αντίγραφα των καινοτόμων βιοφαρμακευτικών προϊόντων, αλλά βιολογικώς παρόμοια σκεύασμα και δυνητικά όμοια.

Τα βιοϊσοδύναμα φάρμακα θεωρούνται ως αντίγραφα των ήδη υπαρχόντων βιοτεχνολογικών σκευασμάτων. Όμως, η ιδιαίτερη και ίσως μοναδική πρωτεϊνική τρισδιάστατη δομή των βιοφαρμακευτικών μορίων σε συνδυασμό με τον πολύπλοκο μηχανισμό δράσης τους, καθιστά την παρασκευή τους μία απαιτητική διαδικασία, η οποία δύσκολα αναπαράγεται και είναι εξαιρετικά ευαίσθητη στην οποιαδήποτε αλλαγή ή τροποποίηση. Ένα βιοτεχνολογικό φάρμακο, ακόμη και αν έχει παραχθεί με τη χρησιμοποίηση της ίδι-ας κυτταρικής σειράς ή ίδιων μικροοργανισμών, είναι

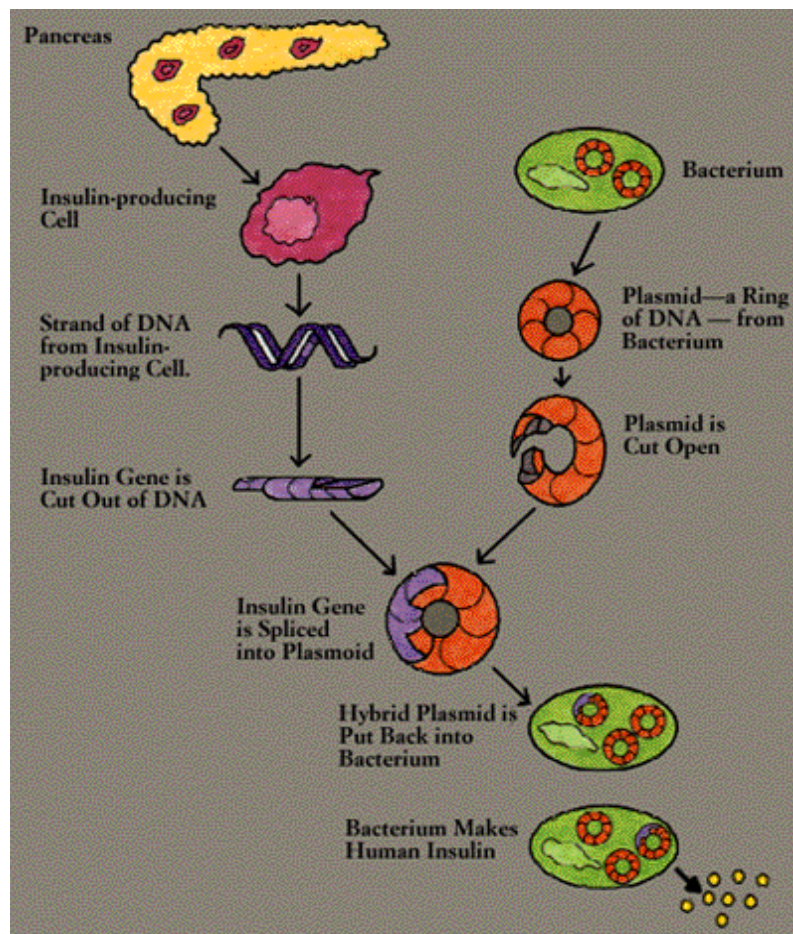
δυνατόν να εμφανίζει διαφορετικές φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.

Για τη διασφάλιση της ποιότητας των βιοϊσοδύναμων φαρμάκων, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έχει αναπτύξει ένα συγκεκριμένο νομοθετικό πλαίσιο, προκειμένου να εγκρίνει την κυκλοφορία τους στη φαρμακευτική αγορά, σύμφωνα με το οποίο λαμβάνει χώρα ο έλεγχος ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Παράλληλα παρέχει τις κατευθυντήριες οδηγίες για απόδειξη της συγκρισιμότητας του νέου σκευάσματος με το καινοτόμο φάρμακο αναφοράς.

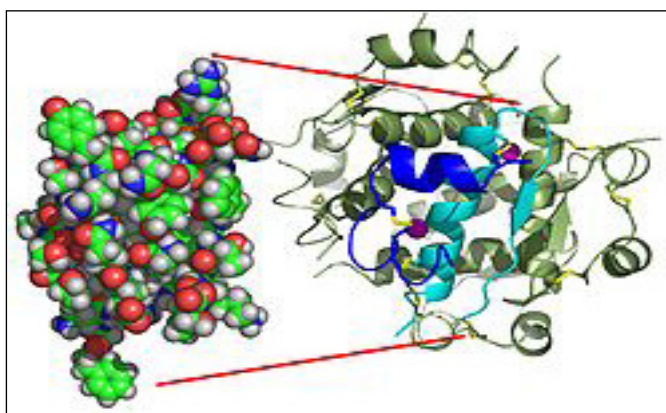
Σημαντικό ρόλο στη διαδικασία έγκρισης και κυκλοφορίας των βιο-ομοειδών φαρμάκων κατέχει η ορθή εφαρμογή της φαρμακοεπαγρύπνησης καθώς και ενός σχεδίου διαχείρισης κινδύνου για την αντιμετώπιση της ενδεχόμενης εμφάνισης παρενεργειών συμπεριλαμβανομένης της ανοσογονικότητας.

Τα βιοϊσοδύναμα φάρμακα είναι πλέον μία πραγματικότητα στη φαρμακευτική αγορά και αποτελούν

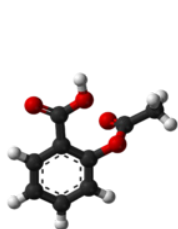
σημαντικό αρωγό στην καθημερινή ιατρική πράξη. Ταυτόχρονα, όμως, είναι δυνατό να αποτελέσουν και μία πρόκληση για τις βιομηχανίες καινοτόμων βιοτεχνολογικών προϊόντων. Οι τελευταίες, προκειμένου να διατηρήσουν σημαντικό μερίδιο αγοράς, θα προβούν σε διαπραγματεύσεις των τιμών των φαρμάκων τους. Παράλληλα, η έρευνά τους θα στοχεύσει στην ανάπτυξη προϊόντων νέας γενιάς, είτε με βελτιωμένη μορφοποίηση του τελικού προϊόντος (για παράδειγμα παραγωγή πεγκυλιωμένων βιοφαρμάκων) είτε με αξιοποίηση και εφαρμογή εξειδικευμένων συστημάτων μεταφοράς της δραστικής ουσίας είτε με ανάπτυξη νέων παραγώγων βιομορίων με βελτιωμένη δράση. Το τελικό όφελος μίας τέτοιας διαδικασίας μπορεί να είναι η δυνατότητα χρησιμοποίησης περισσότερων φαρμάκων σε μεγαλύτερο φάσμα ασθενειών και η βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών που πάσχουν από κακής πρόγνωσης ή ανίατα μέχρι τώρα νοσήματα.



Εικόνα 1. Τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA (rDNA).



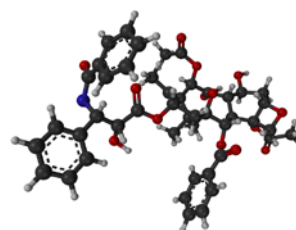
Εικόνα 2. Τρισδιάστατη δομή ανθρώπινης ινσουλίνης.



Ασπιρίνη
M.B. 180

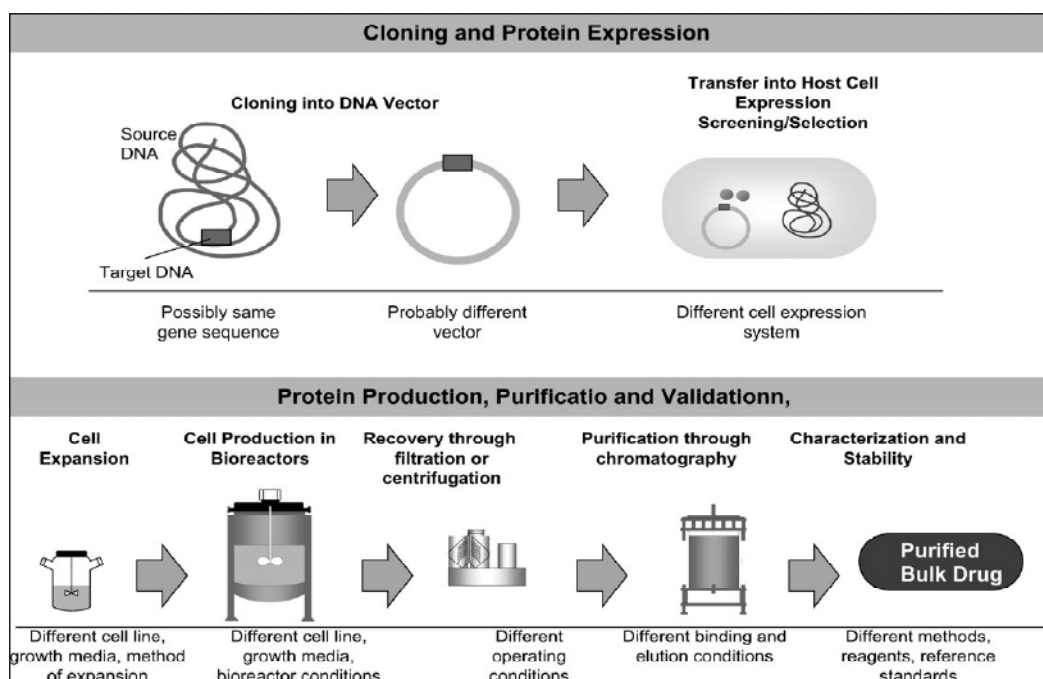


Ερυθροποιητίνη
M.B. 34.000

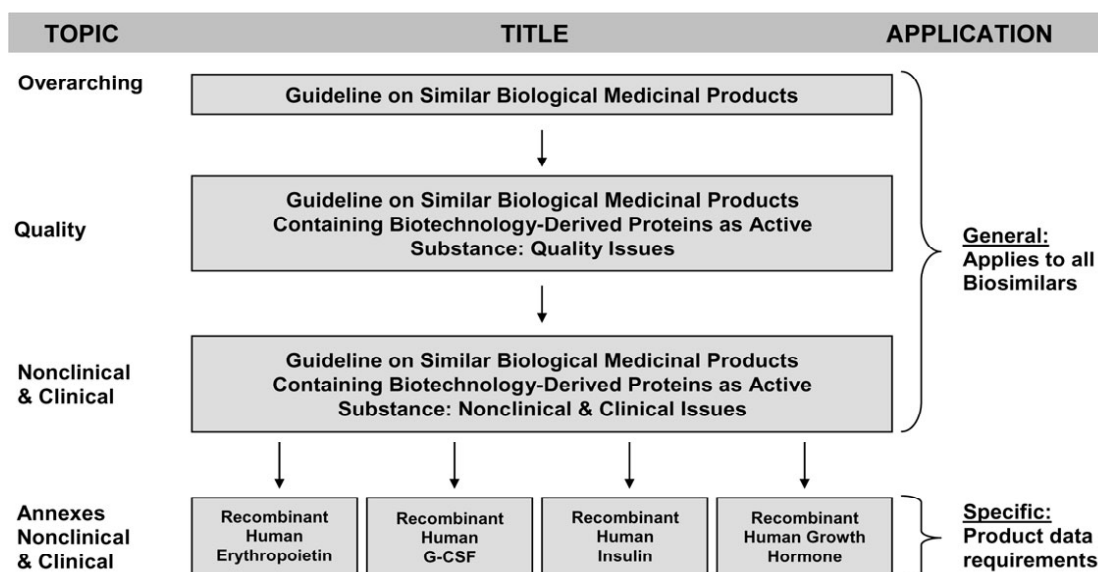


Πακλιταξέλη
M.B. 854

Εικόνα 3. Τρισδιάστατη δομή γενόσημων φαρμάκων (ασπιρίνη και πακλιταξέλη) και βιοφαρμακευτικού σκευάσματος (ερυθροποιητίνη).



Εικόνα 4. Διαδικασία παραγωγής βιοτεχνολογικών προϊόντων.



Εικόνα 5. Κατευθυντήριες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) για την κεντρική διαδικασία έγκρισης βιοϊσοδύναμων φαρμάκων.

Πίνακας 1. Απαιτούμενες μελέτες και προϋποθέσεις για την έγκριση ενός βιοϊσοδύναμου G-CSF και μίας ερυθροποιητίνης.		
	G-CSF	Ερυθροποιητίνη
Προκλινικές Μελέτες	✓ Συγκριτικές προκλινικές μελέτες ✓ Τοξικολογικές μελέτες 28 ημερών	✓ Συγκριτικές προκλινικές μελέτες ✓ Τοξικολογικές μελέτες 28 ημερών
Μελέτες Φαρμακοκινητικής και Φαρμακοδυναμικής	✓ Υποδόρια και Ενδομυϊκή χορήγηση σε υγιείς εθελοντές ✓ Μέτρηση απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων σε υγιείς εθελοντές	✓ Υποδόρια και Ενδομυϊκή χορήγηση σε υγιείς εθελοντές ✓ Μελέτες φαρμακοκινητικής και εκτίμηση φαρμακολογικής δράσης
Μελέτες αποτελεσματικότητας	✓ Διπλή μελέτη ισοδυναμίας έναντι προϊό-ντος αναφοράς ή ✓ Τριπλή μελέτη ισοδυναμίας έναντι προϊό-ντος αναφοράς και placebo για αντιμετώπιση ουδετεροπενίας προερ-χόμενης από χημειοθεραπεία ✓ Φαρμακοδυναμικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές	✓ Δύο τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές με-λέτες σε νεφροπαθείς ασθενείς ✓ Εκτίμηση φαρμακολογικής δράσης μετά από Υποδόρια και Ενδομυϊκή χορήγηση ✓ Συλλογή αποτελεσμάτων χορήγησης συγκεκριμένης δόσης και επιπέδων αιμο-σφαιρίνης
Καθορισμός ενδείξεων κατά συμπέρασμα	✓ Ναι - ισοδυναμία στην ουδετεροπενία προερχόμενη από χημειοθεραπεία επι-τρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων και για άλλες ενδείξεις, εφόσον ο μηχαν-ισμός δράσης είναι ο ίδιος	✓ Ναι - ισοδυναμία στην αντιμετώπιση της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια επιτρέπει την εξαγωγή συ-μπερασμάτων και για άλλες ενδείξεις
Ασφάλεια	✓ Εκτίμηση ανεπιθύμητων ενεργειών και ανοσογονικότητας σε ουδετεροπενία προερχόμενη από χημειοθεραπεία ✓ Εξάμηνη παρακολούθηση	✓ Στοιχεία συγκρίσιμης ασφάλειας προ-ερχόμενα από μελέτη αποτελεσματικότητας ✓ Δωδεκάμηνη παρακολούθηση ανοσογονι-κότητας
Φαρμακοεπαγρύπνηση	✓ Παρακολούθηση αποτελεσματικότητας για σύνολο ενδείξεων (κυρίως για αυτές που καθορίστηκαν κατά συμπέρασμα)	✓ Παρακολούθηση αποτελεσματικότητας για σύνολο ενδείξεων (κυρίως για αυτές που καθορίστηκαν κατά συμπέρασμα)

Πίνακας 2.**Χρονολογία έγκρισης και λήξης δικαιώματος ευρεσιτεχνίας καινοτόμων βιοφαρμακευτικών σκευασμάτων.**

ΕΜΠΟΡΙΚΟ ΟΝΟΜΑ	ΔΙΕΘΝΗΣ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ	ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ	ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ ΛΗΞΗΣ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΟΣ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ
Epogen®	epoetin alpha	AMGEN MANUFACTURING, LIMITED, USA	6/1989	2001
Granulokine®	filgrastim	AMGEN EUROPE BV, BREDA, HOLLAND	2/1991	2003
Recombinate®	factor viii (antihemophilic factor)	BAXTER HELLAS ΕΠΕ	12/1992	2004
Kogenate FS®	octocog alpha (coagulation factor viii)	BAYER SCHERING PHARMA AG, GERMANY	2/1993	2005
Betaferon®	interferon beta-1b	BAYER SCHERING PHARMA AG, GERMANY	7/1993	2005
Cerezyme®	imiglucerase	GENZYME EUROPE B.V., HOLLAND	5/1994	2006
Avonex®	interferon beta-1a	BIOGEN IDEC LTD, U.K.	5/1996	2008
Mabthera®	rituximab	ROCHE REGISTRATION LTD, U.K.	11/1997	2009
Synagis®	palivizumab	ABBOTT LABORATORIES LIMITED, UNITED KINGDOM	6/1998	2010
Remicade®	infliximab	CENTOCOR BV ΟΛΛΑΝΔΙΑ	8/1998	2010
Herceptin®	trastuzumab	ROCHE REGISTRATION LTD, U.K.	9/1998	2010
Enbrel®	etanercept	WYETH EUROPA L.T.D.U.K.	11/1998	2010
NovoSeven®	eptacog alpha (activated)	NOVO NORDISK A/S, BAGSVAERD, DENMARK	3/1999	2011
Aranesp®	darbepoetin alpha	AMGEN EUROPE BV, BREDA, HOLLAND	9/2001	2013
Neulasta®	pegfilgrastim	AMGEN EUROPE BV, BREDA, HOLLAND	1/2002	2014
Pegasys®	peginterferon alpha-2a	ROCHE REGISTRATION LTD, U.K.	10/2002	2014
Humira®	adalimumab	ABBOTT LABORATORIES LIMITED, UNITED KINGDOM	12/2002	2014
Avastin®	bevacizumab	ROCHE REGISTRATION LTD, U.K.	2/2004	2016
Erbix®	cetuximab	MERCK KGAA, DARMSTADT, GERMANY	2/2004	2016
Lucentis®	ranibizumab	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED, UNITED KINGDOM	6/2006	2018

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Schellekens H. Assessing the bioequivalence of biosimilars. The Retacrit® case. *Drug Discovery Today*. 2009; 14:495-499.
- Sharma B. Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 1: Impact of product handling. *Biotechnology Advances*. 2007; 25: 310-317.
- Nihalani P, Agrawal M, Anvekar A. Multi-source biopharmaceuticals: A new perspective. *Clin Res Regul Aff* 2002;19:367-80.
- Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: Clinical implications and future prospects. *Clin Ther* 2002; 24:1720-40.
- Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the 'next generation'. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(Suppl 4):iv31-iv36.
- Schellekens H. When biotech proteins go off-patent. *Trends Biotechnol* 2004; 22:406-10.
- Kuhlmann M, Covic A. The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; Oct;21 Suppl 5:v4-8.
- Crommelin DJ, Bermejo T, Bissig M. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular weight pharmaceuticals. *Eur. J. Hosp. Pharm. Sci.* 2005; 1: 11-17.
- Buehler GJ, Conner D. The FDA Process for Approving Generic Drugs. FDA Office of Generic Drugs. <http://www.connectlive.com/events/genericdrugs/2006>
- Biotechnology Industry Organization. BIO comments to 2004N-0355: scientific considerations related to developing follow-on protein products. Washington, DC: BIO; 2004. Available at: <http://www.bio.org/reg/20041213.pdf>. Accessed November 16, 2005.
- Kresse G-B. Biosimilars - Science, status, and strategic perspective. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009; 72: 479-486.
- Misaizu T, Matsuki S, Strickland TW et al. Role of antennary structure of N-linked sugar chains in renal handling of recombinant human erythropoietin. *Blood* 1995; 86: 4097-4104.
- Chirino, A.J. and Mire-Sluis, A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nat. Biotechnol*. 2004; 22: 1383-1391.
- Casadeval N, Eckardt K-U, Rossert J. Epoetin-induced autoimmune pure red cell aplasia. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005; 16 (Suppl. 1): S67-S69.
- Schellekens, H. Immunologic mechanisms of EPO-associated pure red cell aplasia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. 2005; 18: 473-480.
- Schellekens, H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2005; 20: vi3-vi9.
- Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Eng J Med* 2004; 351: 1403-1408.
- Schellekens H, Jiskoot W. Eprex-associated pure red cell aplasia and leachates. *Nat Biotechnol* 2006; 24: 613-614.
- Schellekens H: Biosimilar therapeutics -what do we need to consider? *Nephrol Dial Transplant Plus* 2009; 2(suppl 1):i27-i36.
- Guideline on Similar Biological Medicinal Product (CHMP/437/04).
- Zuniga L, Calvo B. Biosimilars approval process. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2010; 56: 374-377.
- Minghetti P, Rocco P, Vecchio LD et al. Biosimilars and Regulatory Authorities. *Nephron.Clin. Pract*. 2010; 117:c1-c7.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. London: European Medicines Agency; 2005. Available from: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: quality issues. London:European Medicines Agency; 2006a. Available from: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf>.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. European Medicines Agency: London; 2006b. Available from: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins. London: European Medicines Agency; 2006c. Available from: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf>.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guidance on similar medicinal products containing somatropin. London: European Medicines Agency; 2006d. Available from: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/9452805en.pdf>.

28. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guidance on similar medicinal products containing recombinant human soluble insulin. London:European MedicinesAgency;2006e.Availablefrom<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/3277505en.pdf>.
29. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte colony stimulating factor. London: European Medicines Agency; 2006f. Available from: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/3132905en.pdf>.
30. Fuhr JP. Biosimilars and follow-on biologics. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2009, 9(2):149-50.
31. CHMP/BMWP/14327/06. Committee for medicinal products for human use. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Protein. 2008; <http://www.emea.europa.eu> [accessed 1 December 2009].
32. London G. Legislation européenne sur le développement des biosimilaires: les recommandations de l'EMA concernant l'efficacité et la sécurité. Nephrol & Therap 2009; 5: 6-9.
33. Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. J Pharm Sci 2001; 90: 1-11.
34. Head of Medicine Agencies. Monthly Report. Erythropoietin - Risk of Pure Cell Aplasia, Issue No. 0912. EMA/816248/2009 (2010).
35. Mellstedt H. Implications of the Development of Biosimilars for Cancer Treatment. Future Oncol. 2010, 6(7):1065-1067.
36. Zuniga L, Calvo B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. Pharmacoeconomics and Drug Safety. 2010; 19: 661-669.
37. EMA/192632/06 European Medicines Agency. Template for EU Risk Management Plan (EU-RMP). 2006; <http://www.emea.europa.eu> [accessed 1 December 2009].
38. International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances (a review). World Health Organization, Programme on International Nonproprietary Names (INN), INN Working Document 05.179, 2007 (available at: <http://www.who.int/medicines/services/inn/publication/en/index.html>).

Η συμβολή των ιατροτεχνολογικών μέσων στη βελτίωση και εξέλιξη της νοσηλευτικής χειρουργείου

Α Ράπη¹, Ε-Δ Ιντζόγλου²

¹Νοσηλεύτρια ΤΕ Χειρουργείου,

²Νοσηλεύτρια ΤΕ Χειρουργείου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»,

SUMMARY

RAPI A, INTZOGLU E-D. The contribution of modern medical devices and roducts in improving and advancing in perioperative nursing. During the past twenty years, there has been a rapid development of medical devices that are used to carry on surgeries and more specifically in specialised surgeries. Perioperative Nursing has the same progress and in particular, the operating room nursing. Today's operating room nurses are constantly alert and are updated and informed regarding this new technology. This way, the operating room nurses efficiently contribute to the patient's treatment or / and recovery. Time consuming surgeries of the past that simply used conventional medical tools have stepped back and paved the way to time consuming surgeries, solely, due to severe medical reason or to short surgeries that use state of the art medical devices. Such medical devices are the constantly developing suturing tools, the state of the art neuronavigators and the frameless stereotaxy is used for neurosurgery in order to precisely locate the tumours. One-way anastomosis is used in cardiac surgery and eliminates the time of the surgery. The aforementioned devices are all known to the operating room nurses; they know how to prepare and handle them. Education and training of the operating room nurses in those medical devices is the only way so as those medical devises are not simply taken for ergonomic products. The cost in certain cases can be high, however, the benefit that those medical devices offer compensate for it. (Eliminates surgery time. Minimum possible complications. Precision in achieving the exact aim of the surgery). Education, the know-how, the experience and the flexibility of the data that are constantly changing, constitute the operating room nurses a valuable and integral member of the surgical team. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 407-412, 2011.**

Key words: medical devices, or nursing education, simulation, aorn, medical products

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Την τελευταία εικοσαετία παρατηρείται μια ραγδαία ανάπτυξη των ιατροτεχνολογικών μέσων, ως βοηθητικών, για τη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων, και ιδιαίτερα εξειδικευμένων χειρουργικών επεμβάσεων. Την εξέλιξη αυτή ακολουθεί και η περιεγχειρητική νοσηλευτική και ιδιαίτερα η νοσηλευτική χειρουργείου. Οι σύγχρονοι νοσηλευτές χειρουργείου βρίσκονται σε συνεχή εγρήγορση, παρακολουθούν την εξέλιξη αυτή, εκπαιδεύονται στη νέα τεχνολογία και συντελούν με τον τρόπο τους, αποτελεσματικά, στη θεραπεία ή την ανακούφιση του ασθενή. Οι πολύωρες χειρουργικές επεμβάσεις του παρελθόντος που γίνονταν απλά με τη χρήση των συμβατικών εργαλείων έδωσαν τη θέση τους σε πολύωρες επεμβάσεις μόνο λόγω της βαρύτητάς τους ή σε επεμβάσεις σύντομης χρονικής διάρκειας λόγω της χρήσης σύγχρονων ιατροτεχνολογικών μέσων. Συρραπτικά εργαλεία που εξελίσσονται καθημερινά, σύγχρονος νευροπλοηγός, στερεοταξία χωρίς πλαίσιο, στη διάθεση της νευροχειρουργικής ειδικότητας, για την ακριβή εντόπιση όγκων, μιας χρήσης αναστομωτήρες στην καρδιοχειρουργική, που μειώνουν

τον εγχειρητικό χρόνο. Εργαλεία που γνωρίζει να προετοιμάζει και να χειρίζεται ο νοσηλευτής χειρουργείου. Η εκπαίδευση στη λειτουργία και χρήση των μέσων αυτών είναι ο μόνος τρόπος, ώστε τα εργαλεία να μη περνούν από τα χέρια του νοσηλευτή απλώς ως αντικείμενα εργονομικά σχεδιασμένα. Μπορεί το κόστος σε κάποιες περιπτώσεις να είναι υψηλό αντισταθμίζεται όμως από τα οφέλη που προσφέρουν τα μέσα αυτά. (Μείωση του χειρουργικού χρόνου. Ελαχιστοποίηση της πιθανότητας επιπλοκών. Ακρίβεια στην επίτευξη του σκοπού της επέμβασης).

Η εκπαίδευση, η γνώση, η εμπειρία και η ευελιξία στα δεδομένα που καθημερινά αλλάζουν καθιστούν τον νοσηλευτή χειρουργείου αναπόσπαστο και πολύτιμο μέλος της χειρουργικής ομάδας. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 407-412, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: ιατροτεχνολογικά μέσα, νοσηλευτική εκπαίδευση, προσομοίωση, νευροπλοηγός

Ως ιατροτεχνολογικά μέσα^{5,11} εννοούνται όλα εκείνα τα υλικά και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιούνται από τον άνθρωπο μόνα τους ή σε συνδυασμό για σκοπούς διάγνωσης, πρόληψης, θεραπείας ή ανακούφισης από ασθένεια, επανόρθωσης τραύματος ή αναπηρίας, διερεύνησης αντικατάστασης ή τροποποίησης της ανατομίας ή μιας φυσιολογικής λειτουργίας του ανθρώπινου οργανισμού, ή ελέγχου της σύλληψης.

Στο χώρο του χειρουργείου το αντικείμενο της εργασίας που επιτελείται από το ιατρικό, νοσηλευτικό και τεχνικό προσωπικό βασίζεται κατά πολύ στη χρήση αυτών των μέσων προκειμένου να επιτευχθεί ο σκοπός ύπαρξης του συγκεκριμένου νοσοκομειακού τομέα: η θεραπεία του ασθενούς. Αυτός ο σκοπός, από το πρώτο χειρουργείο στην αρχαιότητα μέχρι σήμερα, δεν σταμάτησε να εξελίσσεται προσφέροντας τις όσο το δυνατόν καλύτερες υπηρεσίες στους ανθρώπους που το είχαν ανάγκη εξελίσσοντάς μαζί και τα μέσα που ήταν απαραίτητα για να γίνει αυτό.

Σ' αυτά τα χρόνια παρακολουθήσαμε τις επεμβάσεις να γίνονται όλο και περισσότερο αναίμακτες, λιγότερο επεμβατικές, και τους χώρους όπου τελούνται να γίνονται υπεροςύγχρονοι και ασφαλέστεροι τόσο για τον ασθενή, όσο και για τους συμμετέχοντες σε αυτές, και τα αποτελέσματά τους να προάγουν ουσιαστικά την υγεία και την ποιότητα ζωής.

Το χειρουργείο¹ είναι ο χώρος εργασίας των νοσηλευτών που ασχολούνται με την προεγχειρητική, περιεγχειρητική και μετεγχειρητική φροντίδα των ασθενών από τη στιγμή της άφιξής τους εκεί, έως και την αναχώρησή τους για τη μονάδα νοσηλείας. Οι νοσηλευτές χειρουργείου εκπαιδεύονται να δρουν σ' έναν εξειδικευμένο τομέα άσκησης καθηκόντων που απαιτεί προσοχή, εγρήγορση, ευθύνη, αυξημένη αντίληψη του επείγοντος και της προστασίας του ασθενούς. Είναι αυτοί που θα ετοιμάσουν και θα κατευθύνουν

την φροντίδα του ασθενούς από νοσηλευτικής πλευράς, θα φροντίσουν τον εξοπλισμό και τα υλικά που θα χρησιμοποιηθούν στη διάρκεια της επέμβασης και τέλος αυτοί που θα συμμετάσχουν ενεργά σ' αυτή, ως βασικά μέλη της ομάδας που διενεργεί την επέμβαση. Η προετοιμασία του ασθενούς για το χειρουργείο, σωματικά και ψυχολογικά είναι μέρος των καθηκόντων των νοσηλευτών, καθώς φροντίζουν για τη μείωση του stress που υφίσταται ο ασθενής προεγχειρητικά. Η σωστή προετοιμασία του για την επέμβαση που ακολουθεί, η κατάλληλη ένδυση που πρέπει να φέρει μέσα στο χειρουργείο, οι ενέργειες που πρέπει να γίνουν προκειμένου να προστατευτούν φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού του κατά τη διάρκεια της επέμβασης είναι εντός των καθηκόντων των νοσηλευτών. Η κάλυψη των αναγκών της χειρουργικής ομάδας περιεγχειρητικά και η επίβλεψη της ασφάλειας, της άνεσης και της ηρεμίας ασθενούς και ομάδας είναι κι αυτά νοσηλευτικό καθήκον. Φυσικά, ο ρόλος του εργαλειοδότη⁴ αυτού που εργάζεται δίπλα στο χειρουργό σε αποστειρωμένο πεδίο φροντίζοντας να παραμένει αποστειρωμένο από την αρχή ως το τέλος της επέμβασης, παρέχοντας στο χειρουργό τα εργαλεία και υλικά που χρειάζεται κάθε στιγμή και συμμετέχοντας ενεργά και καίρια πολλές φορές είναι κι αυτό ένα βασικό καθήκον του νοσηλευτή. Τέλος, η φροντίδα του ασθενούς αμέσως μετά την επέμβαση, η ανάνηψη και η ανακούφισή του τις πρώτες μετεγχειρητικές ώρες, η καθαριότητα και προετοιμασία της χειρουργικής αίθουσας για την επόμενη επέμβαση είναι κι αυτό εντός των καθηκόντων των νοσηλευτών χειρουργείου.

Πολλές από τις ενέργειες που πράττει το νοσηλευτικό προσωπικό στο χειρουργείο είναι άμεσα συνδεδεμένες με την χρήση ιατροτεχνολογικών μέσων, απαραίτητων για την επίτευξη του σκοπού της χει-

ρουργικής επέμβασης. Αυτά τα μέσα είτε προϋπήρχαν και βελτιώθηκαν στους αιώνες της προόδου της χειρουργικής, είτε εφευρέθηκαν με την ανάπτυξη της τεχνολογίας και βρήκαν εφαρμογή σ' αυτή. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα βελτίωσης αποτελεί ένα από τα αρχαιότερα υλικά του χειρουργείου: τα ράμματα. Από την εποχή του Ιπποκράτη ⁴ ως σήμερα είναι το κύριο υλικό συρραφής ιστών, αγγείων και δέρματος, δεν είχαν όμως πάντα την ίδια μορφή και σύσταση. Τα πρώτα ράμματα ήταν από φυσικά υλικά, όπως το λινό ή ιστούς και τένοντες ζώων. Με την πάροδο του χρόνου βελτιώθηκαν, εφευρέθηκαν απορροφήσιμες μορφές ραμμάτων κι έτσι υπάρχει δυνατότητα επιλογής του καταλληλότερου ράμματος για την καλύτερη φροντίδα του ασθενούς και ανάλογα με την περίπτωση. Επίσης βελτιώθηκε και η μορφή τους, καθώς η συσκευασία τους αρχικά ήταν σε συνεχή κλωστή, σε καρούλι, όπου ο νοσηλευτής έκοβε σε κομμάτια τα ράμματα που χρησιμοποιούνταν και στη συνέχεια επαναποστεύρωνε το καρούλι για επόμενη χρήση. Αργότερα η συσκευασία έγινε σε χαρτί μεμονωμένων ραμμάτων, αποφεύγοντας έτσι την επαναποστείρωση και την πιθανότητα ανάπτυξης λοιμωξιογόνων παραγόντων, αλλά και της φθοράς τους από την πολλαπλή χρήση. Ακόμη, η παραγωγή ραμμάτων άλλαξε, καθώς τα κατασκευασμένα από ιστούς βοοειδών ράμματα αντικαταστάθηκαν από συνθετικά εξαιτίας του φόβου μετάδοσης της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας στον άνθρωπο. Φτάνοντας στη σύγχρονη εποχή, η τεχνολογία κατάφερε να βελτιώσει κι άλλο την συρραφή ιστών στο χειρουργείο με την εφεύρεση συρραπτικών συσκευών όπου με clips - αγκήτρες τιτανίου, χωρίς ράμματα πραγματοποιούνται αναστομώσεις κοίλων σπλάχνων ή αγγείων. Με την πίεση ενός εμβόλου γίνονται αναστομώσεις σε όποιο τμήμα του εντέρου ή του πεπτικού χρειάζεται, σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, όπου αναστομώνεται το φλεβικό μόσχευμα με την αορτή, αντικαθιστώντας τη χρήση ραμμάτων και προσφέροντας μεγαλύτερη ασφάλεια στην αναστόμωση. Τέτοιου είδους συσκευές είναι ο κυκλικός αναστομωτήρας και τα συρραπτικά εργαλεία τύπου ευθύγραμμης συρραφής μόνο, είτε ευθύγραμμου ή κυρτού κοπτοράπτη, που χρησιμοποιούνται στη γενική χειρουργική και το σύστημα πραγματοποίησης κεντρικής αναστόμωσης, που χρησιμοποιείται στην καρδιοχειρουργική.

Με τη βελτίωση των ραμμάτων, οι νοσηλευτές χειρουργείου βελτίωσαν και τον τρόπο ετοιμασίας και

χρήσης τους. Στο παρελθόν η ετοιμασία τους απαιτούσε χρόνο, καθώς αποστεύρωναν το καρούλι, έκοβαν κομμάτι-κομμάτι τα ράμματα που χρειάζονταν και προσπαθούσαν ταυτόχρονα να διατηρούν το καρούλι καθαρό για επαναχρησιμοποίηση. Ύστερα με τις μεμονωμένες συσκευασίες δεν έκοβαν ράμματα μεν, αλλά αχρήστευαν ίσως πολλά ανοίγοντάς τα στην προσπάθειά τους να προβλέψουν τις ανάγκες της επέμβασης. Με τις συσκευές αναστόμωσης σταμάτησε η χρήση ραμμάτων γι' αυτές, οι νοσηλευτές απλά ετοιμάζουν μια συσκευή μιας χρήσης γλιτώνοντας χρόνο και αποφεύγοντας την σπατάλη υλικού. Ακόμη, με τη μείωση επιπλοκών, όπως η ρήξη της αναστόμωσης, που εξασφαλίζουν οι αγκήτρες τιτανίου αποφεύγονται οι επιπλοκές στους ασθενείς.

Η χρήση σύγχρονων ιατροτεχνολογικών μέσων βελτίωσε ακόμη περισσότερο τις χειρουργικές επεμβάσεις. Με τον υπερηχητικό αναρροφητήρα,^{2,12,13} μια συσκευή διάλυσης, άρδευσης και αναρρόφησης, πραγματοποιείται η αφαίρεση όγκων και εκφυλιστικών παθήσεων των οστών, που εντοπίζονται σε ευαίσθητες ανατομικές δομές. Όγκοι εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης, όπου η προσπέλαση απαιτεί ακρίβεια, είναι περιστατικά που βρίσκει εφαρμογή. Το πλεονέκτημα του υπερηχητικού αναρροφητήρα είναι η ελαχιστοποίηση του καυτηριασμού και κατά συνέπεια η αποφυγή ανάπτυξης υψηλής θερμοκρασίας στους ιστούς. Επίσης, ο εργονομικός σχεδιασμός του αποσκοπεί στην αφαίρεση μόνο της βλάβης κι όχι των γύρω υγιών ιστών.

Η προετοιμασία του είναι εύκολη και απλή. Γίνεται από τον εργαλειοδότη, που συνδέει το ακροφύσιο του αναρροφητήρα με τον ειδικό σωλήνα αναρρόφησης, ο οποίος με τη σειρά του συνδέεται με την ειδική συσκευή. Στη συνέχεια ο χειρουργός θα το χρησιμοποιήσει όταν χρειαστεί.

Ο χρόνος της επέμβασης έχει μειωθεί σημαντικά και η αφαίρεση της βλάβης είναι ακριβής και ασφαλής.

Ένα άλλο επαναστατικό σύστημα είναι ο νευροπλοηγός.^{2,12,13} Πρόκειται για ένα σύστημα που χρησιμοποιείται στη νευροχειρουργική και κατευθύνει -πλοηγεί- κυριολεκτικά τον χειρουργό μέσα στον εγκέφαλο με ακρίβεια χιλιοστών. Μέσω ενός μηχανήματος υπολογιστικής τεχνολογίας γίνεται τρισδιάστατη ερμηνεία των απεικονιστικών ευρημάτων αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας. Το μηχάνημα αυτό δέχεται προεγχειρητικές απεικονίσεις και τις προβάλλει συνδυάζοντας λήψεις/εικόνες στο χειρουργείο δίνοντας έτσι

απεικονίσεις σε πραγματικό χρόνο επιτρέποντας στο χειρουργό να «βλέπει» μέσα στον εγκέφαλο, πριν και κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Το πλεονέκτημά του αφορά την ελαχιστοποίηση της κρανιοτομίας, αφού γίνεται ακριβώς πάνω από την περιοχή του όγκου και συνεπώς την μείωση του χρόνου της επέμβασης. Όσον αφορά τους νοσηλευτές, ο νευροπλοηγός προσφέρει την απεικόνιση της επέμβασης σε πραγματικό χρόνο, πράγμα που τους βοηθά στην καλύτερη αντίληψη της επέμβασης και κατά συνέπεια στην αποτελεσματικότερη συνεργασία με τους νευροχειρουργούς.

Η πραγματική εξέλιξη στα δεδομένα της χειρουργικής πάντως είναι η ρομποτική χειρουργική, με κυριότερο εκπρόσωπο το σύστημα da Vinci,³⁹ ένα επαναστατικό ρομποτικό σύστημα σχεδιασμένο για τη διενέργεια εγχειρήσεων με ελάχιστα επεμβατική προσέγγιση. Χρησιμοποιείται ήδη σε 350 νοσηλευτικά ιδρύματα στον κόσμο σε επεμβάσεις όπως οι προστατεκτομές, οι επιδιορθώσεις βαλβίδων της καρδιάς, σε γυναικολογικές και σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής. Αποτελείται από μια κονσόλα τρισδιάστατης όρασης και τα χειριστήρια, ένα σύστημα ρομποτικών βραχιόνων, στους οποίους προσαρμόζονται ενδοσκοπικά εργαλεία και μία ή περισσότερες οθόνες δισδιάστατης όρασης. Την κονσόλα χειρίζεται ο χειρουργός δίνοντας εντολές στους βραχιόνες του ρομπότ, ενώ ο βοηθός χειρουργός και ο εξειδικευμένος νοσηλευτής βρίσκονται δίπλα στον ασθενή. Το όνομά του, σύμφωνα με τον κατασκευαστή, οφείλεται στο ότι ο Λεονάρντο Ντα Βίντσι ήταν ο εφευρέτης του πρώτου ρομπότ. Εννοείται πως οι επεμβάσεις που διενεργούνται με το σύστημα da Vinci είναι ενδοσκοπικές, πράγμα που σημαίνει για τον ασθενή ελαχιστοποίηση της αιμορραγίας, του μετεγχειρητικού πόνου, του χρόνου νοσηλείας και της συντομότερης επανόδου στις καθημερινές δραστηριότητες.

Στο εγγύς μέλλον, οι ασθενείς θα χειρουργούνται σε υβριδικές αίθουσες,^{8,10} που πρέπει να είναι μεγαλύτερες από τις συνηθισμένες και θα είναι εξ ολοκλήρου μονωμένες με μόλυβδο. Οι υβριδικές αίθουσες θα είναι εξοπλισμένες με υπερσύγχρονα μηχανήματα και θα καλύπτουν ανάγκες κλειστών επεμβατικών πράξεων και συνδυασμένων ανοιχτών χειρουργικών επεμβάσεων. Θα υπάρχει η δυνατότητα επικοινωνίας με άλλες υπηρεσίες, προκειμένου οι χειρουργοί να έχουν άμεση πρόσβαση σε πληροφορίες σχετικά με τον ασθενή ή να μπορούν να πάρουν μια γνώμη από κάποιο συνάδελφό τους, στα πλαίσια τηλεδιάσκεψης. Έτσι θα αποφεύγεται ο κίνδυνος λοιμώξεων λόγω της παρουσίας

πολλών ατόμων στη χειρουργική αίθουσα. Φυσικά, απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί και η εκπαίδευση όλων τα παραπάνω αποτελούν την εξέλιξη της χειρουργικής και την εξέλιξη αυτή ακολουθούν όσοι εργάζονται καθημερινά στο χώρο των υπηρεσιών υγείας. Για κάθε καινούργιο δεδομένο που εμφανίζεται στη χειρουργική υπάρχει και η ανάλογη εκπαίδευση την οποία πρέπει να περάσει ο καθένας που εμπλέκεται άμεσα με αυτό. Η χειρουργική χωρίζεται σε ειδικότητες, που αφορούν διαφορετικά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Οι νοσηλευτές που αποτελούν αναπόσπαστα μέλη της χειρουργικής ομάδας εκπαιδεύονται σε κάθε μία ειδικότητα ξεχωριστά, ώστε η συνεργασία με τους ιατρούς στο χειρουργείο να είναι τέλεια. Ξεκινώντας από τη γενική χειρουργική, οι νοσηλευτές μαθαίνουν πώς γίνεται η αντισηψία των χεριών τους, τον τρόπο ένδυσης και την προετοιμασία των εργαλείων και υλικών που θα χειριστούν με άσηπτη τεχνική.¹ Μαθαίνουν πώς γίνεται η εργαλειοδοσία και την έννοια του χειρουργικού χρόνου. Κάθε ειδικότητα διαφέρει ως προς τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται και τις ιδιαιτερότητες του αντικειμένου που έχει. Το μόνο που δεν αλλάζει είναι η άσηπτη τεχνική. Οι νοσηλευτές⁴, προκειμένου να συμμετέχουν ενεργά στην επέμβαση, μαθαίνουν και εκπαιδεύονται από τον κλινικό εκπαιδευτή που διαθέτει την πείρα και την εμπειρία εκατοντάδων επεμβάσεων και χιλιάδων ωρών μέσα στη χειρουργική αίθουσα, είτε ως εργαλειοδότες, είτε ως νοσηλευτές κυκλοφορίας. Η γνώση και η πείρα του κλινικού εκπαιδευτή είναι θεμελιώδης στην εκπαίδευση των νοσηλευτών που «περνάνε το κατώφλι» του τμήματος του χειρουργείου. Αυτός είναι που κρίνει την παρούσα κατάσταση του εκπαιδευόμενου, ορίζει το σκοπό και βρίσκει και εφαρμόζει τη μέθοδο εκπαίδευσης που θα ακολουθήσει. Ένα πλεονέκτημα που διαθέτει η πολυετής πείρα και δεν υπάρχει σε κανένα βιβλίο ή σύγγραμμα, είναι το δέσιμο της χειρουργικής ομάδας. Μετά από συνεχή και καθημερινή επαφή με τον χειρουργό και τις τεχνικές που χρησιμοποιεί στις επεμβάσεις που διενεργεί, η συνεργασία μαζί του φτάνει σε ανώτερα επίπεδα κι έτσι ο νοσηλευτής προβλέπει, προλαμβάνει αλλά και υποστηρίζει τον χειρουργό, αν αυτό χρειαστεί καθ' όλη τη διάρκεια της επέμβασης.

Σε κάθε ειδικότητα της χειρουργικής, οι νοσηλευτές για να συμμετέχουν πρέπει να περάσουν ένα διάστημα ενός μήνα εκπαιδευόμενοι από τον κλινικό εκπαιδευτή⁴, που διαθέτει την κατάρτιση και την κατάλληλη εμπειρία. Αυτό τον βοηθά όχι μόνο να μάθει τις ιδιαι-

τερότητες της συγκεκριμένης ειδικότητας, αλλά και να μπορέσει να εργαστεί μόνος του έχοντας τις βασικές γνώσεις για το αντικείμενο που θα του ανατεθεί. Οι αρχές της εκπαίδευσης σε κάθε ειδικότητα σχεδιάστηκαν με βάση την εργονομία και τη λειτουργικότητα του πεδίου, ώστε να υπάρχει τάξη και άνεση σ' όλη τη διάρκεια της επέμβασης. Όλα παίζουν ρόλο: η θέση του κάθε εργαλείου, η θέση του κάθε μέλους της ομάδας, ο τρόπος προσφοράς των εργαλείων στο χειρουργό, όλα συντελούν στην καλύτερη συνεργασία και κατ' επέκταση στο καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα για τον ασθενή.

Οι νοσηλευτές, προκειμένου να είναι ενεργά μέλη της χειρουργικής ομάδας, εκπαιδεύονται σε κάθε χειρουργική ειδικότητα. Η εξέλιξη της χειρουργικής οδηγεί και στην εξέλιξη της νοσηλευτικής χειρουργείου, εφόσον συνυπάρχουν και συνεργάζονται στον ίδιο χώρο. Για κάθε τι νέο που εμφανίζεται στη χειρουργική υπάρχει και ανάλογη εκπαίδευση και για τους νοσηλευτές. Καθετί που χρησιμοποιείται σε επέμβαση περνάει πρώτα από τα χέρια του νοσηλευτή, που θα το ετοιμάσει για να το σερβίρει στο χειρουργό έτοιμο προς χρήση κι εκείνος θα το χρησιμοποιήσει στον ασθενή. Αυτό συνεπάγεται τη γνώση της χρήσης του κάθε υλικού, εργαλείου και συσκευής **και** από το νοσηλευτή. Κι επειδή, η πείρα και η εμπειρία αποκτούνται με το χρόνο, για τα σύγχρονα ιατροτεχνολογικά μέσα που πρωτοεμφανίζονται, η εκπαίδευση των νοσηλευτών δεν μπορεί να βασιστεί μόνο στην εμπειρία του κλινικού εκπαιδευτή. Μπορεί όμως να βασιστεί στην οργάνωση εκπαιδευτικών επιδείξεων από το νοσηλευτικό ίδρυμα σε συνεργασία με τις εταιρείες και τους οργανισμούς που εισάγουν τα μέσα αυτά στην υπηρεσία των ιδρυμάτων.

Η οργάνωση εκπαιδευτικών επιδείξεων πάνω στις νέες τεχνολογίες προσφέρουν την γνωριμία των νοσηλευτών με κάθε τι καινούργιο. Οι νοσηλευτές έχουν την ευκαιρία να δουν, να επεξεργαστούν και να εκφράσουν τυχόν απορίες πάνω στο υλικό, μηχανήμα ή εργαλείο που πρωτοεμφανίζεται. Με την καθοδήγηση των τεχνικών, που αναλαμβάνουν την παρουσίαση του νέου προϊόντος, εκπαιδεύονται στη χρήση του και μαθαίνουν την λειτουργία του και το σκοπό για τον οποίο κατασκευάστηκε. Έτσι, όταν το προϊόν αυτό επιλεγεί από τον χειρουργό να χρησιμοποιηθεί σε κάποια επέμβαση, οι νοσηλευτές να γνωρίζουν πότε και πώς πρέπει να το ετοιμάσουν.

Τα νοσηλευτικά ιδρύματα και γενικότερα οι φορείς υγείας όμως προσφέρουν εκπαίδευση στο νοσηλευτι-

κό προσωπικό οργανώνοντας σεμινάρια επιμόρφωσης πάνω σε νέες ή και γνωστές αλλά βελτιωμένες χειρουργικές τεχνικές. Αυτό βοηθά τους νοσηλευτές στην θεωρητική εκμάθηση των τεχνικών αυτών και στην πρακτική εφαρμογή τους στο χειρουργείο.

Αλλά και οι νοσηλευτικοί σύνδεσμοι και οργανώσεις προσφέρουν εκπαίδευση με τα συνέδρια που πραγματοποιούν κάθε χρόνο σε εθνικό και παγκόσμιο επίπεδο. Με την ανάθεση εργασιών στα μέλη τους και τις παρουσιάσεις τους σ' ένα ευρύ κοινό επαγγελματιών νοσηλευτών, δίδεται η ευκαιρία ανταλλαγής γνώσης κι εμπειρίας, αποριών και ερωτημάτων και καταγραφής της εξέλιξης της νοσηλευτικής γενικότερα ως λειτουργήμα στην υπηρεσία της υγείας.

Μια σύγχρονη εκπαιδευτική τεχνική που χρησιμοποιείται στις ΗΠΑ τα τελευταία χρόνια είναι η προσομοίωση (simulation).^{6,7,8,14} Πρόκειται για την άσκηση σε υποτιθέμενες συνθήκες χειρουργικής επέμβασης, όπου υπάρχει η αίθουσα με τον εξοπλισμό της, μόνο που στη θέση του ασθενή υπάρχει ένα ανθρώπινο ομοίωμα. Οι νοσηλευτές δρουν ακριβώς όπως σε μία κανονική επέμβαση, με τη δυνατότητα να εξασκούνται στα καθήκοντά τους εκφράζοντας τις απορίες τους και επαναλαμβάνοντας τα σημεία που θεωρούν πως πρέπει να βελτιώσουν τις αποδόσεις τους, όχι όμως εις βάρος του ασθενούς. Η τεχνική αυτή ασκείται σε επίπεδο σχολής στις ΗΠΑ, κάτι που στην Ελλάδα δεν υπάρχει ακόμα. Οι νοσηλευτές έχουν την ευκαιρία να έρχονται σε άμεση επαφή με τη χειρουργική αίθουσα και με τα μηχανήματα που υπάρχουν μέσα σ' αυτή, ώστε να εξοικειωθούν με το χώρο και να μάθουν να κινούνται μέσα σ' αυτόν.

Θα μπορούσαμε να πούμε ότι η τεχνική της προσομοίωσης θα βοηθούσε ιδιαίτερα αν εφαρμοστεί και στην εκπαίδευση των επαγγελματιών νοσηλευτών στις νέες τεχνολογίες. Αν για παράδειγμα μπορούσαμε να έχουμε την ευκαιρία να δουλέψουμε με το σύστημα da Vinci πριν χρειαστεί να χειρουργηθεί ένας ασθενής με αυτό, θα μπορούσαμε να εκπαιδευτούμε καταλλήλως στη χρήση του. Αυτό φυσικά δεν σημαίνει πως οι νοσηλευτές που ήδη εργάζονται με το σύστημα αυτό είναι ανεκπαιδευτοί. Όπως και για τα υπόλοιπα σύγχρονα ιατροτεχνολογικά μέσα, οι νοσηλευτές χειρουργείου τα γνωρίζουν, μαθαίνουν τη λειτουργία τους και εξοικειώνονται με τη χρήση τους σε επιδείξεις και σεμινάρια πριν αναλάβουν καθήκοντα στο χειρουργικό πεδίο.

Η ραγδαία εξέλιξη των ιατροτεχνολογικών μέσων που έφερε επανάσταση στη χειρουργική ανατρέπει τις

προηγούμενες μεθόδους και τεχνικές και απαιτεί συνεχή εκπαίδευση των επαγγελματιών στην υγεία που ειδικεύονται στο αντικείμενο αυτό. Η ανατροπή αυτή ίσως εγείρει ερωτηματικά σχετικά με το κόστος σε οικονομικό επίπεδο, που επιφέρει η χρήση των μέσων αυτών. Πραγματικά, ο εξοπλισμός μιας χειρουργικής αίθουσας που θα περιλάβει όλα ή τα περισσότερα από τα μηχανήματα, τις συσκευές και τα υλικά που αποτελούν ότι πιο σύγχρονο προσφέρει η τεχνολογία, δεν είναι οικονομικά εφικτό. Αν σκεφτεί κανείς πως η απόκτηση ενός συστήματος da Vinci ή ενός νευροπλοηγού και η συντήρησή τους κοστίζουν μερικές εκατοντάδες χιλιάδες ευρώ, τα καθιστά μάλλον απαγορευτικά. Τα οφέλη όμως που προσφέρουν στους ιατρούς, τους νοσηλευτές και πάνω απ' όλους στον ασθενή, τα καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμα. Σε μια εποχή που ένα μεγάλο μέρος ανοιχτών επεμβάσεων τείνει να αντικατασταθεί από ενδοσκοπικές, ο μόνος τρόπος να επιτευχθεί αυτό είναι η χρήση των νέων ιατροτεχνολογικών μέσων. Η ενδοσκοπική επέμβαση υπερτερεί της ανοιχτής λόγω ελαχιστοποίησης της απώλειας αίματος, που συνεπάγεται αποφυγή μεταγγίσεων στον ασθενή και του μικρότερου χρόνου νοσηλείας. Αυτόματα επιτυγχάνεται και μείωση του κόστους νοσηλείας. Η σταδιακή αντικατάσταση των ραμμάτων στις αναστομώσεις από συρραπτικά μιας χρήσης είναι γεγονός. Το κόστος ενός συρραπτικού μπορεί να αντισταθμιστεί με την αποφυγή των επιπλοκών και την επανεπέμβαση ή με την μείωση του χειρουργικού χρόνου και την μικρότερη παραμονή του ασθενούς υπό γενική αναισθησία. Τέλος, η ασφαλής εξαίρεση όγκων και εκφυλιστικών παθήσεων των οστών με ακρίβεια προσφέρει καλύτερη πρόγνωση στον ασθενή και τον προστατεύει από καταστροφή του υγιούς ιστού και τις παρενέργειες που συνεπάγονται. Συνεπώς, όποιο και να είναι το οικονομικό κόστος για την απόκτηση και τη λειτουργία ενός ιατροτεχνολογικού μέσου νέας τεχνολογίας, υπάρχει κι ένα οικονομικό ή κοινωνικό όφελος που το αντισταθμίζει.

Ας μην ξεχνάμε βέβαια και το όφελος που προσφέρουν αυτά τα μέσα στους ιατρούς και τους νοσηλευτές που τα ενσωματώνουν στο αντικείμενο εργασίας τους. Η προσφορά καλύτερων υπηρεσιών στον άνθρωπο και η καλύτερη αντιμετώπιση της ασθένειας και της πάθησης είναι ένα απ' τα βασικότερα οφέλη. Η μείωση του χειρουργικού χρόνου και η αποφυγή επιπλοκών αποτελούν πλεονέκτημα όχι μόνο για τον ασθενή, αλλά και για το προσωπικό. Η εμπειρία και η γνώση που προσφέρουν τα σύγχρονα ιατροτεχνολογικά μέσα καθιστούν τους νοσηλευτές αναπόσπαστο

μέλος της χειρουργικής ομάδας, καθώς εξελίσσεται στον 21^ο αιώνα.

Η συνεχόμενη εξέλιξη της τεχνολογίας φέρνει καθημερινά νέα δεδομένα στην περιεγχειρητική νοσηλευτική καθώς οι συμβατικές μέθοδοι ξεπερνιούνται σιγά-σιγά και περνάνε στην Ιστορία. Αυτή την εξέλιξη καλούνται να ακολουθήσουν οι νοσηλευτές προκειμένου να συντελέσουν με τον τρόπο τους στην θεραπεία του ασθενούς και στην προαγωγή της υγείας.

Αυτό αποτελεί χρέος του κάθε νοσηλευτή που έχει ως αντικείμενο την περιεγχειρητική φροντίδα ανθρώπων με προβλήματα υγείας, που χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης.

Και όσο θα υπάρχει ασθενής στο χειρουργείο, θα υπάρχει και ο νοσηλευτής χειρουργείου για να αναλάβει τη φροντίδα του.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Association of perioperative Registered Nurses (AORN) www.aorn.org
2. <<Νευροπλοήγηση>> στον Ευαγγελισμό. 11/7/2008, Εφημερίδα: Το Βήμα
3. Το σύστημα Da Vinci δύο χρόνια μετά από την έναρξη του πρώτου προγράμματος ρομποτικής χειρουργικής στην Ελλάδα. Κ. Κωνσταντινίδης, Σ. Χειρίδης, Α.Ξιάρχος. 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ρομποτικής, ΤΕΕ, Αθήνα 23-24/2/2009
4. Εγχειρίδιο χειρουργείου-Άσηπτος τεχνική Αικατερίνη Παπαδάκη, Εκδ. Λίτσας
5. Ευρωπαϊκή Επιτροπή, ec.europa.eu
6. Critical Care Nurse 2004;24:46 – 51 aacnjournals.org Simulation as a teaching strategy for nursing education and orientation in cardiac surgery
7. www.nova.edu Simulation in nursing education: A Review of the research. The qualitative report volume 15 number 4 July 2010 1006 – 1011 – Pamela G. Sanford
8. <<Υβριδική αίθουσα χειρουργείου: Η αίθουσα του μέλλοντος>> Ε. Κουτίνου, Ε. Δράκου, Α. Μήτση 21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσηλευτών Χειρουργείου-Πρακτικά Συνεδρίου 7 – 10 Οκτωβρίου 2010, Θεσσαλονίκη
9. <http://www.intuitivesurgical.com>
10. www.e-typos.com
11. www.cys.mcit.gov
12. en.wikipedia.org
13. www.spinesurgeon.com
14. pubmed.gov Using simulation technology for undergraduate nursing education

LVAD: Ο ρόλος του νοσηλευτή αναισθησιολογικού Παρουσίαση περιστατικού

Β Κατσιαώνη¹, Ν Δαβράζου²

¹Νοσηλεύτρια ΤΕ, ²Νοσηλεύτρια ΠΕ, Αναισθησιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

KATSIIONI V, DAVRAZOU N. LVAD: The role of nurse anaesthesia. report of two cases. In October 2010, two LVAD were applied surgically. Both patients (aged 58 and 62 years) had indications for the fitting of the LVAD. The anaesthesia nurse taking into account both the severity and specificity of the cases established new standards in both preoperative and intraoperative treatment of these interventions. *Nosokomiaka Chronika*, 73, Supplement 413-421, 2011

Key words: heart failure, LVAD, nurse of anaesthesia

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τον Οκτώβριο 2010 πραγματοποιήθηκαν δυο χειρουργικές επεμβάσεις τοποθέτησης LVAD. Οι ασθενείς ηλικίας 58 και 62 ετών κάλυπταν τις προδιαγραφές τοποθέτησης της αντλίας και πραγματοποίησης της επέμβασης. Ο νοσηλευτής του αναισθησιολογικού λαμβάνοντας υπόψη τόσο την βαρύτητα του χειρουργείου όσο και της ιδιαιτερότητες του, έθεσε νέες βάσεις τόσο στην προεγχειρητική όσο και στην διεγχειρητική αντιμετώπιση αυτών των επεμβάσεων. *Νοσοκομειακά Χρονικά*, 73, Συμπλήρωμα, 413-421, 2011.

Λέξεις κλειδιά: καρδιακή ανεπάρκεια, LVAD, νοσηλευτής αναισθησιολογικού

Ο ρόλος του νοσηλευτή αναισθησιολογικού είναι πολλαπλός:

Α) **ετοιμαζει την αίθουσα** όσο αναφορά το πεδίο της αναισθησιολογικής κάλυψης (calibration αναπνευστήρα, προετοιμασία φαρμάκων αναισθησίας, λειτουργικότητα και εφοδιασμός λαρυγγοσκοπίων και ενδοτραχειακών σωλήνων αναλόγως της επέμβασης και της βαρύτητάς της) και

Β) **προετοιμάζει τον ασθενή** προεγχειρητικά (monitoring, τοποθέτηση περιφερικών γραμμών, προοξυγόνωση ασθενή και τοποθέτηση του στη σωστή θέση στη χειρουργική κλίνη) ενώ παράλληλα είναι ο **πρώτος οικοδεσπότης** του ασθενή στη χειρουργική αίθουσα και ο πρώτος αποδέκτης των ανησυχιών και των ερωτήσεων του. Ιδιαίτερα, οι εργασίες εντείνονται, πολλαπλασιάζονται και εξειδικεύονται όταν πρόκειται να πραγματοποιηθεί χειρουργείο ιδιόζουσας βαρύτητας όπως αυτό της τοποθέτησης αντλίας LVAD.

Βασική αρχή σε όλες τις επεμβάσεις, ιδίως των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων είναι αυτή της όσο το δυνατόν καλύτερης προεγχειρητικής κατάστασης του αρρώστου. Η αντιμετώπιση των καρδιοπαθειών προϋποθέτουν από την πλευρά του νοσηλευτή αναισθησιολογικού τμήματος γνώσεις

- 1) της παθοφυσιολογίας της νόσου,
- 2) στην επιλογή και τον έλεγχο των αναισθητικών (πτητικών και ενδοφλεβίων) καθώς και των μυοχαλαρωτικών μεθόδων,
- 3) στην επιλογή και τον έλεγχο των ινοτρόπων και άλλων σκευασμάτων που θα χρειαστεί να χρησιμοποιηθούν διεγχειρητικά και τέλος
- 4) γνώσεις τεχνικές που διευκολύνουν στην παρακολούθηση το ασθενή διεγχειρητικά και επιτρέπουν σωτήριες παρεμβάσεις όπου και όταν χρειάζεται.¹

• **Η καρδιά** είναι το κεντρικό όργανο της κυκλοφορίας. Είναι ένα κοίλο, μυώδες όργανο, που δέχεται

το αίμα που προέρχεται από τις φλέβες και το ωθεί προς τις αρτηρίες. Χωρίζεται στη μέση από ένα μυικό τοίχωμα, το διάφραγμα, σε 2 διαμερίσματα. Κάθε διαμέρισμα διαιρείται σε δύο επιμέρους διαμερίσματα, τους κόλπους και τις κοιλίες. Αίμα με χαμηλή περιεκτικότητα σε οξυγόνο μπαίνει στον δεξιό κόλπο, ρέει προς την δεξιά κοιλία (κυρίως λόγω της βαρύτητας) όταν η τριγλώχινια βαλβίδα είναι ανοικτή και μέσω της πνευμονικής αρτηρίας κατευθύνεται στον πνεύμονα.

- Οξυγονομένο αίμα επιστρέφει από τους πνεύμονες στον αριστερό κόλπο, μπαίνει στην αριστερή κοιλία όταν η μιτροειδής βαλβίδα είναι ανοικτή και κατευθύνεται στην αορτή προκειμένου να διανεμηθεί στους περιφερικούς ιστούς.²
- Τα προβλήματα ξεκινούν όταν αυτή η συνεχής, τέλεια, ρυθμική διαδικασία διακόπτεται για λόγους παθοφυσιολογικούς και εμφανίζονται προβλήματα που αντιμετωπίζονται είτε συντηρητικά με την χορήγηση φαρμάκων που συνοδεύεται και με την συστηματική παρακολούθηση του ασθενή είτε χειρουργικά όταν οι επιπλοκές είναι τέτοι-ας βαρύτητας που προϋδεάζουν ή εγκαθιστούν βλάβες σοβαρές.

Ως **καρδιακή ανεπάρκεια** ορίζεται η ανικανότητα της καρδιάς να παράγει επαρκές έργο για τις ανάγκες του οργανισμού, ενώ συνυπάρχει και φλεβική επιστροφή. Η διάγνωση είναι κλινική, έχοντας βαθμίδες, ξεκινώντας από τα ήπια συμπτώματα (κόπωση κατά την προσπάθεια) ως το καρδιογενές shock. Διάφοροι όροι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να περιγράψουν τους ποικίλους τύπους της καρδιακής ανεπάρκειας

A) ΔΕ ή ΑΡ κοιλιακή ανεπάρκεια (με συχνότερη αυτή της αριστερής)

B) συγγενής καρδιοπάθεια

Γ) ανεπάρκεια σε σχέση με το προφορτίο

Δ) διαστολική ανεπάρκεια.

ΑΙΤΙΕΣ:

A) σε σχέση με το προφορτίο (preload), όπως η αορτική και μιτροειδής ανεπάρκεια, ASD, VSD, σοβαρή ανιαμία, υπερβολική χορήγηση υγρών in, υπερθυρεοειδισμός.

B) σε σχέση με το μεταφορτίο (afterload), όπως η υπέρταση, πνευμονική και η αορτική στένωση, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, πνευμονική υπέρταση.

Γ) λόγω **έκπτωσης του καρδιακού μυ, εξαιτίας ισχαιμίας**. MI, μυοκαρδιοπάθεια, αρρυθμίες, μυοκαρδίτιδα.

Δ) λόγω **μειωμένης πλήρωσης**, όπως στην στένωση τριγλώχινιας, στην στένωση μιτροειδούς, περικαρδίτιδα καρδιογενές tamponade.

Ε) λόγω της **κακής λειτουργίας των κοιλιών**.³

Οι ενδοκοιλιακές συσκευές υποστήριξης (**Ventricular Assist Devices, VAD**) απαιτούν χειρουργική εμφύτευση και ενδείκνυται για ασθενείς με **βαριά καρδιακή ανεπάρκεια μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, σε ασθενείς με δύσκολα αντιμετωπιζόμενη καρδιογενή καταπληξία μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, και σε ασθενείς των οποίων η κατάσταση επιδεινώνεται καθώς αναμένουν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση καρδιάς.** Η αντλία υποστήριξης συνεχούς ροής της αριστερής κοιλίας LVAD εμφανίζεται ως το επίπεδο της περίθαλψης για ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια η οποία απαιτεί μακροχρόνια μηχανική υποστήριξη κυκλοφορίας.⁴

Οι συσκευές που διατίθενται σήμερα ποικίλουν ως προς τον βαθμό της προκαλούμενης μηχανικής αιμόλυσης, την ένταση της απαιτούμενης αντιπηξίας, και τη δυσκολία της εμφύτευσής τους. Συνεπώς η απόφαση για την εφαρμογή της κυκλοφορίας με VAD πρέπει να λαμβάνεται με τη συνεργασία καρδιοχειρουργού με πείρα σε αυτή την μέθοδο.⁵

Επομένως η ομάδα υποστήριξης αυτών των ασθενών πρέπει να είναι οργανωμένη και επιφορτισμένη με την παροχή εξειδικευμένης φροντίδας από την πρώτη στιγμή της παραμπομπής του ασθενή στο νοσοκομείο ως την τελική αποπεράτωση.⁶

Το σύστημα υποστήριξης LVAD έχει εξελεχθεί κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας προκειμένου να βρεθούν συσκευές μικρότερες και με μεγαλύτερη διάρκεια λειτουργίας. Τα χαρακτηριστικά των συσκευών αυτών δίνουν πολλά πλεονεκτήματα και βοηθούν στην ελαχιστοποίηση επιπλοκών που σχετίζονται με την υποστήριξη του LVAD.⁷

Οφέλη:

Ουσιαστικά αποκαθιστά την αιματική ροή στον ασθενή όπου η καρδιά είναι αδύναμη, αυτό σημαίνει ότι ανακουφίζει από συμπτώματα όπως την συνεχή κόπωση, την δύσπνοια, καθώς και δίνει χρόνο στην ίδια την καρδιά να ξεκουραστεί. Ταυτόχρονα διατηρεί ή και βελτιώνει την λειτουργία οργάνων, βελτιώνει την απόδοση του ατόμου στην φάση της άσκησης και επιτρέπει την αποκατάσταση του μυοκαρδίου.⁸ Πρόσθετα οφέλη αφορούν την μεγαλύτερη ανθεκτικότητα του LVAD (δεν υπάρχουν εσωτερικές βαλβίδες παρά μόνο μία η αντλία στροφείου, η μεγαλύτερη άνεση και ευχέρεια στον ασθενή να εξασφαλίσει ποιότητα ζωής και μείωση των κινδύνων λοιμώξεων)⁹

Η επιλογή των ασθενών και το χρονοδιάγραμμα των επιτευγμάτων παραμένει καθοριστικός παράγοντας για

την επιτυχία της τοποθέτησης αντλίας LVAD.(βλέπε πίνακα 1) Οι ασθενείς αξιολογούνται για την 1)κατάλληλότητά τους για την τοποθέτηση LVAD με βάση τον βαθμό της ασθένειας 2) την κατάσταση τους που προδιαθέτει σε θετικό παράγοντα για την επιτυχία του χειρουργείου και 3) στην δυνατότητα να απογαλακτιστεί ο ασθενής και να έχει τέτοιο περιβάλλον και υποστήριξη ικανά να παρατείνουν την μακροπρόθεσμη επιτυχία. Ψυχιατρικές διαταραχές, χρήση φαρμάκων και άλλες ψυχολογικές αποχρώσεις πρέπει να διερευνηθούν προκειμένου να αξιολογηθεί η ικανότητα του ασθενή όσο αναφορά την κατανόηση και την συμμόρφωση του στις ιατρικές οδηγίες. *Ασθενής με γνωστή κατάχρηση ναρκωτικών και ιστορικό μη συμμόρφωσης δεν είναι κατάλληλος.*¹⁰

Ποιοί είναι οι κίνδυνοι:

Όπως σε κάθε χειρουργείο υπάρχουν κίνδυνοι που αφορούν:

1) μολύνσεις 2) εσωτερική αιμορραγία 3) ανακοπή 4) ανεπάρκεια της συσκευής 5) σχηματισμοί θρόμβων 6) εγκεφαλικό επεισόδιο 7) αναπνευστική ανεπάρκεια 8) νεφρική ανεπάρκεια.¹¹

Η βαρύτητα του χειρουργείου, η εξειδίκευση της αναισθησιολογικής πρακτικής και η φύση της ίδιας της επέμβασης οδηγούν τον νοσηλευτή του αναισθησιολογικού στο καθήκον να εξασφαλιστούν όλες εκείνες οι συνθήκες που θα επιτρέψουν την όσο το δυνατόν πιο ομαλή διεξαγωγή του χειρουργείου. Στην πρακτική του ΓΝΑ Ευαγγελισμός, όταν πρόκειται να πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση ιδιάζουσας βαρύτητας και σημασίας, ο αναισθησιολόγος ενημερώνει τον νοσηλευτή για την κλινική κατάσταση του ασθενή και την ενημέρωσή του σε ότι αφορά το ιστορικό του αρρώστου. Ο νοσηλευτής από την δική του πλευρά οφείλει να διασφαλίσει τις συνθήκες που θα βοηθήσουν τόσο στην απρόσκοπτη συνεργασία του με τον αναισθησιολόγο διαχειρητικά όσο και να εξασφαλίσει ένα περιβάλλον αρμονικό και για όσους θα συμμετέχουν στην επέμβαση.

ΔΥΟ ΜΕΡΕΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Εξαιτίας της βαρύτητας του περιστατικού και της αναγκαίας μετεγχειρητικής παρακολούθησης του κάτω από ειδικές συνθήκες (ΜΕΘ ίσως και BOX ROOM), ο νοσηλευτής του αναισθησιολογικού έρχεται σε συνεννόηση με την αντίστοιχη ΜΕΘ για την κάλυψη της κλίνης σε αντλίες χορήγησης φαρμάκων οι οποίες θα χρησιμοποιηθούν διεγχειρητικά. Ταυτόχρονα ελέγχει το μηχάνημα του N₂O ώστε να είναι λειτουργικό και η φιάλη γεμάτη.

ΜΙΑ ΜΕΡΑ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Ο νοσηλευτής οφείλει να προετοιμάσει την αίθουσα πλήρως όσο αναφορά των υλικό-τεχνικό εξοπλισμό της: καθαρισμός και έλεγχος του αναισθησιολογικού μηχανήματος, πλήρης εφοδιασμός σε αναλώσιμα υλικά (συσκευές αίματος και ορών, σύριγγες όλων των μεγεθών, αποστειρωμένες γάζες για αναισθησιολογική χρήση, θερμαντική κουβέρτα, σύστημα αναρρόφησης λειτουργούν, οροί και σκευάσματα αναπλήρωσης όγκου) ενώ ταυτόχρονα ετοιμάζεται ένα καρότσι τοποθέτησης κεντρικών γραμμών το οποίο φέρει αποστειρωμένο υλικό.

Ημέρα επέμβασης

Για να μεταφερθεί ο άρρωστος στο χειρουργείο πρέπει η αίθουσα να είναι ήδη έτοιμη.

Μηχάνημα αναισθησίας ο νοσηλευτής πρέπει να έχει την πλήρη γνώση του για να πραγματοποιεί σωστά τον έλεγχο στα εξής βήματα:

• **Σύνδεση του κυκλώματος αναισθησίας με την κατάλληλη μάσκα,**

• **Δοκιμή για την διαφυγή αερίων από το σύστημα – κλείνουμε την άκρη (προς τον άρρωστο) του συστήματος, γεμίζοντας με οξυγόνο και πιέζοντας τον ασκό – ώστε να μπορεί να εφαρμοστεί τεχνητός αερισμός.**

• **Έλεγχος για τυχόν αλλαγή του χρώματος της νατρασβέστου.**

• **Έλεγχος του επιπέδου των πτητικών αναισθητικών στις συσκευές εξαέρωσης.**

• **Βεβαίωση για την λειτουργία του μηχανήματος τεχνητού αερισμού.**

• **Βεβαίωση για την λειτουργία της αναρρόφησης.**

Στο τραπέζι του μηχανήματος αναισθησίας τοποθετούνται τα απαραίτητα μέσα για να επιτευχθεί η ενδοτραχειακή διασωλήνωσης όπως:

- **λαρυγγοσκόπιο,καλά ελεγμένο με λάμες δύο μεγεθών,**
- **ενδοτραχειακός σωλήνας κατάλληλου μεγέθους,**
- **αεραγωγός,**
- **σύριγγα για το cuff του σωλήνα,**
- **λευκοπλάστ,**
- **προσωπίδα κατάλληλου μεγέθους.**

Πραγματοποιείται η προετοιμασία των απαραίτητων φαρμάκων με τους κανόνες και τις αρχές της ασηψίας και της αντισηψίας και τοποθετούνται ανάλογα με την σπουδαιότητα τους και την ροή της επέμβασης περιμετρικά από το χειρουργικό κρεβάτι. Καθώς επίσης δίπλα στο αναισθησιολογικό μηχάνημα τοποθετείται το μηχάνημα αναρρόφησης με καθετήρες

αναρρόφησης αποστειρωμένους, στατό για την τοποθέτηση αντλιών διαλυμάτων για ενδοφλέβια έγχυση, ηλεκτρικές συσκευές για συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση διάφορων φαρμάκων και ρινογαστρικοί σωλήνες.

Όταν λοιπόν εισέλθει ο άρρωστος τοποθετείται στο χειρουργικό τραπέζι και λαμβάνει την κατάλληλη θέση για την επέμβαση. Επιβεβαιώνεται η ταυτότητα του, από την κάρτα που έχει συμπληρωθεί κατά την προεγχειρητική εκτίμηση του αρρώστου, καθώς και το είδος της επέμβασης.

Από την φύση της εργασίας του, ο νοσηλευτής του αναισθησιολογικού είναι ο πρώτος που υποδέχεται τον ασθενή στο προθάλαμο του χειρουργείου και ο πρώτος που θα εκτελέσει νοσηλευτικές πράξεις σε αυτόν επομένως η στάση του και ο τρόπος εργασίας του επιδρούν σημαντικά στην ψυχική κατάσταση του αρρώστου που πρόκειται να επιβληθεί σε χειρουργική επέμβαση. Μια σειρά από μέτρα που θα βοηθήσουν στην **μείωση του άγχους** είναι:

- Διατηρούμε ήρεμο και υποστηρικτικό τρόπο συμπεριφοράς,
- Προσανατολίζουμε τον ασθενή στο περιβάλλον,
- Συστήνουμε το προσωπικό που θα τον φροντίζει,
- Βεβαιώνουμε στον ασθενή ότι το προσωπικό βρίσκεται κοντά του και ανταποκρίνεται γρήγορα,
- Εξασφαλίζουμε ήσυχο περιβάλλον,
- Διατηρούμε το μονιτόρ εκτός οπτικού πεδίου και χαμηλώνουμε τον ήχο,
- Ενθαρρύνουμε τον ασθενή να εκφράζει τους φόβους του

- **Εξηγούμε όλες τις ενέργειες που θα ακολουθήσουν** .Η καθησυχαστική παρουσία του νοσηλευτή αναισθησιολογικού, τα λίγα ενθαρρυντικά λόγια και η επεξήγηση των όσων θα ακολουθήσουν, η ανώδυνη φλεβοκέντηση για την εισαγωγή στην αναισθησία, είναι στοιχεία που μπορούν να αλλάξουν στην κυριολεξία την πρόγνωση της επέμβασης.

Στην συνέχεια τοποθετείται το μανόμετρο της αρτηριακής πίεσης και γίνεται η σύνδεση με τον ηλεκτροκαρδιογράφο και το περιφερικό οξύμετρο, πριν ο άρρωστος ακινητοποιηθεί και ενώ είναι ακόμη ξύπνιος. Πριν από την εισαγωγή στην αναισθησία ελέγχονται τα βασικά ζωτικά σημεία (αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, καρδιακός ρυθμός και η συχνότητα της αναπνοής). Κατόπιν γίνεται φλεβοκέντηση σε μία ή περισσότερες περιφερικές φλέβες (συνήθως στην ραχιαία επιφάνεια του χεριού ή στην μεσοβασίλικη φλέβα) και τοποθετείται φλεβοκαθετήρας για την έγχυση εν-

δοφλέβιων διαλυμάτων και δίνεται προνάρκωση (βάση των κιλών και της ηλικίας μιδαζολάμη ή φεντανίλη).

Στις μεγάλες επεμβάσεις είναι απαραίτητη η απεικόνιση αιματηρής μεθόδου ελέγχου της αρτηριακής πίεσης για αυτό είναι απαραίτητος ο καθετηριασμός της κερκιδικής αρτηρίας. Το χέρι τοποθετείται σε ύπτια θέση, ακινητοποιείται με ένα νάρθηκα και ο καρπός κάμπτεται ραχιαίος. Το δέρμα καθαρίζεται με betadine και με οινόπνευμα. Ο νοσηλευτής πραγματοποιεί τις παραπάνω κινήσεις ενώ έχει ήδη ετοιμάσει τοπικό αναισθητικό, σύριγγα με ηπαρινισμένο ορό και προέκταση που θα χρησιμοποιηθεί για να τοποθετηθεί στο φλεβοκαθετήρα και το ηπαρινισμένο διάλυμα με το σύστημα της αρτηριακής.

Λαμβάνεται από τον νοσηλευτή δείγμα για αέρια αίματος και για μέτρηση του ACT. Τα αποτελέσματα των αερίων καταχωρούνται στο διάγραμμα αναισθησίας ενώ ταυτόχρονα ελέγχεται η κατάσταση του ασθενή προεγχειρητικά με την τοποθέτηση συσκευής BIS (έλεγχους βάθους αναισθησίας).

Συνεχίζουμε με την βασικότερη από τις αναισθησιολογικές πράξεις, την διασωλήνωση με φάρμακα εκλογής όπως propofol, etomidate, fentanyl, nimblex εφόσον είναι ελεγμένα για μια ακόμη φορά από τον νοσηλευτή τα απαραίτητα για αυτήν. Διεγχειρητικά η κάλυψη στην αναισθησία γίνεται με IV χορήγηση propofol και ultiva με αντλία ώστε να ρυθμίζεται συνεχώς ανάλογα με το βάθος της αναισθησίας την αερομορφή κατάσταση του ασθενή και την απάντηση του μυοκαρδίου στους αναισθητικούς παράγοντες. Τα σχήμα που θα ακολουθηθεί στο συνδυασμό των αναισθησιολογικών φαρμάκων εξαρτάται από τον αναισθησιολόγο. Τοποθετείται θερμομόμετρο οισοφάγου που συνδέεται με το μηχάνημα για την μέτρηση της θερμοκρασίας και Levin για το στομάχι.

Τέλος απαραίτητη ιατρική πράξη που εκτελείται από τον αναισθησιολόγο με την βοήθεια του νοσηλευτή είναι ο καθετηριασμός των κεντρικών φλεβών (εσωσφαγίτιδα) τόσο για την μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης και των πνευμονικών πιέσεων που καθορίζουν την διεγχειρητική κατάσταση του ασθενή και την ινóτροπη υποστήριξη. Η τοποθέτηση της γραμμής και του Swan-Ganz (σύνδεση με pico) πραγματοποιείται με αποστειρωμένο τρόπο, δηλαδή καθαρίζεται η περιοχή με διάλυμα betadine και οινόπνευμα με αποστειρωμένη γάζα από τον νοσηλευτή. Χορηγούνται στον αναισθησιολόγο αποστειρωμένα γάντια, πεδίο και τα απαραίτητα υλικά. Στο τέλος της διαδικασίας οι γραμμές ηπαρινίζονται από τον νοσηλευτή και στην συνέχεια ενώ καλυφθεί το σημείο εισόδου του αυλού με καθαρό πεδίο τοποθετούνται τα διαλύματα των

φαρμάκων. Τέλος βοηθάμε στην τοποθέτηση του διοισοφάγιου με την τοποθέτηση του extra monitoring του μηχανήματος και την όσο τον δυνατόν αποστειρωμένο τρόπο τοποθέτησης του στον ασθενή δύνοντας ιδιαίτερα προσοχή σε τυχόν τραυματισμούς.

Κατά την διάρκεια της επέμβασης ο νοσηλευτής παραμένει δίπλα στον αναισθησιολόγο βοηθώντας τον όταν χρειάζεται. Κατά την διεγχειρητική φάση ο νοσηλευτής θα πρέπει να παρακολουθεί ανά τακτά χρονικά διαστήματα:

- τα ζωτικά σημεία του ασθενούς, (αιμοδυναμική σταθερότητα καθόλη την διάρκεια του χειρουργείου)
- τα χορηγούμενα υγρά,
- τον όγκο των αποβαλλόμενων υγρών,
- τα χορηγούμενα αναισθητικά φάρμακα,
- τα αέρια αίματος και τους ηλεκτρολύτες (εάν απαιτείται)
- την ροή και την δράση των ινóτροπων μεθόδων

Παραθέτουμε τα φάρμακα που χρησιμοποιούμε ανάλογα με την κατάσταση του μυοκαρδίου και τον στόχο που θέλουμε να επιτύχουμε με την ινóτροπη υποστήριξη

Ινóτροπα (Αύξηση Συσταλτικότητας Μυοκαρδίου)	Adrenaline, Inotrex, Dopamine Corotrope (Milrinone), Isoprenaline
Αγγειοσυσπαστικά	Levophed/Nor-Adrenaline Demorphine (Neosynephrine- Phenylephrine) Ephedrine Effortil
Αγγειοδιασταλτικά	Nitrolingual (νιτρογλυκερίνη) Nitrate (νιτροπρωσικό νάτριο) Adalat Tildiem Regitine Pavaperine
Αναστολείς Ασβεστίου	Isoprin (Verapamil) Adalat Tildiem (Diltiazem)
Αναστολείς Β-υποδοχέων	Tenormin Inderal Lopresor Brevibloc (πολύς σύντομης διάρκειας) Trandate

Φάρμακα που έχουν σχέση με την πήξη του αίματος

Αντιπηκτική Δράση	Heparine
Ηπαρίνες Μικρού Μοριακού Βάρους	Clexane Flaxiparine Calciparine Innohep
Αντινωδολυτικά	Transamine Trasylol

Ανταρρυθμικά Φάρμακα

Βραδυκαρδία	Atropine Isoprenaline
Υπερκοιλιακή Ταχυκαρδία	Αναστολείς Β-υποδοχέων Αναστολείς Ασβεστίου
Κοιλιακές Έκτακτες Συστολές	Xylocaine
Υπερκοιλιακές & Κοιλιακές Αρρυθμίες	Angoron (Αμιοδαρόνη)

ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Μιδαζολάμη (Dormicum): Βενζοδιαζεπίνη η οποία κατατάσσεται στα ελαφρά ηρεμιστικά ή στα κατασταλτικά υπνωτικά.

Προκαλούν ηρεμία, καταστολή και σε μεγάλες δόσεις απώλεια της συνείδησης.

- 0,15 ως 0,3 mg/kg¹²

Φαιντανύλη (Fentanyl): Ναρκωτικό αναλγητικό που χρησιμοποιείται στην κλινική αναισθησία, όπως κατά την προνάρκωση, την εισαγωγή και την συντήρηση της αναισθησίας καθώς και την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου. Προτιμάται σε επεμβάσεις καρδιάς ή σε άλλες μεγάλες επεμβάσεις που οι ασθενείς που οι ασθενείς έχουν μειωμένες καρδιακές εφεδρείες.

- 50 ως 150 mg/kg¹³

Ετομιδάτη (Hypnomidate): Είναι παράγωγο της μιδαζολάμης που όταν χορηγείται ενδοφλεβίως προκαλεί απώλεια της συνείδησης σε σύντομο χρονικό διάστημα λιγότερο 60 δευτερόλεπτα και ανάνηψη σε 4 έως 10 λεπτά. Προκαλεί ελάχιστες μεταβολές στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα.

? mg/kg¹⁴

Ρεμιφεντανύλη (Ultiva): Ανήκει στα οπιοειδή και ενδείκνυται ως αναλγητικός παράγοντας για χρήση κατά την διάρκεια της εισαγωγής και/ή της διατήρησης της γενικής αναισθησίας. Καθώς επίσης ενδείκνυται για την παροχή αναλγησίας σε ασθενείς με μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας.

- 5 mg σε 50 N/S.

Δοπαμίνη (Dopamine): Είναι μία ενδογενής κατεχολαμίνη που χρησιμοποιείται σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από ελαττωμένη καρδιακή παροχή, ελαττωμένη αρτηριακή πίεση, αυξημένη τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας και ολιγουρίας .

-4 amp σε 250 N/S

-ενδοφλέβια δόση 2-20 mg/kg/min.¹⁵

Νοραδρεναλίνη (Noradrenaline – Levophed): Ενδογενής κατεχολαμίνη που διατηρεί την αρτηριακή πίεση με την κατάλληλη προσαρμογή των περιφερικών αντιστάσεων.

-2 amp σε 100 N/S σε δόση εφόδου.

-5 amp σε 250 N/S

-ενδοφλέβια δόση 0,05-0,2 mg/kg/min.¹⁶

Αδρεναλίνη (Adrenaline): Η ενδογενής κατεχολαμίνη που έχει τις πιο σημαντικές επιδράσεις στο μεταβολισμό. Χρησιμοποιείται ορισμένες φορές σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση κατά την αντιμετώπιση της ελαττωμένης συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Έχει ευεργετική δράση στην καρδιακή ανακοπή γιατί προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπαση με αποτέλεσμα να αυξάνει η αρτηριακή πίεση με εξωτερική καρδιακή μάλαξη.

2 amp σε 100 N/S σε δόση εφόδου.

-5 amp σε 250 N/S

-ενδοφλέβια δόση 0,05-0,2 mg/kg/min.¹⁷

Ισοπροτερενόλη (Isuprel): Είναι μια συνθετική κατεχολαμίνη που κλινικά χρησιμοποιείται σε αρρώστους με βαλβιδικές παθήσεις της καρδιάς που συνοδεύονται από πνευμονική υπέρταση.

-ενδοφλέβια δόση 2-20 mg/kg/min.¹⁸

Δοβουταμίνη (Inotrex): Είναι μια συνθετική κατεχολαμίνη με συντακτικό τύπο που μοιάζει με της δοπαμίνης και της ισοπροτερενόλης. Η κυριότερη δράση της κατά την έγχυση είναι η αύξηση του κατά λεπτό όγκο αίματος ανάλογα με την δόση, χωρίς να παρατηρείται σημαντική μεταβολή του καρδιακού ρυθμού ή των περιφερικών αντιστάσεων.

-1 fl σε 250 N/S

-ενδοφλέβια δόση 0,03-0,3 mg/kg/min.¹⁹

Ατροπίνη Θεϊκή (Atropine): Είναι το αρχικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μεγάλης βραδυκαρδίας ή κολποκοιλιακού αποκλεισμού.

-amp 1m=1mg

-ενδοφλέβια δόση 0,5 έως 1 mg και επανάληψη κατά τις ανάγκες, μέγιστη δόση 3 mg.²⁰

Ετιλεφρίνη υδροχλωρική (Effortil): Ανήκει στα συμπαθητικομιμητικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως αγγειοσυσταλτικά για να ανατάξουν την πτώση της αρτηριακής πίεσης. Με αναστολείς της MAO και κυκλικά αντικαταθλιπτικά ενδείκνυται αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης και με καρδιακές γλυκοσίδες αυξημένος κίνδυνος αρρυθμιών.

- ενδοφλέβια δόση 0,01 έως 0,1 mg/kg/min²¹

Φαινυλεφρίνη (Phenylephrine): Είναι συμπαθητικομιμητικό φάρμακο με άμεση δράση που αυξάνει τις περιφερικές αντιστάσεις και την αρτηριακή πίεση, διεγείροντας εκλεκτικά τους α- αδρενεργικούς υποδοχείς. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης από την φαινυλεφρίνη ίσως προκαλεί αντανακλαστική βραδυκαρδία.

-amp 10mg/1ml

-1 amp σε 100 N/S.²²

Νιτρογλυκερίνη (N.T.G.): Ανήκει στα νιτρώδη και προκαλεί φλεβοδιαστολή σε μικρές δόσεις ενώ σε μεγαλύτερες δόσεις προκαλεί αρτηριοδιαστολή.

-ένα φιαλίδιο περιέχει 50mg/50ml

- 1 φιαλίδιο σε 250 N/S.²³

Μιλρινόνη (Corotape):

Είναι ένας θετικός ινóτροπος και αγγειοδιασταλτικός παράγοντας με μικρή χρονότροπη δράση που δεν μοιάζει χημικά και από άποψη τρόπου δράσης με τους αδρενεργικούς παράγοντες (π.χ τη ντοπουταμίνη).

- amp 10ml= 10mg

- δόση εφόδου: 50 μg/kg, αργά ΕΦ σε 10΄.

- δόση συντήρησης: 0.375-0.50 μg/kg/min.²⁴

ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ (Angoron): Είναι αντιαρρυθμικό φάρμακο που χρησιμοποιείται στην υποτροπιάζουσα κοιλιακή μαρμαρυγή ή ταχυκαρδία, που δεν απαντάει σε άλλα αντιαρρυθμικά. Παρουσιάζει ήπια αρνητική υποότροπη δράση, όταν δίνεται ενδοφλέβια.

- φιαλίδιο 150 mg/3 ml-amp

-2 amp σε 100 N/S σε δόση εφόδου.

-5 amp σε 250 N/S.²⁵

ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ (Adenocor): Καταστέλλει τη δραστηριότητα του φλεβόκομβου και του κολποκοιλιακού κόμβου και για αυτό είναι δραστική σε αρρυθμίες εξ επανεισόδου που αφορούν αυτούς τους σχηματισμούς.

Χορηγείται στην παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και στην αδιάγνωστη στενών συμπλεγμάτων ταχυκαρδία.

- amp 2ml= 6mg
- δόση εφόδου: 6 mg ΕΦ σε 1-3 sec.
- μετά από 1-2 λεπτά, εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση, επαναλαμβάνεται η χορήγηση με δόση 12 mg.²⁶

ΛΙΔΟΚΑΪΝΗ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ (Xylocaine): Η ξυλοκαΐνη, λόγω της ταχείας δράσης και της έλλειψης ανεπιθύμητων ενεργειών στη συσταλτικότητα των καρδιακών ώσεων, έγινε το φάρμακο εκλογής για την καταστολή των κοιλιακών αρρυθμιών σε αρρώστους με μη ανατάξιμη ή υποτροπιάζουσα κοιλιακή μαρμαρυγή. Χρησιμοποιείται και ως τοπικό αναισθητικό.

Φαιντολαμίνη υδροχλωρική (Regitin): είναι ένας εκλεκτικός α ανταγωνιστής που προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή και πτώση της Α.Π. η οποία εκδηλώνεται μέσα σε 2 λεπτά και διαρκεί 10 -15 λεπτά. Ενδείκνυται στην οξεία ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας, σε διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής.

Σε ενδοφλέβια χορήγηση 5-10 mg που μπορεί να επαναληφθεί. Σε ενδοφλέβια έγχυση 5-60 mg σε 10-20 min με ρυθμό 0.2-2 mg/min.

Η βεραπαμίνη (insoptin) και η διλτιαζέμη (tildiem) ανήκουν στα αντιαρρυθμικά φάρμακα και είναι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου.

Προπρανολόλη (Inderal): είναι ένας β-αδρενεργικός αποκλειστής και ενδείκνυται σε υπέρταση (μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά), στηθάγχη, ταχυκαρδία, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, αρρυθμίες, θυρεοτοξίκωση, φλεβοκομβική μη αντισταθμιστική ταχυκαρδία, κοιλιακή αρρυθμία, που οφείλεται σε φαιοχρωμοκύτωμα ή τοξικό δακτυλιδισμό και σε σύνδρομο παράτασης του διαστήματος QT.

Νιτροπροωσσικό νάτριο (nitriate): είναι άμεσης δράσης αρτηριακό και φλεβικό αγγειοδιασταλτικό και αποτελεί το φάρμακο εκλογής για τις περισσότερες υπερτασικές κρίσεις, σε έλεγχο της υπέρτασης κατά τη διάρκεια χειρουργείου, στην οξεία ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

i.v:1 fl σε 250 N/S

Ηπαρίνη: είναι αντιπηκτικό που χρησιμοποιείται κυρίως για να προλαμβάνει τη δημιουργία θρόμβου ή την επέκταση υπάρχοντος θρόμβου στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας. Επίσης χρησιμοποιείται για την προφύλαξη σχηματισμού θρόμβου στις προσθετικές βαλβίδες, στην αιμοκάθαρση και την εξωσωματική κυκλοφορία.

Πρωταμίνη: πρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους που χρησιμοποιείται ως αντίδοτο σε δοσολογική υπέρβαση της ηπαρίνης.

ΤρανεξαμικόΟξύ (Transamin): ανήκει στα αντισταμορραγικά-αιμοστατικά φάρμακα, αναστέλλει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου και την ινωδολυση και έτσι μπορεί να δράσει σε μεγάλες ή διάχυτες αιμορραγίες. 2 amp σε 100 N/S σε δόση εφόδου.

-5 amp σε 250 N/S

Εσμολόλη (breviblock): είναι εκλεκτικός β1 αναστολέας με γρήγορη έναρξη και μικρής διάρκειας δράσης και χορηγείται μόνο ενδοφλέβια. Χρησιμοποιείται σε θεραπεία συστηματικής υπέρτασης, έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχης, σε αγωγή μετά από Ε.Ο.Μ., καταστολή καρδιακών αρρυθμιών.

Ενδοφλέβια έγχυση 50-200 mcg /kg/λεπτό²⁷

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η επέμβαση τοποθέτησης της αντλίας LVAD θεωρείται μια σημαντική και ιδιαίτερος ευεργετική επέμβαση για τον ασθενή εκείνον που η κατάσταση της υγείας του θεωρείται κλινικά κρίσιμη. Ο νοσηλευτής του αναισθησιολογικού καλείται να αντιμετωπίσει το προεπεμβατικό άγχος του ασθενή, το άγχος του ίδιου του αναισθησιολόγου για την επιτυχία του χειρουργείου, το στρες της χειρουργικής ομάδας. Καταστάσεις οι οποίες ο νοσηλευτής μπορεί να μειώσει την ένταση τους και να ρυθμίσει την ομαλή κάλυψη και διεγχειρητική πορεία με την πρόληψη καταστάσεων, την πείρα και την γνώση που αποτελούν και το ισχυρότερα εφόδιά του.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6 Ταξινόμηση της ΚΑ με βάση τη δομική ανωμαλία (ACC/AHA) και με βάση τα συμπτώματα – λειτουργική ικανότητα (NYHA)			
Στάδια καρδιακής ανεπάρκειας κατά ACC/AHA		Λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA	
Ταξινόμηση ΚΑ με βάση τις δομικές ανωμαλίες του μυοκαρδίου		Βαρύτητα ΚΑ ανάλογα με τα συμπτώματα και τη φυσική δραστηριότητα	
Στάδιο Α	Υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΚΑ. Χωρίς δομική ή λειτουργική ανωμαλία, σημεία ή συμπτώματα.	Κλάση Ι	Κανένας περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Η συνήθης δραστηριότητα δεν προκαλεί σημαντική κόπωση, ταχυκαρδία ή δύσπνοια
Στάδιο Β	Εγκατεστημένη καρδιακή νόσος με υψηλή πιθανότητα ανάπτυξης ΚΑ, χωρίς όμως συμπτώματα ή σημεία	Κλάση ΙΙ	Ήπιος περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία, αλλά η συνήθης δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, ταχυκαρδία ή δύσπνοια
Στάδιο C	Συμπτωματική ΚΑ με υποκείμενη δομική ανωμαλία	Κλάση ΙΙΙ	Σημαντικός περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία, αλλά η ηπιότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, ταχυκαρδία ή δύσπνοια
Στάδιο D	Προχωρημένη βλάβη του μυοκαρδίου με σοβαρά συμπτώματα ΚΑ σε ηρεμία παρά τη λήψη βέλτιστης φαρμακολογικής θεραπείας	Κλάση ΙV	Αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας χωρίς συμπτώματα. Συμπτώματα και στην ηρεμία. Επιδείνωση των συμπτωμάτων με την ελάχιστη δραστηριότητα.
ACC = American College of Cardiology, AHA = American Heart Association, Hunt SA et. Al. Circulation 2005; 112 : 1825-1852. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9 th ed. Little Brown & Co; 1994. pp 253-256.			

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Βασικές αρχές αναισθησιολογίας, Robert K stoelting,ronald d. miller, 1991, σελ: 281.
2. |Philp"smedical-surgical nursing, monahan,sands, neighbors, marek, green, eighth edition 2007, σελ: 714.
3. Anaesthesia and intensive care. yentis, hirsch, smith, 3rd edition 2004. σελ: 90.
4. Clinical managent of continuos flow left ventricular assist devices in advanced heart failure,Mark S.Slaughter, MD, FrancisD.Pagani,MD, Joseph G. Rogers, MD et al,The Journal of Heart and Trasplantation,Vol29,No 4S, April 2010,www.jhlonline.org
5. Manual Θεραπευτικής. 29η Έκδοση .Department of Medicine Washington University School of Medicine. St Louis, Missouri C.Carey, H.Lee, K.Woeltje. copyright 2000.σελ 202.
6. Clinicalmanagent of continuos flow left ventricular assist devices in advanced heart failure,Mark S.Slaughter,MD, FrancisD.Pagani,MD, Joseph G.Rogers, MD et al,The Journal of Heart and Trasplantation,Vol29,No 4S, April 2010,www.jhlonline.org
7. Clinical managent of continuos flow left ventricular assist devices in advanced heart failure,Mark S.Slaughter,MD, FrancisD.Pagani,MD, Joseph G.Rogers,MD et al,The Journal of Heart and Trasplantation,Vol29,No 4S, April 2010,www.jhlonline.org
8. www.medicinnet.com, 17-11-2010
9. Clinical managent of continuos flow left ventricular assist devices in advanced heart failure,Mark S.Slaughter,MD, FrancisD.Pagani,MD, Joseph G.Rogers, MD et al,The Journal of Heart and Trasplantation,Vol29,No 4S, April 2010,www.jhlonline.org
10. Clinical managent of continuos flow left ventricular assist devices in advanced heart failure,Mark S. Slaughter, MD, FrancisD.Pagani,MD, Joseph G.Rogers, MD et al,The Journal of Heart and Trasplantation,Vol29,No 4S, April 2010,www.jhlonline.org
11. www.medicinnet.com, 17-11-2010
12. Βασικές Αρχές Αναισθησιολογίας,Robert K.Stoelting – Ronald D. Miller,1991, σελ 81-83.
- 13.. Βασικές Αρχές Αναισθησιολογίας,Robert K. Stoelting – Ronald D. Miller,1991, σελ 83-87
14. Βασικές Αρχές Αναισθησιολογίας,Robert K. Stoelting – Ronald D. Miller,1991, σελ 89
15. Βασικές Αρχές Αναισθησιολογίας,Robert K. Stoelting – Ronald D. Miller,1991, σελ 35-36
16. Βασικές Αρχές Αναισθησιολογίας,Robert K. Stoelting – Ronald D. Miller,1991, σελ 35-36
17. Βασικές Αρχές Αναισθησιολογίας,Robert K. Stoelting – Ronald D. Miller,1991, σελ 38-39, 522
18. Βασικές Αρχές Αναισθησιολογίας,Robert K. Stoelting – Ronald D. Miller,1991, σελ 39-40,524
19. Βασικές Αρχές Αναισθησιολογίας,Robert K.

- Stoelting – Ronald D. Miller, 1991, σελ 39-40
20. Βασικές Αρχές Αναισθησιολογίας, Robert K. Stoelting – Ronald D. Miller, 1991, σελ 523-524.
21. <http://www.ifet.gr/drugs/ingredients/etilefrine.htm>
22. Βασικές Αρχές Αναισθησιολογίας, Robert K. Stoelting – Ronald D. Miller, 1991, σελ 43
23. http://www.pitsilidis.gr/magazine_gr.asp?category=7&id=126
24. Α΄ Βοήθειες, Γεώργιος Ι.Μπαλτόπουλος. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη 2001.σελ 70
25. Α΄ Βοήθειες, Γεώργιος Ι.Μπαλτόπουλος. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη 2001.σελ 60-61
26. Α΄ Βοήθειες, Γεώργιος Ι.Μπαλτόπουλος. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη 2001.σελ 60-61
27. <http://eof1.eof.gr/Syntagologio/Chapter2.htm#24>

Προσέγγιση της διαπολιτισμικής νοσηλευτικής, σε γενικό δημόσιο νοσοκομείο

Σ Τσιτιρίδης¹, Δ Δριμάλα²

¹Νοσηλεύτης Χειρουργείου, ² Νοσηλεύτρια Χειρουργείου Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

TSITIRIDIS S, DRIMALA D. Approaching in intercultural nursing in a public general hospital. Since 1990 onwards, Greece is plagued by a large migrant flow from neighbor countries, as it is an intermediate or final destination for thousands of immigrants. This lead to the accumulation of thousands of foreigners, legal or illegal, who have reached today, based on recent surveys, to account for the 10% of total population. Added to these foreigners are the thousands of tourists visiting Greece every year. As expected, all of them make use of health services of every level, which in some cases happens from the first day of their entry in the country. Individuals that man offer health services now face the challenge of managing people with a completely different culture, language, religion, social and political perceptions, but also administrative matters such as uninsured or illegal immigrants. On top of this, personal perceptions and prejudices of nursing staff are added problems that each nurse is demandable to overcome, in order to offer fair and equitable health services to anybody, regardless of origin, especially when the standards of hospitality and unselfish assistance to the foreigner have long elapsed, mostly on urban areas. The purpose of this study is to identify all these problems and focus on them, but also to propose solutions that will help the daily life of nursing staff and finally extend furthermore the level of medical care and services to aliens, immigrants and non citizens... **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 422-427, 2011**

Key words: immigrants, intercultural nursing, access to health services, personal perceptions and prejudices affecting equitable health services

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Από το 1990 και μετά η Ελλάδα ταλανίζεται από ένα μεγάλο μεταναστευτικό ρεύμα από τις γείτονες χώρες καθώς αποτελεί ενδιάμεσο ή τελικό προορισμό για χιλιάδες μετανάστες. Αποτέλεσμα αυτού είναι η συγκέντρωση χιλιάδων αλλοδαπών στην χώρα (νόμιμων και παρανόμων), οι οποίοι έχουν φτάσει σήμερα με βάση πρόσφατες έρευνες να αποτελούν πληθυσμιακά το 10% περίπου του συνολικού πληθυσμού. Σε αυτούς έρχονται να προστεθούν οι εκατοντάδες χιλιάδες τουριστών που επισκέπτονται την Ελλάδα κάθε χρόνο... Όπως είναι φυσικό οι άνθρωποι αυτοί γίνονται χρήστες των υπηρεσιών υγείας σε όλες τις βαθμίδες, σε κάποιες περιπτώσεις ακόμη κι από την πρώτη μέρα της εισόδου τους στην χώρα. Σε ότι αφορά στις υπηρεσίες υγείας, οι εργαζόμενοι που τις επανδρώνουν αντιμετωπίζουν την πρόκληση της διαχείρισης ανθρώπων με εντελώς διαφορετική κουλτούρα, γλώσσα επικοινωνίας, θρήσκευμα, κοινωνικο-πολιτικές αντιλήψεις, καθώς και διοικητικά θέματα (ανασφάλιστοι, παράνομοι μετανάστες). Στα προβλήματα αυτά έρχονται να προστεθούν προσωπικές αντιλήψεις, γνώσεις, λανθάνουσα διοικητικών προβλημάτων και προκαταλήψεις τις οποίες καλείται να υπερβεί για την ισόνομη και ισότιμη προσφορά έργου και φροντίδας προς αυτούς. Τα πρότυπα του ξένιου Δία και της ανοιχτής προσφοράς προς τον "ξένο" έχουν από καιρό παρέλθει ειδικά στα αστικά κέντρα. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να εντοπίσει τα προβλήματα και να εστιάσει σε αυτά αλλά και να προτείνει λύσεις που θα βοηθήσουν την καθημερινότητα του νοσηλευτή/εργαζόμενου στο χώρο της υγείας αλλά και θα προάγει το επίπεδο της φροντίδας και των παρεχομένων υπηρεσιών προς αλλοδαπούς, μετανάστες και μη. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 422-427, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: διαπολιτισμική νοσηλευτική, πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας, μετανάστες-υγεία, προβλήματα μεταναστών, νοσηλεύτης-μετανάστες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στον σύγχρονο στίβο των πολιτικών ζυμώσεων, η Ελλάδα αποτελεί το φυσικό σύνορο ανατολής-δύσης και τον ενδιάμεσο σταθμό ενός έντονου μεταναστευτικού ρεύματος που τελικό προορισμό έχει την Ε.Ε., την μέχρι πρότινος «γη της επαγγελίας». Η Ε.Ε. αναγνωρίζοντας τον ρόλο αυτό και προσπαθώντας ν' απεμπολήσει τον κίνδυνο εισροής χιλιάδων προσφύγων στην καρδιά της Ευρώπης έχει διαθέσει κονδύλια για την υποδοχή και διαχείριση όλων αυτών από το ελληνικό κράτος...

Ξεκινώντας μια ιστορική αναδρομή και για να δοθεί η πραγματική διάσταση στα γεγονότα θα αναφέρουμε λίγα στατιστικά στοιχεία. Η κατάρρευση του κομμουνισμού την δεκαετία του 1990, το άνοιγμα των συνόρων με την Αλβανία, η «πλασματική» εικόνα μιας Ε.Ε. που αναπτύσσεται, οι πολεμικές συγκρούσεις σε Ιράκ και Αφγανιστάν, οι σαφώς κακές οικονομικο-πολιτικές συνθήκες σε πολλές ασιατικές χώρες οδήγησαν σε μετακινήσεις πληθυσμών προς την Ελλάδα από ξηράς (Ανατολική Θράκη- Ήπειρο) ή από θαλάσσης (Αιγαίο)...

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Τα νούμερα είναι ανησυχητικά και δυστυχώς ανεπίσημα καθώς το κράτος δεν έχει συστηματοποιήσει αποτελεσματικά την απογραφή των ξένων που ζουν σήμερα στην Ελλάδα.

- Απογραφή 2001 762.000 εγγεγραμμένοι αλλοδαποί²
- Ι.Κ.Α 328.000 ασφαλισμένοι καταχωρημένοι αλλοδαποί
- Μέχρι το 2004 υπολογίζονται σε 900.000 οι μετανάστες (οι εκτός Ε.Ε., με συντηρητικούς υπολογισμούς πάντα) και 950.000 μαζί με αυτούς που προέρχονται από χώρες της Ε.Ε. (8,3% του πληθυσμού βάσει της τελευταίας απογραφής του 2001)²

Αξίζει επίσης να γίνει αναφορά στο φύλο των μεταναστών. Σε μετανάστες προερχόμενους από μουσουλμανικές χώρες στη συντριπτική τους πλειοψηφία πρόκειται για άνδρες ενώ σε χώρες όπως Μολδαβία, Φιλιππίνες, Ρωσία, Βουλγαρία, Ουκρανία το ποσοστό των γυναικών είναι πολύ αυξημένο...

Σημασία επίσης πρέπει να δοθεί στο γεγονός πως ηλικιακά το 80% των μεταναστών βρίσκεται σε εργάσιμη ηλικία καθώς και στο γεγονός πως η μεγαλύτερη συγκέντρωση μεταναστών παρατηρείται στον δήμο της Αθήνας (132.000 που αντιστοιχεί στο 17% του πληθυσμού...)²

Αξιοσημείωτο¹ είναι πως το 50% των εργατικών ατυχημάτων αφορά αλλοδαπούς, ενδεχομένως επειδή συνήθως αυτοί ασκούν τα πιο επικίνδυνα επαγγέλματα...

Με στοιχεία του 2003 οι αλλοδαποί αποτελούν το 6% των νοσηλευομένων εκ των οποίων το 76% είναι γυναίκες(τοκετοί σε νοσοκομεία ανεβάζουν σημαντικά την χρήση των υπηρεσιών υγείας)²

Από έρευνα που έγινε σε ιατρικό νοσηλευτικό και διοικητικό προσωπικό σε μεγάλα νοσοκομεία του λεκανοπεδίου Αττικής προκύπτει πως το 59% θεωρεί πως η φυλή ή η εθνικότητα, είναι εκείνα τα χαρακτηριστικά των ασθενών που μπορεί να οδηγήσουν σε διακρίσεις στα πλαίσια του συστήματος υπηρεσιών υγείας. Το 41,5% υποστηρίζει πως οι μειονοτικές ομάδες καταχράζονται το σύστημα κοινωνικών παροχών και το 20% θεωρούν πως δεν είναι απαραίτητο οι γυναίκες ασθενείς που τους το επιβάλλει η θρησκεία τους να εξετάζονται μόνο από γυναίκες γιατρούς¹

Την Ελλάδα όμως, την επισκέπτονται εκτός από μετανάστες και ένας πολύ μεγάλος αριθμός τουριστών. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στο διάστημα Ιανουαρίου-Οκτωβρίου τα έτη 2009 και 2010 αφίχθησαν 10.279.555 και 10.210.776 αλλοδαποί επιβάτες στα αεροδρόμια της χώρας, χωρίς να υπολογίζονται οι αφίξεις με άλλους τρόπους (τραίνα, κρουαζιερόπλοια, πλοία, αυτοκίνητα)³

ΝΟΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΓΙΑ ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΣ-ΥΓΕΙΑ

Νούμερα, αριθμοί, στατιστικές...Σε μια εποχή που ο χρόνος είναι χρήμα κι ο άνθρωπος προσδιορίζεται ποσοτικά μάλλον παρά ποιοτικά,ο νοσηλευτής, αλλά τελικά και ο κάθε εργαζόμενος στον χώρο της υγείας, καλείται να προσφέρει τις υπηρεσίες του σ έναν ασθενή που ως μονάδα «διαφέρει»...

Νάτος λοιπόν ο Α Λ Λ Ο Δ Α Π Ο Σ, ο Ξ Ε Ν Ο Σ, ο Μ Ε Τ Α Ν Α Σ Τ Η Σ...

ΑΛΛΟΔΑΠΟΣ = αυτός που δεν είναι υπήκοος της χώρας στην οποία βρίσκεται, ή κατοικεί

ΜΕΤΑΝΑΣΤΗΣ = αυτός που μετακινείται στο εσωτερικό ή εξωτερικό λόγω φτώχειας ή ανεργίας με σκοπό την ανεύρεση εργασίας. Όταν αυτό δεν γίνεται μέσα από νόμιμες διαδικασίες, όταν δηλαδή κάποιος εισέρχεται και ζει παράνομα σε μια ξένη χώρα, τότε λέγεται λαθρομετανάστης.

Όταν ο μετανάστης ή λαθρομετανάστης ζει σε μια ξένη χώρα τότε φέρει μαζί του κι όλη του την κουλτούρα, τον πολιτισμό του...Κι όταν λέμε κουλτούρα...

ΚΟΥΛΤΟΥΡΑ = το σύνολο των γνώσεων, τεχνικών

εξελίξεων, εθίμων, παραδόσεων, μορφών συμπεριφοράς κ.λ.π. που συγκροτούν ή χαρακτηρίζουν ένα δεδομένο κοινωνικό σύνολο...

Το ελληνικό Ε.Σ.Υ. παρουσιάζει ιδιαιτερότητες σε σχέση με άλλα συστήματα υγείας. Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμά του είναι και το γεγονός πως στηρίζεται πολύ στην δομική μονάδα της κοινωνίας, την οικογένεια. Έτσι, η πολύ μεγάλη αντιστοιχία ασθενών ανά νοσηλευτή αντισταθμίζεται από την παροχή φροντίδας από την οικογένεια ή από την διασφάλιση προσωπικής φροντίδας μέσω τρίτων επ' αμοιβή (αποκλειστικές νοσοκόμες). Ποιος όμως μετανάστης μπορεί να διαθέσει χρήματα ή ακόμη να έχει κοντά του κάποιο οικείο πρόσωπο για να αναπληρώσει τα «κενά» του συστήματος?

ΕΙΣΑΙ ΜΕΤΑΝΑΣΤΗΣ ΚΙ ΑΡΡΩΣΤΗΣΕΣ; ΑΣ ΠΡΟΣΕΧΕΣ ...

Το Σύνταγμα της Ελλάδας προβλέπει ισονομία και ίσα δικαιώματα σε όλους τους υπηκόους της, πράγμα που σαφώς αναφέρεται και στο δικαίωμα πρόσβασης στην υγεία σε όλες της τις βαθμίδες. Τι ισχύει όμως στην περίπτωση των μεταναστών?

Ο νόμος είναι ρητός. Ο μεταναστευτικός νόμος του 2001(Ν.2910/2001) καθορίζει πως ο κάθε νόμιμος μετανάστης που είναι ασφαλισμένος καθώς και τα εξαρτημένα από αυτόν μέλη της οικογένειάς του δικαιούται όπως και κάθε Έλληνας ιατροφαρμακευτική περίθαλψη, νοσοκομειακή περίθαλψη, επιδομα ασθενείας, ατυχήματος, μητρότητας, σύνταξη και λοιπές παροχές. Παράνομοι μετανάστες, νόμιμοι αλλά άτυπα εργαζόμενοι(χωρίς ασφάλεια) μετανάστες, άπαντες αλλοδαποί στα μακροχρόνια διαστήματα αναμονής για ανανέωση της άδειας παραμονής, ΔΕΝ χαιρούν του δικαιώματος πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας.... ΕΚΤΟΣ των περιπτώσεων που κρίνονται ως επείγουσες και μέχρι την σταθεροποίηση της υγείας τους... Προβληματική βέβαια και ασαφής διάταξη μια και το «επείγον» μπορεί να γίνει υποκειμενική έννοια....Επιπλέον η παράγραφος 4 του άρθρου 85 του νόμου Ν.3386/2005 αναφέρει ότι οι υπάλληλοι των υπηρεσιών και φορέων υγείας που παραβαίνουν τις διατάξεις του νόμου διώκονται πειθαρχικά και τιμωρούνται με βάση τις διατάξεις του ποινικού κώδικα για παράβαση καθήκοντος⁴...

ΔΥΣΚΟΛΙΕΣ-ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Όπως βέβαια συμβαίνει συνήθως, από την μια πλευρά υπάρχει ο νόμος κι από την άλλη η καθημερινή πραγματικότητα. Και, ναι, συμβαίνει σε όλους τους

εργαζόμενους στον χώρο της υγείας να έρχονται στην δύσκολη πολλές φορές θέση να παράσχουν νοσηλευτική φροντίδα σε ασθενείς άλλης κουλτούρας. Τότε καλείται καθένας να διαχειριστεί προσωπικές προκαταλήψεις και «πιστεύω», αλλά και έναν άνθρωπο με διαφορετικό πολιτιστικό υπόβαθρο, με διαφορετικές αντιλήψεις, άλλους κώδικες επικοινωνίας.

Τα προβλήματα/εμπόδια που προκύπτουν είναι τα ακόλουθα

- **Γλώσσα** . Σε πολλές περιπτώσεις ο ασθενής δεν μιλά καλά ελληνικά, ή άλλες φορές δεν μιλά καθόλου ελληνικά οπότε η επικοινωνία καθίσταται δύσκολη ή ακόμη και αδύνατη...Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι δεν μπορεί να γίνει συλλογή πληροφοριών που θα διευκόλυναν την εργασία του νοσηλευτή για την εφαρμογή της νοσηλευτικής διεργασίας, αλλά και ότι δεν μπορεί να είναι σίγουρος ο νοσηλευτής για την κατανόηση των οδηγιών που μπορεί να δώσει. Επίσης δεν μπορεί να ισχύσει η έννοια της συγκατάθεσης σε περιπτώσεις που αυτή χρειάζεται
- **Θρησκεία** Σε εποχές που γίνεται μεγάλη συζήτηση για το θέμα της θρησκείας λόγω της αύξησης του πληθυσμού των μουσουλμάνων στην Ευρώπη, γίνεται περισσότερο από αναγκαίο να λαμβάνεται υπόψη σε ότι αφορά στη νοσηλεία. Επί παραδείγματι, κι αυτό είναι το πλέον απλό, σε ότι αφορά στο διαιτολόγιο μουσουλμάνου ασθενούς πρέπει να εξαιρεθεί το χοιρινό κρέας. Ή, η γυναίκα μουσουλμάνη θα πρέπει να προσεγγίζεται με περισσότερη προσοχή από τον άνδρα νοσηλευτή, ή να προγραμματίζεται εξέταση από γυναίκα γιατρό εφόσον αυτό είναι εφικτό. Ακόμη σε περιπτώσεις θανάτου, τι διαδικασία πρέπει να τηρηθεί εφόσον η τελετουργία της ταφής έχει τόσο άμεση σχέση με τη θρησκεία?
- **Φυλετικές Διακρίσεις**. Αυτό είναι ένα αμφίδρομο πρόβλημα καθώς δύναται και ο νοσηλευτής να έχει ταμπού, προκαταλήψεις αλλά και ο ασθενής να έχει την ανασφάλεια πως δεν αντιμετωπίζεται ως ίσος. Δεν είναι λίγες οι φορές που σε συνθήκες καθυστερήσεις τίθεται το ερώτημα «γιατί αργούμε? Γιατί δεν εξυπηρετούμαι? Επειδή είμαι ξένος/μαύρος/κίτρινος? κ.λ.π.»
- **Πολιτιστικές Διαφορές**. Κάθε άνθρωπος διαμορφώνει κοινωνικο-πολιτικές αντιλήψεις, κουλτούρα ανάλογη της κοινωνίας στην οποία μεγαλώνει...Έτσι ο πόνος, ο θάνατος, η απώλεια, η ασθένεια αντιμετωπίζονται με εντελώς διαφορε-

τικό τρόπο. Τα «γιατροσόφια» αλλά και κάποιες πρακτικές που χρησιμοποιούν κάποιοι πολιτισμοί μπορούν να μεταβάλλουν την κλινική εικόνα ή να δυσχεραίνουν την εκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς. Για κάποιους λαούς είναι ταμπού η σωματική επαφή που στην Ελλάδα είναι κίνηση ανθρωπιάς, συμπόνιας και συμπαράστασης. Επίσης ο κάπως παρορμητικός χαρακτήρας του Έλληνα που σε πολλές περιπτώσεις τον ωθεί αδικαιολόγητα να καταργήσει τους τύπους, μπορεί να οδηγήσει σε «άνισες» συμπεριφορές. Για παράδειγμα είναι σχεδόν σύνηθες όταν απευθύνει τον λόγο σε κάποιον μετανάστη να χρησιμοποιεί τον ενικό αριθμό φανερώνοντας μια τάση υποτίμησής του ή μια πιο ανθρώπινη και φιλική προσέγγιση από αλληλεγγύη και μόνο. Πώς όμως γίνεται τελικά αυτό αντιληπτό από τον ασθενή?

- **Φόβος-Ανασφάλεια.** Οι «ξένοι» ζουν ανάμεσά μας και γνωρίζουν την νοοτροπία μας. Η συμμετοχή του ασθενούς στο οικονομικό κομμάτι της νοσηλείας (διαγνωστικές εξετάσεις, μερική συμμετοχή σε φάρμακα) δημιουργεί φόβο και ανασφάλεια δεδομένων των- συνήθως- πενιχρών εισοδημάτων τους. Η άγνοιά τους σε σχέση με τις παροχές που μπορεί να έχουν από το ταμείο ασφάλισής τους ενισχύει και τον φόβο και την ανασφάλεια.. Είναι μάλλον περιττό να γίνει αναφορά στις περιπτώσεις που δεν έχουν νόμιμα χαρτιά οπότε και τα προηγούμενα συναισθήματα μεγενθύνονται
- **Ελλιπής επιδημιολογικός έλεγχος.** Είναι γνωστό κι απόλυτα σαφές ότι στο σύνολό τους οι μετανάστες που έρχονται στην Ελλάδα, δεν περνούν καν τον στοιχειώδη υγειονομικό έλεγχο παρόλο που είναι γνωστό ότι πολλοί από αυτούς προέρχονται από χώρες όπου υπάρχουν πολύ υψηλά ποσοστά φορέων /ασθενών με AIDS(Αφρική), φυματίωση(σε πολλές ασιατικές χώρες),υψηλά ποσοστά ηπατίτιδας Β(Αλβανία). Κατ' αυτόν τον τρόπο υπονομεύεται μια μεγάλη προσπάθεια των φορέων υγείας για προστασία των πολιτών από συγκεκριμένες ασθένειες αλλά και ανοίγουν οι πόρτες για ασθένειες σχεδόν ξεχασμένες στην Ευρώπη. Ο νοσηλευτής έχοντας γνώση του προβλήματος αυτού αντιμετωπίζει τον ασθενή αλλοδαπό με κάποια- όχι αδικαιολόγητη- αλλά ίσως υπερβολική «καχυποψία»⁴.
- **Διαμεσολάβηση.** Στην σύγχρονη ελληνική κοινωνία, όπου η κοινή γνώμη βομβαρδίζεται και γαλου-

χείται με αντικρουόμενα μηνύματα ρατσισμού/εθνικισμού και συγκατάβασης τα νοσοκομεία δε μπορούν και δεν επιτρέπεται να λειτουργούν σαν γκέτο. Ως εκ τούτου σ' έναν θάλαμο μπορεί να συνυπάρχουν Έλληνες και ξένοι οπότε σε πολλές περιπτώσεις δημιουργούνται εντάσεις από ασθενείς που αισθάνονται να τους «θίγει» η παρουσία αλλοδαπών στον ίδιο χώρο. Ο επαγγελματίας υγείας, ο νοσηλευτής καλείται να δημιουργήσει ένα κλίμα αποδοχής όχι στα πλαίσια της εξαναγκαστικής συνύπαρξης, αλλά στο πλαίσιο της ισότητας που ορίζει ο νόμος και το σύνταγμα.

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ-ΛΥΣΕΙΣ

Εδώ κι έναν χρόνο περίπου η χώρα ταλανίζεται από μια οικονομική κρίση, η οποία διαποτίζει όλα τα κοινωνικά στρώματα και συσσωρεύει στρες θυμό και απόγνωση...Οι ήδη ευαίσθητες κοινωνικές ισορροπίες διαταράσσονται και όλοι ψάχνουν ενόχους να καταδικάσουν αλλά και διεξόδους να διοχετεύσουν την αγανάκτησή τους κοιτώντας συνήθως στους αμέσως κατώτερους κοινωνικά και οικονομικά. Οι νοσηλευτές είναι μέρος αυτής της κοινωνίας ευτυχώς πιο ευαισθητοποιημένο. Λειτουργώντας ανθρώπινα αλλά και επαγγελματικά και καλούμενος να πάρει θέση και να αντιμετωπίσει όλα τα προβλήματα που αναφέρθηκαν νωρίτερα, ΠΡΕΠΕΙ να βρει ΛΥΣΕΙΣ..

Οι λύσεις θα πρέπει να αφορούν δυο κατευθύνσεις α)την σωστή παροχή νοσηλευτικής φροντίδας στα πλαίσια της νομιμοφροσύνης β)την παροχή φροντίδας με απόλυτο σεβασμό και κατανόηση στην πολιτισμική οντότητα του ασθενούς, σε όλο αυτό το παρελθόν που κουβαλάει μέσα του.

Στα πλαίσια της νομιμότητας λοιπόν μπορούν να δοθούν οι ακόλουθες λύσεις

- **Διασταλτική ερμηνεία του νόμου.** Χωρίς να καταπατείται ο νόμος αλλά σε μια ευρύτερη θεώρησή του, υπάρχει η δυνατότητα κάποιο περιστατικό να χαρακτηριστεί ως επείγον στην περίπτωση που δεν υπάρχει ασφαλιστική κάλυψη. Ή μπορεί αντιστοίχως να παρασταθεί η περίοδος νοσηλείας του εφόσον παρέλθει η έννοια του επείγοντος¹
- **Άτυπες πρακτικές.** Για την επίλυση προβλημάτων μικρών αλλά ουσιαστικών μπορεί να επιστρατευτούν η ανθρωπιά και η ευρηματικότητα για να αποφευχθούν περαιτέρω χρεώσεις σε ανασφάλιστους αλλοδαπούς.
- **Νέο νομοθετικό πλαίσιο.** Τα προηγούμενα δύο

ημίμετρα ουσιαστικά ζητούν από τους επαγγελματίες υγείας να βρουν τρόπους να καλύψουν τα κενά του νόμου. Δεδομένου του μεγέθους που έχει λάβει το πρόβλημα και εν μέσω της τεράστιας οικονομικής κρίσης, ο εργαζόμενος στην υγεία δεν μπορεί και δεν πρέπει να παίρνει την ευθύνη της κάλυψης των κενών του νόμου. Χρειάζεται να λειτουργήσει το κράτος ως κράτος πρόνοιας και να αναλάβει την ευθύνη και την υποχρέωση να προστατεύσει τις δομές του συστήματος υγείας από αθρόα χρήση, εξασφαλίζοντας παράλληλα ότι κανένας δεν θα στερηθεί του δικαιώματος στην υγεία.

- **Διερμηνείς.** Μπορεί να αναπτυχθεί ένα δίκτυο επικοινωνίας της κοινωνικής υπηρεσίας του νοσοκομείου με πρεσβείες ή οργανωμένες ομάδες αλλοδαπών ώστε να υπάρχει στην διάθεσή της ένας αριθμός διερμηνέων τουλάχιστον από τις αντιπροσωπευτικότερες ομάδες αλλοδαπών, οι οποίοι θα καλούνται όποτε υπάρχει ανάγκη.
- **Ενημέρωση.** Χρήσιμο θα ήταν εξάλλου να υπάρχει γραπτό κείμενο σε αρκετές γλώσσες το οποίο να ενημερώνει τους ασθενείς για τα δικαιώματά τους αλλά και για τους τρόπους με τους οποίους μπορούν να ζητήσουν και να λάβουν βοήθεια από φορείς. Αντίστοιχο έντυπο θα μπορούσε να διατίθεται σε τακτά χρονικά διαστήματα και στο νοσηλευτικό προσωπικό, το οποίο να ενημερώνει σχετικά με την ασφαλιστική κάλυψη των αλλοδαπών και την πολιτική του νοσοκομείου στις αντίστοιχες περιπτώσεις, καθώς και για το πού μπορεί να ζητηθεί βοήθεια αν χρειαστεί.
- **Εθελοντισμός.** Υπάρχουν οργανώσεις οι οποίες θα μπορούσαν να πλαισιώσουν μια προσπάθεια στήριξης των αλλοδαπών αυτών που δεν έχουν περιβάλλον να τους στηρίξει. Η κοινωνική υπηρεσία μπορεί ενδεχομένως να συνεργάζεται για την παροχή επιπλέον ρουχισμού, τροφής, συντροφιάς, βοήθειας στην ατομική φροντίδα ή ότι άλλο. Να υποκαταστήσει τρόπον τινά τον ρόλο που διεκδικεί η οικογένεια μέσα στο Ε.Σ.Υ.
- **Θρησκεία.** Αντί της απομάκρυνσης κάθε θρησκευτικού συμβόλου από τους θαλάμους θα μπορούσε να προσφέρεται η δυνατότητα παροχής θρησκευτικών βιβλίων και άλλων θρησκειών. Έξοδο μικρό με ουσιαστική συμβολή στο αίσθημα ισότητας.
- **Εκπαίδευση-Ενημέρωση.** Ο νοσηλευτής μπορεί να ενημερώνεται και να εκπαιδεύεται ώστε να

είναι δεκτικός στις ξένες κουλτούρες και να μπορεί να παρέχει φροντίδα χωρίς προκατάληψη.

- **Τήρηση πρακτικών.** Η καταγραφή των αλλοδαπών νοσηλευομένων και των προβλημάτων που αντιμετωπίστηκαν σε σχέση με την πολιτισμική τους ιδιαιτερότητα μπορεί να φανεί πολύ χρήσιμη και να λειτουργήσει σαν οδηγός για επόμενες φορές. Παράλληλα μπορεί να βοηθήσει σ έναν καλύτερο προγραμματισμό τόσο σε επίπεδο τμήματος (από τον/την προϊστάμενο/η) όσο και σε επίπεδο νοσοκομείου.
- **Επαγγελματισμός.** Ο νοσηλευτής εκτός από λειτουργός στον χώρο της υγείας είναι και επαγγελματίας κι αυτόν τον επαγγελματισμό πρέπει να τον επιδεικνύει σε κάθε πράξη του. Με ευγένεια, κοντά στα προβλήματα του ασθενούς αλλά τηρώντας τις αναγκαίες αποστάσεις, προσπαθώντας να είναι αντικειμενικός και δίκαιος θα επιτύχει να απομακρύνει κάθε υποψία μεροληψίας εμποδίζοντας τις όποιες πολιτισμικές διαφορές να λειτουργήσουν σαν τροχοπέδη στην παροχή σωστής ολοκληρωμένης νοσηλευτικής φροντίδας.
- **Οργάνωση-Συνεργασία .** Η συστηματική καταγραφή των προσερχόμενων αλλοδαπών στα δημόσια νοσοκομεία ξεκινώντας από τα επείγοντα ή τα εξωτερικά ιατρεία, θα μπορούσε να δώσει στοιχεία σε επίπεδο τοπικής αυτοδιοίκησης αλλά και στο υπουργείο για την χρησιμοποίησή τους και σε άλλους φορείς . Όπως για παράδειγμα στο πρόγραμμα βοήθειας στο σπίτι, ή στους κοινωνικούς λειτουργούς όταν συνυπάρχουν για παράδειγμα και κοινωνικά προβλήματα (οικογενειακή βία, ναρκωτικά κ.α.)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ολοκληρώνοντας, είναι σαφές πως οι τελευταίες δεκαετίες άλλαξαν σημαντικά το προφίλ της ελληνικής κοινωνίας. Μεγάλοι πληθυσμοί προστέθηκαν, με διαφορετικές κουλτούρες, άλλες γλώσσες, άλλες θρησκείες. Κι αυτοί που καθημερινά, ζουν, εργάζονται και κυκλοφορούν δίπλα μας, έρχεται στιγμή που νοσούν. Και τότε καλούμαστε να σπάσουμε τα ταμπού μας, να βρούμε όλα αυτά που μας ξεχωρίζουν από αυτούς τους «ξένους» και να προσφέρουμε την καλύτερη δυνατή φροντίδα με τον πιο αποδεκτό από αυτούς τρόπο. Γιατί, απλά, στη δουλειά μας γνώμονάς μας είναι οι ανάγκες του αρρώστου και όχι τα δικά μας «πιστεύω»

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. «Η υγεία των μεταναστών στην Ελλάδα» Ιωάννα Κοτσιώνη, Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Αθηνών, 28 Δεκεμβρίου 2009, σελίδες 5-7.
2. «Στατιστικά δεδομένα για τους μετανάστες στην Ελλάδα» Αναλυτική μελέτη για τα διαθέσιμα στοιχεία και προτάσεις για την συμμόρφωση με τα standards της Ε.Ε. Επιστημονικός Διευθυντής: Martin Baldwin-Edwards Ερευνητής: Ιωάννης Κυριακού Ph.D, Χαρτογράφηση: Παναγιώτα Κακαλίκια και Γιάννης Κάτσιος. Τελική έκθεση, αναθεωρημένη έκδοση, Μάρτιος 2004. Σελίδες 3-9
3. Σύνδεσμος Ελληνικών Τουριστικών Επιχειρήσεων Επεξεργασία στοιχείων από ΑΙΑ Αθηνών και Υ.Π.Α
4. «Έκθεση για την υγεία των μεταναστών στην Ελλάδα», Μάρτιος 2009, σελίδες 22-27, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιωάννα Κοτσιώνη, M Sc Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Ο ρόλος των συναγερμών (alarm) στο χώρο της ανάνηψης

Β Κατσιαώνη¹, Α Μπουτζίκας², Ε Μπακάλη³

¹Νοσηλεύτρια ΤΕ, ²Υποψ. Msc, Νοσηλεύτης ΤΕ,

³Msc, Νοσηλεύτρια ΠΕ, Αναισθησιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

KATSIAONI V, MPOUTZIKAS A, MPAKALI E. The role of the alarms in the recovery room. Aim of the study is to show the percentage and frequency of existent false alarms in the PACU (room of recovery) and how important they are during post operative follow-up and care of patients undergoing major surgery under general anaesthesia only. The nurses must be reassured that a safe environment is provided not only for the patients but for the nursing personnel as well. We recorded the incidents of false alarms and studied the frequency and reasons in 126 patients during their stay in the recovery room. *Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement, 428-430, 2011.*

Key words: nurse anaesthesia, recovery room, alarm

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της εργασίας είναι να δείξει το ποσοστό και την συχνότητα της ύπαρξης των false alarms στον χώρο της ανάνηψης. Η αίθουσα της ανάνηψης θεωρείται ζωτική και σημαντική στον χώρο του χειρουργείου καθώς εκεί πραγματοποιείται η μετααναισθητική παρακολούθηση και φροντίδα των ασθενών μετά την εφαρμογή γενικής αναισθησίας και πρακτικών αυτής για την πραγματοποίηση κάποιας χειρουργικής επέμβασης. Στην ΜΜΑΦ οφείλουν οι νοσηλευτές να διασφαλίζονται και να εφαρμόζονται όλες εκείνες οι συνθήκες που επιτρέπουν ένα ασφαλές περιβάλλον όχι μόνο για τους ασθενείς που περιθάλπουν αλλά και ένα όσο το δυνατόν πιο υγιές εργασιακό χώρο για τους ίδιους, ώστε να επιτυγχάνεται το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα τόσο για τους ίδιους τους ασθενείς και την πορεία της μετεγχειρητικής τους κατάστασης αλλά και για τους νοσηλευτές και τις συνθήκες εργασίας τους. Μελετήθηκαν 126 περιστατικά ασθενών που νοσηλεύτηκαν και παρακολουθήθηκαν για ικανό χρονικό διάστημα στον χώρο της ανάνηψης καταγράφοντας την συχνότητα και τους λόγους της συχνής εμφάνισης των false alarms στην αίθουσα της ανάνηψης. *Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 428-430, 2011.*

Λέξεις κλειδιά: νοσηλεύτης αναισθησιολογικού, ανάνηψη, συναγερμοί

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης οι ασθενείς προσέρχονται στην ΜΜΑΦ για την παρακολούθηση τους. Κατά την παραμονή τους στην ΜΜΑΦ συνδέονται σε ειδικές συσκευές, τα **monitors**, οι οποίες παρέχουν την δυνατότητα μέτρησης διαφόρων παραμέτρων της καρδιαγγειακής και ανα-

πνευστικής λειτουργίας. Οι μετρήσεις και τα γραφήματα παρουσιάζονται στην οθόνη που διαθέτει η συσκευή.

Κατά την παρακολούθηση των παραμέτρων αυτών ρυθμίζονται κάποιες τιμές τους σαν όρια, έτσι ώστε σε περίπτωση απόκλισης από αυτές τις τιμές το **monitor** να παράγει χαρακτηριστικό ήχο το οποίο ονομάζουμε **alarm**, έτσι ώστε οι επαγγελματίες υγείας

της **ΜΜΑΦ** να ειδοποιούνται και να ενεργούν ανάλογα με την περίπτωση.

Στην παρούσα έρευνα ασχοληθήκαμε με την καταγραφή της **καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και της παλμικής οξυμετρίας.**

Ως **καρδιακή συχνότητα** ορίζεται ως ο αριθμός των καρδιακών παλμών ανά λεπτό και μεταβάλλεται συνεχώς, ανάλογα με τους πολλαπλούς παράγοντες που την επηρεάζουν. Οι φυσιολογικές τιμές σε ένα ενήλικο άτομο κυμαίνονται από **60-80** ανά **λεπτό**. Σε περίπτωση που ο αριθμός των παλμών υπερβεί τους 100 έχουμε **ταχυκαρδία ή ταχυσφυγμία**, ενώ στην περίπτωση που οι σφύξεις είναι λιγότερες των 60 ανά λεπτό έχουμε **βραδυκαρδία**. (1)

Αρτηριακή πίεση είναι η πίεση του κυκλοφορούμενου όγκου αίματος, που ασκείται στα τοιχώματα των αρτηριών. **Συστολική πίεση** είναι η μεγαλύτερη τιμή της πίεσης του αίματος στο τοίχωμα των αρτηριών και αντιστοιχεί στη συστολή της αριστερής κοιλίας και της προώθησης του αίματος μέσα στην αορτή. **Διαστολική πίεση** είναι η μικρότερη τιμή της πίεσης του αίματος και αντιστοιχεί στη φάση της διαστολής των κοιλιών. Οι φυσιολογικές τιμές εξαρτώνται από παράγοντες όπως είναι η ηλικία και το φύλο.

Έτσι οι φυσιολογικές τιμές σε έναν ενήλικο άνδρα από 20-45 ετών είναι:

- Συστολική: 110-140 mmHg
- Διαστολική: 70-90 mmHg

Αντίστοιχα σε μία γυναίκα ηλικίας 20- 45 ετών οι φυσιολογικές τιμές είναι :

- Συστολική: 100 -130 mmHg
- Διαστολική: 60-80 mmHg

Ως **υπόταση** ορίζεται η μέτρηση πιέσεων χαμηλότερων τιμών των παραπάνω

και ως **υπέρταση** η μέτρηση τιμών μεγαλύτερων των παραπάνω. (2)

Με την **παλμική σφυγομετρία** εκτιμάται ο **κορεσμός του οξυγόνου** στο αίμα και κατά επέκταση η οξυγόνωση των ιστών. Πιο αναλυτικά το περισσότερο οξυγόνο στα ερυθρά αιμοσφαίρια, είναι συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη ως οξυαιμοσφαιρίνη. Το ποσοστό του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης ή πόσο οξυγόνο είναι δεσμευμένο με την αιμοσφαιρίνη των ερυθροκυττάρων και διαθέσιμο να μεταφερθεί μέσω των αρτηριών στα κύτταρα των ιστών εκτιμάται από τον κορεσμό του οξυγόνου. Αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές σε έναν φυσιολογικό άτομο είναι άνω του 95%. (3)

Στην ΜΜΑΦ οφείλουν οι νοσηλευτές να διασφαλί-

ζονται και να εφαρμόζονται όλες εκείνες οι συνθήκες που επιτρέπουν ένα ασφαλές περιβάλλον όχι μόνο για τους ασθενείς που περιθάλπουν άλλα και ένα όσο το δυνατόν πιο υγιές εργασιακό χώρο για τους ίδιους. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα τόσο για τους ίδιους τους ασθενείς και την πορεία της μετεγχειρητικής τους κατάστασης αλλά και για τους νοσηλευτές και τις συνθήκες εργασίας τους.

ΣΚΟΠΟΣ: Για τους λόγους αυτούς μια ομάδα νοσηλευτών και αναισθησιολογών μελέτησε 126 περιστατικά ασθενών που νοσηλεύτηκαν και αξιολογήθηκαν για ικανο χρονικό διάστημα στον χώρο της ανάνηψης καταγράφοντας την συχνότητα και τους λόγους της συχνής εμφάνισης των αναληθών συναγερμών στην αίθουσα της ανάνηψης.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Με την παρακολούθηση 126 ασθενών, από όλες τις χειρουργικές ειδικότητες, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στον χώρο της ανάνηψης για τουλάχιστον μίας (1) ώρας. Διευρύνθηκαν οι βιβλιογραφικές παραπομπές τόσο των πρωτοτύπων ερευνητικών άρθρων όσο και των ανασκοπήσεων. Πληθυσμός: ασθενείς άνω >18 ετών με γενική αναισθησία

Στην ανασκόπηση αυτή δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες με τα παρακάτω κριτήρια: Ασθενείς με περιοχική - επισκληρίδιο - block αναισθησία. Ασθενείς <18 ετών

Κατά τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών προέκυψαν βασικά ερωτηματικά για τους λόγους για τους οποίους προκύπτουν πλάσματικοί συναγερμοί στον χώρο της ανάνηψης. Οι συναγερμοί ταξινομήθηκαν ανάλογα με το τι καταμετρούσαν αλλά και για ποιους λόγους κινητοποιούνταν .

Έτσι έγινε η συστηματική καταμέτρηση των βασικών παραμέτρων που ορίζονται ως οι απαιτούμενες ενδείξεις για την επάνεκτίμηση των ασθενών της μετεγχειρητικής αλλά και μεταναισθητικής τους κατάστασης. Παρακολουθούνταν επομένως η αναπνευστική και η καρδιαγγειακή τους κατάσταση με την καταμέτρηση της **καρδιακής τους συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και τα επίπεδα κορεσμού μέσω της σφυγμικής οξυμετρίας.**

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα ποσοστά ύπαρξης συναγερμών για την καρδιακή συχνότητα κυμάνθηκαν στο 45,2%, για την αρτηριακή πίεση στο 20,6%, ενώ για την καταμέτρηση του κορεσμού στο 34,1%. Ταυτόχρονα κατηγοριοποιήθηκαν **οι αιτίες** που εμφανίζονται οι συναγερμοί **σε 3 μεγάλες ενότητες:**

- μηχανική βλάβη (μέτρηση σφύξεων το 35%, η μέτρηση της πίεσης το 27% και η μέτρηση του κορεσμού το 26%).
- η προτέρα ρύθμιση τους από τους νοσηλευτές (32% στην μέτρηση σφύξεων, το 50% στην μέτρηση της πίεσης και το 9,3% στην μέτρηση του κορεσμού).
- η αιμοδυναμική κατάσταση των ίδιων των ασθενών (η μέτρηση των σφύξεων κυμαίνεται στο 33%, η μέτρηση της αρτ. πίεσης στο 23% και η μέτρηση του κορεσμού στο 35%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Από την έρευνα μας αυτή βγαίνει το συμπέρασμα ότι η ύπαρξη των π्लाσματικών

συναγερμών στον χώρο της ανάνηψης είναι ένα φαινόμενο πολυπαραγοντικό, και απαιτείται μια ουσιαστική και δραστική λύση με τελικό αποδέκτη αυτού του κέρδους τον ασθενή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Η καρδιακή συχνότητα-Ελευθεροτυπία, 03/02/2009
2. Φυσική του ανθρωπίνου σώματος-John R. Cameron, James G. Skofronick, Roderick M. Grant-ΚΕΦ. 8
3. Έλεγχος πνευμονικής λειτουργίας - Reuben M. Cherniack, σελ. 123

Μέθοδοι επικοινωνίας ασθενών σε μηχανική αναπνευστική υποστήριξη με νοσηλευτές σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας

A-M Τερζή

Νοσηλεύτρια MSC, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας 2, Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»,
Εργαστηριακός Συνεργάτης Σχολής Β' Νοσηλευτικής, ΤΕΙ Αθηνών

SUMMARY

TERZI A-M. Communication methods of patients on mechanical ventilation with nurses in the Intensive Care

Unit.Introduction: The difficulties of communication have been described as a painful experience for patients in the ICU and are a determinative factor of evaluation of pain and other symptoms, as well as of the participation of patients in the decision making process that concern their therapy. **Purpose:** The purpose of this literature review was to search for the communication methods of patients on mechanical ventilation with the nurses in the ICU. **Method:** A literature review was conducted searching the databases Medline, Medscape and Science Direct, using the key words "mechanical ventilation, patient assessment, patient communication, nursing care". **Results:** The conditions of care of patients in the ICU often affect negatively the communication ability. The endotracheal tube, the tracheostomy, sedation or analgesia of patients, amnesia, and the use of restriction methods to secure their physical safeness, are mentioned as factors that cause distress and confusion to the patients. The most used methods of communication are body language, facial expressions, eye movement, questions that have a yes/no nod, writing, and in more progressive ICUs, the use of electronic means such as touch screen monitors. **Conclusions:** As the number of ICU patients increases each year, nurses are asked to have a sharp perception of the communication needs of patients and to be able to recognize the communication languages so they are more capable of supporting the patient during their time of care; thus reducing the negative feelings. The understanding and the interpretation of the ICU patients' messages may enhance the expression of their thoughts and needs, facilitate the assesment of their symptoms and establish more human conditions of hospitalization. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 431-434, 2011.**

Key Words: mechanical ventilation, patient assessment, patient communication, nursing care.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι δυσκολίες επικοινωνίας έχουν περιγραφεί ως επώδυνη εμπειρία για ασθενείς Μονάδων Εντατικής Θεραπείας και αποτελούν καθοριστικό παράγοντα στην αξιολόγηση του πόνου και άλλων συμπτωμάτων, καθώς και στη συμμετοχή των ασθενών στη λήψη αποφάσεων που αφορούν τη θεραπεία τους. **Σκοπός:** Στόχος της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης είναι να διερευνηθούν οι μέθοδοι επικοινωνίας των ασθενών με μηχανική αναπνευστική υποστήριξη με τους νοσηλευτές των ΜΕΘ. **Μέθοδος:** Έγινε ανασκόπηση έντυπων και ηλεκτρονικών αρχείων στις βάσεις δεδομένων Medline, Medscape και Science Direct, εισάγοντας ως λέξεις κλειδιά "mechanical ventilation, patient assessment, patient communication, nursing care". **Αποτελέσματα:** Οι συνθήκες νοσηλείας των ασθενών σε ΜΕΘ συχνά καθιστούν δυσχερή τη δυνατότητα επικοινωνίας. Ο ενδοτραχειακός σωλήνας, η τραχειοστομία, η καταστολή ή αναλγησία των ασθενών, η αμνησία, και η χρήση περιοριστικών μέσων για την εξασφάλιση της σωματικής ασφάλειας των ασθενών αναφέρονται ως παράγοντες που προκαλούν σύγχυση και άγχος στους νοσηλευόμενους. Οι συχνότερες μέθοδοι επικοινωνίας που αναφέρονται είναι

η γλώσσα σώματος, οι εκφράσεις προσώπου, οι κινήσεις των οφθαλμών, οι ερωτήσεις που απαντούνται με γνέψιμο ναι ή όχι, η χρήση γραφής, και σε πιο εξελιγμένες ΜΕΘ, η χρήση ηλεκτρονικών μέσων με touch screen monitors. **Συμπεράσματα:** Καθώς ο αριθμός των ασθενών που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ αυξάνεται κάθε χρόνο, οι νοσηλευτές καλούνται να έχουν οξυμένη αντίληψη των αναγκών επικοινωνίας των ασθενών και να αναγνωρίζουν τη γλώσσα επικοινωνίας αυτών, ώστε να είναι ικανοί να στηρίξουν τον ασθενή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του μειώνοντας τα αρνητικά συναισθήματά του. Η κατανόηση και ερμηνεία των μηνυμάτων των ασθενών στις ΜΕΘ μπορεί να προάγει την έκφραση των σκέψεων και αναγκών τους, διευκολύνοντας την εκτίμηση των συμπτωμάτων και καθιστώντας πιο ανθρώπινες τις ήδη μηχανοποιημένες συνθήκες νοσηλείας τους. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 431-434, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: μηχανική αναπνευστική υποστήριξη, εκτίμηση ασθενούς, επικοινωνία ασθενούς, νοσηλευτική φροντίδα

Μέθοδοι επικοινωνίας ασθενών σε μηχανική αναπνευστική υποστήριξη με νοσηλευτές σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας

Τερζή Αγγέλα- Μπεθ, Νοσηλεύτρια MSc, ΜΕΘ, Γ. Ν. Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Περισσότεροι από 1/3 των ασθενών που υποβάλλονται σε μηχανική αναπνευστική υποστήριξη στις ΜΕΘ για πάνω από 2 ημέρες δεν επιβιώνουν.¹ Τι γίνεται όμως με τους ασθενείς που επιβιώνουν και μπορούν να μας μιλήσουν για την εμπειρία τους και συγκεκριμένα για την επικοινωνία τους με το νοσηλευτικό προσωπικό; Οι δυσκολίες επικοινωνίας έχουν περιγραφεί ως επώδυνη εμπειρία για ασθενείς Μονάδων Εντατικής Θεραπείας και αποτελούν καθοριστικό παράγοντα στην αξιολόγηση του πόνου και άλλων συμπτωμάτων, καθώς και στη συμμετοχή των ασθενών στη λήψη αποφάσεων που αφορούν τη θεραπεία τους.

Στόχος της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης είναι να διερευνηθούν οι μέθοδοι επικοινωνίας των ασθενών με μηχανική αναπνευστική υποστήριξη με τους νοσηλευτές των ΜΕΘ. Έγινε ανασκόπηση έντυπων και ηλεκτρονικών αρχείων στις βάσεις δεδομένων Medline, Medscape και Science Direct, εισάγοντας ως λέξεις κλειδιά "mechanical ventilation, patient assessment, patient communication, nursing care".

Οι στόχοι επικοινωνίας ασθενών- νοσηλευτών είναι:

1. Η δημιουργία σχέσης στην οποία ο ασθενής θα αντιλαμβάνεται το νοσηλευτή ως φιλικό, εξυπηρετικό, ικανό και βάσιμο, και να νιώθει πως ο ίδιος σέβεται την αξία και ατομικότητά του.

2. Να εντοπιστούν οι ανάγκες του ασθενή όπως

τις αντιλαμβάνεται ο ίδιος, και να τον βοηθήσει να αναγνωρίσει τις ανάγκες που αντιλαμβάνεται ο νοσηλευτής.

3. Να ενημερώσει τον ασθενή κατάλληλα ώστε να μπορεί να προσαρμόσει τις απαιτήσεις του

4. Να βοηθήσει τον ασθενή να χρησιμοποιήσει τόσο τις δικές του πηγές, όσο και αυτές που του παρέχονται για να ικανοποιηθούν οι ανάγκες του.

Ο νοσηλευτής στη ΜΕΘ έρχεται αντιμέτωπος με τις αυξημένες απαιτήσεις του χώρου, όπως:

- Επιστημονικές γνώσεις
- Άνεση στην επικοινωνία τόσο με τους άλλους επαγγελματίες υγείας, όσο και με τους ασθενείς που είναι σε θέση να επικοινωνήσουν
- Τεχνικές ικανότητες στον άνετο χειρισμό των ηλεκτρονικών μέσων
- Ταχύτητα στην ανταπόκριση επειγόντων καταστάσεων
- Επεμβατικές δεξιότητες

Η δυσκολία στην επικοινωνία έχει περιγραφεί από τους επιζώντες ασθενείς ως τρομακτική και επώδυνη εμπειρία. Ο νοσηλευτής καλείται να εντοπίσει ποιοι είναι οι παράγοντες που εμποδίζουν κάθε φορά την επικοινωνία του ασθενή μαζί του, ώστε να μπορέσει να προγραμματίσει αποτελεσματικά τη φροντίδα του ασθενή καλύπτοντας τις ανάγκες του όπως τις αντιλαμβάνεται ο ίδιος. Συγκεκριμένα, παράγοντες που εμποδίζουν την επικοινωνία με τον ασθενή είναι:

1. Ο ενδοτραχειακός ή ρινοτραχειακός σωλήνας ή ύπαρξη τραχειοστομίας
2. Φαρμακευτικά μέσα καταστολής ή αναλγησίας
3. Αμνησία (μετατραυματική ή φαρμακευτική)
4. Χρήση περιοριστικών μέσων (για την εξασφάλιση της σωματικής ασφάλειας)
5. Τραυματισμός προσώπου

Σε έρευνα των Happ et al (2004)¹ μελετήθηκαν 50 ασθενείς σε αναπνευστική υποστήριξη σε 8 ΜΕΘ. Η χρήση των κατασταλτικών ή αναλγητικών φαρμάκων διακόπηκε 4 ώρες πριν τις προσπάθειες επικοινωνίας. Χρησιμοποιήθηκαν περιοριστικά μέσα στο 50% των ασθενών (συνεχόμενα ή διακεκομμένα) και καταγράφηκαν οι πρώτες δέκα προσπάθειες επικοινωνίας. Οι περισσότερες προσπάθειες επικοινωνίας έγιναν όταν αίρονταν τα περιοριστικά μέσα. Το περιεχόμενο της επικοινωνίας αφορούσε τον πόνο, τα συμπτώματα, τα συναισθήματα και τις σωματικές ανάγκες των ασθενών, κυρίως πείνα, ζάλη, αίσθημα ανάγκης ενούρησης ή αφόδευσης.

Οι κυριότερες μέθοδοι επικοινωνίας ήταν τα κουνήματα κεφαλής, οι χειρονομίες και η γραφή. Οι ασθενείς επίσης εξέφρασαν ανησυχίες για τα σπίτια τους, τις οικογένειές τους και τις συνθήκες νοσηλείας γενικότερα. Η αυτοεκτίμηση, η σοβαρότητα της νόσου, η δυσκολία επικοινωνίας και η διάρκεια παραμονής του ενδοτραχειακού σωλήνα σχετίζονται με αισθήματα θυμού, ανησυχίας και φόβου.³

Οι συνηθέστεροι τρόποι με τους οποίους επικοινωνούν οι ασθενείς με τους νοσηλευτές είναι:

- Κουνήματα κεφαλής
- Εκφράσεις προσώπου (χαμόγελο, γέλιο, grimace, κλάμα)
- Σφίξιμο του χεριού του νοσηλευτή
- Χειρονομίες
- Κινήσεις των οφθαλμών
- Γνέψιμο «ναι» ή «όχι»
- Γραφή σε τετράδιο με μαρκαδόρο ή στυλό
- Χρήση ηλεκτρονικών μέσων (touch screen monitors)

Συναισθήματα ασθενών

Σύμφωνα με τους Happ et al⁴, η χρήση περιοριστικών μέσων πρέπει να γίνεται μόνο σε απόλυτη ανάγκη, καθώς η επικοινωνία των ασθενών με χειρονομίες εμποδίζεται προκαλώντας σε αυτούς στρες, άγχος, κατάθλιψη και άρνηση.

Η ματαιότητα της προσπάθειας για επικοινωνία δημιουργεί αρνητικά συναισθήματα, όπως λύπη, θυμό, ψυχικό πόνο, πανικό, κατάθλιψη και αίσθημα «βασανισμένου».

Κάποιοι ασθενείς ήθελαν να εγκαταλείψουν τις προσπάθειες για επικοινωνία μετά από επαναλαμβανόμενες αποτυχημένες απόπειρες να γίνουν κατανοητοί.⁵

Επίσης, κάποιοι ασθενείς δυσκολεύονται στην επικοινωνία μέσω γραφής λόγω κούρασης, διαταραχών οράσεως, τρόμου ή αδυναμίας χεριών, και παρατεταμένης κατάκλισης και αισθήματος ζάλης λόγω νάρκωσης.⁶ Ορισμένοι δυσκολεύονται στους συλλαβισμούς λέξεων λόγω του χρόνου που απαιτείται για να γίνουν κατανοητοί.

Συνήθως οι πρώτες μέρες μετά την διακοπή της καταστολής χαρακτηρίζονται από αυξημένη κόπωση, διαρκώντας από 2- 7 ημέρες, κατά την οποία περίοδο μαθαίνουν τις μεθόδους επικοινωνίας. Οι λόγοι της κόπωσης είναι:

- Θόρυβοι στη ΜΕΘ
- Τα μηχανήματα
- Οι συζητήσεις των υπαλλήλων
- Αυπνία λόγω σύνδεσης με τον αναπνευστήρα
- Αδυναμία χαλάρωσης λόγω φόβου και άγχους
- Κόπωση λόγω προσπάθειας απογαλακτισμού (weaning) από τον αναπνευστήρα

Παράγοντες που εμποδίζουν τους νοσηλευτές στην επικοινωνία είναι:

- Μεγάλος φόρτος εργασίας
- Η σοβαρότητα της νόσου
- Δυσκολία στην «ανάγνωση των χειλιών»
- Η αδυναμία του ασθενή να γράφει
- Απασχόληση με τεχνικές ή φυσικές πτυχές της νοσηλείας
- Η προσωπικότητα του ασθενή
- Η έλλειψη εκπαίδευσης στην επικοινωνία ή στη συμβουλευτική

Μέτρα και παρεμβάσεις από τους νοσηλευτές

Ενώ οι νοσηλευτές στις ΜΕΘ έχουν εξοικειωθεί με τους θορύβους στο χώρο, η ηχορύπανση βιώνεται από τους ασθενείς με φόβο και σύγχυση. Ο ασθενής που βομβαρδίζεται διαρκώς με ερεθίσματα φωτός και ήχου έχει αυξημένη σύγχυση, που οδηγεί στο «σύνδρομο μονάδας». Είναι σημαντικό ο νοσηλευτής να λαμβάνει μέτρα περιορισμού των ερεθισμάτων αυτών (χαμηλώνοντας τα φώτα το βράδυ και μειώνοντας την ένταση των θορύβων κατά τη διάρκεια της ημέρας και νύχτας), συμβάλλοντας στην ξεκούραση του ασθενή.⁷

Επίσης, τονίζεται η σημαντικότητα της ενημέρωσης του ασθενή για το χρόνο και τον τόπο για μείωση της σύγχυσης του, καθώς και της εκπαίδευσης του ασθενή για τους τρόπους επικοινωνίας με το νοσηλευτικό προσωπικό για την έκφραση των αναγκών του.⁸

Άλλες παρεμβάσεις και μέτρα του νοσηλευτή είναι:⁵

1. Να μη διακόπτεται ο ασθενής όταν αργεί στην προσπάθειά του, καθώς αναφέρουν ότι η διακοπή αυτή προκαλεί αγωνία και πανικό
2. Η συχνή αναρρόφηση των βρογχικών εκκρίσεων του ασθενή, ώστε να μειώνεται ο φόβος την πνιγμότητας που έχει
3. Η παραμονή σε απόσταση ορατότητας κοντά στον ασθενή ώστε να νιώθει ασφάλεια
4. Η αφιέρωση χρόνου για συζήτηση
5. Το κράτημα του χεριού για συμπαράσταση
6. Η επεξήγηση των ενεργειών που γίνονται

Συμπεράσματα

Καθώς ο αριθμός των ασθενών που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ αυξάνεται κάθε χρόνο, οι νοσηλευτές καλούνται να έχουν οξυμμένη αντίληψη των αναγκών επικοινωνίας των ασθενών και να αναγνωρίζουν τη γλώσσα επικοινωνίας αυτών, ώστε να είναι ικανοί να στηρίξουν τον ασθενή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του μειώνοντας τα αρνητικά συναισθήματά του.

Η επικοινωνία με ασθενή σε μηχανική αναπνευστική υποστήριξη οδηγεί τον νοσηλευτή σε μια σχέση αλληλεπίδρασης- φροντίδας, που αποτελεί σημαντικό στοιχείο μιας θεραπευτικής σχέσης. Αυτή η σχέση απαιτεί την προσωπική συμμετοχή και παρουσία του νοσηλευτή.

Η κατανόηση και ερμηνεία των μηνυμάτων των ασθενών στις ΜΕΘ μπορεί να προάγει την έκφραση των σκέψεων και αναγκών τους, διευκολύνοντας

την εκτίμηση των συμπτωμάτων και καθιστώντας πιο ανθρώπινες τις ήδη μηχανοποιημένες συνθήκες νοσηλείας τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Happ M., Roesch T., Garrett K.; 2004. Electronic voice- output communication aids for temporarily nonspeaking patients in a medical intensive care unit: A feasibility study. *Heart and Lung* 33: 2: 92- 101
2. American Association of Critical Care Nurses' Delphi Study
3. Menzel L; 1998. Factors related to the emotional responses of intubated patients being unable to speak. *Heart and Lung* 27: 245- 252.
4. Happ M., Tuite P., Dobbin K., et al 2004. Patients on ventilation in an Intensive Care Unit. *American Journal of Critical Care* 12: 2: 210- 220.
5. Hafsteinsdottir T; 1996. Patient's experiences of communication during the ventilator treatment period. *Intensive Care Nursing*. 12: 261- 271.
6. Johnson, M., & Sexton, D. (1990). Distress during mechanical ventilation: Patients' perceptions. *Critical Care Nurse*, 10, 48- 57.
7. Bergbom- Engberg I., Haljam H.; 1991; The communication process with ventilator patients in the ICU as perceived by the nursing staff; *Intensive and Critical Care Nursing*; 9: 1: 40- 47.
8. Laitinen, H. (1996). Patients' experience of confusion in the ICU following cardiac surgery. *Intensive and Critical Care Nursing*, 12, 79-83.

Πένθος και επαγγελματίες υγείας

Α Σωτηροπούλου

Νοσηλεύτρια ΤΕ, Υπεύθυνη Μονάδας Επεμβατικής Ακτινολογίας, Ακτινολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»,
Μ.Τ.Π φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Ιατρικής Αθηνών

SUMMARY

SOTIROPOULOU A. Bereavement and Health Professionals. The prospect of death can rise a storm of sentiments to the person that suffers from terminal illness and his family. The individual should balance between living his life regularly and prepare for the death. The drawings for the future become uncertain and their achievement difficult. The individual is called to face unique challenges. His experience bereavements differs considerably from person to person, even though certain elements are observed in constant base. Most persons go through from a period of shock and refusal to a big breadth of reactions, as anger, nervousness and intense sadness which eventually leads to acceptance. All the cultural regulating rules that exist for the lamentation and his ritually bereavements can help persons that remain in life to reconcile themselves with their mental pain they confirm the make of loss and they receive social support. The professionals of health, without is perfect omnipotent, should stay close to the terminal patient supporting responsibly and effectively his lamentation for the imminent loss, providing at the same time quality of life, with respect in his personality, cultural and religious convictions as well as the diversity of manipulation each individual that loses his life has. **Aim:** The importance of supporting a patient with terminal illness comprehending him in his internal fight, giving at the same time the attention needed to the family and friends, who are asked to cope with the loss of their beloved person. **Drawing:** Was followed methodology of thematic analysis of content. **Methods of examination:** Methodology of thematic analysis of content, that forecasts careful reading of material and classification in wider categories **Sources of data:** Bibliography was sought via internet, as well as via bibliographic references of already recovered articles. **Results:** The role of professional of health in the preparation for the passage from the life in the death, as well as his attendance in the acceptance and in his process bereavements are undeniably important. **Conclusions:** The professional of health should be suitably prepared so that he can participate in the process his bereavements in level of adaptation, comprehension and acceptance. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 435-444, 2011.**

Key Words: bereavement, death, loss, health professionals

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προοπτική του θανάτου μπορεί να ξεσηκώσει θύελλα συναισθημάτων και να αναστατώσει τον άνθρωπο που πάσχει από ασθένεια τελικού σταδίου και οικογένειά του. Το άτομο μπορεί αρχικά να συγκρούεται ανάμεσα στο να συνεχίσει τη ζωή του κανονικά και στο να προετοιμαστεί για το θάνατο. Τα σχέδια για το μέλλον γίνονται αβέβαια και η επίτευξή τους δύσκολη καθώς το άτομο καλείται να αντιμετωπίσει μοναδικές προκλήσεις. Η εμπειρία του πένθους διαφέρει σημαντικά από άνθρωπο σε άνθρωπο, αν και υπάρχουν μερικά στοιχεία που παρατηρούνται σε σταθερή βάση. Οι περισσότεροι άνθρωποι διέρχονται από μια περίοδο σοκ και άρνησης και ακολουθείται ένα μεγάλο εύρος αντιδράσεων, όπως θυμός, νευρικήτητα και έντονη θλίψη. Τελικά καταλήγουν σε κάποιας μορφής λύση και αποδοχή. Όλοι οι πολιτισμικοί ρυθμιστικοί κανόνες που υπάρχουν για το θρήνο και

τα τελετουργικά του πένθους μπορούν να βοηθήσουν ανθρώπους που παραμένουν στη ζωή να συμφιλιωθούν με τον ψυχικό τους πόνο να επιβεβαιώσουν το γεγονός της απώλειας και να λάβουν κοινωνική υποστήριξη. Οι επαγγελματίες υγείας, χωρίς να είναι τέλειος η παντοδύναμος, πρέπει να είναι στο πλευρό του ασθενή που οδεύει προς το θάνατο σπυρρίζοντας υπεύθυνα και αποτελεσματικά το θρήνο του για την επικείμενη απώλεια, διασφαλίζοντάς του παράλληλα ποιότητα ζωής, με σεβασμό στην προσωπικότητά του και αναγνώριση της πορείας του στο χρόνο, σύμφωνα με τις πολιτιστικές και θρησκευτικές πεποιθήσεις και σεβόμενοι σε κάθε περίπτωση τη διαφορετικότητα του κάθε ατόμου που χάνει τη ζωή του ή που πενθεί έναν αγαπημένο. Ο επαγγελματίας υγείας πρέπει να παραμένει ανθρώπινος μπροστά στο θάνατο στην αρρώστια και στο χωρισμό υπηρετώντας πάντα το υπέρτατο αγαθό της ζωής και της αξιοπρέπειας που δικαιούται να την συνοδεύει. **Σκοπός:** Η σημασία της υποστήριξης του ασθενή με ασθένεια τελικού σταδίου, κατανοώντας τον εσωτερικό του αγώνα, δίνοντας παράλληλα την προσοχή που χρειάζεται στους οικείους και φίλους που καλούνται να ανταπεξέλθουν στην απώλεια του αγαπημένου τους προσώπου. Ακολουθήθηκε μεθοδολογία θεματικής ανάλυσης περιεχομένου. **Μέθοδοι ανασκόπησης:** Μεθοδολογία θεματικής ανάλυσης περιεχομένου, που προβλέπει προσεκτική ανάγνωση του υλικού και ταξινόμηση σε ευρύτερες κατηγορίες. **Πηγές δεδομένων:** Βιβλιογραφία αναζητήθηκε μέσω διαδικτύου, καθώς και μέσω βιβλιογραφικών παραπομπών των ήδη ανακτημένων άρθρων. **Αποτελέσματα:** Ο ρόλος του επαγγελματία υγείας στην προετοιμασία για την μετάβαση από τη ζωή στο θάνατο, καθώς και η συμμετοχή του στην αποδοχή και στη διαδικασία του πένθους είναι αναμφισβήτητα σημαντική. **Συμπεράσματα:** Ο επαγγελματίας υγείας πρέπει να είναι κατάλληλα προετοιμασμένος ώστε να μπορεί να συμμετέχει στη διαδικασία του πένθους σε επίπεδο προσαρμογής, κατανόησης και αποδοχής. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 435-444, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: πένθος, θάνατος, απώλεια, επαγγελματίες υγείας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ενδεχόμενο του θανάτου επικρέμεται πάνω από όλους τους ανθρώπους, αλλά είναι ιδιαίτερα έντονο για εκείνους που νοσούν.

Οποιαδήποτε ασθένεια ή τραυματισμός ενέχει έστω και μία μικρή πιθανότητα θανάτου φέρνει τον πάσχοντα αντιμέτωπο με τη θνητότητά του και με το τρομακτικό γεγονός ότι μπορεί να έλθει το τέλος της ζωής του. Σε κάποιες περιπτώσεις είναι σχεδόν βέβαιο ότι θα επέλθει ο θάνατος.

Όταν ένας άνθρωπος καλείται να αντιμετωπίσει το ενδεχόμενο του δικού του θανάτου, είναι ίσως το πιο δύσκολο αναπτυξιακό έργο όλης της ζωής του. Ο θάνατος ισοδυναμεί με απώλεια όλων των αγαπημένων προσώπων, πραγμάτων και καταστάσεων που το άτομο είχε συνηθίσει να αγαπά. Κάθε πλευρά της ζωής του που κάποτε ενδεχομένως τη θεωρούσε δεδομένη, αποκτά ξαφνικά πολύ μεγάλη αξία και η βεβαιότητα της απώλειας της προκαλεί έντονο ψυχικό πόνο. [1] (Kubler Ross 1969).

Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΚΑΙ Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΟΥ ΕΠΙΚΕΙΜΕΝΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ

Οι ασθενείς τελικού σταδίου, αποδυναμώνονται και εξαντλούνται από τη νόσο έτσι ώστε δεν είναι σε

θέση να ζήσουν το χρόνο που τους απομένει όπως θα επιθυμούσαν. Ο χρόνος που μεσολαβεί από την διάγνωση ως το τέλος της ζωής μπορεί να είναι περιορισμένος και πολύτιμος.

Στις περισσότερες περιπτώσεις ο θάνατος δεν έρχεται αναπάντεχα, οι άνθρωποι έχουν το χρόνο να σκεφτούν και να προετοιμαστούν για την έλευσή του. Εν τούτοις μέχρι σχετικά πρόσφατα οι γιατροί στις ΗΠΑ ουσιαστικά αγνοούσαν τις ψυχολογικές αντιδράσεις των ασθενών τελικού σταδίου και ακόμα και όταν η κατάσταση του ασθενή ήταν εμφανώς απελπιστική εξακολουθούσαν να καταπολεμούν τη νόσο με όλες τους τις δυνάμεις ενώ δεν υπήρχαν ελπίδες ανάρρωσης. Ωστόσο ο ασθενής είχε να αντιμετωπίσει μία συνωμοσία σιωπής, τόσο από το συγγενικό όσο και από το επιστημονικό περιβάλλον που δεν του επέτρεπαν, να έχει τη δυνατότητα να επιλέξει τον τρόπο που θα προτιμούσε να ζήσει τις τελευταίες ημέρες του βίου του.

Παρότι η κατάσταση αυτή ισχύει ακόμα σε κάποιες χώρες, στις ΗΠΑ τα πράγματα έχουν αλλάξει. Το πρωτοποριακό έργο της Dr Elisabeth Kubler-Ross, διαδραμάτισε καταλυτικό ρόλο σε αυτή την αλλαγή αφού κατέδειξε με σαφήνεια ότι οι περισσότεροι ετοιμοθάνατοι ασθενείς είχαν ήδη επίγνωση του γεγονότος

πως η ασθένειά τους θα απέβαινε μοιραία, ακόμα και αν κανείς ποτέ δεν τους το είχε αναφέρει ρητά.

Τις τελευταίες δεκαετίες, χάρη στο έργο της συγκεκριμένης ψυχιάτρου τα πράγματα έχουν αλλάξει ριζικά μιας που οι ασθενείς έχουν την ανάγκη, όχι μόνο να ακούσουν την αλήθεια, αλλά και να μιλήσουν για τα συναισθήματα που τους προκαλεί ο επικείμενος θάνατος.

Σήμερα σχεδόν όλοι οι γιατροί ενημερώνουν τον ασθενή για την κατάσταση της υγείας του. Τον πληροφορούν για την χειρότερη πρόγνωση και για την καλύτερη δυνατή κατάληξη που γίνεται να αναμένουν. Η ανακοίνωση αυτή γίνεται με συμπονετικό και υποστηρικτικό τρόπο. Σε πολλές περιπτώσεις, οι επαγγελματίες του ιατρικού χώρου, όπως ψυχολόγοι, κοινωνικοί λειτουργοί και νοσηλευτές τίθενται στη διάθεση των ασθενών τελικού σταδίου και των συγγενών τους, έτσι ώστε να τους βοηθήσουν να αποδεχτούν τη πρόγνωση σε συναισθηματικό επίπεδο.[2]

ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ ΠΡΟΣ ΤΟ ΘΑΝΑΤΟ

Οι ερευνητές του κλάδο της θανατολογίας- (η μέλη του θανάτου και της πορείας του προς αυτόν) -έχουν συλλέξει πολλές γνώσεις σε ότι αφορά τον τρόπο που αντιδρούν ψυχικά οι άρρωστοι με ασθένεια τελικού σταδίου [2].

Όταν γίνεται σαφές ότι ο θάνατος είναι πιθανός στο άμεσο μέλλον, τα άτομα πρέπει να προσπαθήσουν να διαχειριστούν συναισθηματικά την κατάσταση.

Η Dr kubler Ross περιέγραψε τα πέντε στάδια που διανύουν πολλοί, αν και όχι όλοι, οι ασθενείς τελικού σταδίου. Αυτά τα στάδια δεν παρουσιάζονται με κάποια συγκεκριμένη σειρά και ο ασθενής μπορεί να βιώσει μια μετακίνηση εμπρός και πίσω μεταξύ διαφόρων σταδίων.

Το πρώτο στάδιο είναι η **άρνηση**, στο οποίο το άτομο απλώς αρνείται να αποδεχτεί ότι η ασθένεια του είναι τελικού σταδίου.

Το δεύτερο στάδιο είναι ο **θυμός**, και το άτομο μπορεί να εξαπολύσει επίθεση εναντίον οποιουδήποτε, από γιατρούς μέχρι την οικογένειά του και το Θεό.

Το τρίτο στάδιο είναι η **διαπραγμάτευση**, στην οποία το άτομο προσπαθεί να «εξαγοράσει» την υγεία του, καταστρώνοντας σχέδιο που θα τον οδηγήσει στην ίαση και εκλιπαρώντας για βοήθεια από το Θεό και από ανώτερες δυνάμεις.

Το τέταρτο στάδιο είναι η **κατάθλιψη**, με τυπικά χαρακτηριστικά την παραίτηση και την απόσυρση μπροστά στο χτύπημα της μοίρας και το πεπρωμένο του θανάτου.

Το πέμπτο και τελευταίο στάδιο είναι η **αποδοχή**, στην οποία το άτομο δεν προσπαθεί πλέον να παλέψει το αναπόφευκτο, χωρίς να εκδηλώνει όμως κατάθλιψη ή θυμό.

Μια άλλη αντίδραση που βιώνουν οι ασθενείς τελικού σταδίου -αν και δεν αναφέρεται στα πέντε στάδια προς το θάνατο-είναι το **άγχος** λόγω του πόνου ή και της σταδιακής απώλειας δυνατοτήτων και ικανοτήτων τους, που τους οδηγεί σε σοβαρή υποβάθμιση της ποιότητας ζωής.

Συχνά φοβούνται να μιλήσουν στα αγαπημένα τους πρόσωπα και κάποιες φορές αντιμετωπίζουν δυσκολίες στη διατήρηση φυσιολογικών κοινωνικών σχέσεων για το λόγο ότι το γνώρισμα που τους χαρακτηρίζει, η ταυτότητά τους, είναι ιδιαίτερα επώδυνο για τους άλλους. Είναι η ταυτότητα του ετοιμοθάνατου, η παρουσία του οποίου τους θυμίζει τη δική τους θνητότητα.

Συχνά οι ασθενείς όταν ο πόνος που νιώθουν είναι αφόρητος ή όταν δεν είναι πλέον σε θέση να ασχοληθεί με δραστηριότητες που τους προσφέρουν ευτυχία, είναι πιθανόν να θεωρήσουν ότι ο θάνατος είναι λιγότερο απειλητικός για αυτούς από ότι η ίδια η ζωή και η σκιά του ειδώλου του εαυτού τους[3]. Ζυγίζει λοιπόν όλα τα ενδεχόμενα και αποφασίζει ότι ο θάνατος είναι προτιμότερος από τη ζωή και τον επιζητεί.

Κάποιες φορές όταν ο πόνος είναι πολύ έντονος και οι οριζόντες για το μέλλον ομιχλώδεις, οι άνθρωποι μπορεί να επιλέξουν να συντομεύσουν τη ζωή τους με τον ένα ή τον άλλον τρόπο[4]. Κάποιοι ενδεχομένως να απαιτήσουν να μην ληφθούν ηρωικά μέτρα για τη διατήρησή τους στη ζωή, και άλλοι να αναλάβουν έναν πιο ενεργό ρόλο και να ζητήσουν τη συνδρομή ειδικού για να τερματίσουν τη ζωή τους. Το τελευταίο ζήτημα έχει εγείρει έντονες διαμάχες στις ΗΠΑ.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αποδοχή της μοιραίας κατάληξης από τον ασθενή παρόλο που σχετίζεται με καλύτερο σχεδιασμό της εναπομείνουσας ζωής του ασθενούς, συνδέεται με εντονότερη απελπισία και μικρότερη διάρκεια ζωής.[3]

Η ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

Παρότι σε πολλές περιπτώσεις αναγνωρίζεται η σημασία της ανοικτής επικοινωνίας στους ασθενείς σχετικά με την προοπτική της επιβίωσης τους, στη

πραγματικότητα αυτή η γνώση δεν εντάσσεται πάντα απρόσκοπτα και ομαλά με την φροντίδα που λαμβάνουν.[5] Για παράδειγμα σε μια πρόσφατη μελέτη με αντικείμενο την επικοινωνία μεταξύ ιατρών και 130 ενηλίκων με σκοπό την ενημέρωση των δεύτερων φάνηκε ότι το 10% των ασθενών δεν γνώριζε ότι έπασχε από καρκίνο! Το 1/3 των ασθενών δεν γνώριζε ότι έπασχαν ανέφεραν ότι οι πληροφορίες δεν τους είχαν δοθεί με απλό και κατανοητό τρόπο. Το 1/3 δεν κατανοούσε τη πρόγνωση του και ο πόνος που ένιωθε υποτιμούταν σε μεγάλο ποσοστό (89%) από τους γιατρούς.

Σαφέστατα τα νοσοκομεία είναι πολυσύχναστοι χώροι, και το προσωπικό λόγω έλλειψης ή μη προετοιμασίας τους δεν είναι πάντα σε θέση να προσφέρει την συναισθηματική φροντίδα που τόσο χρειάζονται οι ασθενείς τελικού σταδίου. Οι ασθενείς που μένουν σπίτι τους έχουν επίσης δυσκολίες, καθώς οι οικείοι τους αγωνίζονται να ισορροπήσουν ανάμεσα σε οικονομικές και συναισθηματικές δυσκολίες.

Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν συγκεκριμένες ενέργειες στις οποίες μπορούν να προβούν άτομα που περιθάλπουν έναν ασθενή τελικού σταδίου, έτσι ώστε να τον κατανοήσουν αρχικά οι ίδιοι τη διαδικασία προετοιμασίας για το θάνατο, και μετά να βοηθήσουν τον ασθενή να μην υποφέρει τόσο.[6]

Παρόλα αυτά οι επαγγελματίες υγείας αναμένουν κάποιες φορές ότι οι ασθενείς θα ακολουθήσουν το πρότυπο αντιδράσεων, όπως παρουσιάζεται στα έργα της Kubler-Ross. Ενδεχομένως να αισθανθούν **ματαιώση** εξαιτίας της απρόβλεπτης πορείας των καταστάσεων των ασθενών όταν δεν διέρχονται από τα «αναμενόμενα» διαδοχικά στάδια (άρνηση, θυμός, διαπραγμάτευση, κατάθλιψη και αποδοχή) και να προσπαθήσουν να πείσουν τους ασθενείς να περάσουν τα στάδια όπως θα «έπρεπε». Για παράδειγμα η ύφεση της νόσου μπορεί να επιστρέψει πίσω τον ασθενή στο στάδιο της άρνησης ότι πάσχει από κάτι σοβαρό.

Γενικά αποδεκτό θα πρέπει να είναι το γεγονός ότι η πορεία προς το θάνατο είναι μια εξαιρετικά πολύπλοκη διαδικασία η οποία επηρεάζεται από ένα πλήθος παραγόντων και δεν μπορεί να ενταχθεί πλήρως σε ένα σύνολο σταδίων.

ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Πριν την ηλικία των 5 ετών, τα παιδιά δεν κατανοούν τι σημαίνει θάνατος και συνεπώς δεν τον φοβούνται. Είναι πιθανό να τους προκαλεί φόβο το πλήθος των άγνωστων ανθρώπων και των μηχανημάτων

που τα περιβάλλει, καθώς και των ενέσεων και των σκευασμάτων που πρέπει να καταπιούν. Είναι όμως δυνατόν να αντιμετωπίσουν καλύτερα την κατάσταση αν ενημερωθούν με απλά για την ηλικία τους λόγια και παρουσία του γονέα ώστε να μην αισθάνονται εγκατάλειψη.[1].

Μεταξύ των 5 και 10 ετών, τα παιδιά κατακτούν γνωστικά την έννοια του θανάτου και τους προκαλεί φόβο. Ανάλογα με το επίπεδο γνωστικής ανάπτυξης του κάθε παιδιού δίνονται πληροφορίες χωρίς να εξαπατούν το παιδί διαχειριζόμενοι κάθε φορά τις ανησυχίες του με ειλικρινή και ευθύ τρόπο. Υπάρχουν μάλιστα ενδείξεις ότι τα παιδιά με νόσο τελικού σταδίου έχουν ασυνήθιστα ανεπτυγμένη την αντίληψη του θανάτου [7]. Επιπλέον τα παιδιά μπορούν να αποδεχθούν και να κατανοήσουν πιο εύκολα το επικείμενο γεγονός, αν του επιτραπεί να συμμετέχουν σε τελετουργικά γεγονότα γύρω από το θάνατο.[8].

Η εφηβεία, είναι μια ιδιαίτερα δύσκολη περίοδος ακόμα και για υγιείς νέους. Η αντιμετώπιση της κοινής ανθρώπινης φύσης σε αυτό το πρώιμο στάδιο, είναι και εξαιρετικά τραυματική εμπειρία.

Η συναισθηματική και φυσική διαθεσιμότητα των γονέων απέναντι στους εφήβους που πάσχουν από ασθένειες τελικού σταδίου, είναι θεμελιώδους σημασίας.[2] Η συμβουλευτική υποστήριξη στον ασθενή και τους γονείς του, καθώς και σε άλλα μέλη της οικογένειας, μπορεί να υποδείξει εναλλακτικούς τρόπους να χαράξει κατευθύνσεις, έτσι ώστε να καλυφθούν με τον καλύτερο τρόπο οι ανάγκες του ασθενή και να βοηθηθούν οι εμπλεκόμενοι να αντιμετωπίσουν τις τρομακτικές συναισθηματικές πιέσεις της επικείμενης απώλειας.

Τα παιδιά εκφράζουν προτίμηση για πρόσχαρους επαγγελματίες υγείας, καθώς και για εκείνους που διαμορφώνουν ένα ευχάριστο θεραπευτικό περιβάλλον.[9]. Η ευαισθησία και η στοργική συμπεριφορά είναι εξίσου σημαντικές.

Όσον αφορά τους νεαρούς ασθενείς, η καλοσύνη, η ευγένεια η θέρμη και η αποδοχή από πλευράς των επαγγελματιών υγείας, ιδιαίτερα όταν αυτά απλώνονται απλόχερα μπροστά στη ζοφερότητα μια ασθένειας, έχουν πρωτεύουσα σημασία και κάνουν την παρεχόμενη φροντίδα, πιο αποτελεσματική, πιο ποιοτική και ανθρώπινη.

ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

Για τους νεαρούς ενήλικες και τα άτομα μέσης ηλικίας, η αντιμετώπιση μιας σοβαρής ασθένειας τελικού

σταδίου μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα δύσκολη καθώς συχνά σημαίνει ότι ο ασθενής θα αφήσει πίσω του τη σύντροφο του και τα παιδιά του.

Η ύπαρξη ενός ευρύτερου οικογενειακού υποστηρικτικού δικτύου κάνει την ανθρώπινη θλίψη να αμβλύνεται και αποδεικνύεται βοηθητική καθώς ο ασθενής ανακουφίζεται από αυτές τις έννοιες λαμβάνοντας τη διαβεβαίωση ότι όλοι θα φροντίσουν τα παιδιά του. Συχνά αισθάνονται καλύτερα, με τη σκέψη ότι δεν θα λησμονηθούν. Η αποδοχή του θανάτου διευκολύνεται αν ξέρουν ότι αφήνουν μια παρακαταθήκη για το μέλλον πίσω τους, είτε αυτή είναι τα παιδιά τους είτε είναι ένα σύγγραμμα ή ένα έργο τέχνης ή ακόμα η σκέψη ότι υπήρξαν σημαντικοί άνθρωποι για τη ζωή των άλλων.

Σε αυτή τη περίπτωση επικεντρώνεται η προσπάθεια του επαγγελματία υγείας γύρω από την τακτοποίηση εκκρεμοτήτων και στην προσπάθεια του να «δει» ο πάσχων ότι η ζωή του ήταν ενδιαφέρουσα σημαντική και είχε αξία. Έργο του ψυχοθεραπευτή είναι να βοηθήσει τον ασθενή να ανακαλύψει την αξία που έχουν τα επιτεύγματά του.

Ένα μοντέλο για τη παροχή φροντίδας σε ασθενείς τελικού σταδίου, προτείνει οκτώ σημαντικά στοιχεία [10] που θεωρούνται απαραίτητα για όποιον προσπαθεί να προσφέρει μια ολιστική φροντίδα στο άτομο που πεθαίνει, λαμβάνοντας υπόψη όχι μόνο τις σωματικές αλλά και τις συναισθηματικές, πολιτισμικές, πνευματικές και θρησκευτικές ανάγκες του.

ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΑΣΘΕΝΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ.

1. Συμπόνια .(compassion)

Μια βαθιά αίσθηση φροντίδας και ενδιαφέροντος για τον ασθενή με γνώμονα το συμφέρον του.

2. Επάρκεια.(competence)

Χρήση των κατάλληλων μεθόδων φροντίδας και η κατάλληλη . αξιοποίησή τους.

3. Εμπιστοσύνη.(confidence)

Η πεποίθηση του επαγγελματία ότι είναι αποτελεσματικός στο έργο του και πίστη στη σημαντικότητα και την αξία του ασθενή.

4. Δέσμευση.(Commitment)

Η παράθεση αποδείξεων ότι ο επαγγελματίας υγείας θα είναι στο πλευρό του αρρώστου κατά τη διάρκεια της πορείας της ασθένειάς του, και ότι δεν θα τραπεί σε φυγή λόγω των δυσκολιών που μπορεί να επιφέρει η διαδικασία του θανάτου.

5. Θάρρος.(courage)

Η δύναμη και το κουράγιο να αντιμετωπίζονται

ευθέως και κατά πρόσωπο τα προβλήματα που σχετίζονται με την κατάσταση του ασθενούς.

6. Πολιτισμός.(culture)

Ο συνυπολογισμός κοινωνικών και πολιτισμικών παραγόντων που υπεισέρχονται στο φαινόμενο του θανάτου.

7. Επικοινωνία.(communication)

Η ευθύτητα και η αμεσότητα στην αντιμετώπιση ζητημάτων που αφορούν την ασθένεια και την πρόγνωση της, η ικανότητα καλής και προσεκτικής ακρόασης και παροχής ειλικρινών και ευσυνειδητών απαντήσεων.[10]

Η φροντίδα στο πλαίσιο ξενώνων [11], (hospice) για ασθενείς τελικού σταδίου μπορεί να τους προσφέρει θαλπωρή και ανακούφιση από τον πόνο τις τελευταίες στιγμές της ζωής τους. Οι ξενώνες αυτοί απασχολούν καλά εκπαιδευμένο προσωπικό, που είναι στη διάθεση των ασθενών κάθε στιγμή, είτε στο νοσοκομείο είτε στο σπίτι ή σε κάποιο άλλο ίδρυμα.

Η εμπειρία του πένθους διαφέρει σημαντικά από άνθρωπο σε άνθρωπο αν και υπάρχουν μερικά στοιχεία που παρατηρούνται σε σταθερή βάση.

Οι περισσότεροι άνθρωποι μετά από το αρχικό στάδιο άρνησης και σοκ καταλήγουν σε κάποιας μορφής λύση και αποδοχή.

Αξίζει να αναφερθεί ότι κάποιοι ασθενείς βιώνουν τη θλίψη και το πένθος μετά από την απώλεια κάποιου μέλους (άκρου ή μαστού), και χρειάζονται ιδιαίτερη συναισθηματική στήριξη ιδιαίτερα αν είναι νεαρής ή μέσης ηλικίας και αισθάνονται να χάνεται μέρος της ταυτότητά τους μαζί με μέλος που χάνεται.

Σε κάθε πράξη και κάθε σκέψη του επαγγελματία υγείας, δεν θα πρέπει ούτε στιγμή να λησμονείται ότι κάθε ένας ασθενής είναι ξεχωριστός, και ξεχωριστά πρέπει να αντιμετωπίζεται, σεβόμενοι πρώτα από όλα τις ανάγκες του, την προσωπικότητά του, την πορεία και την ιστορία του μέσα στο χρόνο, καθώς και τις επιλογές του.

ΟΔΥΝΗΡΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΚΑΙ ΒΑΘΙΑ ΘΛΙΨΗ.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΑ ΥΓΕΙΑΣ ΩΣ ΣΥΜΠΑΡΑΣΤΑΤΗ

Η αντίδραση πένθους, μπορεί να εξουθενώσει και να καταβάλει έναν άνθρωπο ψυχικά και σωματικά. Δεν επηρεάζεται μόνο η νοητική του κατάσταση, αλλά και η βιολογική του ομοιότητα. Οι ερευνητές έχοντας κάνει συστηματικές παρατηρήσεις έχουν επιβεβαιώσει την ύπαρξη έντονων σωματικών και ψυχολογικών

αντιδράσεων με πολλές σημαντικές διαφορές από άτομο σε άτομο, αλλά και πολλές ομοιότητες.

Εντούτοις από τη στιγμή που το άτομο έχει υποστεί μια τέτοια απώλεια και κατορθώσει να αποδεχθεί ότι ο αποθανών έχει πραγματικά φύγει από τη ζωή, αυτές οι επιπτώσεις ελαττώνονται και τελικά παύουν.

Το άτομο που πενθεί μπορεί να παρουσιάσει δυσκολίες συγκέντρωσης της προσοχής καθώς και συναισθήματα θυμού, ενοχής, ευερεθιστότητα, νευρικότητα, υπερβολική θλίψη ή και σοβαρή κατάθλιψη.[12].

Κάποιοι, ενδέχεται να επιδείξουν κατά την οξεία περίοδο πένθους, απόσυρση από τις κοινωνικές συναναστροφές ή και επίδοση σε συμπεριφορές που θέτουν σε κίνδυνο την υγεία τους όπως υπερβολικό κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ ιδιαίτερα αν ήταν χρήστες τέτοιων ουσιών πριν την απώλεια του αγαπημένου τους προσώπου. Αυτές οι συμπεριφορές που θέτουν σε κίνδυνο την υγεία τους πιθανώς αντιπροσωπεύουν μια άμυνα ενάντια στα έντονα συναισθήματα πένθους, αντί να τα αποδεχτεί και να τα επεξεργαστεί.

Είναι σημαντικό για τους επαγγελματίες υγείας να γνωρίζουν ότι η οδύνη και η κατάθλιψη αν και φαίνονται παρόμοια, από την άποψη συμπεριφοράς του ατόμου, διαφέρουν μεταξύ τους με ποικίλους τρόπους. Και οι δύο καταστάσεις περιλαμβάνουν θλίψη και ενδείξεις μαρασμού όπως η διαταραχή της όρεξης και του ύπνου, αλλά η κατάθλιψη περιλαμβάνει ταυτόχρονα αισθήματα αναξιοπρέπειας, ευτέλειας και υποβιβασμού, αρνητικές πεποιθήσεις και σκέψεις για τον εαυτό του και απόσυρση από το κοινωνικό δίκτυο.[6]

Οι χρόνιες διαταραχές διαρκούν από εβδομάδες ως και μήνες και περιλαμβάνουν τη διάσπαση της προσοχής, άγχος, αλλαγές στη πρόσληψη τροφής διαταραχές ύπνου αλλαγές στο σωματικό βάρος και μυϊκή αδυναμία.[13].

Όπως και σε άλλα στρεσογόνα ερεθίσματα η οδύνη οδηγεί συχνά σε αλλαγές στο ενδοκρινικό στο ανοσοποιητικό, στο νευρικό και στο καρδιαγγειακό σύστημα. Οι άνθρωποι που εκδηλώνουν κατάθλιψη μετά από την απώλεια αγαπημένου τους προσώπου διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εξασθένησης της ανοσοποιητικής λειτουργίας.

Οι ομάδες στήριξης για τους ανθρώπους που έχουν υποστεί απώλειες όχι μόνο μπορούν να τους βοηθήσουν σε ψυχολογικό επίπεδο αλλά και να αναγνωρίσουν σε πρώιμο στάδιο τυχόν προβλήματα υγείας που θα λάβουν χώρα λόγω έκπτωσης του ανοσοποιητικού συστήματος και κατ' αυτόν τον τρόπο να

προάγουν συνολικά μια καλύτερη κατάσταση υγείας για τον πενθούντα [14].

Οι επετειακές αντιδράσεις ενδέχεται να αποδειχθούν ιδιαίτερα προβληματικές, συναισθήματα και τα συμπτώματα πυροδοτεί η απώλεια και μπορεί να παρουσιαστεί υποτροπή κατά την εποχή γενεθλίων επετείων και διακοπών. Για πιο ευάλωτα άτομα οι επετείες ενδέχεται να είναι κάτι παραπάνω από απλές υπενθυμίσεις του νεκρού και να πυροδοτήσουν σοβαρές συναισθηματικές αντιδράσεις όπως η βαριά κατάθλιψη [15].

Η διεργασία του πένθους περιλαμβάνει τη μετάβαση από το στάδιο της δυσπιστίας, σε εκείνο της σταδιακής αποδοχής, αν και κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει πάντα με άμεσο τρόπο.

Το πρόσωπο που θρηνεί μπορεί να κινηθεί και παλινδρομικά ανάμεσα στην αποδοχή των σκέψεων σχετικά με την απώλεια και τη βύθιση σε ένα κόσμο φαντασιώσεων και ονείρων όπου ο νεκρός ακόμα ζει. Η διεργασία του πένθους καταλήγουν μερικές φορές σε αποτελέσματα που απειλούν τη συναισθηματική σταθερότητα του ατόμου και εμποδίζουν την ανάρρωσή του. Για παράδειγμα ένας άνθρωπος που χάνει ένα αγαπημένο του πρόσωπο μπορεί να εκφράσει τον πόνο του και μέσω σωματικών συμπτωμάτων. Η οξεία φάση του πόνου συχνά συνδέεται με σωματικά ενοχλήματα όπως πόνος, γαστρεντερικές διαταραχές και συμπτώματα μαρασμού με απώλεια της ενεργητικότητας, διαταραχές ύπνου και όρεξης. Τέτοια συμπτώματα μπορεί να εκδηλωθούν σχεδόν αμέσως ή και χρόνια μετά το θάνατο και μπορεί να αντικατοπτρίζουν την ύπαρξη ανεπλήκτων συναισθημάτων πένθους. Όταν ολοκληρωθεί η διεργασία του πένθους τα συμπτώματα συνήθως εξαφανίζονται.

Οι βιοψυχοκοινωνικές συνέπειες της απώλειας και της οδύνης συνοψίζονται στις ακόλουθες:

1. Ψυχολογική εμπειρία με εκδηλώσεις σοκ άρνηση, μούδιασμα, θυμό ενοχή κύματα δυσφορίας ταραχή και άγχος, κλάμα και άσκοπες δραστηριότητες.

2. Κοινωνική εμπειρία με εκδηλώσεις όπως κοινωνική απομόνωση, απόσυρση και άλλου είδους επικίνδυνες συμπεριφορές που θέτουν σε κίνδυνο την υγεία.

3. Γνωστικές αλλαγές όπως ψευδαισθήσεις εφιαλτικά όνειρα, δυσκολίες στη συγκέντρωση και την προσοχή, ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και διαταραχές της αυτόνομης ρύθμισης

Είναι επίσης δυνατόν να παρουσιαστούν αλλαγές στο **ανοσοποιητικό σύστημα** με μειωμένη παραγωγή

λεμφοκυττάρων, **καρδιαγγειακές αλλαγές** με συχνή εκδήλωση αρρυθμιών, επιδείνωση της υπέρτασης και αιφνίδιο θάνατο από οξύ καρδιακό νόσημα, αλλά και **αλλαγές στη λειτουργία των επινεφριδίων** με αύξηση της εκκριτικής δραστηριότητάς τους .

Ο επιστήμονας υγείας αναγνωρίζει τις αλλαγές που παρουσιάζονται στο άτομο που πενθεί και φροντίζει να γίνουν οι απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις αλλά και να τύχει κατάλληλης ιατρικής θεραπείας με την παραπομπή του ανά περίπτωση και την τακτική παρακολούθησή. Παραστέκεται επίσης αν κριθεί σκόπιμο σε όλη τη διάρκεια της πορείας της ανάκαμψης, που μπορεί να χρειαστεί ως και δύομισι χρόνια ώσπου τελικά το άτομο που πενθεί να θυμάται το νεκρό, χωρίς να κατακλύζεται από θλίψη και να αισθάνεται έτοιμος να επενδύσει ξανά στον κόσμο.

Η διεργασία του πένθους λέγεται ανάκαμψη και προσαρμογή. Αν και η αίσθηση απώλειας πιθανόν να μην υπερνικηθεί πλήρως, το άτομο που έχει περάσει τη διεργασία του πένθους μπορεί να ανακτήσει μια αίσθηση αισιοδοξίας και την ικανότητα να αισθάνεται ευχαρίστηση, ενώ πλέον μπορεί να προσαρμοστεί σε νέους ρόλους.

Η ολοκλήρωση του θρήνου ενδέχεται να έχει ακόμα και θετικά αποτελέσματα και να βοηθήσει το άτομο να εξελιχθεί περαιτέρω καθιστώντας το πιο δημιουργικό και παραγωγικό[14].

Οι πολιτισμικές διαφορές στο τελετουργικό του θρήνου [3] και της απώλειας μέσα στα πλαίσια της οικογένειας, μπορούν να δημιουργήσουν επιπρόσθετες εντάσεις καθώς οι άνθρωποι προσπαθούν να συμμορφωθούν με νόρμες «κατάλληλες» για την εκδήλωση του πένθους τους, που μπορεί να διαφέρουν από την δική τους κουλτούρα αντιμετωπίζοντας προβλήματα στη συμφιλίωση με το θάνατο [16].

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΠΕΝΘΟΣ ΚΑΙ Η ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

Το «παθολογικό» πένθος είναι δύσκολο να οριστεί επειδή η εμπειρία του πένθους είναι ιδιαίτερα προσωπική. Γενικά το παθολογικό πένθος περιλαμβάνει τα άκρα της κατανομής των συμπεριφορών του πένθους.

Κλινικοί και ερευνητές έχουν διαπιστώσει ότι κάποιοι άνθρωποι εξακολουθούν να βιώνουν το πένθος με την ίδια ένταση ακόμα και μετά το πέρας αρκετού χρονικού διαστήματος. «Καθελώνονται» στην διεργασία του θρήνου και δεν μπορούν να μειώσουν την ένταση της σχέσης που είχαν με το πρόσωπο που

χάθηκε .Συνήθως η κατάσταση αυτή παρατηρείται από την πλευρά των γονέων και ιδιαίτερα της μητέρας μετά την απώλεια κάποιου παιδιού[17]. Πολλά άτομα που έχουν χηρέψει δεν αποδέχονται πλήρως τη απώλεια του συντρόφου τους [14]

Ένας άνθρωπος που βιώνει μακροχρόνια οδύνη και πένθος μπορεί να αισθάνεται ότι δεν υπάρχει τίποτα στο οποίο μπορεί να ελπίζει και να προσβλέπει και ενδέχεται να συνεχίσει να θρηνεί για πολλά χρόνια, με ότι αυτό επιφυλάσσει για την προσωπική, κοινωνική και επαγγελματική του ζωή.

Η παντελής έλλειψη συναισθηματικής εμπλοκής στο θάνατο είναι αντίστοιχο προβληματικό πρότυπο συμπεριφοράς κάποιων πενθούντων, ενώ ενδέχεται ορισμένοι άνθρωποι, να μην εκδηλώνουν κανένα απολύτως συναίσθημα, για την απώλεια που υπέστησαν. Αρνούνται τα συναισθήματά τους και μπορεί ακόμα και να εμποδίζουν και τους άλλους να αναφέρονται στην απώλεια. «Απωθούν» τα απειλητικά συναισθήματα καθώς είναι ιδιαίτερα επώδυνα, και δεν μπορούν να τα αντέξουν.[18] Αντ' αυτού, μπορεί να εκδηλώνουν μόνιμα συμπτώματα κατάθλιψης, τα ποία κάποιες φορές συγκαλύπτονται από μία πληθώρα σωματικών ενοχλήσεων.[19] Στις παραπάνω περιπτώσεις κρίνεται σκόπιμο να δεχθεί βοήθεια το άτομο που πενθεί από τον κατάλληλο επαγγελματία υγείας δίνοντας κατ' αυτό το τρόπο μία διέξοδο στο μπλοκαρισμένο ή το εγκλωβισμένο συναίσθημα, να βγει στην επιφάνεια, και να ξεκινήσει η διαδικασία της αποδοχής και της προσαρμογής, και τελικά επανένταξης στη ζωή και στο κόσμο.[7]

Παθολογικό πένθος που χρήζει βοήθειας από τους επαγγελματίες υγείας μπορεί να οριστεί κάθε θρήνος που βρίσκεται πέραν των ορίων της «νόρμας».

Αν θεωρήσουμε ότι η εκδήλωση του πένθους έχει μια κανονική κατανομή, τότε οι συμπεριφορές που βρίσκονται στα άκρα θα θεωρηθούν μη φυσιολογικές [20].

Έχει υποστηριχθεί ότι υπάρχουν οι ακόλουθες κατηγορίες παθολογικού πένθους σε μια προσπάθεια να αναγνωρίζονται πιο εύκολα και να λαμβάνει βοήθεια το άτομο που πενθεί.

Καθυστερημένο όπου εμπειρία του πένθους είναι η συνήθης απλά παρουσιάζεται με καθυστέρηση.

Απόν όπου φαίνεται να υπάρχει άρνηση έκφρασης του πένθους.

Χρόνιο παρατεταμένο πένθος χωρίς ενδείξεις βελτίωσης το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλό άγχος και αίσθημα ενοχής.

Ανεπίλυτο παρατεταμένο άγχος αλλά με κάποιες

ενδείξεις βελτίωσης. όπου το άτομο είναι πλήρως ανήμπορο να μιλήσει για την απώλεια.[20].

Σε αντίθεση με τις συνήθεις ψυχολογικές συμβουλές που εστιάζονται στα επώδυνα θέματα και την επεξεργασία τους, κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι είναι σκόπιμο το άτομο που πενθεί, να μην σκέφτεται υπερβολικά το γεγονός, ιδιαίτερα όταν είναι νεαρής ηλικίας και η κατανόηση του θανάτου είναι εξαιρετικά δύσκολη.

Συνήθως δίνονται συμβουλές για κινητοποίηση, για νέα ενδιαφέροντα για ενασχόληση με την κοινωνική ζωή και για εκδρομές ή ταξίδια που θα βοηθήσουν το άτομο που πενθεί να αλλάξει εικόνες και να βάλει στη ζωή του νέες προοπτικές και καινούργια ενδιαφέροντα Σε περίπτωση που έχει εκδηλωθεί κατάθλιψη, τότε το άτομο που πενθεί πρέπει να τυγχάνει κατάλληλης φροντίδας, θεραπείας και παρακολούθησης ώστε να αποφευχθούν δυσάρεστες εξελίξεις στη ζωή του[21]. Εντούτοις, η απώλεια λόγω θανάτου είναι μια κατάσταση που κάθε άτομο τη βιώνει διαφορετικά. Κάποιοι προσαρμόζονται πιο εύκολα, όταν δεν επιτρέπουν στον εαυτό τους να αφιερώνει ιδιαίτερο χρόνο στη μνήμη του νεκρού, και κάποιοι άλλοι παλινδρομούν και επανέρχονται ξανά και ξανά στο γεγονός της απώλειας.[22]. Δεν πρέπει να ξεχνούμε ότι η ανάγκη βοήθειας σε αυτούς που πενθούν, συχνά είναι μεγαλύτερη στους μήνες που ακολουθούν παρά στα αρχικά στάδια. Η συμπαράσταση, μπορεί να πάρει πολλές μορφές. Αυτοί που πενθούν χρειάζονται κάποιον ή κάποιους για να μιλούν, να εκφράζουν τα αισθήματα, τους φόβους τους. Στους μήνες που ακολουθούν το τραγικό γεγονός, ο πόνος είναι μεγαλύτερος. Η μονιμότητα της κατάστασης, το γεγονός δηλαδή ότι ο νεκρός δεν επανέρχεται στη ζωή, ενεργοποιεί διαφορετικές συμπεριφορές και άμυνες σύμφωνες συχνά με την κουλτούρα τις πολιτισμικές και πολιτιστικές νόρμες που ακολουθεί το άτομο που πενθεί.

ΕΝΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΘΡΗΝΟΥ ΜΕ ΔΙΑΠΟΛΙΤΙΣΜΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ.

Με βάση αυτή την αντίληψη, τα άτομα που πενθούν αντιμετωπίζουν δύο διαφορετικούς τύπους στρεσογόνων παραγόντων: τον **προσανατολισμό προς την απώλεια** και τον **προσανατολισμό προς την αποκατάσταση**. Ο προσανατολισμός στην απώλεια ορίζεται ως η διάσταση εκείνη, η οποία επιτρέπει στο άτομο που πενθεί να επικεντρώνεται στην απώλεια, να ασχολείται και να επεξεργάζεται πτυχές της εμπειρίας του θανάτου με αδιάκοπη αναφορά στον

νεκρό και νοσταλγία, αναβίωση αναμνήσεων και κλάμα για το θάνατο του αγαπημένου προσώπου.

Ο προσανατολισμός προς την αποκατάσταση φέρνει στην επιφάνεια την ανάγκη να συγκεντρώνει το άτομο που πενθεί την προσοχή του και σε άλλες διαστάσεις του πένθους: όταν πεθάνει κάποιος, δε φτάνει μόνο να τον θρηνήσουμε, χρειάζεται και να προσαρμοστούμε σε άλλες βασικές αλλαγές που συμβαίνουν ταυτόχρονα, όπως π.χ η χηρεία που δημιουργεί νέους ρόλους και νέα πρότυπα κοινωνικής συμπεριφοράς, που μπορεί να προκαλούν πρόσθετο άγχος και αναστάτωση[22].

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΠΟΛΙΤΙΣΜΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΤΟΥ ΘΡΗΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

Η παροχή ολιστικής και εξατομικευμένης φροντίδας στους ασθενείς αποτελεί μεγάλη πρόκληση για τους νοσηλευτές και γενικότερα για τους επαγγελματίες υγείας, ιδιαίτερα σε κοινωνίες που η σύνθεση του πληθυσμού διαφοροποιείται σε πολιτισμικό, γλωσσικό, θρησκευτικό και εθνικό επίπεδο. Το φαινόμενο αυτό έχει μεγάλη σημασία για τους τομείς της νοσηλευτικής εκπαίδευσης, πολιτικής και έρευνας ώστε να είναι σε θέση οι νοσηλευτές να ασκούν τα καθήκοντά τους σε πολυπολιτισμικά περιβάλλοντα[23] και να ικανοποιούν τις ανάγκες των ασθενών από διαφορετικές κουλτούρες[24].

Η ανάγκη για διαπολιτισμική νοσηλευτική θα συνεχίσει να είναι μια σημαντική πτυχή στην παροχή φροντίδας υγείας. Οι νοσηλευτές πρέπει να αποκτήσουν τις απαραίτητες γνώσεις και δεξιότητες ώστε να αναγνωρίζουν και να εκτιμούν τις διαπολιτισμικές διαφορές σχετικά με τις αξίες, τις πεποιθήσεις, τα έθιμα και τις τελετουργίες κάθε πολιτισμικής ομάδας[25].

Η γνώση των τελετών και των τελετουργιών που έχουν τις ρίζες τους στην πολιτισμική κληρονομιά κάθε λαού προκειμένου να τιμήσει και να πενήσει τους νεκρούς του και διευκολύνουν τη διαδικασία έκφρασης των συναισθημάτων του θρήνου και επούλωσης[26] θα προωθήσει τη σχέση εμπιστοσύνης ανάμεσα στους ασθενείς, τις οικογένειές τους και τους επαγγελματίες υγείας[27], θα ευαισθητοποιήσει τους επαγγελματίες υγείας, θα προάγει την ενσυναίσθηση και θα βελτιώσει την ποιότητα παροχής υπηρεσιών καθώς και την αποτελεσματικότητά τους. Όταν ένα άτομο έχει την ανάγκη να επικοινωνήσει με έναν επαγγελματία για θέματα υγείας, είναι φυσικό να απευθύνεται σε επαγγελματίες με τους οποίους μοιράζεται κοινή κουλτούρα, γλώσσα και ιστορία προκειμένου να ανα-

πτυχθεί σχέση εμπιστοσύνης και ασφάλειας και να έχει καλύτερη επικοινωνία, μεγαλύτερη κατανόηση και υποστήριξη. Οι νοσηλευτές μπορούν να βοηθήσουν τα άτομα να «ζήσουν καλά», να «πεθάνουν καλά», να «θρηνήσουν καλά και να προσαρμοστούν στην απώλεια» μόνο αν γνωρίζουν τις πολιτισμικές τους ιδιαιτερότητες και το ρόλο που παίζει η κουλτούρα στην πορεία του κάθε ανθρώπου[42-45].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι η διεργασία του πένθους και η συναισθηματική προσαρμογή στην απώλεια αρχίζουν πριν ακόμα επέλθει ο αναμενόμενος θάνατος. Η επίγνωση του επερχόμενου θανάτου δημιουργεί κάποιες φορές έντονους συναισθηματικούς δεσμούς ανάμεσα στον ετοιμοθάνατο και τα μέλη της οικογένειας του, κατάσταση η οποία δεν υπάρχει όταν ο θάνατος συμβαίνει ξαφνικά[9].

Οι εμπειρίες της απώλειας του γονέα, του αδερφού, ενός παιδιού, και ενός συζύγου έχουν η καθεμία ιδιαίτερα και μοναδικά χαρακτηριστικά.

Οι πολιτισμικοί ρυθμιστικοί κανόνες που υπάρχουν για το θρήνο και τα τελετουργικά του πένθους, βοηθούν τους ανθρώπους που παραμένουν στη ζωή να εξοικειωθούν με το πόνο τους να επιβελιώσουν το γεγονός της απώλειας και να λάβουν κοινωνική υποστήριξη.

Αν και πολλοί άνθρωποι εκδηλώνουν όλες τις πολιτισμικά και κοινωνικά προκαθορισμένες συμπεριφορές πένθους, στη συνέχεια ανακάμπτουν και λειτουργούν πάλι φυσιολογικά, κάποιοι όμως δεν το καταφέρνουν. Μέχρι τώρα υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την άποψη ότι ο θρήνος και ο πόνος είναι παγκόσμιο φαινόμενο, παρόλο που η φανερό έκφρασή του μπορεί να επηρεάζεται από πολιτισμικούς κανόνες και αξίες[30-31]. Το πώς αντιδρά κανείς σε μια απώλεια εξαρτάται από την πολιτισμική μήτρα που ζει, τους τρόπους με τους οποίους συνδέεται με τους συνανθρώπους του και τα νοήματα που δίνει στη ζωή και το θάνατο [32-33].

Το «παθολογικό πένθος» είναι δύσκολο να οριστεί επειδή σαν εμπειρία είναι ιδιαίτερα προσωπική. Ο επαγγελματίας υγείας πρέπει να είναι στην υπηρεσία του βαρέως πάσχοντα [22] και του πενθούντα υποστηρίζοντας τον και προλαμβάνοντας καταστάσεις και συμπεριφορές που μπορεί να εγκλωβίσουν το άτομο σε ένα συνεχή θρήνο, και να τον απομακρύνουν από τη διεργασία της προσαρμογής και της αποδοχής.

Τέλος επαγγελματίες υγείας και μη, πρέπει να θυμόμαστε ότι κάθε ένας από εμάς είναι μοναδικός, η ζωή του και η πορεία της έχει βαρύτητα και αξία, και η διαδικασία αποδοχής και κατανόησης του θανάτου είναι ίσως η ωριμότερη πράξη που θα χρειαστεί όλοι μας να κάνουμε στη ζωή μας.[34].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kubler-Ross, E. On death and dying. New York: Touchstone(1997).
2. Kastenbaum, R. Death and development through the lifespan. In H. Feifel (Ed),New meaning of death, New York: McGraw-Hill. (1998).
3. Griffin, K.W., & Rabkin,J.G.Perceived control over illness, realistic acceptance, and psychological adjustment in people with AIDS. Journal of social and clinical psychology,17, 407-424. (1998).
4. Carroll, R. M. & Shaefer, S. Similarities and differences in spouses coping with SIDS. Omega Journal of death and dying 28, 273-284. (1994).
5. Page, G., & Ben-Eliyahu, S. The immune - suppressive nature of pain. Seminars in Oncology Nursing, 13, 10-15. (1997).
6. DeSpelder, L. & Strickland, A. (Eds.) (1995). The path ahead: readings in death and dying. USA: Mayfield. Επιπτώσεις στην υγεία
7. O' Halloran,C.M., & Altmaier, E.M. (1996). Awareness of death among children:Does a life threatening illness alter the process of discovery? Journal of counselling and development, 74, 259-266.
8. Carr-Gregg,M.R.,& S awyer, S.M., Clarke, C.F., & Bowew,G. (1997) Caring for the terminally ill abol-ecent. Medical journal of Aust,166,255-258.
9. Mc Cathy,J.J., M.C., & Eilert, R.E., (1999). Children's and parents visual perception of physicians. Clinical Pediatrics, 38,145-152.
10. Pusari, N .D.[1998] eight Cs of caring:A holistic framework for nursing terminal ill patients. Contemporary Nurse, 7,156-160.
11. Wall, E., Rodriguez,G., & Saultz, J. (1993). A retrospective study of patient care needw on admission to an inpatient hosrice falicity. Journal of the American Board of family practice, 6, 233-238.
12. Gottlieb, B.H (1997) Coping with chronic stress. New York:Plenum
13. Parkes, C.M.(19720. Bereavement: Studies of grief in adult life,London:Tavistok.
14. Zisook, S., Schuchter, S. R., Irwin, m., Darko, D.F., Slledge, P., & Resovsky, K. 919940. Bereavement,

- depreitoion, and immune fuction. *Psychiatry Research*, 52, 1-10.
15. Pollock, G.H. (1982). The mourning liberation process and creativity. *The Annual of psychoanalysis*, 10, 333-354.
 16. Thomas ND. The importance of culture throughout all of life and beyond. *Holist Nurs Pract*. 2001; 15(2):40-6.
 17. Corr, Ch. (1998). Μιλώντας σε παιδιά που θρηνούν. Στο Μ. Νίλσεν, & Δ. Παπαδάτου (Επιμ.), *Το Πένθος στη Ζωή μας* (σσ. 90-95). Αθήνα: Μέριμνα.
 18. Worden, W. (2002). *Grief Counseling and grief therapy: a Handbook for the mental health practitioner* (3rd Ed.). New York: Springer Publishing company.
 19. DeSpelder, L. & Strickland, A. (Eds.) (1995). *The path ahead: readings in death and dying*. USA: Mayfield. Επιπτώσεις στην υγεία
 20. Middleton, W., Raphael, B., Martinek, N., & Misso, V. 1993. Pathological grief reactions. In M.S. Stroebe, & R.O. Hansson (Eds) *Handbook of bereavement: Theory research, and intervention*. New York Cambridge university Press.
 21. Hurd R. C. (1999) Adults view their childhood bereavement experiences. *Death Studies*, 23, 17-41.
 22. Di Matteo M. Robin & Leslie R. Martin. (2006) *Health Psychology*, 700-745.
 23. Tuohy D., McCarthy J., Cassidy I. & Graham M.M. Educational needs of nurses when nursing people of a different culture in Ireland. *Int Nurs Rev*. 2008; 55(2):164-70.
 24. Eues SK. End-of-life Care Improving Quality of Life at the End of life Professional Case Management 2007; 12 (6): 339-344.
 25. Maier-Lorentz MM. Transcultural nursing: its importance in nursing practice. *J Cult Divers*. 2008; 15(1):37-43.
 26. Kagawa-Singer M. The cultural context of death rituals and mourning practices. *Oncol Nurs Forum*. 1998; 25(10):1752-6.
 27. Munet-Vilaro F. Grieving and death rituals of Latinos. *Oncol Nurs Forum*. 1998; 25(10):1761-3.
 28. Thomas ND. The importance of culture throughout all of life and beyond. *Holist Nurs Pract*. 2001; 15(2):40-6.
 29. Kemp C. Cultural issues in palliative care. *Semin Oncol Nurs*. 2005; 21(1):44-52.
 30. Stroebe W. & Stroebe M.S. Is grief universal? Cultural variations in the emotional reaction to loss. In R. Fulton and R. Bendiksen (Eds), *Death And Identity* (3rd ed., pp. 177-212). Philadelphia: The Charles Press. 1994
 31. O'Gorman S.M. Death and dying in contemporary society: an evaluation of current attitudes and the rituals associated with death and dying and their relevance to recent understandings of health and healing. *J Adv Nurs*. 1998; 27(6):1127-35
 32. Kelly L. & Minty A. End-of-life issues for aboriginal patients: a literature review. *Can Fam Physician*. 2007; 53(9):1459-65.
 33. Gatrads A.R. Muslim customs surrounding death, bereavement, postmortem examinations, and organ transplants. *BMJ*. 1994; 309:521-3.
 34. Αλεξάνδρα Παπαγεωργίου-Βασιλοπούλου Κοινωνική και κοινοτική νοσηλευτική ψυχικής υγείας. Εκδόσεις βήτα medical arts: (2005); 83-84.

Η σύγχρονη αντιμετώπιση των βαρέως πασχόντων στη Νευροχειρουργική

Α Ανταλοπούλου¹, Γ Στράντζαλης², Μ Γιαννακίδου³

¹Νοσηλεύτρια, ²Επίκουρος Καθηγητής,

³Προϊσταμένη, Πανεπιστημιακή Νευροχειρουργική Κλινική Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

Modern treatment of severe neurosurgery case. The purpose of the present dissertation is the presentation of recent data regarding the treatment of severe cases following cerebral damage or hemorrhagic vascular incidents. The treatment of the said disorders begins with pre-hospitalization recovery in situ and in the ambulance, continues at the ALS and ATLS depts., and the special neurointensive care units, and is completed in the special medical and rehabilitation departments. During the acute phase, patients undergo treatment in neurointensive care units, where their systemic and cerebral statistics are constantly recorded (Neuromonitoring), and receive special pharmaceutical and surgical treatments (Neuroprotection). Neuroparametration is the constant recording, using multiple digital technology devices, of endo-cranial pressure, jugular oxygenation and temperature, cerebral blood circulation and metabolism-microrinfiltration. Neuroprotection comprises of treatment handling, aiming for the enhancement of pathologic recordings. It is distinguished into two large groups: intervening, and surgical. During this whole procedure, neuro-imaging examinations play a vital role. Finally, we should highlight the important role of rehabilitation. In order for the modern treatment of severe neurosurgery cases to be effective, the coordination of a large number of healthcare professionals – the most important being specialized nurses, rescue teams and specialized physicians – is crucial. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 445-449, 2011.**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση των σύγχρονων δεδομένων στην αντιμετώπιση των βαρέως πασχόντων μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή αιμορραγικών αγγειακών επεισοδίων. Η αντιμετώπιση των παραπάνω ασθενών αρχίζει με την προ-νοσοκομειακή ανάνηψη στον τόπο του συμβάματος και το ασθενοφόρο, συνεχίζεται στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών (ALS και ATLS) και τις ειδικές μονάδες νευροεντατικής θεραπείας και ολοκληρώνεται σε ειδικά τμήματα ιατρικής και αποκατάστασης). Καθόλη την οξεία φάση, οι ασθενείς νοσηλεύονται σε μονάδες νευροεντατικής θεραπείας, όπου καταγράφονται συνεχώς συστηματικές και εγκεφαλικές παράμετροι (νευροπαραμέτρηση-Neuromonitoring) και υποβάλλονται σε ειδικές φαρμακευτικές και χειρουργικές θεραπείες ψηφιακής τεχνολογίας, της ενδοκράνιας πίεσης, της σφαγιτιδικής οξυγόνωσης, της εγκεφαλικής οξυγόνωσης και θερμοκρασίας, της εγκεφαλικής αιματικής κυκλοφορίας και μεταβολισμού-μικροδιύλιση. Η Νευροπροστασία αποτελείται από θεραπευτικούς χειρισμούς, που αποσκοπούν στη βελτίωση των παθολογικών καταγραφών. Διαίρεείται σε δύο μεγάλες ομάδες: η πρώτη είναι μη επεμβατική και η δεύτερη χειρουργική. Σε όλη τη διαδικασία σημαντικός είναι ο ρόλος των νευροαπεικονιστικών εξετάσεων. Τέλος, τονίζεται και ο σημαντικότερος ρόλος της αποκατάστασης. Για την αποτελεσματικότητα στη σύγχρονη αντιμετώπιση των βαρέως πασχόντων νευροχειρουργικών ασθενών μεγάλη σημασία έχει ο συντονισμός μεγάλου αριθμού επαγγελματιών υγείας, οι σημαντικότεροι των οποίων είναι ειδικευμένοι νοσηλευτές, διασώστες και ειδικοί γιατροί. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 445-449, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: βαρεια πάσχοντες, KEK, AEE

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΕΚ ΚΑΙ ΑΕΕ

Οι ΚΕΚ αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου και αναπηρίας σε όλο τον κόσμο¹.

Σε ποσοστό 8-11% είναι σοβαρές κακώσεις, που προκαλούν μεγάλο ποσοστό πρόσκαιρης ή μόνιμης αναπηρίας και συνιστούν ένα από τα μεγαλύτερα κοινωνικο-οικονομικά προβλήματα.

Αφορούν συνήθως νέα άτομα δεύτερης και τρίτης δεκαετίας και είναι τρεις φορές συχνότερες στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες²⁻⁵.

Οι κυριότερες αιτίες ΚΕΚ είναι τα ατυχήματα (τροχαία, πτώσεις από ύψος κλπ.), οι εγκληματικές πράξεις (ξυλοδαρμοί, πυροβολισμοί, μαχαιρώματα), οι τρομοκρατικές ενέργειες και ο πόλεμος⁴.

Σε κράτη με ακριβείς καταγραφές νόσων και ατυχημάτων όπως οι ΗΠΑ αναφέρονται ετησίως 2 εκατομμύρια κακώσεις κεφαλής και 450.000 αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Στο νοσοκομείο εισάγονται περίπου 500.000 πάσχοντες με τραύμα στον εγκέφαλο από τους οποίους αποβιώνουν οι 100.000, ενώ 70.000 περίπου παραμένουν με μόνιμη αναπηρία ή μετατραυματική επιληψία.

Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι ο αριθμός των ΚΕΚ είναι 100.000 ετησίως όπου και εισάγονται στο νοσοκομείο 25.000 και από αυτούς παραμένουν περίπου 3.000 με βαριά αναπηρία⁶.

Επίσης στις ΗΠΑ έχει καταγραφεί ότι κάθε έτος 27.000 άνθρωποι παθαίνουν υπαραχνοειδή αιμορραγία λόγω ρήξης ανευρύσματος και 50.000 αυτόματο ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα, συνήθως υπερτασικής αιτιολογίας.

Στην Ελλάδα 1.100 άνθρωποι αντιστοίχως παθαίνουν υπαραχνοειδή αιμορραγία λόγω ρήξης ανευρύσματος ετησίως⁶.

Το 80% των ΑΕΕ είναι ισχαιμικά ενώ το 20% των αγγειακών παθήσεων του εγκεφάλου είναι αιμορραγικά.

ΥΠΟΔΟΧΗ – ΤΕΠ

Η αντιμετώπιση των παραπάνω ασθενών αρχίζει με την προνοσοκομειακή ανάνηψη τόσο στον τόπο του συμβάματος όσο και στο ασθενοφόρο.

Αναγκαία είναι η ταχεία και σύγχρονη διακομιδή από ΕΚΑΒ με συντονισμένες ενέργειες στα ΤΕΠ των Κέντρων Υγείας ή των νοσοκομείων τα οποία είναι ανάλογα εξοπλισμένα με τις ειδικές μονάδες για να δεχθούν τα συγκεκριμένα περιστατικά^{4,7,8}.

Είναι απαραίτητο να υπερτονισθεί ότι η έκβαση της

πορείας της υγείας ενός τέτοιου ασθενούς θα εξαρτηθεί από τις σωστές ενέργειες και τεχνικές άμεσης υποστήριξής του, οι οποίες πρέπει να εφαρμοστούν χωρίς χρονοτριβή την πρώτη ώρα (χρυσή ώρα)^{9,10}.

Το ιστορικό είναι απαραίτητο να λαμβάνεται και να καταγράφεται από την πρώτη στιγμή του συμβάματος (ώρα ατυχήματος, αρχικά ζωτικά σημεία, αρχική νευρολογική εικόνα, ενημέρωση για πιθανή λήψη φαρμάκων, για χρήση τοξικών ουσιών, για πιθανό ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή αν βρέθηκε σε κατάσταση μέθης στον τόπο του ατυχήματος)^{4,10}.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η αξιολόγηση επαναλαμβάνεται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών και προϋποθέτει μια γρήγορη πρωτοβάθμια εκτίμηση και ταυτόχρονη αναζωογόνηση των ζωτικών του λειτουργιών εάν αυτό είναι απαραίτητο.

Οι ζωτικές λειτουργίες αξιολογούνται γρήγορα και αποτελεσματικά με μια συγκεκριμένη σειρά γνωστή ως ABCDE¹⁰.

Σύμφωνα με τον παραπάνω αλγόριθμο, εκτιμάται και ελέγχεται ο αεραγωγός με παράλληλη προστασία της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, η επάρκεια αναπνοής-αερισμού των πνευμόνων, η κυκλοφορία και η νευρολογική εικόνα του πάσχοντα η οποία καθορίζεται από την κλίμακα κόματος Γλασκόβης.

Οι παραπάνω εκτιμήσεις μας οδηγούν στη διάγνωση που θα καθορίσει και την επιλογή της θεραπείας¹⁰.

ΑΙΤΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ

Κατά την κλινική εξέταση είναι δυνατόν να διαπιστωθεί έμφραξη αεροφόρων οδών, πιθανόν από εισρόφηση, νευρογενής υποαερισμός, τραύμα θώρακος, νευρογενής υπόταση, ολιγαιμική υπόταση λόγω τραυματισμού στο θώρακα-κοιλιά-άκρα ή σπλαχνικού κρανίου με αποτέλεσμα την υποξυγοναιμία και υπόταση.

Αν τα παραπάνω δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα προκαλείται πτώση οξυγόνου με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκρανίας πίεσης (ICP) και δημιουργία οιδήματος^{4,6}.

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Ενδοκράνια Αιτία

Η κρανιακή κοιλότητα είναι σχεδόν κλειστή και γι'αυτό το λόγο: α) δεν διαθέτει την ενδοτικότητα για

να υποδεχθεί μια νέα μάζα, όπως αιμάτωμα, θλάση ή διάχυτη αιμορραγία, και β) δεν επιτρέπει την υπερβολική αύξηση του ενδοκυττάριου ή μεσοκυττάριου ύδατος (οίδημα) ή του κυκλοφορούντος αίματος (υπεραιμία).

Οι παραπάνω καταστάσεις προκαλούν αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης με επακόλουθο τη συμπίεση του εγκεφάλου και των αγγείων του που οδηγεί σε ισχαιμία, φλεβική στάση, οίδημα και νευρολογική δυσλειτουργία^{6,7,11}.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Τα παραπάνω γίνονται αντιληπτά μέσω απεικονιστικών εξετάσεων όπως ακτινογραφίες-αξονικές-αγγειογραφίες-MRI-3D αγγειογραφίες και διαμέσου αυτών τίθεται η διάγνωση.

Η CT είναι η πολυτιμότερη εξέταση τόσο για την κατάδειξη της εγκεφαλικής βλάβης όσο και την τακτική παρακολούθηση της εξέλιξής της. Πρέπει δε να επαναλαμβάνεται κάθε φορά που η νευρολογική εικόνα αλλάζει.

Απεικονίζει με ακρίβεια το εγκεφαλικό παρέγχυμα, τις ενδοπαρεγχυματικές ή εξωπαρεγχυματικές βλάβες, τον υπαραχνοειδή χώρο, το κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου, τις οστικές δομές του κρανίου και του σπλαχνικού κρανίου και την ύπαρξη αέρα εντός του κρανιακού βόθρου (ανοικτή ΚΕΚ).

Σε συνδυασμό με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαστικού μπορεί να δώσει πληροφορίες και για την αιμάτωση των διαφόρων περιοχών και τη λύση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Θέτει τη διάγνωση του διάχυτου οιδήματος^{4,12}.

Η Μαγνητική Τομογραφία παρά την υψηλότερη πιστότητά της παραμένει δυστυχώς ανέφικτη στην οξεία φάση που ο ασθενής είναι συνήθως ασταθής. Είναι όμως πολύτιμη στη μεταοξεία φάση και μπορεί να καταδείξει λεπτές βλάβες που διέφυγαν της αξονικής^{4,10,13}.

Η εγκεφαλική αγγειογραφία έχει περιορισθεί για τον έλεγχο του τραυματικού διαχωρισμού και αποφράξεως των εξωκρανιακών καρωτίδων και των σπονδυλικών αρτηριών (που προκαλούνται από υπερέκταση, κλειστό ή διατιτραίνον τραύμα και κατάγματα αυχενικών σπονδύλων), στα τραύματα δια πυροβόλων όπλων, με πιθανή αγγειακή βλάβη, στα εμπιεσματικά κατάγματα πάνω από τους μείζονες φλεβώδεις κόλπους και σε υποψία καρωτιδοσπαραγγώδους επικοινωνίας.

Η ψηφιακή αγγειογραφία με τις ίδιες ενδείξεις είναι περισσότερο λεπτομερής και απαιτεί μικρότερη ποσό-

τητα σκιαστικού και μικρότερο χρόνο εξέτασης.

Ο εμβολισμός μετατραυματικών ψευδοανευρυσμάτων, καρωτιδοσπαραγγώδους επικοινωνίας μπορεί να δώσει οριστική θεραπεία.

Η απλή ακτινογραφία του κρανίου παραμένει χρήσιμη για τα κατάγματα του κρανίου και είναι απαραίτητη επί ελλείψεως αξονικής.

Η απλή ακτινογραφία ΑΜΣΣ και του οδόντος είναι η καλύτερη μέθοδος για την ανίχνευση κατάγματος της περιοχής και πρέπει να γίνεται ρουτίνα στην ΚΕΚ, λόγω της αυξημένης πιθανότητας συνύπαρξής⁴.

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΝΕΥΡΟ-ΜΕΘ

Καθ'όλη την οξεία φάση οι ασθενείς νοσηλεύονται σε μονάδες νευροεντατικής θεραπείας όπου ο κύριος στόχος αυτών των εξειδικευμένων μονάδων είναι η προστασία των ασθενών αυτών που πάσχουν τόσο από μια βαριά ΚΕΚ όσο και από ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, από τους μηχανισμούς δευτερογενούς βλάβης όπως η ισχαιμία, αιμορραγία και οίδημα που οδηγούν σε πρόσθετη απώλεια εγκεφαλικού ιστού.

Η πρόληψη των προσβολών αυτών και η προστασία των απειλούμενων νευρώνων ώστε να δοθεί χρόνος στο νευρικό σύστημα να ανανήψει και να αποκατασταθεί, είναι το κύριο μέλημα των θεραπευτικών παρεμβάσεων, είτε πρόκειται για συντηρητική είτε για χειρουργική αντιμετώπιση⁶.

ΝΕΥΡΟΠΑΡΑΜΕΤΡΗΣΗ

Σε αυτές τις ειδικά εξοπλισμένες μονάδες νευροεντατικής διενεργείται συνεχής καταγραφή συστηματικών και εγκεφαλικών παραμέτρων, σε ασθενείς που νοσηλεύονται για κρανιοεγκεφαλική κάκωση, ανευρυσματική υπαραχνοειδής αιμορραγία, αυτόματο ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα ή μεγάλο έμφρακτο¹⁵.

Στους ασθενείς αυτούς μετά την απαραίτητη αιμοδυναμική σταθεροποίηση και καταστολή, τοποθετούνται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα τρεις λεπτοί καθετήρες: α) ενδοκράνιας πίεσης¹⁶, β) εγκεφαλικού οξυγόνου, και γ) μικροδιύλισης όπου επιτυγχάνεται η μέτρηση της μεταβολικής κατάστασης του εγκεφάλου⁶.

Οι παραπάνω τεχνικές αποτελούν το απαραίτητο συμπλήρωμα της κλασικής αιμοδυναμικής παραμέτρησης που παραδοσιακά περιλαμβάνει οξύμετρο, αέρια αίματος, ΗΚΓ, αρτηριακή πίεση, κεντρική φλεβική πίεση και θερμοκρασία ορθού⁶.

Η σύγχρονη νευροπαραμέτρηση έχει ως αποτέλεσμα, οι δευτερογενείς βλάβες, όπως ισχαιμία, αιμορ-

ραγία και οίδημα να γίνονται αντιληπτές πριν τη νευρολογική ή συστηματική επιδείνωση^{5,13,14}.

Με την νευροπαράμετρηση διαπιστώνονται νωρίτερα οι επιπλοκές, επιτυγχάνεται η βελτιστοποίηση της θεραπείας και εκτιμάται η πρόγνωση⁶.

ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Η Νευροπροστασία απειλείται από θεραπευτικούς χειρισμούς που αποσκοπούν στη βελτίωση των παθολογικών καταγραφών. Διαιρείται σε δύο μεγάλες ομάδες.

Η πρώτη είναι μη επεμβατική και επιτυγχάνεται με τη χορήγηση κατασταλτικών φαρμάκων, τη μυοχάλαση και το βαρβιτουρικό κώμα. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται με προσοχή και κάτω από αυστηρή παρακολούθηση σε νευροεντατική μονάδα λόγω της πρόκλησης μειωμένης αρτηριακής πίεσης που έχει ως αποτέλεσμα την πτώση της εγκεφαλικής αιματικής ροής και ως εκ τούτου δυνητικά ισχαιμίας⁷.

Η μανιτόλη προκαλεί οσμωτική διούρηση, έχει αποιδηματική δράση και αποτελεί ένα ακόμη θεραπευτικό μέσο της νευροπροστασίας, μειώνοντας την ενδοκράνια πίεση.

Τα αντιεπιληπτικά και η αφαίρεση ENY βελτιώνουν την έκβαση της πορείας της υγείας του ασθενούς^{16,17,23}.

Ο υπεραερισμός μειώνοντας τα επίπεδα διοξειδίου του άνθρακα προκαλεί συστολή στα αιμοφόρα αγγεία, με αποτέλεσμα η ροή του αίματος προς τον εγκέφαλο να είναι μικρότερη, επιτυγχάνοντας έτσι πτώση της ενδοκράνιας πίεσης, χωρίς αυτό να σημαίνει πως αυτές οι ιδιότητες του υπεραερισμού είναι άμοιρες ευθυνών για την πρόκληση δυνητικά ισχαιμίας. Ως εκ τούτου αυτός ο τρόπος νευροπροστασίας χρησιμοποιείται μόνο σε βραχυπρόθεσμο ορίζοντα^{16,17,23}.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Επεμβάσεις

Η δεύτερη κατηγορία της νευροπροστασίας είναι η χειρουργική θεραπεία όπως αφαίρεση αιματώματος, αφαίρεση αιμορραγικής θλάσης, ανάταξη εμπίεσματος, αποσυμπιεστική κρανιοτομή^{13,18}.

Επεμβάσεις σε όψιμο στάδιο

Δεν μπορούμε να παραλείψουμε την αναφορά σε επεμβάσεις που γίνονται σε όψιμο στάδιο, όπως: υδροκέφαλος, ελλείμματα, κρανιοπλαστική, αποκατάσταση ρινο-ωτόρροιας.

Αποκατάσταση

Είναι επιβεβλημένη η αναγκαιότητα της αποκατάστασης των βαρέως πασχόντων και η σημαντικότητα της φαίνεται να έχει μεγαλύτερη βαρύτητα στις παραγωγικές ηλικίες με τις ανάλογες κοινωνικές και οικονομικές διαστάσεις που προκύπτουν τόσο από τις κινητικές-ψυχονοητικές διαταραχές των πασχόντων όσο και από την αδυναμία της κοινωνικής και επαγγελματικής της επανένταξης¹⁹.

Για τους παραπάνω λόγους είναι σημαντική η αποκατάσταση αυτών των ασθενών που το ρόλο της καλούνται να παίξουν ειδικά κέντρα, δημόσια ή ιδιωτικά, φυσιοθεραπευτές, κινησιοθεραπευτές, λογοθεραπευτές και γενικά εξειδικευμένοι επαγγελματίες¹⁹.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση διαφέρει ανάλογα με τη σοβαρότητα και τη θέση της βλάβης καθώς και τη διαχείριση αυτής.

Το υποσκληρίδιο αιμάτωμα συνδέεται με τη χειρότερη έκβαση και αυξημένη θνησιμότητα. Ενώ το επισκληρίδιο με καλύτερη πρόγνωση στην περίπτωση άμεσης επέμβασης¹⁴.

Σε υπαραχνοειδή αιμορραγία διπλασιάζεται το ποσοστό θνησιμότητας²⁰.

Από τα παραπάνω συμπερασματικά αντιλαμβανόμαστε ότι η πρόγνωση των ασθενών με ΚΕΚ ή αιμορραγικά αγγειακά επεισόδια εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως την ηλικία, τη βαρύτητα της νόσου, σύμφωνα με την κλίμακα κώματος Γλασκόβης, τις απεικονιστικές εξετάσεις, το ατομικό ιστορικό, αν συνυπήρχαν άλλα δευτερογενή επεισόδια, όπως πολυτραύμα-υποξία-υπόταση, τα οποία μπορεί να παρατείνουν την παραμονή των ασθενών αυτών στη μονάδα με αυξημένη πιθανότητα πολλών επιπλοκών όπως λοιμώξεις, πνευμονία κ.α.^{10,14}.

Για τούτο είναι απαραίτητη η έγκαιρη αντιμετώπιση και αποκατάσταση προς αποφυγή επιπλοκών.

ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Για την αποτελεσματικότητα στη σύγχρονη αντιμετώπιση των βαρέως πασχόντων στη νευροχειρουργική μεγάλη σημασία έχει ο συντονισμός μεγάλου αριθμού επαγγελματιών υγείας, οι σημαντικότεροι των οποίων είναι ειδικευμένοι νοσηλευτές, διασώστες και ειδικοί ιατροί, καθώς και ανάλογος υλικοτεχνικός εξοπλισμός.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Στις προοπτικές για την αντιμετώπιση των ασθε-

νών αυτών εντάσσεται η πρόληψη σε επίπεδο οδικής ασφάλειας και συμπεριφοράς^{3,14,21,22}:

- ταχεία και σύγχρονη διακομιδή από ΕΚΑΒ,
- σύστημα καταγραφής δεδομένων,
- ειδική οργάνωση των ΤΕΠ ώστε να μην κατασπαταλάται χρόνος,
- Εθνικός Κώδικας Οδηγιών και οργανωμένα τριτοβάθμια κέντρα πλήρως εξοπλισμένα σε μονάδες νευροεντατικής θεραπείας με την ανάλογη υλικοτεχνική υποδομή που απαιτείται για την αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alves OL, Bullock R (2001). "Excitotoxic damage in traumatic brain injury". In: Clark RSB, Kochanek P. Brain Injury. Boston: Kluwer Academic Publishers.
2. Collins C, Dean J (2002). "Acquired brain injury". In: Turner A, Foster M, Johnson SE. Occupational therapy and physical dysfunction: principles, skills and practice. Edinburgh: Churchill Livingstone, pp. 395-396.
3. Hardman JM, Manoukian A (2002). "Pathology of head trauma". Neuroimaging Clinics of North America; 12:175-187.
4. Χ. Ρούσσος. Εντατική Θεραπεία. 3^η Έκδοση, Κεφάλαιο 108.
5. Moppett IK (July 2007). "Traumatic brain injury: Assessment resuscitation and early management". British Journal of Anaesthesiology; 99:18-31.
6. Νευροχειρουργικές Εξελίξεις 2003, Τεύχος 5^ο.
7. Salomone JP, Frame SB (2004). "Prehospital Care". In: Moore EJ, Feliciano DV, Mattox KL. Trauma. New York: McGraw-Hill, Medical Publications Division, pp. 117-118.
8. Greenwald BD, Burnett DM, Miller MA (March 2003). "Congenital and acquired brain injury. 1. Brain injury: epidemiology and pathophysiology". Archives of Physical Medicine and Rehabilitation; 84(Suppl.1):S3-S7.
9. Kluger J. "Dealing with brain injuries". Time Magazine, April 6, 2009, p. 57.
10. Χριστίνα Μαρβάκη - Αναστασία Κοτανίδου. Επείγουσα Νοσηλευτική. Τόμος Α' (2008). Αρχική αντιμετώπιση πολυτραυματία, σελ. 118-119.
11. Scalea TM (2005). "Does it matter how head injured patients are resuscitated". In: Valadka AB, Andrews BT. Neurotrauma: evidence-based answers to common questions. Thieme, pp. 3-4.
12. Barr RM, Gean AP, Le TH (2007). "Craniofacial trauma". In: Baunt WE, Helmsca. Fundamentals of diagnostic radiology. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, p. 55.
13. Valadka AB (2004). "Injury to the cranium". In: Moore EJ, Feliciano DV, Mattox KL. Trauma. New York: McGraw-Hill, Medical Publications Division, pp. 385-401.
14. Zink BJ (March 2001). "Traumatic brain injury outcome: concepts for emergency care". Annals of Emergency Medicine; 37:318-332.
15. Gruen P (May 2002). "Surgical management of head trauma". Neuroimaging Clinics of North America; 12:339-343.
16. Chajar J (September 2000). "Traumatic brain injury". Lancet; 356:923-929.
17. Curry R, Hollingworth W, Effenbogen RE, Vanilala MS (2008). "Incidence of hypo- and hypercarbia in severe traumatic brain injury before and after 2003 pediatric guidelines". Pediatric Critical Care Medicine (Lippincott, Williams and Wilkins); 9(2):141-146.
18. Dunn IF, Ellegala DB (2008). "Decompressive hemicraniectomy in the management of severe traumatic brain injury". In: Bhardwaj A, Ellegala DB, Kirsch JR. Acute brain and spinal cord injury: evolving paradigms and management. Informa Health Care, pp. 1-2.
19. Office of Communications and Public Liaison (February 2002). "Traumatic brain injury: hope through research". NIH Publications.
20. Armin SS, Colohan AR, Zhany JH (June 2006). "Traumatic subarachnoid hemorrhage: our current understanding and its evolution over the past half century". Neurological Research; 28:445-452.
21. "Traumatic brain injury". Center for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2007.
22. Liu BC, Ivers R, Norton R, Boufous S, Blows S, Lo SK (2008). "Helmets for preventing injury in motorcycle riders". Cochrane Database Syst Rev.
23. <http://en.wikipedia.org/wiki/traumaticbraininjury>

ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ:

Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο: Γενικές αρχές

Δ Ροντογιάννη

Συντονίστρια Διευθύντρια, Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

*Hemophagocytic syndrome or Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a potentially fatal hyperinflammatory syndrome with prolonged high fever, hepatosplenomegaly and characteristic laboratory findings. HLH may be inherited (primary) or may be secondary to any severe infection, malignancy or rheumatologic condition. Of the inherited causes for which the underlying genetic cause is known, most involve abnormalities of proteins important in the exocytosis cytolytic pathway whereby perforin and granzymes are delivered to a target cell to induce apoptosis. The exact mechanisms underlying this process remain unclear. However, when a known genetic defect is not present, the diagnosis of HLH is still made on a constellation of clinical features and good clinical judgment. Rapid diagnosis is crucial as early therapy with immunosuppressive agents and/or proapoptotic chemotherapy can be life-saving. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 450-453, 2011.***

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (ΑΦΣ) είναι ένα δυνητικά θανατηφόρο φλεγμονώδες σύνδρομο με παρατεταμένο εμπύρετο, ηπατοσπληνομεγαλία και χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα. Διαχωρίζεται σε οικογενές πρωτοπαθές (Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση Hemophagocytic Lymphohistiocytosis- HLH) και επίκτητο δευτεροπαθές οφειλόμενο σε λοιμώξεις, ρευματολογικά νοσήματα ή κακοήθειες. Τα πρωταπαθούς ή δευτεροπαθούς αιτιολογίας σύνδρομα εμφανίζουν ως κοινό στοιχείο την έντονα ενεργοποιημένη αλλά αναποτελεσματική ανοσολογική απάντηση, η οποία απειλεί την ζωή του ασθενούς και η οποία είναι δυνατόν να οδηγήσει στο θάνατο εκτός εάν ανασταλεί από την κατάλληλη θεραπεία. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 450-453, 2011.**

Τα κλινικά συμπτώματα του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου (ΑΦΣ) είναι χαρακτηριστικά αλλά μη ειδικά.

Τα κύρια συμπτώματα του ΑΦΣ είναι ο παρατεταμένος πυρετός η ηπατοσπληνομεγαλία και η κυτταροπενία. Παρατηρούνται επίσης λεμφαδενοπάθεια, ίκτερος ή νευρολογικά συμπτώματα, όπως η παράλυση κρανιακών νεύρων. Χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα αποτελούν τα αυξημένα τριγλυκερίδια, φερριτίνη, τρανσαμινάσες και χολερυθρίνη και ελαττωμένο ινωδογόνο. Η αιμοφαγοκυττάρωση, αν και αποτελεί το στοιχείο ονομασίας του συνδρόμου, απαντάται κατά την εμφάνιση του συνδρόμου σε μικρό αριθμό περιπτώσεων αλλά αναπτύσσεται κατά την διάρκεια

εξελίξης της νόσου. Το καθοριστικό στοιχείο του ΑΦΣ είναι η ελαττωμένη λειτουργική ικανότητα ή η πλήρης απουσία λειτουργίας των κυττάρων φυσικών φονέων (NK) και των κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων.

Αν και πολλά από κύρια συμπτώματα παρατηρούνται σε ανοσολογικά ικανά άτομα, ως αντίδραση σε λοιμώξεις, στους ασθενείς με ΑΦΣ τα συμπτώματα αυτά είναι πλέον έντονα. Συγκεκριμένα, η προοδευτική αύξηση της οργανομεγαλίας, η πανκυτταροπενία και οι διαταραχές των βιοχημικών παραμέτρων πρέπει να εγείρουν έντονα την υπόνοια ασυνήθους ανοσολογικής απάντησης σε φλεγμονώδες αίτιο. Αν παραμείνει χωρίς θεραπεία, η μη ελεγχόμενη φλεγμονώδης αντί-

δραση οδηγεί σε εμμένουσα ουδετεροπενία και στο θάνατο λόγω βακτηριδιακών ή μυκητιασικών λοιμώξεων καθώς και απο εγκεφαλική δυσλειτουργία.

Υποκείμενες γενετικές διαταραχές οι οποίες σχετίζονται με ή προδιαθέτουν σε Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (ΑΦΣ).

Το ΑΦΣ απαντάται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και δεν αποτελεί μία συγκεκριμένη νόσο αλλά αναπτύσσεται σε σχέση με υποκείμενες διαταραχές οι οποίες οδηγούν στην ίδια φλεγμονώδη εικόνα. (Πίνακας 1).

Το γενετικό ΑΦΣ (Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση) κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και είναι δυνατόν να διαιρεθεί σε δύο υπότυπους: το οικογενές και τα σύνδρομα με ανοσολογικά ελλείμματα όπως το Σύνδρομο Chediak-Higashi (GHS), το Σύνδρομο Griscelli (GS) και το X φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο (XLP). Οι δύο υπότυποι σχετίζονται με ελαττωμένη λειτουργία των NK κυττάρων.

Το οικογενές όπως περιγράφηκε από τους Farquhar και Claireaux το 1952, είναι πρωτοπαθές και η μοναδική κλινική εκδήλωση. Η συχνότητα του εκτιμάται περίπου 1 ανά 50.000 γεννήσεις. Η έναρξη της νόσου κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου της ζωής των παιδιών εκτιμάται σε ποσοστό περίπου 70%. Μετά την γέννηση παρατηρείται τυπικά ένα χρονικό διάστημα με απουσία συμπτωμάτων. Τα σύνδρομα GHS, GS, XLP έχουν διαφορετική κλινική εικόνα και η ανάπτυξη σε αυτά του ΑΦΣ είναι σποραδική αλλά συχνή και συνήθως αποτελεί το πρώτο κλινικό σύμπτωμα.

Η ανάδειξη λοιμογόνου παράγοντα δεν υποβοηθά τον διαχωρισμό μεταξύ γενετικού και επίκτητου ΑΦΣ καθώς το πρώτο είναι δυνατόν να εκδηλωθεί ακριβώς λόγω λοιμογόνου παράγοντα.

Το σχετιζόμενο με κακοήγη νοσήματα ΑΦΣ και ιδιαίτερα με λεμφώματα είναι γνωστή πλέον οντότητα σε ενήλικες, αλλά σπανιότατη στα παιδιά.

Γενετικά ελλείμματα στο οικογενές ΑΦΣ δια φωτίζουν την παθοφυσιολογία του φάσματος των ΑΦΣ. Ελαττωματική κυτταροτοξική λειτουργικότητα είναι ουσιώδης στην παθοφυσιολογία των ΑΦΣ

Το ΑΦΣ χαρακτηρίζεται από πολυσυστηματική φλεγμονή, η οποία είναι μια αντιδραστική διαδικασία και η οποία προκύπτει από την παρατεταμένη και έντονη ενεργοποίηση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (μακροφάγα ιστιοκύτταρα) και των T CD8+ κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων καθώς και έντονη υπερπλασία και έκτοπη μετανάστευση των T λεμφο-

κυττάρων. Οι φυσιολογικές λειτουργίες των ιστιοκυττάρων, τα οποία αποτελούν τον κύριο πληθυσμό των κυττάρων του συστήματος της φυσικής ανοσίας περιλαμβάνουν φαγοκυττάρωση παρουσίαση του αντιγόνου και ενεργοποίηση του συστήματος επίκτητης ανοσίας δια μέσου της άμεσης ή δια των κυτταροκινών σηματοδότησης. Λειτουργικές ανωμαλίες των NK έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με όλους τους τύπους του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου.

Τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα και τα NK κύτταρα αποδομούν ή εξολοθρεύουν του στόχους τους, απελευθερώνοντας κυτταρολυτικά κοκκία τα οποία περιέχουν ένζυμα όπως περφορίνη και σειράς (granzymes).

Στον οικογενή τύπο έχουν προσδιορισθεί συγκεκριμένες μεταλλάξεις γονιδίων, οι οποίες θεωρείται ότι επηρεάζουν αρνητικά ή αλλοιώνουν την παραγωγή, την απελευθέρωση ή την ενδοκυττάρια κυκλοφορία αυτών των κοκκίων και ως εκ τούτου δεν είναι αποτελεσματικές στην απομάκρυνση των αντιγόνων και επομένως προκαλούν την συνεχή ανοσολογική ενεργοποίηση και τα υψηλά επίπεδα των κυτταροκινών.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο PFR1 οδηγούν σε ελαττωμένη παραγωγή περφορίνης και είναι οι πλέον συχνά αναφερόμενες στο οικογενές σύνδρομο καθ' όσον απαντούν σε ποσοστό 30- 50% των περιπτώσεων.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο Munc 13D απαντούν σε ποσοστό 30% και ευθύνονται για την ελαττωμένη απελευθέρωση των κοκκίων. Τέλος ένας άλλος τύπος μετάλλαξης είναι η μετάλλαξη του γονιδίου STX11 η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη ενδοκυττάρια κυκλοφορία των κοκκίων των κυτταρολυτικών ενζύμων.

Το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (macrophage activation syndrome MAS) σχετίζεται στενά με το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο.

Το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων απαντάται σε παιδιά και ενήλικες με αυτοάνοσα νοσήματα και συχνότερα σε σχέση με συστηματική ρευματοειδή αρθρίτιδα και νόσο Still ή σπανιότερα με Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο. Η κλινική εικόνα και τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά είναι παρόμοια με το ΑΦΣ. Η συχνότητα του ΜΑΣ δεν είναι γνωστή Γενικά αναπτύσσεται στην πρώιμα και στην ενεργό μορφή της νόσου. Ως παράγοντες εκδήλωσης έχουν αναφερθεί ιοί αλλά και άλλοι παράγοντες όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, μεθοτρεξάτη κλπ. Η θνησιμότητα εκτιμάται μεταξύ 10- 20%.

Διαγνωστικά προβλήματα στο ΑΦΣ

Μεγάλος αριθμός ασθενών εμφανίζει ήπια συμπτώματα λοιμώξεων από το αναπνευστικό και γαστρεντερικό καθώς και υψηλό πυρετό. Ο πυρετός είναι δυνατόν να υποχωρήσει και να επανεμφανισθεί μετά από ημέρες ή εβδομάδες. Επίσης είναι δυνατόν να παρατηρηθούν παροδικές βελτιώσεις στις κυτταροπενίες του περιφερικού αίματος. Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή νευρολογικά συμπτώματα είναι επίσης δυνατόν να υπερισχύουν στην κλινική εικόνα και να καθιστούν την διάγνωση του ΑΦΣ μάλλον δύσκολη. Επειδή τα χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα ιδιαίτερα εκείνα των τριγλυκεριδίων και της φερριτίνης είναι δυνατόν να απουσιάζουν ενδείκνυται ο επανέλεγχος τους. Στον λεμφαδένα παρατηρούνται ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και στο ηπατικό παρέγχυμα, φλεγμονώδεις διηθήσεις των πυλαίων διαστημάτων ερμηνεύονται ως ιογενής ηπατίτιδα. Τα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε οστεομελική βιοψία, αν και η εξέταση αυτή δεν έχει μεγάλη ευαισθησία. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η αιμοφαγοκυττάρωση δεν είναι εμφανής στο μυελό των οστών, ο οποίος συχνά εμφανίζει αύξηση των μονοκυττάρων και των ιστοκυττάρων μακροφάγων του στρώματος.

Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για υποκείμενο νόσημα όπως **GHS, GS, XLP**, αυτοάνοσα νοσήματα ή κακοήγη λεμφώματα με λεπτομερές κλινικό ιστορικό, φυσική εξέταση και άλλες κατάλληλες εξετάσεις. Η αναζήτηση του προδιαθεσικού λοιμώδους παράγοντα, όπως κυτταρομεγαλιός, ερπητοϊοί, αδενοϊοί και λείσμανία είναι ουσιώδης, καθόσον οι περισσότεροι από αυτούς μπορεί να θεραπευθούν. Ο πλέον σημαντικός παράγοντας στην αντιμετώπιση του ΑΦΣ είναι η πρόωγη διάγνωση.

Πίνακας 1

Γενετικό αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο/Αιμοφαγοκυτταρική Ιστοκυττάρωση

Οικογενές (Farquhar disease)

Γνωστές γενετικές ανωμαλίες περφορίνη, Munc 13-4, syntaxin 11

Αγνωστες γενετικές διαταραχές.

Σύνδρομο ανοσολογικού ελείμματος

Σύνδρομο Chediak-Higashi (GHS)

Σύνδρομο Griscelli (GS)

Σύνδρομο X φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο (XLP)

Επίκτητο αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο/Αιμοφαγοκυτταρική Ιστοκυττάρωση

Εξωγενείς παράγοντες: λοιμώδεις μικροοργανισμοί, τοξίνες

Σχετιζόμενο με λοίμωξη αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο

Ενδογενείς παράγοντες: καταστροφή των ιστών, μεταβολικά παράγωγα

Ρευματολογικά νοσήματα

Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων

Κακοήγη νοσήματα

Πίνακας 2

Προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια 2009

1. Μοριακή διάγνωση ΑΦΣ ή Χ συνδεδεμένου λεμφοϋπερπλαστικού συνδρόμου

2. ή τουλάχιστον 3 από τα 4

- Πυρετός
- Σπληνομεγαλία
- Πενίες των σειρών του αίματος (τουλάχιστον 2 σειρών)
- Ηπατίτιδα

3. Και τουλάχιστον 1 από τα 4

- Αιμοφαγοκυττάρωση
- Αυξημένη φερριτίνη
- Αυξημένος στον ορό υποδοχέας της ιντερλευκίνης 2
- Απουσία ή πολύ ελαττωμένη λειτουργικότητα των NK κυττάρων

4. Άλλα στοιχεία συνηγορητικά της διάγνωσης

- Υπερτριγλυκεριδαιμία
- Υποϊνωδογονοπενία
- Υπονατριαιμία.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Janka G, Imashuku S, Elinder G et al. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am.1998; 12:435-444.
- Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 2004; 124:4-14.
- Janka G, Zur Stadt U. Familial and Acquired Hemophagocytic lymphohistiocytosis Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005: 82-88.

4. Janka GE. Hemaphagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007; 21(5) 245-53.
5. Hansmann ML, Rontogianni D, Janka-Schaub GE et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis macrophages showing immunohistochemical properties of activated macrophages and T-accessory cells. *Pediatr Hematol Oncol*. 1989; 6(3):237-46.
6. Henter JL, Arico M, Elinder G et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998; 12:417-433.
7. Ferlazzo G, Munz C. NK cell compartments and their activation by dendritic cells. *J Immunol*. 2004; 172:1333-1339.
8. Filipovich A. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophageactivation syndrome. *J Pediatr*. 2003; 142:292-296.
9. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:127-131.
10. Katano H, Cohen JL. Perforin and lymphohistiocytic proliferative disorders. *Br J Haematol* 2005; 128:739-750.

Λοιμώξεις σχετιζόμενες με το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο

Ε Δούκα

Επιμελήτρια Β', Κλινική Εντατικής Θεραπείας Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

Douka E. Infections related to Hemophagocytic Syndrome. Hemophagocytic syndrome (HS) or hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is also known as autosomal recessive familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL), familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis (FEL), and viral-associated hemophagocytic syndrome (VAHS). It is an unusual but potentially fatal disease resulting from dysregulated activation and proliferation of NK cells and cytotoxic T cells. The term hemophagocytosis describes the pathologic finding of activated macrophages, engulfing erythrocytes, leukocytes, platelets, and their precursor cells. The clinical entity of the syndrome is heterogeneous characterized by hemophagocytosis in bone marrow, liver, or lymph nodes, variable cytopenias, hyperferritinemia, hypercytokinemia, high fever, coagulation disorders, hepatosplenomegaly and lymphadenopathy. HS can be either primary or secondary. Until recently, we believed that symptoms of HS due to genetic causes generally arose during infancy and early childhood. The truth is that the first episode of HS can occur throughout life, from prenatal to the seventh decade. With the availability of genetic testing, distinctions between primary (genetically determined) and secondary (acquired) forms of HS have become increasingly blurred. Secondary or reactive HS is associated with infections, autoimmune diseases, or malignancies. It is important to realize that both primary and secondary syndromes can be precipitated by an infection, particularly EBV and other herpes viruses, HIV, influenza, parvovirus, hepatitis viruses, as well as bacterial, fungal, and parasitic infections. , TBC. *Nosokomiaka Chronika*, 73, Supplement 454-462, 2011.

Key words: hemophagocytic syndrome, hemophagocytosis, ferritin, T lymphocytes, CD163, soluble CD25, Epstein-Barr virus, HIV

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (HS/ΑΣ) ή αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση (HLH) είναι επίσης γνωστό και σαν οικογενής αυτοσωμικά υπολειπόμενη λεμφοϊστοκυττάρωση (FHL), οικογενής ερυθροφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση (FEL), και αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο σχετιζόμενο με ιογενείς λοιμώξεις (VAHS). Πρόκειται για μια όχι συχνή, αλλά δυνητικά θανατηφόρο νόσο, που σχετίζεται με την απορρύθμιση της λειτουργικότητας και του πολλαπλασιασμού των NK και T κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων. Ο όρος αιμοφαγοκυττάρωση περιγράφει το παθολογοανατομικό εύρημα ενεργοποιημένων μακροφάγων, να έχουν φαγοκυτταρώσει ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, καθώς και τα πρόδρομα κύτταρά τους. Το σύνδρομο ως κλινική οντότητα είναι ετερογενές και χαρακτηρίζεται από αιμοφαγοκυττάρωση στον μυελό των οστών, ή στους λεμφαδένες, κυτταροπενία, αυξημένες τιμές φερριτίνης, αύξηση των κυτταροκινών, υψηλό πυρετό, διαταραχές πήκτικότητας, ηπατοσπληνομεγαλία, και λεμφαδενοπάθεια. Το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο μπορεί να είναι πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές. Μέχρι πρόσφατα πιστεύαμε ότι το σύνδρομο που οφείλεται σε γενετικές διαταραχές εκδηλώνεται κατά την βρεφική ή παιδική ηλικία. Η αλήθεια είναι ότι μπορεί να εκδηλωθεί σε όλη τη διάρκεια της ζωής έως την εβδομήδεκαητία και με τη διαθεσιμότητα των γενετικών εξετάσεων, η διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς ΑΣ έχει γίνει όλο και πιο ασαφής. Το δευτεροπαθές ή αντιδραστικό ΑΣ σχετίζεται με λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα, ή κακοήθειες. Είναι πολύ σημαντικό να τονιστεί ότι τόσο το πρωτοπαθές όσο και

το δευτεροπαθές σύνδρομο μπορεί να εκδηλωθεί στα πλαίσια λοίμωξης από EBV και άλλους ερπητοϊούς, HIV, parvovirus, influenza, ηπατίτιδες, όπως επίσης λοιμώξεις από βακτήρια, μύκητες και παράσιτα. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 454-462, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, λοιμώξεις, ιός Epstein-Barr, HIV, TBC

Ταξινόμηση και επιδημιολογία

Το σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά 1939 από τον Scott and Robb-Smithⁱ, και ιστορικά διακρίνεται σε πρωτοπαθές ή γενετικά καθοριζόμενο ΑΣ, και δευτεροπαθές ή αντιδραστικό.

Το αντιδραστικό ΑΣ μπορεί να είναι σχετιζόμενο με λοιμώξεις ή με κακοήθειες και περιλαμβάνει επίσης το σύνδρομο ενεργοποιημένων μακροφάγων που συνοδεύει αυτοάνοσα νοσήματα.

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα του ΑΣ που σχετίζεται με λοιμώξεις. Η συσχέτιση όμως ΑΣ και λοιμώξεων είναι σημαντική δεδομένου ότι α) σποραδικές και οικογενείς περιπτώσεις του συνδρόμου μπορούν να εκδηλωθούν με λοίμωξη, β) το ΑΣ μιμείται λοιμώδη νοσήματα όπως η βακτηριακή σήψη και λεπτοσπείρωσηⁱⁱ, γ) το ΑΣ μπορεί να καλύπτει τη διάγνωση μιας θεραπεύσιμης λοιμώδους ασθένειας όπως η σπλαχνική λεϊσμανίασηⁱⁱⁱ. (πίνακας 1: ταξινόμηση ΑΣ)

Πίνακας 1

Ταξινόμηση Αιμοφαγοκυτταρικού Συνδρόμου (ΑΣ)

Πρωτοπαθές ή γενετικά καθοριζόμενο ΑΣ

Οικογενής αιμοφαγοκυτταρική

λεμφοιστιοκυττάρωση (FHL,Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis)

Σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας

- Σύνδρομο Chediak-Higashi
- Σύνδρομο Griscelli
- X-linked λεμφοπεριπλαστικό σύνδρομο
- Σύνδρομο Wiskott-Aldrich
- Σοβαρή συνδυαζόμενη ανοσοανεπάρκεια (Severe combined immunodeficiency)
- Lysinuric πρωτεϊνικά δυσανεξία
- Σύνδρομο Hermansky-Pudlak

Δευτεροπαθές ή αντιδραστικό ΑΣ

ΑΣ σχετιζόμενο με λοιμώξεις

- ΑΣ-σχετιζόμενο με ιογενείς λοιμώξεις
- Λοίμωξη από Ερπητοϊούς (herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6, human herpesvirus 8)
- HIV
- Άλλοι ιοί: αδενοϊοί, ιοί ηπατίτιδας, parvovirus, influenza

- Άλλες λοιμώξεις σχετιζόμενες με ΑΣ
- Βακτηριακές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένου των μυκοβακτηριδίων και των σπειροχαιτών
- Παράσιτα
- Μύκητες
- ΑΣ-σχετιζόμενο με κακοήθειες (ειδικά ΑΣ-σχετιζόμενο με λέμφωμα)

Σύνδρομο ενεργοποιημένων μακροφάγων σχετιζόμενο με αυτοάνοσα νοσήματα

Τέλος ιατρικές θεραπευτικές πράξεις μπορούν να πυροδοτήσουν τον παθοφυσιολογικό καταρράκτη του ΑΣ. (πίνακας 2).

Πίνακας 2

Φαρμακευτική ουσία	Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ασπιρίνη
	Αντιεπιληπτικά (phenytoin, lamotrigine)
	Μεθοτρεξάτη
	Άλατα χρυσού
	Σουλφασαλαζίνη
	Παρεντερική σίτιση
	Αντι-TNF-α θεραπεία
	Αντι-CD52 θεραπεία

Κλινικές εκδηλώσεις και διάγνωση

Η ετερογενής ομάδα του ΑΣ μοιράζεται πολλά κλινικά χαρακτηριστικά με την σήψη, ενώ πολύ συχνά εξελίσσεται σε πολυοργανική ανεπάρκεια με ιδιαίτερα υψηλή θνησιμότητα. Τα κλινικά κριτήρια έχουν πρόσφατα ανασκοπηθεί^{iv} και είναι τα ακόλουθα:

(1) Μοριακή διάγνωση (π.χ. γνωστή γονιδιακή μετάλλαξη που προκαλεί HLH)

(2) Σημεία και συμπτώματα (5 από τα ακόλουθα)

- (α) Πυρετός
- (β) Σπληνομεγαλία
- (γ) Καμία ένδειξη κακοήθειας
- (δ) Κυτταροπενία (2 ή 3 από τις αιματολογικές σειρές στην γενική αίματος):

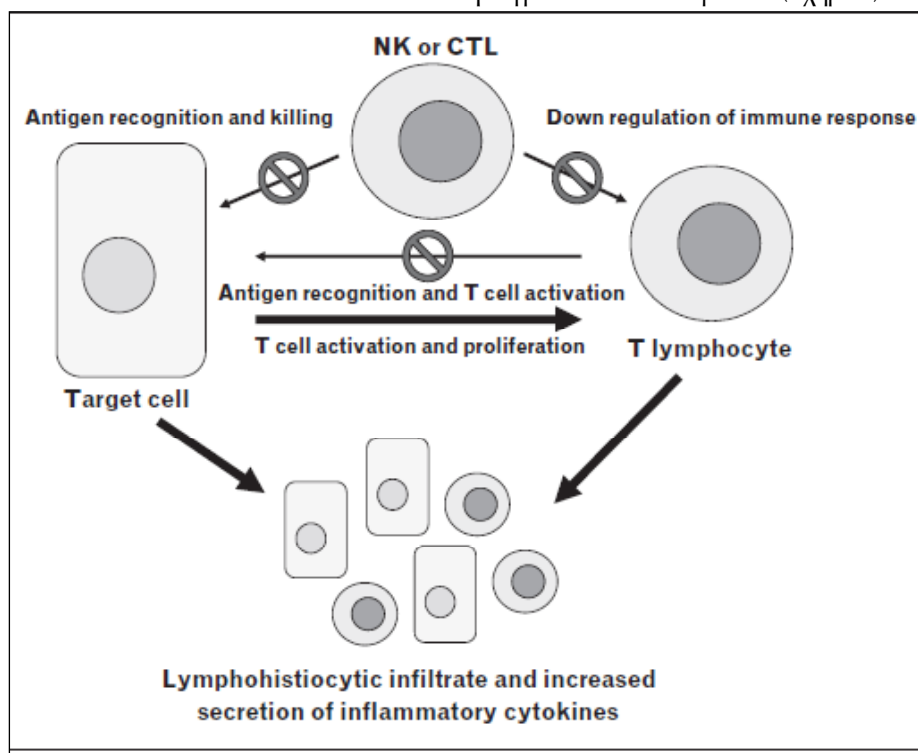
- (i) αιμοσφαιρίνη $< 90 \text{ g/l}$ (σε νεογνά < 4 εβδομάδες, $< 10 \text{ g/l}$)
- (ii) αιμοπετάλια $< 100 \times 10^9/\text{l}$
- (iii) ουδετερόφιλα $< 1.0 \times 10^9/\text{l}$
- (ε) υπερτριγλυκεριδαιμία και/ή υποινωδογοναιμία:
 - (i) ΤΡΚ νηστείας $> 3.0 \text{ mmol/l}$ ($> 265 \text{ mg/dl}$)
 - (ii) ινωδογόνο $> 1.5 \text{ g/l}$
- (στ) αιμοφαγοκυττάρωση σε μυελό οστών, σπλήνα, ή λεμφαδένες
- (ζ) μειωμένη ή ανύπαρκτη δραστηριότητα των ΝΚ-κυττάρων
- (η) φερριτίνη $> 500 \text{ mg/l}$
- (θ) sCD25 (i.e., soluble IL-2 receptor) $> 2400 \text{ U/ml}$.

Η βιοψία μυελού των οστών των μυελού των οστών δείχνει φυσιολογική ωρίμανση όλων των κυτταρικών σειρών, αλλά και διήθηση από ενεργοποιημένα μακροφάγα που έχουν φαγοκυτταρώσει λευκά και ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια αλλά και τα πρόδρομα κύτταρά τους. Οι διηθήσεις αυτές μπορεί να είναι ορατές σε λεμφαδένες, ήπαρ, και σπλήνα. Κάποια από τα κλινικά κριτήρια μπορεί να εμφανιστούν αργά στην πορεία της νόσου και λόγω της θανατηφόρου πορείας του συνδρόμου, μερικές φορές δεν αποτελούν προϋπόθεση για την έναρξη θεραπείας.

Παθοφυσιολογία

Το σήμα κατατεθέν του ΑΣ είναι η φαγοκυττάρωση των κυττάρων του αίματος καθώς και των πρόδρομων μορφών τους. Η κύρια παθοφυσιολογική διαταραχή είναι η δυσλειτουργία των κυτταροκινών, που έχει σαν αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη άθροιση ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων και ενεργοποιημένων ιστιοκυττάρων (μακροφάγα) σε πάρα πολλά όργανα. Η παρατεταμένη και υπερβολική ενεργοποίηση των αντιγόνο-παρουσιαστικών κυττάρων (μακροφάγα, ιστιοκύτταρα) και CD8+ Τ κυττάρων, καθώς και ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός και έκτοπη μετανάστευσή τους συνεπάγεται πολυσυστηματική φλεγμονή.

Φυσιολογικά υπάρχει ένα είδος συνομιλίας μεταξύ των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω επαφής αλλά και με ανταλλαγή μηνυμάτων μέσω των κυτταροκινών. Στόχος είναι η απομάκρυνση κυττάρων εισβολέων που είναι επικίνδυνα για τον οργανισμό. Η απορρύθμιση των μακροφάγων από τα ΝΚ κύτταρα, είναι η υπόθεση που εξηγεί τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και ενεργοποίησή τους, που οδηγεί με τη σειρά του σε έκκριση κυτταροκινών και στράτευση και πολλαπλασιασμό περισσότερων λεμφοκυττάρων και φλεγμονωδών κυττάρων 7. (σχήμα 1).



Σχήμα 1. σχηματικά παρουσίαση των πιθανών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στην αιμοφαγοκυτταρική λεμφοιστιοκυττάρωση (HLH).

Στις κληρονομικές μορφές του ΑΣ διάφορες γονιδιακές ανωμαλίες έχουν περιγραφεί και φαίνεται να σχετίζονται με φυσιολογικούς κυτταροτοξικούς μηχανισμούς των NK και CD8+ κυτταρολυτικών Τ-λεμφοκυττάρων^{v vi}.

Ανοσολογικά η ανεξέλεγκτη ανοσολογική απάντηση που συχνά αναφέρεται και σαν «καταιγίδα κυτταροκινών», οδηγεί σε υπερέκκριση των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η ιντερφερόνη γ, TNF-α, ιντερλευκίνες (IL)-6, (IL)-10, IL-12, και ο διαλυτός IL-2 υποδοχέας (CD25).

Το τελικό στάδιο αυτής της φλεγμονώδους απάντησης, με την υπερβολική έκκριση κυτταροκινών και την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των ιστιοκυττάρων είναι υπεύθυνο για των νέκρωση και άρα την ανεπάρκεια των ανεπάρκεια των οργάνων.

Στο αντιδραστικού ΑΣ η παθοφυσιολογία του για δεν είναι πλήρως κατανοητή. Φαίνεται ότι η μειωμένη κυτταρολυτική δραστηριότητα έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων και ιστιοκυττάρων. Στα ζωικά πειραματικά μοντέλα αυτό σχετίζεται με αδυναμία ελέγχου των λοιμώξεων από ενδοκυττάρια παθογόνα.

ΑΣ και λοιμώξεις

Το ΑΣ έχει συσχετισθεί με μια πληθώρα ιογενών, βακτηριακών, μυκητιασικών, και παρασιτικών λοιμώξεων. Γενικευμένη λοίμωξη με ένα ευκαιριακό ή σπάνιο παθογόνο σε ασθενή με ΑΣ πιθανώς να αντιπροσωπεύει δευτερογενή λοίμωξη σε ανοσοκατεσταλμένο ασθενή, ενώ η ύφεση έως εξαφάνιση του συνδρόμου μετά από ειδική θεραπεία στο λοιμογόνο παράγοντα υποδηλώνει ότι το ΑΣ είναι δευτεροπαθές λόγω της υποκείμενης λοίμωξης.

Γιαυτό, όλοι οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια του ΑΣ θα πρέπει να υποβληθούν σε ένα σύνολο από εργαστηριακές εξετάσεις με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα και το ιατρικό ιστορικό (Panel 3):

Panel 3

Διαγνωστικός έλεγχος

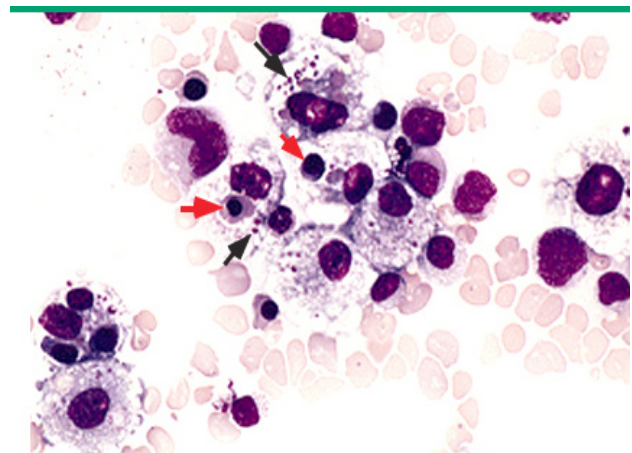
- (1) Καλλιέργειες αίματος, ούρων και πτυέλων για κοινά μικρόβια, μύκητες και βρουκέλλα
- (2) Ακτινογραφία θώρακος, καλλιέργειες και μικροσκοπική εξέταση για TBC στο αίμα, πτύελα, BAL, πλευριτικό υγρό, μυελό των οστών, ENY
- (3) Ορολογικά τεστ για οξεία EBV, CMV και HIV λοίμωξη
- (4) Τεστ ανίχνευσης DNA περιφερικού αίματος για ενδείξεις EBV, CMV, herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV), HHV-6, HHV-8, HIV, adenovirus και parvovirus B19.

- (5) Αναζήτηση στον ορό cryptococcal Ag και galactomannans
 - (6) Ορολογικά τεστ για τοξοπλάσωση, πρωτοπαθής ή αναζωπύρωση
 - (7) Αντιγόνο Leishmania και βιοψία μυελού των οστών, αν είναι απαραίτητο
 - (8) Έλεγχος για λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
- Computerized tomography (CT), scan θώρακα, κοιλίας, πυέλου, για ανεύρεση λεμφαδένων, βιοψία λεμφαδένα, LDH, βιοψία μυελού οστών, ανοσοφαινότυπος

ΑΣ- ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

EBV

Ο EBV είναι ο πιο συχνά αναφερόμενος αιτιολογικός παράγοντας. Το ΑΣ μπορεί να εμφανιστεί κατά την διάρκεια πρωτοπαθούς λοίμωξης αλλά και κατά την διαδικασία επανενεργοποίησής του. Σχήμα 2



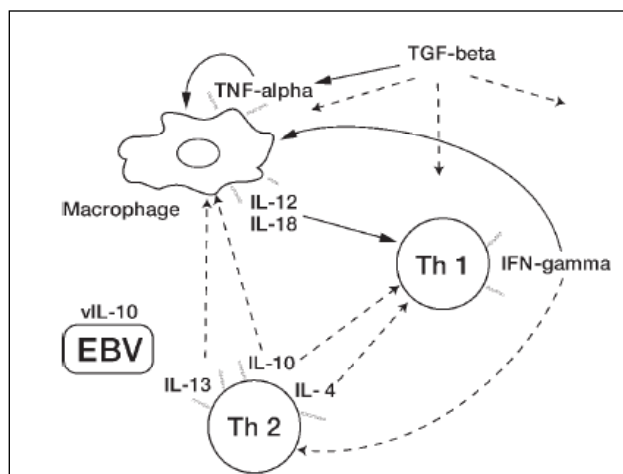
Σχήμα 2. Βιοψία μυελού παιδιού με αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, λόγω λοίμωξης από Epstein-Barr. Το αντιδραστικό ιστιοκύτταρο έχει φαγοκυτταρώσει εμπύρνηνα ερυθρά αιμοσφαίρια (κόκκινο βέλος) και αιμοπετάλια (μαύρο βέλος). Χρώση Wright-Giemsa.

Στην πρωτοπαθή λοίμωξη, ο EBV προσβάλλει αλλά και πολλαπλασιάζεται στα Β λεμφοκύτταρα. EBV-ειδικά Τ κυτταροτοξικά κύτταρα απαιτούνται για την ρύθμιση των προσβεβλημένων Β κυττάρων, αλλά και για την παραγωγή κυττάρων μνήμης. Έτσι η EBV λοίμωξη εξελίσσεται είτε ως ασυμπτωματική σε λανθάνουσα μορφή, ή σε άλλη περίπτωση είναι περιστασιακά συμπτωματική και εκδηλώνεται με εικόνα λοιμώ-

δους μονοπυρήνωσης (IM). Στην τελευταία περίπτωση σοβαρές επιπλοκές μπορούν να εκδηλωθούν όπως πνευμονίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια, ρήξη σπληνός, και προσβολή του ΚΝΣ.

Παρόλα αυτά όμως ο EBV έχει σχετισθεί με ανθεκτική νόσο όπως EBV-σχετιζόμενο ΑΣ (EBV-AHS) και χρόνια ενεργός EBV λοίμωξη (CAEBV).

Στην EBV-AHS έχει δειχθεί ότι ο ιός προσβάλλει κυρίως τα CD8+ T λεμφοκύτταρα (περιστασιακά τα CD4+, ή και τα δύο)^{vii}. Αδυναμία να παραχθούν ειδικά T κυτταροτοξικά κύτταρα, υποδηλώνει δυσλειτουργία των NK-T κυττάρων^{viii}, με αποτέλεσμα σοβαρή ανοσοκαταστολή με πολύ υψηλό ιικό φορτίο στο περιφερικό αίμα^{ix}. Ακολουθεί η καταγίγδα κυτταροκινών TNF-α, INF-γ, IL-12 και IL-18. Οι TNF-α και INF-γ παίζουν κεντρικό ρόλο στην αντίσταση του ξενιστή στην λοίμωξη από EBV και ειδικότερα στη ενεργοποίηση των μακροφάγων (σχήμα 3). Αυτή η φλεγμονώδης υπερπαραγωγή κυτταροκινών προκαλεί διαταραχές πηκτικότητας και πολυοργανική ανεπάρκεια. Ειδικά ο TNF-α προκαλεί ηπατική δυσλειτουργία. Ενώ χωρίς ανοσοκατασταλτική θεραπεία (cyclosporine A και VP-16), η νόσος εξελίσσεται ταχέως, με δυνητικά θανατηφόρο έκβαση.



Σχήμα 3. Το δίκτυο κυτταροκινών στην περίπτωση λοίμωξης EBV.

Ευθείες γραμμές δηλώνουν διέγερση, και διακεκομμένες αναστολή. (TGF, transforming growth factor)

Στους πάσχοντες από CAEBV, ο ιός πρωταρχικά προσβάλλει τα CD4+ T κύτταρα ή τα NK κύτταρα^x. Αδυναμία να παραχθούν EBV ειδικά T-κυτταροτοξικά κύτταρα, δηλώνει δυσλειτουργία των NK κυττάρων

του ξενιστή^{xi}. Αυτό συνεπάγεται υψηλό EBV φορτίο και EBV-σχετιζόμενη NK-cell λεμφοϋπερπλαστική νόσο. Το προφίλ των κυτταροκινών στην CAEBV φαίνεται να διαφέρει από εκείνο στην EBV-AHS (πίνακας 4)^{xii}.

Πίνακας 4
Σύγκριση προφίλ κυτταροκινών σε ασθενείς με EBV-AHS και CAEBV

Κυτταροκίνες	EBV-AHS	CAEBV
Th1 type		
● IL-12	↑	↓
● IL-18	↑	↑
● TNF-α	↑	↑
● IFN-γ	↑	↑
Th2 ype		
● IL-10	↑	(T□NK)
● IL-4	↓	↓
● IL-13	?	(T□NK)
Άλλες		
● TGF-β	?	↑
● viral IL-10	?	↑

Υπάρχουν 3 κύρια κλινικά κριτήρια για την CAEBV νόσο:

1. σοβαρή νόσος που διαρκεί περισσότερο από 6 μήνες. Η νόσος ξεκινά ως πρωτοπαθής EBV λοίμωξη και χαρακτηρίζεται από ασύνηθες pattern αντι-EBV αντισωμάτων.

- VCA (anti-viral caused antigens) IgG 5120
- EA (anti-early antigens) IgG 640
- anti-EB nuclear antigens (EBNA) 2

2. δεδομένα από το ιστορικό για προσβολή μεγάλου οργάνου όπως διάμεση πνευμονία, υπερπλασία κάποιων στοιχείων του αίματος, φλεγμονή ειλεού, λεμφαδενίτιδα, επιμένουσα ηπατίτιδα, ή σπληνομεγαλία

3. αυξημένες ποσότητες EBV στους προσβεβλημένους ιστούς.

Είναι πολύ σημαντικό να ξεχωρίσουμε τις δύο κλινικές οντότητες της EBV νόσου (πίνακας 5). Η πρωτοπαθής λοίμωξη, σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, μπορεί να εκδηλωθεί σαν EBV-AHS που με τη σειρά του μπορεί να είναι το πρώτο σύμπτωμα της CAEBV μορφής.

Πίνακας 5
Περίληψη σχέσης EBV φορτίου και κυτταρικής ανοσίας
σε ασθενείς που πάσχουν από IM, EBV-AHS, ή CAEBV.

Disease	EBV-infected cell	EBV load and Host immunity
Infectious mononucleosis (IM)	B cell	10^{2-3} copy/ug/DNA (PBMNCs), and disappears within 4-5 weeks after normal increase of EBV-CTL
EBV-associated HS (EBV-AS)	T cell (CD8+, occasionally CD4+, or both)	10^{3-6} copy/ug/DNA (PBMNCs), but sometimes at the same level as IM. It gradually decreases, although can be detected 3 months after remission. An overproduction IFN- γ TNF- α , IL-10 and IL-12 which is called "cytokine storm" causes a rapid progress of EBV-AHS. The role of EBV-CTL has been unknown yet.
Chronic active EBV infection (CAEBV)	T cell (mainly CD4+), NK cell	10^4 copy/ug/DNA (PBMNCs), EBV load does not decrease because of insufficient EBV-CTLs. Host immunodeficiency is not only related to EBV but other viruses, such as CMV.

HERPES VIRUSES OTHER THAN EBV

CMV

Πρόσφατες ανακοινώσεις^{xiii xiv}, έχουν συσχετίσει την CMV λοίμωξη με το ΑΣ σε ασθενείς που πάσχουν από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ρευματολογικό νόσημα, σε μεταμοσχευμένους αλλά και σε υγιείς επίσης.

Ο CMV έχει δειχθεί ότι επάγει την έκφραση του TNF γονιδίου, που ίσως ευθύνεται για την φλεγμονώδη απάντηση στην CMV λοίμωξη.

Ο TNF- α είναι ένας προ-φλεγμονώδης μεσολαβητής στην παθογένεια της νόσου του Crohn, και άρα, αντι-TNF- α αντισώματα είναι δημοφιλή σαν θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Υπάρχουν πλέον αρκετές τέτοιες βιβλιογραφικές αναφορές 24, ενώ ειδική αντι-CMV θεραπεία φαίνεται να είναι θεραπευτική σε συνδυασμό με απόσυρση της ανοσοτροποποιητικής θεραπείας.

HHV8

Ο HHV8 έχει συσχετισθεί με ΑΣ τόσο σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (HIV θετικοί ή μεταμοσχευμένοι) όσο και σε ανοσοεπαρκείς. Θεραπευτικά σχήματα τόσο με αντιικά όσο και με etoposide έχουν περιγραφεί στην βιβλιογραφία^{xv}.

HIV

Το ΑΣ στα πλαίσια της HIV λοίμωξης σχετίζεται με

μια ποικιλία υποκείμενων διαταραχών. Βακτηριακές, μυκοβακτηριδιακές, παρασιτικές, μυκητιασικές, ιογενείς, ή νεοπλασματικές νόσοι μπορεί να σχετίζονται με την εκδήλωσή του. Περιπτώσεις όπου η HIV λοίμωξη ήταν ο μόνος αιτιολογικός παράγοντας έχουν περιγραφεί στην βιβλιογραφία, και φαίνεται να μην σχετίζονται με τον αριθμό των CD4 κυττάρων.

ΑΣ έχει περιγραφεί στην οξεία φάση της ορομετατροπής της HIV λοίμωξης, αλλά επίσης και κατά την διάρκεια του φλεγμονώδους συνδρόμου ανασύστασης του ανοσοποιητικού (IRIS). Τέλος το ΑΣ έχει περιγραφεί 6 εβδομάδες μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART)^{xvi}.

Ιογενείς λοιμώξεις που επάγουν το ΑΣ στον HIV ασθενή είναι η λοίμωξη από HHV8 (σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με ερπητοϊό), EBV, και CMV, με αρκετές περιπτώσεις να αναφέρονται επίσης στην βιβλιογραφία. Το EBVAHS φαίνεται να είναι πιο συχνό σε HIV προσβεβλημένα παιδιά από ότι σε ενήλικες^{xvii xviii}.

Η σχέση μεταξύ EBV, λεμφώματος, και ΑΣ είναι πολύπλοκη. Γνωρίζουμε για παράδειγμα ότι τα T-κυτταρικά λεμφώματα μπορούν να συμβούν μετά την θεραπεία για αιμοφαγοκυτταρικό στα HIV προσβεβλημένα παιδιά^{xix}. Παρομοίως σε HIV αρνητικούς ασθενείς που πάσχουν από ΑΣ, έχει δειχθεί ότι ο πολλαπλασιασμός των T λεμφοκυττάρων μπορεί να επάγει κλωνικότητα, υποδηλώνοντας μια πιθανή παθογενετική οδό στα EBV-σχετιζόμενα λεμφώματα.

Ευκαιριακές λοιμώξεις που συχνά συνυπάρχουν

στα πλαίσια γενικευμένης νόσου και προχωρημένης ανοσοκαταστολής είναι κυρίως οι μυκοβακτηριακές (*Mycobacterium tuberculosis*, *kansasii*, *avium*, *intracellulare*).

Άλλες νόσοι όπως η τοξοπλάσμωση και η ιστοπλάσμωση πρέπει να αποκλεισθούν επίσης στον HIV ασθενή που παρουσιάζει ΑΣ. Γενικά υπάρχει δυσκολία στο να διαφοροδιαγνώσει κανείς το ΑΣ στα πλαίσια HIV λοίμωξης και αυτό κυρίως γιατί τα περισσότερα από τα χαρακτηριστικά είναι μη ειδικά και θα μπορούσαν να αποδοθούν αποκλειστικά στην HIV λοίμωξη αυτή καθαυτή. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Histocyte Society⁷ μπορεί να αποτελέσουν πρόκληση δεδομένου ότι κάποια από τα κριτήρια μπορεί να πληρούνται στα τελικά στάδια της νόσου. Η καθυστέρηση στην διάγνωση του συνδρόμου μπορεί να είναι υποθετικά θανατηφόρος δεδομένου ότι κρίσιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν να καθυστερήσουν.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις όπως etoposide, cyclosporine και δεξαμεθαζόνη (αναθεωρημένη με βάση την HLH-2004 International study), προτείνονται αφού η HIV λοίμωξη δεν είναι στα κριτήρια αποκλεισμού, και το HIV-σχετιζόμενο ΑΣ είναι συχνά κεραυνοβόλο και επιθετικό.

Ειδική θεραπεία είναι επίσης απαραίτητη όταν υπάρχει υποψία για κάποιο σχετιζόμενο παθογόνο οργάνισμο. Εξάιρεση αποτελεί η EBV-ειδική θεραπεία αφού δεν έχει δείχθει να είναι αποτελεσματική στην θεραπεία του συνδρόμου.

Ινφλουένζα και άλλοι ιοί

Αντιδραστικό ΑΣ έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία με όλους τους ιούς της γρίπης (human/avian ή H5N1/swine). Τόσο τα συμπτώματα όσο και τα εργαστηριακά ευρήματα είναι κοινά και στις δύο κλινικές οντότητες με την πανκυτταροπενία, αιμοφαγοκυττάρωση και την καταιγίδα κυτταροκινών να είναι τα πιο συχνά ευρήματα.

Όσον αναφορά την avian ινφλουέντζα, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα υψηλά ποσοστά θνητότητας είναι αποτέλεσμα υπερβολικής φλεγμονώδους απάντησης. Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό της ανοσοπαθολογίας του A/H5N1 είναι η υπερβολική παραγωγή/έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών. Αυτό το φαινόμενο θεωρείται υπεύθυνο για την εμφάνιση θανατηφόρων κλινικών συνδρόμων όπως πνευμονικό οίδημα, οξεία βρογχοπνευμονία, κυψελιδική αιμορραγία, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, και φυσικά αντιδραστική αιμοφαγοκυττάρωση. Κλινικές

μελέτες έχουν ενοχοποιήσει μεταλλάξεις σε κάποια ιικά γονίδια (NS1, PB2, HA και NA) σαν υπεύθυνες για την καταιγίδα κυτταροκινών. Έχει επίσης δείχθει ότι ανασυνδυασμένη αιμαγλουτινίνη (hemagglutinin -H5) από έναν H5N1 ιό μπορεί να καταστείλει την έκφραση της περφορίνης και να μειώσει την κυτταροτοξική δράση των CD8+ T λεμφοκυττάρων ενάντια σε κύτταρα που φέρουν πάνω τους H5. Η επιβίωση των H5 παρουσιαστικών κυττάρων συνεπάγεται επιμένουσα διέγερση και λεμφοπεριπλασία και IFN-γ υπερπαραγωγή. Θεωρείται ότι η υπερπαραγωγή IFN-γ εξηγεί την υπερδραστικότητα των μακροφάγων και κατά συνέπεια την υπερκυτταροκιναιμία και αιμοφαγοκυττάρωση σε σοβαρές περιπτώσεις avian influenza^{xx}.

Κυτταροτοξική θεραπεία (etoposide) σε συνδυασμό με αντι-ιική θεραπεία φαίνεται λογική. Τέτοιου είδους θεραπευτική προσέγγιση φαίνεται να δουλεύει στην περίπτωση του EBV-σχετιζόμενου ΑΣ.

Παρόμοιες ανακοινώσεις υπάρχουν στη βιβλιογραφία για ΑΣ σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από parvovirus B19 με πολύ καλή πρόγνωση χωρίς ειδική θεραπεία.

Λοίμωξη από HAV, HBV, Enterovirus, adenovirus, measles, mumps, rubella, dengue, και hantavirus έχει δείχθει ότι σχετίζεται με το σύνδρομο επίσης. Κορτικοειδή, etoposide, και ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη έχουν χρησιμοποιηθεί περιστασιακά με ποικίλα αποτελέσματα.

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο σχετιζόμενο με μικρόβια

Η παθοφυσιολογία των λοιμώξεων που σχετίζονται με το ΑΣ μετά από προσβολή από μη ιογενή παθογόνα πιθανώς σχετίζεται με την παραγωγή κυτταροκινών από τα λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα του ξενιστή. Ο μολυσματικός μικροοργανισμός επάγει την Th1 ανοσολογική απάντηση και άρα η εμφάνιση του ΑΣ πιθανώς υποδηλώνει είτε μη φυσιολογική Th1 απάντηση, είτε πλημμελή ρύθμιση.

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο σχετιζόμενο με φυματίωση

Το δευτεροπαθές ΑΣ έχει πολύ συχνά σχετισθεί με λοίμωξη από ενδοκυττάρια παθογόνα. Αν και η παθοφυσιολογική απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή στον εισβολέα δεν είναι πλήρως κατανοητή, πιθανολογείται ότι λειτουργικές ανεπάρκειες των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων και των NK κυττάρων μπορεί να εκδηλωθούν κατά την διάρ-

κεία της νόσου. Ελαττωματική Th1 ανοσολογική υπερδιέγερση έχει σαν αποτέλεσμα την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό του οργανισμού, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών και ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των μακροφάγων.

Σύμφωνα με μια πρόσφατη ανασκόπηση 36 περιστατικών^{xxi} ο πυρετός ήταν το πιο συχνό κλινικό εύρημα και η ηπατοσπληνομεγαλία το δεύτερο. Πολλές περιπτώσεις διαγνώστηκαν σαν εξωπνευμονική φυματίωση, ενώ όλοι οι ασθενείς είχαν ευρήματα αιμοφαγοκυττάρωσης στη βιοψία του μυελού. Το ποσοστό θανάτου ήταν σχετικά υψηλό (50%), ενώ αποτυχία της θεραπείας αποδόθηκε στην καθυστερημένη έναρξή της στην πορεία της νόσου. Η πρώιμη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση της νόσου είναι εξαιρετικά σημαντική δεδομένου ότι η νόσος εξελίσσεται ταχέως. Αντιφυματική και ανοσοτροποποιητική θεραπεία (κορτικοειδή, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, cyclosporine A, και etoposide) φαίνεται να σχετίζονται με καλύτερα αποτελέσματα 34. ΑΣ έχει επίσης ανακοινωθεί μετά από BCG εμβολιασμό^{xxii}.

Βρουκέλλωση

Η βρουκέλλωση είναι μια ζωνόσος και ο πιο συχνά ενοχοποιούμενος οργανισμός η *Brucella melitensis*. Η νόσος στην εκδήλωσή της μπορεί να προσβάλει σχεδόν οποιοδήποτε σύστημα με πιο συχνό σύμπτωμα τον πυρετό. Αιμοφαγοκυττάρωση από βρουκέλλα έχει περιγραφεί από πολλούς, ενώ είναι γνωστή αιτία δευτεροπαθούς αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοκυττάρωσης^{xxiii}. Παρατείνόμενα θεραπευτικά πρωτόκολλα της νόσου φαίνεται να θεραπεύουν και το ΑΣ επίσης.

Λοίμωξη από λεπτόσπειρα

Οι περισσότεροι υγιείς άνθρωποι αναπτύσσουν ανοσία ενάντια στην λεπτόσπειρα χωρίς να εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα. Μόνο μια μειονότητα των ασθενών με IgG αντισώματα ενάντια στην λεπτόσπειρα έχει περάσει οξεία λεπτοσπείρωση (νόσος Weil).

Σε σπάνιες και ειδικές περιπτώσεις, η λοίμωξη με λεπτόσπειρα μπορεί να προκαλέσει σοβαρό και απειλητικό για την ζωή ΑΣ, γιαυτό και πρέπει να είναι πάντα στην διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς.

Για την περίπτωση ΑΣ που επάγεται από λεπτόσπειρα, αυτό μπορεί να σχετίζεται με το γονιδίωμα της *Leptospira* spp., το οποίο κωδικοποιεί για ένζυμα του βιολογικού δρόμου της αίμης^{xxiv}. Στην περίπτωση του ΑΣ που σχετίζεται με λεπτοσπείρωση, η αντιβιοτική

θεραπεία από μόνη της δεν είναι αρκετή και ειδική ανοσοκατασταλτική θεραπεία (όπως κορτικοειδή, υψηλή δόση IVIG ή etoposide) μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Λεισμανίαση

Επειδή η *Leishmania donovani* μπορεί να προκαλέσει ΑΣ, αλλά επίσης μπορεί να μιμηθεί το σύνδρομο (οργανομεγαλία, κυτταροπενία), η βιοψία μυελού είναι απαραίτητη για την οριστικοποίηση της διάγνωσης. Στη θεραπεία του ΑΣ που σχετίζεται με λεισμανίαση η αμφοτερικίνη Β είναι συνήθως αρκετή.

Άλλα

Campylobacter, *fusobacterium*, *mycoplasma*, *chlamydia*, και νόσος Lyme, *legionella*, *typhoid*, *rickettsia*, *ehrlichia*, *malaria* (*Plasmodium falciparum* και *Plasmodium vivax*), *toxoplasma*, *babesiosis*, και *strongyloidiasis* έχουν περιγραφεί στα πλαίσια ΑΣ.

Μύκητες

Το ΑΣ έχει περιγραφεί σε *Candida* spp, *Cryptococcus* spp, *Pneumocystis* spp, *Histoplasma* spp, *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp. Φαίνεται ότι το ΑΣ που σχετίζεται με μύκητες είναι πιο συχνό σε AIDS, λέμφωμα, κακοήθεια, χορήγηση κορτικοειδών, και μεταμόσχευση.

Συμπέρασμα

Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου που σχετίζεται με λοιμώξεις είναι να υπενθυμίσουμε στους κλινικούς ιατρούς αυτό το θανατηφόρο σύνδρομο, δεδομένου ότι η πρώιμη διάγνωση μπορεί να αλλάξει την φυσική πορεία του και άρα την έκβασή του.

Ειδικές θεραπευτικές αποφάσεις με βάση το υπεύθυνο παθογόνο και την γενετική προδιάθεση του ασθενούς είναι διαθέσιμες σε αρκετές περιπτώσεις. Η διάγνωση του συνδρόμου στους ενήλικες όμως συχνά διαφεύγει ή καθυστερεί και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις βασίζονται συχνά σε μικρές σειρές ασθενών.

Τέλος, η καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του ΑΣ μπορεί να βοηθήσει στο να αποκαλυφθούν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και των λοιμώξεων.

ΙΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939;2:194-8.

2. Yang CW, Pan MJ, Wu MS et al. Leptospirosis: an ignored cause of acute renal failure in Taiwan. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:840-5.
3. Matzner Y, Behar A, Beeri E et al. Systemic leishmaniasis mimicking malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 43:398-402.
4. Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:124-131.
5. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286:1957-59.
6. Nagafuji K, Nonami A, Kumano T et al. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2007; 92:978-981.
7. Sato S, Kawashima H, Oshiro H, et al. Virological and immunological characteristics of a 19-year-old Japanese female with fatal outcome with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Clin Virol* 2004; 31:235-38.
8. Kasahara Y, Yachie A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 44:283-94.
9. Roupael NG, Talati NJ, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:814-822.
10. Kasahara Y, Yachie A, Takei K et al. Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Blood* 2001; 98:1882-1888.
11. Sugaya N, Kimura H, Hara S et al. Quantitative analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8 T cells in patients with chronic active EBV infection. *J Infect Dis* 2004;190: 985-988.
12. Yamashita N, Kimura H, Morishima T. Virological aspects of Epstein-Barr virus infections. *Acta Med Okayama* 2005; 59: 239-46.
13. Kohara MM, Blum RN. Cytomegalovirus ileitis and hemophagocytic syndrome associated with use of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 733-34.
14. Amenomori M, Migita K, Miyashita T et al. Cytomegalovirus associated hemophagocytic syndrome in a patient with adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 100-02.
15. Grossman WJ, Radhi M, Schauer D, et al. Development of hemophagocytic lymphohistiocytosis in triplets infected with HHV-8. *Blood* 2005; 106:1203-06.
16. Huang DB, Wu JJ, Hamill RJ. Reactive hemophagocytosis associated with the initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a patient with AIDS. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:516-519.
17. Chiu SS, Chan GC, Loong F. Epstein-Barr virus (EBV) induced hemophagocytic syndrome followed by EBV associated T/NK lymphoma in a child with perinatal human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36:326-328.
18. Preciado MV, De Matteo E, Fallo A et al. EBV-associated Hodgkin's disease in an HIV-infected child, presenting with a hemophagocytic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2001; 42:231-234.
19. Chuang HC, Lay JD, Hsieh WC et al. Pathogenesis and mechanism of disease progression from hemophagocytic lymphohistiocytosis to Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma: nuclear factor-kappa B pathway as a potential therapeutic target. *Cancer Sci* 2007; 98:1281-1287.
20. Hsieh SM, Chang SC. Insufficient perforin expression in CD8+ T cells in response to hemagglutinin from avian influenza (H5N1) virus. *J Immunol* 2006; 176:4530-33.
21. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M et al. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 447-54.
22. Rositto A, Molinaro L, Larralde M et al. Disseminated cutaneous eruption after BCG vaccination. *Pediatr Dermatol* 1996; 13:451-54.
23. Sari I, Altuntas F, Hacioglu S et al. A multicenter retrospective study defining the clinical and haematological manifestations of brucellosis and pancytopenia in a large series: hematological malignancies, the unusual cause of pancytopenia in patients with brucellosis. *Am J Hematol.* 2008; 83:334-9.
24. Guegan R, Camadro J. M, Saint G et al. Leptospira spp. possess a complete haem biosynthetic pathway and are able to use exogenous haem sources. *Mol. Microbiol* 2003; 49, 745-754.

Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο και Αιματολογικές Κακοήθειες

I Τζάννου¹, Α Μπαλτά², Μ Μπακίρη³

¹Ειδικευόμενη Ιατρός, ²Ειδικευόμενη Ιατρός,

³Διευθύντρια ΕΣΥ, Κλινική Αιματολογική-Λεμφωμάτων Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο εμφανίζεται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, με την επίκτητη μορφή του συχνότερη της οικογενούς, κυρίως σε άτομα με ανοσολογικό έλλειμμα. Πρόκειται για κλινικοπαθολογικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συστηματική διέγερση και ενεργοποίηση των καλοήθων μακροφάγων του μυελού των οστών με αποτέλεσμα τη φαγοκυττάρωση των αιμοποιητικών κυττάρων. Κύρια συμπτώματα αποτελούν το παρατεινόμενο εμπύρετο, η ηπατοσπληνομεγαλία, οι σοβαρές κυτταροπενίες, οι διαταραχές πήξης και η δυσλιπιδαιμία. Η κλινική εικόνα είναι βαριά και η πρόγνωση εξαιρετικά δυσμενής.

Οι αιματολογικές κακοήθειες, ως νοσήματα με ποικίλου βαθμού ανοσοκαταστολή, είναι η ομάδα που κατά κύριο λόγο επιπλέκεται με αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο. Το σύνδρομο είναι δυνατόν να εμφανιστεί προ, κατά τη διάρκεια ή και μετά το τέλος της θεραπείας, χωρίς να είναι απαραίτητη η παρουσία εκλυτικού παράγοντα.

Έχει παρατηρηθεί στα λεμφώματα, κυρίως non-Hodgkin και σπανιότερα Hodgkin, ενώ έχουν περιγραφεί και μεμονωμένες περιπτώσεις αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου παρουσία οξείας λευχαιμίας, μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου, πολλαπλού μυελώματος και χρόνιας λεμφογενούς λευχαιμίας.

Η νοσολογική οντότητα Lymphoma associated hemophagocytic syndrome (LAHS) έχει περιγραφεί και μελετηθεί σε ενήλικες ασθενείς. Σύμφωνα με σειρά μελετών, φαίνεται ότι αποτελεί τη συχνότερη αιτία αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου και αναλογεί στο 40-50% των περιπτώσεων που τελικά ανευρίσκεται υποκείμενο νόσημα και εκλυτικό αίτιο. Η παθολογοανατομική ταυτοποίηση του λεμφώματος έδειξε συχνότερα το επιθετικό NK/T και το T-περιφερικό λέμφωμα, σε συνολικό ποσοστό >60%. Σπανιότερα ανευρίσκονται το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα-DLBCL (≈17%), το εξωλεμφαδενικό NK/T ρινικού τύπου (≈10%) και το αναπλαστικό από μεγάλα κύτταρα (≈7%). Όπως προκύπτει από μελέτες, με περιορισμένο όμως αριθμό ασθενών, συνολικά οι ιστολογικοί τύποι T- και

NK/T- κυτταρικής προέλευσης είναι υπεύθυνοι για περισσότερο από 80% των περιπτώσεων LAHS.

Από τα λεμφώματα Β-κυτταρικής προέλευσης, που πολύ σπάνια εμφανίζονται με συνοδό αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, αυτά του ενδαγγειακού ιστολογικού τύπου στην πλειοψηφία τους (>80%) εκδηλώνονται ως LAHS. Όσον αφορά στα λεμφώματα Hodgkin, οι ιστολογικοί τύποι που συνηθέστερα συνοδεύονται από αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο είναι ο λεμφοπενικός και ο μικτής κυτταροβρίθειας σε ποσοστό 45% και 40% αντίστοιχα.

Ο παθογενετικός μηχανισμός ενεργοποίησης του συνδρόμου δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Φαίνεται, όμως, να διαφέρει στα T/NK λεμφώματα από εκείνα της Β κυτταρικής σειράς. Σε μια μελέτη προσδιορισμού του προφίλ κυτταροκινών στον ορό ασθενών με LAHS, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με Β-λέμφωμα είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-6, TNF-α και IL-10 και χαμηλότερα επίπεδα IFN-γ, συγκριτικά με τους ασθενείς που έπασχαν από λέμφωμα T κυτταρικής προέλευσης.

Διαφορές παρατηρήθηκαν και στα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με LAHS. Παραδείγματος χάριν, οι ασθενείς με λέμφωμα Β-κυττάρων ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (>60 ετών), ενώ η συμμετοχή του μυελού ήταν συχνότερη σε ασθενείς με T- ή Β-ενδαγγειακά λεμφώματα. Σε αυτούς τους τύπους λεμφωμάτων διαπιστώθηκε, επιπλέον, σε μεγαλύτερο ποσοστό βαρεία διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

Σε ιστολογικό επίπεδο, η παρουσία γονιδιώματος EBV φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση του LAHS, εφόσον ανιχνεύεται στο 80% των T/NK λεμφωμάτων. Στα δε λεμφώματα Hodgkin που συνοδεύονται από αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, η μεμβρανική πρωτεΐνη LMP-1 του EBV και το πυρηνικό RNA (EBER) του ιού ανιχνεύονται σε ποσοστό 94%. Επίσης, σε περιπτώσεις DLBCL με LAHS, στον παθογενετικό μηχανισμό φαίνεται να εμπλέκεται η παρουσία υψηλού αριθμού αντιδραστικών T λεμφοκυττάρων, με επικράτηση των CD8+TIA1+ κυττάρων.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου καθορίζεται από τη φάση της υποκείμενης νόσου κατά την οποία εκδηλώνεται και την παρουσία ή μη εκλυτικού παράγοντα (π.χ. λοίμωξη). Στις περιπτώσεις LAHS θεραπεία εκλογής αποτελεί η αντιμετώπιση του υποκείμενου λεμφώματος. Έχει διαπιστωθεί, όμως, ότι ο κλασικός συνδυασμός CHOP (cyclophosphamide, andriamycin, oncovine, prednisolone) συνήθως δεν είναι αποτελεσματικός. Σε ασθενείς με T-περιφερικά ή NK/T λεμφώματα τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται μετά από συνδυασμούς 2^{ης} γραμμής χημειοθεραπείας και ауτολόγης ή αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Εάν υπάρχει γνωστό εκλυτικό αίτιο, παράλληλα με την αιτιολογική θεραπεία, συνιστάται η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης με ή χωρίς κορτικοστεροειδή. Επί εμμόνης του συνδρόμου, θεωρείται απαραίτητη η χορήγηση etoposide. Βέβαια, η χορήγηση κυτταροστατικών φαρμάκων σε ήδη παγκυτταροπενικούς ασθενείς είναι δύσκολη απόφαση ακόμα και για τους αιματολόγους. Όμως αποτελεί μονόδρομο, καθώς ο ανεξέλεγκτος μηχανισμός φαγοκυττάρωσης θα οδηγήσει τον ασθενή σε βέβαιο θάνατο από πολυοργανική ανεπάρκεια ή λοίμωξη.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev.* 2007; 21:245-253.
2. Han AR, Lee HR, Park BB et al. Lymphoma associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome. *Annals of Hematology*, 2007; 86:493-498
3. Allory Y, Challine D, Haioun C. Bone marrow involvement in lymphomas with hemophagocytic syndrome at presentation: a clinicopathologic study of 11 patients in a Western institution. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25:865-874
4. Menard F, Besson C, Rince P et al. Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a disorder strongly correlated with Epstein-Barr virus. *Clinical Infectious Diseases.* 2008; 47:531-534.
5. Ohno T, Ueda Y, Nagai K et al. The Serum Cytokine Profiles of Lymphoma-associated Hemophagocytic Syndrome: A Comparative Analysis of B-Cell and T-Cell/Natural Killer Cell Lymphomas. *Inter J Hematology* 2003; 77:286-294.

Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο και Αυτοανοσία

Α Τσιρογιάννη

Διευθύντρια ΕΣΥ, Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

TSIROGIANNI A. Hemophagocytic Syndrome and Autoimmunity. Hemophagocytic Syndrome (HPS), is a rare but potentially fatal clinical entity which is characterized by the activation of histiocytes with prominent hemophagocytosis in bone marrow and other reticuloendothelial systems. The occurrence of HPS is usually associated with underlying disorders such as infection, lymphoma and autoimmune diseases. Macrophage Activation Syndrome (MAS), otherwise referred to as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, can be a complication of many rheumatic diseases, most commonly systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) and Systemic Lupus Erythematosus (SEL). The hallmark of this syndrome is excessive activation and proliferation of T lymphocytes and macrophages with massive hyper secretion of proinflammatory cytokines, including interleukin- β (IL- β), IL-6, interferon- γ and tumor necrosis factor α . Clinically, the patients present with high fever, pancytopenia, hepatosplenomegaly, encephalopathy, coagulation abnormalities and sharply increased ferritin levels. Recently, preliminary diagnostic guidelines for MAS as a complication of sJIA and SEL have been developed. Further clinical studies are needed to investigate the validity of this diagnostic approach and to establish well defined prognostic and therapeutic algorithms. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 465-469.**

Key words: hemophagocytic syndrome; macrophage activation syndrome; autoimmune diseases

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο (ΑΦΣ), είναι μια σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρα κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση των ιστοκυττάρων και ιστολογική εικόνα αιμοφαγοκυττάρωσης στο μυελό των οστών και σε άλλα δικτυοενδοθηλιακά συστήματα. Η εμφάνιση του ΑΦΣ συνδέεται συνήθως με υποκείμενες παθήσεις, όπως λοίμωξη, λέμφωμα και αυτοάνοσα νοσήματα. Το Σύνδρομο Ενεργοποίησης Μακροφάγων (ΣΕΜ), αλλιώς γνωστό και ως δευτερογενής αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση, μπορεί να είναι μια επιπλοκή ρευματικών νοσημάτων, κυρίως της συστηματικής Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας (ΝΙΑ) και του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ). Το χαρακτηριστικό γνώρισμα του συνδρόμου είναι η υπέρμετρη ενεργοποίηση και ο πολλαπλασιασμός τόσο των Τ λεμφοκυττάρων όσο και των μακροφάγων καθώς και η υπερέκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ιντερλευκίνη- β (IL- β), IL-6, ιντερφερόνη- γ και παράγοντας νέκρωσης του όγκου α (TNF- α). Κλινικά οι ασθενείς εμφανίζουν υψηλό πυρετό, πανκυτταροπενία, ηπατοσπληνομεγαλία, εγκεφαλοπάθεια, διαταραχές της πήξης και κατακόρυφη αύξηση των επιπέδων της φερριτίνης. Τα τελευταία χρόνια προτείνονται κάποιες κατευθυντήριες οδηγίες στα πλαίσια διάγνωσης του ΣΕΜ, ως επιπλοκή της ΝΙΑ και του ΣΕΛ. Περαιτέρω όμως κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για τη διερεύνηση της εγκυρότητας αυτής της διαγνωστικής προσέγγισης και την κατάρτιση σαφώς καθορισμένων προγνωστικών και θεραπευτικών αλγορίθμων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 465-469, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων, αυτοάνοσα νοσήματα

Η ιστοκυτταρική φαγοκυττάρωση αποτελεί μια σημαντική διεργασία της φυσικής, μη ειδικής, ανοσιακής απάντησης στα πλαίσια της απομάκρυνσης των κατεστραμμένων και των αποπτωτικών κυττάρων

από την κυκλοφορία. Ωστόσο, η μειωμένη ή απύουσα λειτουργία των NK (Natural Killers) κυττάρων καθώς και των κυτταροτοξικών Τ- λεμφοκυττάρων οδηγεί σε ανεξέλεγκτη και αναποτελεσματική ενεργοποίηση του

ανοσιακού συστήματος, με συνέπεια την κυτταρική βλάβη και την πολυοργανική δυσλειτουργία, μέσω πολυπλασιασμού και ενεργοποίησης των μακροφάγων. Η κλινικοπαθολογοανατομική οντότητα που προκύπτει από την ενεργοποίηση των μακροφάγων/ιστιοκυττάρων, με αιμοφαγοκυττάρωση στο μυελό των οστών αλλά και σε όλο το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, περιγράφεται ως αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (ΑΦΣ) ή αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιλαμβάνουν υψηλό πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, πανκυτταροπενία, ηπατική δυσλειτουργία, διαταραχή πηκτικότητας, αυξημένα επίπεδα φερριτίνης και τριγλυκεριδίων. Μελέτες δείχνουν ότι στην πλειοψηφία των ασθενών με ΑΦΣ συνυπάρχουν λοιμώξεις, κακοήγησις παθήσεις, λεμφώματα και αυτοάνοσα νοσήματα (1,2).

Το ΑΦΣ περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1939 από τους Scott και Rob-Smith ως ιστιοκυτταρική μυελοειδής δικτύωση, οντότητα που αργότερα καταγράφηκε ως κακοήγης ιστιοκυττάρωση από τον Rappaport. Το 1952 αναφέρεται από τους Farquhar και Claireaux η οικογενής αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση που εντάσσεται πλέον στο πρωτοπαθές ή γενετικό ΑΦΣ. Οι Risdall et al. το 1979 και 1984 περιγράφουν το δευτεροπαθές ΑΦΣ που συνοδεύει ιογενή ή βακτηριακή λοίμωξη. Τέλος, το 1991 για πρώτη φορά γίνεται αναφορά στο Σύνδρομο Ενεργοποίησης των Μακροφάγων (ΣΕΜ) που σχετίζεται με ενεργό Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ) ενώ από το 1995 έως και το 2003 καταγράφονται περιστατικά ΣΕΜ και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως, συστηματική Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (ΝΙΑ), νόσος Still των ενηλίκων, Δερματομυοσίτιδα (ΔΜ), Αγκυλωτική Σπονδυλίτιδα (ΑΣ), νόσος Kawasaki, σύνδρομο Evans, Συστηματική Σκληροδερμία (ΣΣ), Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ), Μικτή Νόσος του Συνδετικού Ιστού (ΜΝΣΙ), Σύνδρομο Sjögren (ΣΣ), Νόσος Crohn, Αγχειλίτιδα, Σαρκοειδωση (3).

Σύνδρομο Ενεργοποίησης των Μακροφάγων (ΣΕΜ)

Το ΣΕΜ αποτελεί ένα φαινόμενο που σήμερα καταγράφεται ως δευτεροπαθές ΑΦΣ, σχετίζεται με την παρουσία αυτοάνοσου νοσήματος και κλινικά εμφανίζεται συνήθως με πανκυτταροπενία, υψηλό πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, δερματικό εξάνθημα και φλεγμονή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Υψηλές τιμές D-dimers, φερριτίνης, ηπατικών ενζύμων, παράταση του χρόνου προθρομβίνης, σε συνδυασμό με τη μείωση του ινωδογόνου και του

αριθμού των κυττάρων όλων των σειρών, αποτελούν χαρακτηριστικές εργαστηριακές μεταβολές, η διαγνωστική όμως επιβεβαίωση του συνδρόμου τίθεται από την ιστολογική εικόνα της φαγοκυττάρωσης των αιμοποιητικών κυττάρων από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα στο μυελό των οστών ή/και σε άλλα λεμφικά όργανα (4,5). Το ΣΕΜ είναι συχνά απειλητικό για τη ζωή του ασθενούς και μπορεί να αποβεί μοιραίο, ιδιαίτερα αν υπάρξει καθυστέρηση στη διάγνωση και θεραπεία.

Παθογενετικοί μηχανισμοί

Παρά τα 70 περίπου χρόνια μελέτης του συνδρόμου, η παθογένεια του ΣΕΜ δεν είναι απολύτως κατανοητή. Οι περισσότερες γνώσεις μας προέρχονται από μελέτες του πρωτοπαθούς ΑΦΣ και συγκεκριμένα από τα μοντέλα σε πειραματόζωα, με γενετική ανεπάρκεια της περφορίνης, τα οποία εμφανίζουν ένα σύνδρομο καθόλα όμοιο με αυτό του ΑΦΣ των ανθρώπων με γενετικό έλλειμμα περφορίνης. Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι πολυμορφισμοί γονιδίων της περφορίνης μπορεί να σχετίζονται με την ανάπτυξη ΣΕΜ σε ασθενείς με συνυπάρχουσα συστηματική ΝΙΑ.

Μελέτες σε ασθενείς με οικογενή μορφή ΑΦΣ έδειξε, ότι η ελλειμματική κυτταροτοξικότητα των CD8 + T καθώς και των NK κυττάρων αποτελούν τα κεντρικά χαρακτηριστικά αυτών των διαταραχών. Η δυσλειτουργία αυτή, όχι μόνο αναστέλλει την απομάκρυνση των κυττάρων στόχων που εκφράζουν το παθογόνο, με αποτέλεσμα μια συνεχή ανοσιακή διέγερση, αλλά επίσης αποτρέπει και την καταστολή της ανοσιακής απάντησης. Συγκεκριμένα, το μοντέλο παθογένειας του συνδρόμου περιγράφει την συνεχή ενεργοποίηση των CD8 + T κυττάρων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (ΑΠΚ), λόγω ποσοτικής ή/και λειτουργικής διαταραχής των κυτταροτοξικών κοκκίων. Η παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων IFN-γ, που με τη σειρά της ενεργοποιεί τα ΑΠΚ για έκκριση IL-12, TNF-α, IL-6 και άλλων μορίων, έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω ενεργοποίηση των ΑΠΚ και την εμφάνιση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης.

Παρά το γεγονός, ότι τα μακροφάγα θεωρούνται κλασικά ΑΠΚ, η παρουσία ενεργοποιημένων αιμοφαγοκυττάρων στο μυελό δεν αποδεικνύει ότι αυτά τα ίδια αποτελούν τον αρχικό πληθυσμό των ΑΠΚ που επάγουν το ΑΦΣ. Τα τελευταία δεδομένα αναδεικνύουν έναν αντιφλεγμονώδη ρόλο των ΑΠΚ, καθώς τα αιμοφαγοκυτταρικά μακροφάγα που υπερεκφράζουν τον υποδοχέα CD163, (haptoglobin scavenger receptor), αποτελούν την κύρια πηγή της αιμο-οξυγενάσης (HO-

1), ενός αντιφλεγμονώδους μορίου. Έτσι, η διαδικασία της αιμοφαγοκυττάρωσης είναι μια αντίδραση των μακροφάγων στη συστηματική φλεγμονή, παρά η αιτία της καθώς εξασφαλίζει μεγάλες ποσότητες αίμης για την παραγωγή HO-1 που με τη σειρά της προστατεύει από τη σήψη (4).

Σημαντικά στοιχεία, που προκύπτουν από τη μελέτη του ΑΦΣ μετά από λοίμωξη ή λέμφωμα, αναδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο των κυτταροκινών, που επάγονται από τα ενεργοποιημένα T και NK κύτταρα, στην παθογένεια του συνδρόμου. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα των TNF-α, IFN-γ, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, M-CSF καταγράφονται αυξημένα στον ορό ασθενών με ΑΦΣ, γεγονός που οδηγεί στην ενεργοποίηση των ιστοκυττάρων με αποτέλεσμα την αιμοφαγοκυττάρωση. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με ενεργό ΑΦΣ τα επίπεδα των Th1 κυτταροκινών όπως IFN-γ, IL-12, IL-18, των προφλεγμονωδών TNF-α, IL-1β, IL-6, των αντιφλεγμονωδών IL-1ra, IL-10, αλλά όχι των Th2 κυτταροκινών όπως IL-4, καθώς και της α αλυσίδας του διαλυτού υποδοχέα της IL-2 (sCD25) είναι σημαντικά υψηλότερα από αυτά που παρατηρούνται στην ύφεση του ΣΕΜ ή στους υγιείς και σχετίζονται θετικά αφενός με την ενεργότητα και αφετέρου με την πτωχή πρόγνωση του συνδρόμου, αντίστοιχα (2,6). Αυτή η διαδικασία αποτελεί και έναν πιθανό παθογενετικό μηχανισμό του ΣΕΜ, διαμεσολαβούμενο από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Η αντισωματοεξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα (ADCC) φαίνεται να ευθύνεται για την επαγωγή του ΣΕΜ με μηχανισμό όπου τα ευαισθητοποιημένα με αντίσωμα αιμοποιητικά κύτταρα αναγνωρίζονται και φαγοκυτταρώνονται από τα ιστοκύτταρα, μέσω σύνδεσης της Fc περιοχής των αντισωμάτων με το Fcγ υποδοχέα των μακροφάγων. Τέλος, η εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού, με αποτέλεσμα την ιστοκυτταρική αιμοφαγοκυττάρωση είτε μέσω σύνδεσης αντισώματος στο σύμπλεγμα είτε μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος, περιγράφεται ως ο πιθανότερος παθογενετικός μηχανισμός του ΣΕΜ. Έτσι, η παρουσία αυτοαντισωμάτων, ανοσοσυμπλεγμάτων αλλά και ο «καταρράκτης» των κυτταροκινών και ειδικότερα η μεταστροφή της Th1 σε Th2 ανοσιακή απάντηση είναι δυνατόν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΑΦΣ σε έδαφος ΣΕΛ, ΝΙΑ ή άλλου αυτοάνοσου νοσήματος (3,5).

Διάγνωση του ΑΦΣ και του ΣΕΜ

Η διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται σε κλινικά, εργαστηριακά και ιστοπαθολογικά ευρήματα, που αποτελούν και το «gold standard» στη διαγνωστική

προσέγγιση του ΑΦΣ. Τα διαγνωστικά κριτήρια αρχικά τέθηκαν από τη Histiocyte Society το 1991 και ανανεώθηκαν το 2004 (Πίνακας 1), απαιτείται δε η παρουσία τουλάχιστον πέντε από τα οκτώ για την διάγνωση του δευτεροπαθούς ΑΦΣ (5). Τα κριτήρια αυτά όμως δεν φαίνεται να είναι κατάλληλα για τη διάγνωση του ΣΕΜ, δεδομένου ότι τα κλινικά χαρακτηριστικά του διαφέρουν από εκείνα των άλλων τύπων ΑΦΣ. Ως εκ τούτου και σύμφωνα με κλινικές μελέτες του συνδρόμου σε ασθενείς με υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα, καταγράφηκαν τα βασικά σημεία για τη διάγνωση του ΣΕΜ (Πίνακας 2) που περιλαμβάνουν την παρουσία κυτταροπενίας τουλάχιστον δύο σειρών στο περιφερικό αίμα και την ιστοπαθολογική εικόνα της αιμοφαγοκυττάρωσης στο μυελό ή σε άλλο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Επιπρόσθετα, η διάγνωση του ΣΕΜ απαιτεί την εμφάνιση του συνδρόμου κατά την ενεργό φάση του υποκείμενου αυτοάνοσου νοσήματος και τον αποκλεισμό άλλης αιτίας εμφάνισης του ΑΦΣ όπως, λοίμωξη, κακοήθεια ή φάρμακα. Για την τελική διάγνωση του ΣΕΜ θα πρέπει να πληρούνται και τα τέσσερα σημεία (3).

Η αναγνώριση του επερχόμενου ΣΕΜ σε ασθενείς με αυτοάνοσο νόσημα (ΝΙΑ,ΣΕΛ) απαιτεί στην καθημερινή πρακτική ιδιαίτερη προσοχή και εγρήγορση, καθώς πολλά είναι τα κοινά κλινικά χαρακτηριστικά με τα υποκείμενα νοσήματα όπως, κυτταροπενία και προσβολή του ΚΝΣ στο ΣΕΛ ή αυξημένη φερριτίνη σε ΝΙΑ. Επιπλέον, η κλινική εικόνα του ΣΕΜ μοιάζει με αυτή της λοίμωξης και της σήψης, πολύ συχνές επιπλοκές σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή. Έτσι, μια αλλαγή στην αρχική κλινική εικόνα της νόσου ή/και η εμφάνιση χαρακτηριστικών ευρημάτων του ΣΕΜ, πρέπει να λαμβάνονται πάντα υπόψη στη διαφορική διάγνωση και να ελέγχεται η πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου από τα πρώτα στάδια, έτσι ώστε η αντιμετώπισή του να είναι άμεση.

Κατευθυντήριες οδηγίες στη διάγνωση του ΣΕΜ

Η επιδημιολογία του ΣΕΜ στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα παραμένει ένα αναπάντητο ερώτημα και πεδίο μελέτης τα τελευταία χρόνια. Μέχρι σήμερα, το σύνδρομο έχει μελετηθεί στη συστηματική ΝΙΑ, στη νόσο Still των ενηλίκων και στο ΣΕΛ. Εκτιμάται ότι η επίπτωση του συνδρόμου σε ασθενείς με ΣΕΛ κυμαίνεται από 0,9% έως 4,6% ενώ σε ασθενείς με ΝΙΑ ποικίλλει από 7% έως 13% αν και υποκλινικά ευρήματα του συνδρόμου αναφέρονται σε ποσοστό μεγαλύτερου του 50% των ασθενών με ΝΙΑ και νόσο Still των

ενηλίκων (5,7,8). Για το λόγο αυτό πιστεύεται ότι το ΣΕΜ δεν είναι μια ξεχωριστή κλινική οντότητα, αλλά αποτελεί το ένα σκέλος του κλινικού φάσματος της δραστηριότητας των συγκεκριμένων νοσημάτων.

Τα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΕΜ περιλαμβάνουν δοκιμασίες που είναι σχεδόν απίθανο να είναι άμεσα διαθέσιμες όπως, η μέτρηση του sCD25, της NK δραστηριότητας, ο γενετικός έλεγχος και η επεμβατική διαδικασία της οστεομελικής βιοψίας. Η καθυστέρηση των αποτελεσμάτων μαζί με την χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα των κλινικών κριτηρίων είναι δυνατόν να εκθέσει τους ασθενείς σε περιττό κίνδυνο, καθώς η τελική διάγνωση πιθανόν να διαφύγει και έτσι η θεραπευτική αντιμετώπιση να είναι ανεπαρκής. Για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων μια ομάδα ερευνητών προτείνει «κριτήρια ταξινόμησης και κλινικής προσέγγισης» του ΣΕΜ στη ΝΙΑ (Πίνακας 3), που περιλαμβάνουν τέσσερα εργαστηριακά και τρία κλινικά ευρήματα (5). Για τη διαγνωστική προσέγγιση του ΣΕΜ σε ασθενείς με ΝΙΑ απαιτούνται τουλάχιστον δύο από τα προτεινόμενα κριτήρια, ενώ καταγράφονται συμπληρωματικά και άλλες εργαστηριακές παράμετροι (ΤΚΕ, χολερυθρίνη, αλβουμίνη, γαλακτική δεϋδρογενάση κ.α), με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για το σύνδρομο, που εύκολα εκτελούνται άμεσα και σε κάθε κλινικό εργαστήριο με στοιχειώδη εξοπλισμό.

Παρόμοια κλινική και εργαστηριακή εικόνα εμφανίζεται και στο ΣΕΜ, που σχετίζεται με το ΣΕΛ. Εδώ η παρουσία υψηλού πυρετού, η θρομβοπενία και η αύξηση της φερριτίνης αποτελούν τους ισχυρότερους δείκτες του συνδρόμου, με ευαισθησία και ειδικότητα σχεδόν ίση με 100%. Επίσης, η αύξηση της CRP μπορεί να διακρίνει το ΣΕΜ από τον ενεργό ΣΕΛ. Ομάδα ερευνητών λαμβάνοντας υπόψη την κλινική σημασία των διαφόρων κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων, επέλεξε 5 κλινικά και 6 εργαστηριακά κριτήρια για να θέσει κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση του ΣΕΜ στο ΣΕΛ (Πίνακας 4), όπου απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον ενός κλινικού και δύο εργαστηριακών κριτηρίων (8).

Απομένει λοιπόν να διαπιστωθεί κατά πόσον αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι αρκετά ισχυρές ώστε να διακρίνουν το ΣΕΜ από άλλες κλινικές οντότητες, όπως λοιμώδεις επιπλοκές. Μελλοντικές αλλαγές των κατευθυντήριων οδηγιών θα πρέπει να προβλέπουν και άλλες παραμέτρους, όπως το διαλυτό υποδοχέα της IL-2 και το διαλυτό CD163, οι οποίες αντανακλούν

την ενεργοποίηση και την έκπτυξη των Τ κυττάρων και των μακροφάγων αντίστοιχα και είναι δυνατόν να προσδιορίσουν υποκλινική νόσο. Όπως παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΣΕΛ, το σύνδρομο σχετίζεται με την έναρξη της νόσου στην πλειοψηφία των ασθενών, σε αντίθεση με τη ΝΙΑ, όπου εμφανίζεται σε προχωρημένο στάδιο. Επίσης, μελέτες αποδεικνύουν ότι η διαταραχή του ανοσιακού συστήματος στα πλαίσια αυτοάνοσων νοσημάτων είναι η κύρια αιτία εμφάνισης του ΣΕΜ που αποτελεί σοβαρότατη επιπλοκή, αφού το 43,7% των ασθενών εισάγεται στη ΜΕΘ και το 11,4% πεθαίνει.

Εν κατακλείδι, το ΣΕΜ είναι μια απειλητική για τη ζωή και συχνά δύσκολα διαγνωσμένη επιπλοκή των αυτοάνοσων νοσημάτων. Συνεπώς, γίνεται επιτακτική η ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης και άμεσης θεραπευτικής αντιμετώπισης του συνδρόμου, με στόχο τη μείωση της θνησιμότητας. Αυτό θα μπορούσε να επιτευχθεί με επιπλέον προοπτικές και λιγότερο αναδρομικές μελέτες, σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και άλλων ομάδων ελέγχου, ώστε να θεσπισθούν οι κατευθυντήριες οδηγίες και τα κριτήρια της πρώιμης διαγνωστικής προσέγγισης του ΣΕΜ (5,8).

Πίνακας 1.
Διαγνωστικά κριτήρια για το δευτεροπαθές ΑΦΣ

- Πυρετός
 - Σπληνομεγαλία
 - Κυτταροπενία σε δύο τουλάχιστον κυτταρικές σειρές
 - Υπερτριγλυκεριδαίμια ή ινοδωγονοπενία
 - Αιμοφαγοκυττάρωση στα λεμφικά όργανα
 - Μειωμένη ή απύουσα NK-κυτταροτοξικότητα
 - Αυξημένα επίπεδα φερριτίνης
 - Αυξημένα επίπεδα διαλυτού υποδοχέα IL-2
-

Πίνακας 2
Διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΕΜ

- Κυτταροπενία
 - Ιστοκυτταρική αιμοφαγοκυττάρωση
 - Ενεργό φάση υποκείμενης αυτοάνοσης νόσου
 - Αποκλεισμός άλλης αιτιολογίας ΑΦΣ (λοιμώση, κακοήθεια, φάρμακα)
-

Πίνακας 3**Διαγνωστικά κριτήρια του ΣΕΜ στη ΝΙΑ**

Εργαστηριακά
● Θρομβοπενία
● Λευκοπενία
● Αυξημένα επίπεδα AST
● Ινοδωγονοπενία
Κλινικά
● Διαταραχή ΚΝΣ
● Αιμορραγική διάθεση
● Ηπατομεγαλία

Πίνακας 4**Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση του ΣΕΜ στο ΣΕΛ**

Εργαστηριακά
● Κυτταροπενία σε δύο τουλάχιστον κυτταρικές σειρές
● Αυξημένα επίπεδα LDH
● Αυξημένα επίπεδα AST
● Υπερτριγλυκεριδαιμία
● Ινοδωγονοπενία
● Αυξημένα επίπεδα φεριττίνης
Κλινικά
● Πυρετός
● Σπληνομεγαλία
● Ηπατομεγαλία
● Αιμορραγικές εκδηλώσεις
● Διαταραχή ΚΝΣ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment and future perspective. *Ann Med* 2006; 38:20-31
2. Emmenegger U, Schaer D, J, Larroche C et al. Hemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005; 135:299-314
3. Kumakura S, Ishikura H, Kondo M et al. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol* 2004; 14:205-215
4. Behrens E.M. Macrophage activation syndrome in rheumatic disease: What is the role of the antigen presenting cell? *Autoimmunity Reviews* 2008; 7:305-308
5. Deane S, Selmi C, Teuber S et al. Macrophage Activation Syndrome in Autoimmune Disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:109-120
6. Martine Szyper-Kravitz MD. The Hemophagocytic Syndrome/Macrophage Activation Syndrome: A Final Common Pathway of a Cytokine Storm. *IMAJ* 2009; 11:633-634
7. Arlet J-B, Huong Le Thi D, Marinho A, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1596-1601
8. Parodi A, Davi S, Pringe A.B, et al. Macrophage Activation Syndrome in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60(11):3388-3399

ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ: Αναθεωρημένες κλινικές οδηγίες

ΕΑ Ανδρεάδης

Διευθυντής ΕΣΥ, Γ' Παθολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

ANDREADIS AE. Arterial hypertension: A reappraisal of the existing guidelines. In November 2009 the authors of the European Hypertension Guidelines (European Society of Hypertension, ESH- European Society of Cardiology, ESC) published a detailed reappraisal of the existing guidelines. This thorough revision occurred only two years after publication of the previous guidelines highlighting a need to integrate the results of recent research and to better clarify the recommendations based on hard evidence rather than convention. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 470, 2011.**

Key words: arterial hypertension, publication guidelines, reappraisal

Τον Νοέμβριο του 2009 η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας δημοσίευσαν μία εκτεταμένη και λεπτομερή αναθεώρηση των μέχρι τότε οδηγιών για την υπέρταση⁽¹⁾. Η δημοσίευση των νέων κατευθυντήριων οδηγιών, δύο χρόνια μόλις μετά τις προηγούμενες, δικαιολογείται από την πρόσφατη δημοσίευση μεγάλων και σημαντικών μελετών επιβίωσης.

Σύμφωνα και με τις αναθεωρημένες οδηγίες η έναρξη αγωγής πρέπει να γίνεται όταν η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) παραμένει $\geq 140/90$ mmHg παρά την εφαρμογή υγιεινοδιατροφικών μέσων. Η έναρξη αγωγής πρέπει να είναι έγκαιρη πριν εμφανιστούν βλάβες στα όργανα στόχους και κυρίως πριν εκδηλωθεί καρδιαγγειακή νόσος. Όταν εμφανιστούν καρδιαγγειακές βλάβες ο συνολικός κίνδυνος παραμένει σχετικά υψηλός παρά την πτώση της πίεσης. Η πρόσφατη δημοσίευση μεγάλων μελετών έδειξε ότι η ΑΠ πρέπει να κυμαίνεται σε επίπεδα 130-139/80-85 mmHg γιατί μικρότερες τιμές, ιδίως διαστολικής είχε σα συνέπεια την αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με προχωρημένη αθηρωματική νόσο λόγω του φαινομένου της καμπύλης J.

Η επιλογή των φαρμάκων παραμένει η ίδια με τις οδηγίες του 2007. Από πρόσφατες μεταanalύσεις προκύπτει ότι και οι πέντε κύριες κατηγορίες φαρμάκων, δηλαδή τα διουρητικά, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ), οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης και οι β-αποκλειστές δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς την ικανότητά τους να μειώνουν την πίεση.

Η αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών, η οποία έγινε μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των τελευταίων μελετών αποτελεί σημαντική συμβολή τόσο στην κατανόηση της υπέρτασης όσο και στην αντιμετώπισή της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-2158.

Αρτηριακή υπέρταση: Αναθεωρημένες κλινικές οδηγίες

Θ Αποστόλου

Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

APOSTOLOU T. Arterial hypertension: A reappraisal of the existing guidelines. In November 2009 a reappraisal of clinical guidelines of treatment of arterial hypertension was given in public. In this paper, goal of the antihypertensive treatment is to lower arterial pressure to levels below < 140 mm Hg and < 90 mm Hg for the majority of patients. Aiming to levels < 130 mm Hg and < 80 mm Hg for high risk patients (i.e. diabetic patients) is a reasonable goal although there are no robust evidence for this. Emphasis is given to the fact that all kinds of anti-hypertensive drugs can be given to all patients, while where there is evidence of effectiveness of drugs of suppression of RAAS it is reasonable to be preferred or add to the basic treatment. Subclinical organ damage must be always be evaluated and the presence of this increases the cardiovascular risk. As for elderly patients there are not data to support the lowering of arterial pressure $< 140/90$ mmHg, but is reasonable to aim at this level in well preserved elderly people. Aggressive treatment $< 120/70$ mmHg in high risk patients is not recommended. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 471-476, 2011.**

Key words: blood pressure, clinical guidelines, cardiovascular risk, subclinical organ damage, elderly

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Περιγράφονται οι αναθεωρημένες κλινικές οδηγίες αντιμετώπισης αρτηριακής υπέρτασης που δόθηκαν στην δημοσιότητα τον Νοέμβριο του 2009.

Συγκεκριμένα, τέθηκαν εκ νέου οι θεραπευτικοί στόχοι της αρτηριακής πίεσης

< 140 mm Hg and < 90 mm Hg για τους περισσότερους ασθενείς

Ενώ ο στόχος < 130 mm Hg and < 80 mm Hg για τους υψηλού κινδύνου ασθενείς (π.χ. διαβητικοί) είναι επιθυμητός παρά την έλλειψη μελετών που στηρίζουν τέτοια σύσταση. Τονίζεται ότι οποιαδήποτε κατηγορία φαρμάκων μπορεί να χορηγηθεί αρκεί να ελέγχεται η πίεση ενώ όπου υπάρχουν ενδείξεις ωφελιμότητας να προτιμώνται ή να προστίθενται αναστολείς του άξονα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης. Η υποκλινική βλάβη οργάνων στόχων λαμβάνεται υπόψη στην διαστρωμάτωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου και η ύπαρξη της αυξάνει ανεβάζει τον ασθενή σε ομάδα υψηλότερου κινδύνου. Η υποκλινική βλάβη των οργάνων θα πρέπει να εκτιμάται τόσο κατά την διάγνωση όσο και κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Ο στόχος της ΑΠ στους ηλικιωμένους ασθενείς δεν έχει ακόμη προσδιορισθεί αλλά σε καλοστεκούμενος ηλικιωμένους θα ήταν λογικό να στοχεύσει κανείς σε αρτηριακές πιέσεις $< 140/90$ mmHg. Σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου υπάρχουν λόγοι ανησυχίας για τυχόν μείωση της ΑΠ $< 120/70$ mmHg. Οι συστάσεις για επιθετική μείωση της ΑΠ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου πιθανόν θα πρέπει να είναι λιγότερο αυστηρές. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 471-476, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: αρτηριακή υπέρταση, αναθεωρημένες κλινικές οδηγίες, ηλικιωμένοι, υποκλινική βλάβη οργάνων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα κλινικά προβλήματα στον σημερινό δυτικό κόσμο και όχι μόνον. Φαίνεται ότι σε παγκόσμια κλί-

μακα υπάρχουν σήμερα πάνω από 1 δις υπερτασικοί ασθενείς ενώ υπολογίζεται ότι σε 15 χρόνια ο αριθμός αυτός θα ανέβει στο 1.5 δις. Σύμφωνα με αναφορές στην Ελλάδα, σχεδόν το 25% του πληθυσμού (περίπου 2.8 εκατομμύρια Έλληνες) έχουν υπέρταση. Η αρτηριακή

υπέρταση αποτελεί μια σοβαρή απειλή δημόσιας υγείας μια και η ύπαρξή της (ΑΠ >140/90 mm Hg) συνδέεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Συνοδεύει το 69% των ασθενών με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, το 77% των ασθενών με πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (2- 3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος). Η θεραπεία της υπέρτασης δε, με σταθερότητα συνοδεύεται από σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής και νεφρικής νοσηρότητας και θνητότητας ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο και συνοδό νοσήματα.

Επιπλέον, υπάρχει μια συνεχής και διαρκής συσχέτιση μεταξύ συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης με την καρδιαγγειακή θνητότητα μια συσχέτιση που ξεκινά ήδη από χαμηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Γι' αυτό και από το 2003 (2003 ESH/ESC Guidelines) ορίστηκαν επίπεδα ΑΠ σαν άριστα από 120 (συστολική) έως 80 (διαστολική), και φυσιολογικά από 120-129 (συστολική) και 80-84 (διαστολική). Οι συγκεκριμένες οδηγίες ήταν ένα πόνημα μιας ομάδας ειδικών όπου μετά από ανασκόπηση πολλών μελετών και μετα-ανάλυσεων δημοσίευσαν τις πρώτες Ευρωπαϊκές οδηγίες για την αρτηριακή υπέρταση. Οι οδηγίες αυτές αναθεωρήθηκαν το 2007 μετά από την συσσώρευση νεότερων δεδομένων και δημοσιεύθηκαν στο Ιατρικό περιοδικό J of Hypertension (ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee 2003, 2007). Οι αναθεωρημένες οδηγίες δώσανε έμφαση στην ανάγκη να αυξήσουν τις δυνατότητες πρόβλεψης, διάγνωσης και θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης σε ένα μεγαλύτερο αριθμό γιατρών πολλών ιατρικών ειδικοτήτων για να ωφεληθούν έτσι ένα μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Παράλληλα τόνισαν ακόμη μια φορά σε ποια επίπεδα θα έπρεπε να βρίσκεται η αρτηριακή πίεση και τα συνέδεσαν και με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου.

Τον Νοέμβριο του 2009 έγινε η νέα αναθεώρηση των κλινικών οδηγιών. Οι ειδικοί που ασχολήθηκαν με το θέμα, βασιζόμενοι σε νεότερες και σημαντικές μελέτες κάθε είδους (ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες, παρατήρησης κλπ) και στα ευρήματά τους σε σχέση με την θεραπεία της ΑΠ, τα ευρήματα από την συνοδό νοσηρότητα, αποφάσισαν να θέσουν νεότερες κλινικές οδηγίες. Αυτή τη φορά έδωσαν μεγαλύτερη έμφαση στην υποκλινική βλάβη των οργάνων στόχων, σε καλύτερες θεραπευτικές στρατηγικές, στις συνδυασμένες φαρμακευτικές αγωγές και στην θεραπεία συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου. Επίσης έδωσαν νεότερα στοιχεία για την αντιμετώπιση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και ασθενών μεγάλης ηλικίας.

Οι αναθεωρημένες οδηγίες θα μπορούσαν να συνοψισθούν στα εξής

1. Αξιολόγηση υποκλινικής οργανικής βλάβης για εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου στην καρδιά, στα αγγεία και στους νεφρούς.

Οι ενδείξεις για την προγνωστική σημασία του ρόλου της υποκλινικής βλάβης σε όργανα στόχους όλο και πληθαίνουν. Υπάρχουν αλλοιώσεις σε όργανα στόχους, όπως οι ηλεκτροκαρδιογραφικές, οι υπερηχοκαρδιογραφικές μεταβολές (υπερτροφία της αριστεράς, υψηλά R στην απαγωγή aVL), οι καρωτιδικές πλάκες, το πάχος του μέσου χιτώνα των καρωτίδων, η αυξημένη σκληρία (stiffness) των αρτηριών, η μειωμένη σπειραματική διήθηση (εκτιμώμενη σπειραματική διήθηση (MDRD formula), η μικρολευκωματινουρία ή λευκωματουρία που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Από την άλλη, οι αλλαγές που επιφέρει η εφαρμοσμένη αντι-υπερτασική αγωγή στις αλλοιώσεις αυτές των οργάνων στόχων, όπως π.χ. η μείωση της μικρολευκωματινουρίας-λευκωματουρίας, προσφέρουν σαφείς ενδείξεις πλέον για την αποτελεσματικότητα της σχεδιασμένης θεραπείας. Οι πρόσφατα αναθεωρημένες κλινικές οδηγίες βασίζονται και σε αυτά τα νεότερα δεδομένα των μεταβολών των υποκλινικών βλαβών και προτείνουν μάλιστα την εφαρμογή απλών και φτηνών μεθόδων εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου και της πορείας τους στο χρόνο πριν και μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις. Τέτοιες μέθοδοι όπως αναφέρθηκε πριν, είναι το ΗΚΓ/μα, το υπερηχογράφημα καρδιάς, Doppler καρωτίδων, έλεγχος μικρο και μακρο-λευκωματινουρίας, η μέτρηση της εκτιμώμενης σπειραματικής διήθησης (MDRD formula). Σε κάθε περίπτωση η δυνατότητα αξιολόγησης πολλών οργάνων με απλά μέσα είναι πολύ χρήσιμη μια και η διαπίστωση υποκλινικών βλαβών βοηθά στην ταξινόμηση κατά βαθμό καρδιαγγειακού κινδύνου και αλλαγή θεραπευτικών στόχων. Αυτό πάλι επέτρεψε να καταλάβει κανείς γιατί αρκετοί ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή δεν έχουν την δυνατότητα υποστροφής των βλαβών μια και αρκετές φορές οι παρεμβάσεις έρχονται όταν οι βλάβες είναι αρκετά προχωρημένες με συνέπεια την μικρή αποτελεσματικότητα των εφαρμοσμένων αγωγών.

Έτσι, στην αρτηριακή υπέρταση η εκτίμηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου είναι σημαντική μια και βοηθά στην απόφαση για έναρξη θεραπείας, την ένταση και

τους στόχους αυτής. Η αξιολόγηση αυτού του κινδύνου είναι δυνατόν ακόμη και σε ασθενείς με αρτηριακή πίεση στα υψηλά φυσιολογικά όρια, να τους μεταφέρει σε κλίμακα υψηλότερου κινδύνου. Τα απλά εργαλεία που προαναφέρθηκαν είναι δυνατόν πλέον να εκτιμήσουν αρκετά καλά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Περισσότερο σύνθετα εργαλεία (π.χ. μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου) ίσως να έχουν την θέση τους όταν αποδειχτούν ότι προσφέρουν στην εκτίμηση του κινδύνου αλλά και στην δυνατότητα παρακολούθησης θεραπείας.

2. Έναρξη θεραπείας

Παρόλο που οι ενδείξεις των μελετών δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρες, μοιάζει λογικό να ξεκινά θεραπεία κανείς όταν η ΑΠ είναι πάνω από τα όρια, η συστολική 140–159mmHg και η διαστολική 90–99mmHg) μετά βέβαια από προσπάθειες αλλαγής τρόπου ζωής και διατροφής (άσκηση, μεσογειακή δίαιτα χωρίς αλάτι κ.α.), ιδιαίτερα όταν υπάρχει αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος. Σε χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης (130–139 και 85–89) δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που να υποστηρίζουν φαρμακευτικές παρεμβάσεις ακόμα και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εκτός αν υπάρχει υποκλινική βλάβη οργάνου (π.χ. μικρο-μακρολευκωματινουρία). Πάντως, έναρξη θεραπείας από ενωρίς, φαίνεται να είναι δόκιμο λόγω του ότι υπερτασικοί ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, παρά την ωφελιμότητα της αγωγής δεν μεταβάλουν σημαντικά τον καρδιαγγειακό τους κίνδυνο λόγω ακριβώς της καθυστερημένης έναρξης αντιμετώπισης. Παρά τις ασθενείς ενδείξεις από τυχοιοποιημένες καλά ελεγχόμενες μελέτες, οι post hoc αναλύσεις αυτών των μελετών υποδεικνύουν μια προοδευτική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με την προοδευτική μείωση της ΑΠ προς 120/75 mm Hg, αν και το επιπρόσθετο όφελος αυτής της μείωσης δεν είναι πολύ μεγάλο. Το φαινόμενο της καμπύλης J (δηλαδή αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος όχι μόνον σε υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης αλλά και στις πολύ χαμηλότερες (<120 mm Hg)) δεν εμφανίζεται παρά μόνο σε ασθενείς με προχωρημένη αθηροσκληρωτική νόσο. Τα μέχρι τώρα δεδομένα στηρίζουν την μείωση της ΑΠ σε τιμές μεταξύ 130–139/80–85 mm Hg και πιθανά περισσότερο προς τα χαμηλά όρια αυτών των τιμών σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς.

3. Επιλογή αντι-υπερτασικού φαρμάκου

Όλες οι μετα-αναλύσεις των μελετών επιβεβαιώ-

νουν ότι όλα τα αντι-υπερτασικά φάρμακα από όλες τις γνωστές κατηγορίες (διουρητικά, ACE και αναστολείς υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (Angio II), αναστολείς υποδοχέων Ca και αναστολείς β υποδοχέων) δεν διαφέρουν σημαντικά στην ικανότητά τους μείωσης ΑΠ. Επίσης δεν διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά την δυνατότητά τους στην προστασία από καρδιαγγειακό κίνδυνο (ΑΕΕ και έμφραγμα μυοκαρδίου). Σε αυτά τα συμπεράσματα είχαν καταλήξει και στις οδηγίες του 2007. Δηλαδή, η καρδιαγγειακή προστασία στηρίζεται κυρίως στην ίδια την μείωση της ΑΠ per se ανεξάρτητα του τρόπου που το επιτυγχάνει κανείς. Ο τρόπος «βήμα προς βήμα» (step by step) έναρξης θεραπείας, σύμφωνα με τις αναθεωρημένες ενδείξεις, δεν έχει επιστημονική στήριξη πια και θα πρέπει να αποφεύγεται. Κάθε φάρμακο έχει αντενδείξεις και ενδείξεις για κάθε κλινική περίπτωση και θα πρέπει να εξατομικεύεται η θεραπεία. Νεότερα φάρμακα που βρίσκονται στην φαρέτρα μας είναι μόνον οι ανασταλτές ρενίνης που βρίσκονται τώρα σε καθημερινή χρήση, ενώ δοκιμάζονται και νεότερα όπως οι ανταγωνιστές της ενδοθελίνης

4. Συνδυαστική θεραπεία

Τα δεδομένα των διάφορων μελετών δείχνουν ότι για την κάλυψη των ασθενών με ΑΥ χρειάζεται τουλάχιστον αγωγή με δύο φάρμακα. Το δεύτερο φάρμακο συνιστάται να είναι μιας άλλης τάξης φάρμακο εκτός αν υπάρχουν γνωστές παρενέργειες. Ο συνδυασμός φαρμάκων συχνά επιτρέπει γρηγορότερη ρύθμιση της ΑΠ αλλά χρειάζεται προσοχή στις απότομες εναλλαγές της ΑΠ. Οι νεότερες συστάσεις συνιστούν την χρήση του συνδυασμού φαρμάκων σε ένα χάπι για την καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών. Από τους συνδυασμούς τέτοιας μορφής έχουν δοκιμασθεί τα διουρητικά με αΜΕΑ ή αναστολέα των υποδοχέων της Angio II, ή αναστολέα ασβεστίου, και τελευταία σε μεγάλες μελέτες αναστολέας ασβεστίου με αΜΕΑ ή αναστολέας των υποδοχέων της Angio II. Παρά τα ευνοϊκά αποτελέσματα της χρήσης συνδυασμού β αναστολέα και διουρητικού, η χρήση τους στις νεότερες συστάσεις αποφεύγεται λόγω εμφάνισης μεταβολικών διαταραχών (διαβήτης) εκτός αν υπάρχουν άλλες σαφείς ενδείξεις για την χρήση τους. Ο συνδυασμός διπλής αναστολής του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης (αΜΕΑ-αναστολείς υποδοχέων Angio II) ενώ φαίνεται να έχει μεγαλύτερη αντι-πρωτεϊνική δράση, προκάλεσε αρκετές σοβαρές παρενέργειες και η χρήση τους πρέπει να γίνεται με μεγάλη σύνεση. Σε ένα

ποσοστό 15-20% η ρύθμιση της ΑΠ δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί με τα 2 φάρμακα και υπάρχει η ανάγκη προσθήκης ενός τρίτου ή και τέταρτου φαρμάκου. Η χρήση αναστολέα συστήματος ρενίνης, αναστολέα ασβεστίου και ένα διουρητικό σε επαρκή δοσολογία είναι δυνατόν να έχουν καλύτερα αποτελέσματα.

5. Αντι-υπερτασική αγωγή στους ηλικιωμένους.

Από όλες τις μελέτες μέχρι τώρα και με τις μετα-ανάλυσεις τους, φαίνεται ότι η θεραπεία της ΑΠ στους ηλικιωμένους (ηλικία > 65 χρόνων) είναι ωφέλιμη και συγκρίσιμη με την θεραπεία νεότερων ατόμων. Επιπρόσθετα φαίνεται ότι οποιαδήποτε κατηγορία φαρμάκων προσφέρει τα ίδια οφέλη και σε αυτές τις ηλικίες. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν μελέτες σε ηλικιωμένους που να έχουν δώσει αγωγή σε ασθενείς με ΑΠ < από 160 mm Hg και έτσι δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για μικρότερες πιέσεις, αλλά μοιάζει λογικό να δίδεται θεραπεία με στόχο την ΑΠ < 140/90 όπως και στον γενικό πληθυσμό μικρότερης ηλικίας. Αναμένονται αποτελέσματα από άλλες μελέτες. Η μελέτη HYVET σε ηλικιωμένους > 80 χρόνων απέδειξε πάντως την ωφελιμότητα της αντι-υπερτασικής αγωγής και σε αυτές τις ηλικίες αν και είναι ένα ερώτημα αν τα αποτελέσματα σε τέτοιους ασθενείς (ηλικιωμένοι σε άριστη κατάσταση) μπορούν να μεταφερθούν και σε πιο ευάλωτους ηλικιωμένους. Σίγουρα θα πρέπει να είναι κανείς προσεκτικός σε ηλικιωμένους με σοβαρή αγγειακή νόσο και να λαμβάνει κανείς υπόψη και το φαινόμενο της J καμπύλης.

6. Αντι-υπερτασική αγωγή σε διαβητικούς.

Γι' αυτούς οι μελέτες συμφωνούν ότι ο πρώτος στόχος είναι η μείωση της ΑΠ < 140/90. Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες ενδείξεις για έναρξη θεραπείας στα ανώτερα φυσιολογικά όρια ΑΠ. Πάντως η γνώμη των 'σοφών' είναι να δίνεται αγωγή με στόχο μικρότερες πιέσεις ιδιαίτερα σε ασθενείς με μικρο-λευκοματινουλία βασιζόμενοι στα ευρήματα μελετών που έδειξαν την υποστροφή της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης σε μικρότερες πιέσεις και εν πάση περιπτώσει, η αγωγή να εξατομικεύεται. Οποιαδήποτε αγωγή που μειώνει το υπερτασικό φορτίο είναι κατάλληλη για αυτή την κατηγορία των ασθενών. Σημειώνεται ότι μάλλον σε αυτούς τους ασθενείς χρειάζεται συνδυαστική θεραπεία 2 ή/και 3 φαρμάκων ή και περισσότερων για την

επίτευξη στόχων ενώ σίγουρα θα πρέπει ο συνδυασμός να εμπεριέχει φάρμακο του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Οι οδηγίες καταλήγουν για αυτούς τους ασθενείς, ότι θα πρέπει να στοχεύουμε επιπλέον σε συνδυασμό μείωσης όλων των παραγόντων κινδύνου όπως ρύθμιση σακχάρου (HbA1c < 6,5%), μείωσης υπερλιπιδαιμίας και μεταβολές τρόπου ζωής κ.ά.

Μελλοντικές προοπτικές

Οι οδηγίες καταλήγουν ότι για τις αποφάσεις αγωγής αρτηριακής υπέρτασης μένουν να ξεκαθαρισθούν με καλές προοπτικές μελέτες τα εξής:

1. Θα πρέπει να δίδεται αντι-υπερτασική αγωγή σε αρχικά στάδια αύξησης αρτηριακής πίεσης ακόμη και σε πληθυσμό με χωρίς ή μικρό καρδιαγγειακό κίνδυνο;

2. Θα πρέπει να δίδεται αγωγή σε ηλικιωμένους σε αρχικά στάδια υπέρτασης και αυτή η αγωγή θα έχει στόχο την μείωση της ΑΠ < 140/90 mmHg;

3. Το ίδιο και για τους ασθενείς με διαβήτη. Θα πρέπει η αγωγή να έχει στόχο την μείωση της ΑΠ < 130/80 mm Hg, μια και καμιά μελέτη μέχρι την δημοσίευση των οδηγιών δεν είχε κατορθώσει τέτοιους στόχους;

4. Η αλλαγή τρόπου ζωής και διαιτητικές μεταβολές θα πρέπει να μελετηθούν και να συγκριθούν με στόχους θεραπευτικούς που επιτυγχάνονται με φαρμακευτική αγωγή.

Συμπερασματικά οι νεότερες κλινικές οδηγίες επισημαίνουν τα εξής:

Θεραπευτικοί στόχοι αρτηριακής πίεσης:

< 140 mm Hg and < 90 mm Hg για τους περισσότερους ασθενείς

και πιθανά < 130 mm Hg and < 80 mm Hg για τους υψηλού κινδύνου.

Οποιαδήποτε κατηγορία φαρμάκων μπορεί να χορηγηθεί αρκεί να ελέγχεται η πίεση ενώ όπου υπάρχουν ενδείξεις ωφελιμότητας να προτιμώνται ή να προστίθενται αναστολείς του άξονα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης.

Η υποκλινική βλάβη οργάνων στόχων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην διαστρωμάτωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου και η ύπαρξη υποκλινικής βλάβης αυξάνει τον βαθμό αυτής της διαστρωμάτωσης και ανεβάζει τον ασθενή σε ομάδα υψηλότερου κινδύνου.

Το ΗΚΓ/μα και ο υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιάς και των αγγείων θα πρέπει να συνιστάται

στον έλεγχο του υπερτασικού ασθενούς και η υποκλινική βλάβη των οργάνων θα πρέπει να εκτιμάται τόσο κατά την διάγνωση όσο και κατά την διάρκεια της θεραπείας

Ο στόχος της ΑΠ στους ηλικιωμένους ασθενείς δεν έχει ακόμη προσδιορισθεί αλλά σε καλοστεκούμενος ηλικιωμένους θα ήταν λογικό να στοχεύσει κανείς σε αρτηριακές πιέσεις < 140/90 mmHg. Η έλλειψη προοπτικών και αναδρομικών μελετών καθώς και μεταναλυσων οδηγεί στην άποψη, ότι για ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου υπάρχουν λόγοι ανησυχίας για τυχόν μείωση της ΑΠ <120/70mmHg. Οι συστάσεις για επιθετική μείωση της ΑΠ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου πιθανόν θα πρέπει να είναι λιγότερο αυστηρές

Μη Φαρμακολογική Θεραπεία

Απώλεια βάρους, φυσική δραστηριότητα, χαμηλή πρόσληψη αλατιού (<100 mEq sodium/24-hr), μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος, δίαιτα με χαμηλά λιπαρά κυρίως ακόρεστα και θεραπεία sleep apnea συνδρόμου θα πρέπει να είναι αναπόσπαστο κομμάτι της αντι-υπερτασικής αγωγής και θα πρέπει να γίνουν μελέτες συγκριτικές με φαρμακευτική αγωγή.

Τα συμπεράσματα των οδηγιών θα μπορούσαν να συγκεντρωθούν στις φράσεις

Όχι το «χαμηλότερο καλύτερο» αλλά το «πρωιμότερο καλύτερο» (Not 'the lower the better' but 'the earlier the better') ενώ θα πρέπει να ελεγχθεί ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al . Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document; J Hypertens. Vol. 27: 2009; 2121-2158.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al . Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206-1252.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007;25:1751-1762.
4. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al . British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. BMJ 2004;328:634-640.

5. Giuseppe Manciaa, Stephane Laurentb, Enrico Agabiti-Roseic, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document Journal of Hypertension 2009;27:2121-58.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al . 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25:1105-1187.
7. Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD, et al . Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. Am J Med 2008; 121:870- 875.
8. Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris D, et al. Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year-follow-up study. J Hypertens 2009; 27:744-752.
9. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? J Hypertens 2009; 27:1165-1171.
10. J HyCirillo M, Lanti MP, Menotti A, et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. Arch Intern Med 2008; 168:617-624.
11. Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, et al. VALUE Investigators. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. J Hypertens 2007; 25:1473-1479.
12. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol 2009; 20:1813-1821.
13. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. N Engl J Med 2006; 355:2631- 2639.
14. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. Hypertension 2005; 45:198-202.
15. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. ONTAR-

- GET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547–553.
16. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should anti-hypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923–934.
17. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. for The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757–764.
18. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
19. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829–840.
20. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UK-PDS 38. *BMJ* 1998; 317:703–713.
21. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1174–1183.
22. Bangalore S, Messerli FH, Wun C, et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:A217.
23. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pederson O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580–591.
24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-years follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
25. Mancia G, Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens* 2008; 26:164–168.
26. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens* 2006; 24:243–256.
27. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120:713–719.
28. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1765– 1772.

ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ Λειτουργική Νευροχειρουργική

Σ Κορφιάς¹, Δ Ε Σακάς²

¹ Νευροχειρουργός, Επιμελητής Β',

² Καθηγητής, Διευθυντής, Πανεπιστημιακή Νευροχειρουργική Κλινική Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

KORFIAS S, SAKAS D. Recent progress in neurosurgery: functional neurosurgery. Functional Neurosurgery is the most developing section of Neurosurgery. It treats chronic and medically refractory diseases of the nervous system such as epilepsy, Parkinson disease, dystonia, spasticity, chronic pain syndromes, psychiatric disorders etc. It fosters the use of contemporary knowledge on the brain and spinal cord and applies advanced technologies on neuroimaging, neuromonitoring, stereotactic methods, electrical stimulation and modern surgical techniques for the functional improvement of patient with presumed incurable diseases. Functional Neurosurgery offers a wide spectrum of clinical and basic research mainly on psychiatric diseases and on patients with persistent vegetative state and minimal consciousness state. The Neurosurgical Department of Evangelismos General Hospital has a dedicated manpower and all the necessary technical equipment for Functional Neurosurgery. It has presented a substantial clinical, research and educational work and has managed to improve considerably the functional status of patients with severe disabilities from chronic diseases of the nervous system. *Nosokomiaka Chronika*, 73, Supplement 477-482, 2011.

Key words: functional neurosurgery, neuromodulation, epilepsy, parkinson disease, dystonia, spasticity, chronic pain, DBS

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Λειτουργική Νευροχειρουργική αποτελεί τον πιο πρόσφατο και ταχέως εξελισσόμενο κλάδο της Νευροχειρουργικής. Αντιμετωπίζει χρόνια και βαρέα φαρμακοανθεκτικά νοσήματα όπως η επιληψία, η νόσος του Πάρκινσον, η δυστονία, η σπαστικότητα, τα σύνδρομα χρόνιου πόνου, ψυχιατρικές διαταραχές κ.ά. Εκμεταλλεύεται προηγμένη επιστημονική γνώση πάνω στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό και εφαρμόζει εξελιγμένα τεχνολογικά συστήματα νευροαπεικόνισης, νευροπαρακολούθησης, στερεοτακτικής στόχευσης, ηλεκτρικής διέγερσης και μοντέρνες χειρουργικές τεχνικές για την λειτουργική αποκατάσταση ασθενών με νόσους, οι οποίες μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν ανίατες. Προσφέρει ένα ευρύ πεδίο για κλινική και εργαστηριακή έρευνα ιδιαίτερα σε ψυχιατρικές παθήσεις και ασθενείς σε φυτική κατάσταση. Η Νευροχειρουργική Κλινική του Θεραπευτηρίου «Ο Ευαγγελισμός», διαθέτοντας εξειδικευμένο προσωπικό και τον απαραίτητο εξοπλισμό υψηλής τεχνολογίας, έχει παρουσιάσει ένα σημαντικό κλινικό και ερευνητικό και εκπαιδευτικό έργο και έχει συμβάλει αποφασιστικά στη λειτουργική αποκατάσταση ασθενών με βαριές αναπηρίες από χρόνια φαρμακοανθεκτικά νοσήματα. *Νοσοκομειακά Χρονικά*, 73, Συμπλήρωμα, 477-482, 2011.

Λέξεις κλειδιά: λειτουργική νευροχειρουργική, νευροτροποποίηση, επιληψία, πάρκινσον, δυστονία, σπαστικότητα, χρόνιος πόνος, εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση

Η Λειτουργική Νευροχειρουργική (Functional Neurosurgery) αποτελεί τον πιο πρόσφατο και ταχέως εξελισσόμενο κλάδο της Νευροχειρουργικής. Αντιμετωπίζει χρόνια και βαρέα φαρμακοανθεκτικά νοσήματα όπως η επιληψία, η νόσος του Πάρκινσον,

η δυστονία, η σπαστικότητα, τα σύνδρομα χρόνιου πόνου, ψυχιατρικές διαταραχές, κ.ά. Στις παθήσεις αυτές θεωρείται ότι η λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, δηλ. του εγκεφάλου ή του νωτιαίου μυελού είναι παθολογική, ωστόσο η δομή - ανατομία

τους παραμένει φυσιολογική. Ειδικότερα, σκοπός της Λειτουργικής Νευροχειρουργικής αποτελεί η εντόπιση περιοχών με ανώμαλη λειτουργία στο νευρικό σύστημα και η παρέμβαση σε αυτές με στόχο τη βελτίωση ή ακόμη και την πλήρη αποκατάσταση της φυσιολογικής τους λειτουργίας. Προσφάτως η εφαρμογή ηλεκτρικού ερεθισμού ή χημικών ουσιών για την τροποποίηση και τη βελτίωση της νευρικής δραστηριότητας ονομάζεται Νευροτροποποίηση (Neuromodulation).

Αναλυτικότερα τομείς ενδιαφέροντος της Λειτουργικής Νευροχειρουργικής αποτελούν:

Επιληψία

Η Επιληψία είναι η νόσος που χαρακτηρίζεται από σπασμούς ή και παροδικές μεταβολές του επιπέδου συνείδησης, οι οποίες προέρχονται από ανώμαλη ηλεκτρική δραστηριότητα στον εγκέφαλο.

Οι ασθενείς που δεν απαντούν ή αποκτούν αντοχή στη συντηρητική φαρμακευτική θεραπεία, μπορεί να αποτελέσουν υποψήφιους για χειρουργική θεραπεία. Ειδικότερα ως φαρμακοανθεκτική επιληψία ορίζεται η παρουσία μίας ή περισσότερων επιληπτικών κρίσεων (σύμπλοκων εστιακών ή δευτερογενών γενικευμένων) ανά μήνα, για δύο συνεχή χρόνια, παρά την δοκιμή τουλάχιστον τριών διαφορετικών συνδυασμών αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονται σε ένα εκτεταμένο προεγχειρητικό έλεγχο, ο οποίος αποσκοπεί στον όσο πιο ακριβή προσδιορισμό της επιληπτογόνου εστίας και είναι δυνατόν να περιλαμβάνει:

- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ρουτίνας (HEF)
- Βιντεο-ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, δηλαδή HEF μακράς διάρκειας σε συνδυασμό με βιντεοσκόπηση με σκοπό την καταγραφή τουλάχιστον τριών διαδοχικών επιληπτικών κρίσεων.
- Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου (MRI) με ειδικές τεχνικές και δυνατότητα ογκομετρικής ανάλυσης της επιληπτογόνου περιοχής.
- Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου (functional MRI).
- SPECT και PET
- Νευροψυχολογικός έλεγχος
- Ψυχιατρική εκτίμηση
- Wada test, για καθορισμό της ημισφαιρικής πλαγίωσης του λόγου και της μνήμης.
- Επεμβατικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα με τοποθέτηση ηλεκτροδίων, επισκληρίδιως, υποσκληρίδιως ή ενδοεγκεφαλικά.
- Διεγχειρητικό ηλεκτροφολιογράφημα (HΦΓ) και

διεγχειρητικός φλοιϊκός ερεθισμός για εγκεφαλική χαρτογράφηση.

Οι επεμβάσεις που λαμβάνουν χώρα είναι:

α) Εκλεκτική αμυγδαλοϊπποκαμπεκτομή και / ή κροταφική λοβεκτομή. Οι χειρουργικές αυτές προσεγγίσεις αντιμετωπίζουν το σύνδρομο της σκλήρυνσης ιπποκάμπου ή έσω κροταφικής σκλήρυνσης (mesial temporal sclerosis), που αποτελεί και την πιο συχνή υποκείμενη παθολογία των ασθενών με κροταφική επιληψία. Τα ποσοστά μετεγχειρητικού τερματισμού των κρίσεων είναι ικανοποιητικά και φθάνουν στο 94-97% σε περίπτωση μονόπλευρης ατροφίας ιπποκάμπου με συμβατό HEF και φυσιολογικό αντίπλευρο ιπποκάμφο.

β) Εξωκροταφική εκτομή της επιληπτογόνου έλικας του εγκεφάλου. Στις περιπτώσεις αυτές οι πιο συνήθεις αιτίες της επιληπτογόνου δραστηριότητας αποτελούν η φλοιώδη δυσπλασία, οι εξεργασίες χαμηλής κακοήθειας, οι τραυματικές και μετεγχειρητικές ουλές, οι αγγειακές δυσπλασίες κ.ά.

γ) Ημισφαιρεκτομή. Εφαρμόζεται σπανίως σε σύνδρομο Rasmussen's.

δ) Διατομή του μεσολοβίου για να παρεμποδιστεί η διάδοση της επιληπτικής δραστηριότητας μεταξύ των εγκεφαλικών ημισφαιρίων.

ε) Πολλαπλές υποφλοιώδεις διατομές κατά Morrell για να παρεμποδιστεί η διαφλοιική διάδοση της επιληπτικής δραστηριότητας.

στ) Ερεθισμός του (αριστερού) πνευμονογαστρικού νεύρου με διεγέρτη (Vagus Nerve Stimulation – VNS) για ασθενείς που δεν έχουν εξαιρέσιμη επιληπτική εστία στον εγκέφαλο.

ζ) Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση. Έχει αναδυθεί τα τελευταία χρόνια ως πιθανή θεραπευτική προσέγγιση στις περιπτώσεις που η εφαρμογή των ανωτέρω τεχνικών έχει αποκλεισθεί. Οι στόχοι που έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία είναι ο πρόσθιος θαλαμικός πυρήνας (ATN), ο έσω-κεντρικός θαλαμικός πυρήνας (CM), ο υποθαλαμικός πυρήνας (STN), ο κερκοφόρος πυρήνας, το σύμπλεγμα της αμυγδαλής-ιπποκάμπου και ο οπίσθιος υποθάλαμος. Συστήματα ανοικτού κυκλώματος (open-loop) αλλά και προηγμένα κλειστού κυκλώματος (closed-loop) με δυνατότητα ανίχνευσης της ανώμαλης ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας, έχουν εμφυτευθεί προκειμένου να επιτευχθεί αποτελεσματικός έλεγχος της επιληπτικής κρίσης εν τη γενέσει της.

Στην Κλινική μας λειτουργεί μια πλήρης Μονάδα, η οποία διαθέτει όλο το εξειδικευμένο προσωπικό και

τον απαραίτητο εξοπλισμό υψηλής τεχνολογίας για αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια φαρμακοανθεκτική επιληψία. Σε αυτόν περιλαμβάνει και ο ειδικά εξοπλισμένος θάλαμος της Video-Εγκεφαλογραφίας όπου είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί 24ωρη καταγραφή επιληπτικών κρίσεων στα πλαίσια του προεγχειρητικού ελέγχου του ασθενούς. Στην Κλινική πραγματοποιείται όλο το φάσμα των εξειδικευμένων επεμβάσεων επιληψίας.

Νόσος του Πάρκινσον

Οι ασθενείς που δεν απαντούν ή αποκτούν αντοχή στη συντηρητική φαρμακευτική θεραπεία, μπορεί να αποτελέσουν υποψήφιους για χειρουργική θεραπεία. Η θεραπευτική χειρουργική προσπέλαση αποφασίζεται με βάση τα πρωτεύοντα συμπτώματα του ασθενούς: τρόμος, δυσκαμψία, βραδυκίνησια.

Οι επεμβάσεις που λαμβάνουν χώρα είναι:

α) Στερεοτακτική θαλαμοτομή (Vim) και ωχροτομή (GPi)

β) Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση θαλάμου (Vim), ωχράς σφαίρας (GPi) και υποθαλαμικού πυρήνα (STN). Τα τελευταία χρόνια έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως στόχος ο προγεφυρικός πυρήνας (PPN) στη γέφυρα.

Γενικά θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η θαλαμική στόχευση είναι περισσότερο αποτελεσματική σε ασθενείς με κυρίαρχο σύμπτωμα τον τρόμο, ενώ η στόχευση της ωχράς σφαίρας και του υποθαλαμικού πυρήνα είναι περισσότερο αποτελεσματική σε ασθενείς με κυρίαρχο σύμπτωμα τη δυσκαμψία / βραδυκίνησια.

Η χειρουργική τεχνική της στερεοτακτικής στόχευσης εν τω βάθει εγκεφαλικών πυρήνων απαιτεί εξαιρετική ακρίβεια και γίνεται με εξοπλισμό που πραγματοποιεί ηλεκτρονική συγχώνευση αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου του ασθενούς προκειμένου να συνδυαστεί η γεωμετρική ακρίβεια με την ανατομική λεπτομέρεια στο σχεδιασμό της επέμβασης. Η επέμβαση αποτελείται από δύο χρόνους: 1) το χρόνο της τοπικής αναισθησίας σε συνδυασμό με monitoring-αναισθησιολογική φροντίδα (MAC), προκειμένου ο ασθενής να βρίσκεται σε εγρήγορση και να είναι συνεργάσιμος. Κατά τη διάρκεια του χρόνου αυτού το κεφάλι του ασθενούς είναι τοποθετημένο σε στερεοτακτικό πλαίσιο και πραγματοποιούνται μικρο-καταγραφές και μικρο- & μακρο-διεγέρσεις, προκειμένου να εντοπισθεί ηλεκτροφυσιολογικά ο στόχος και να τοποθετηθούν με τη δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια τα εν τω βάθει ηλεκτρόδια 2) το χρόνο της γενικής αναισθησίας, κατά τον οποίο πραγματοποιεί-

ται η εμφύτευση του διεγέρτη στην υποκλειδία χώρα και συνδέεται αυτός με τα εν τω βάθει τοποθετημένα ηλεκτρόδια.

Τα τελευταία χρόνια η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος σε σχέση με τη διενέργεια εν τω βάθει θερμικών βλαβών (αντιστρεψιμότητα, αμφοτερόπλευρη στόχευση, λιγότερες επιπλοκές) και τα αποτελέσματα είναι σημαντικά για τη λειτουργική βελτίωση και αποκατάσταση του φαρμακοανθεκτικού παρκινσονικού ασθενούς. Από την άλλη πλευρά η εξέλιξη της τεχνολογίας προσφέρει όλο και πιο εξελιγμένα συστήματα στερεοτακτικής στόχευσης (εξατομικευμένες στερεοτακτικές πλατφόρμες) και ηλεκτρικής διέγερσης του εγκεφάλου (διέγερση σταθερής έντασης ρεύματος, ηλεκτρόδια πολλαπλών πόλων).

Η Κλινική μας διαθέτει ειδικό εξοπλισμό υψηλής τεχνολογίας για την αντιμετώπιση των κινητικών διαταραχών, που μπορεί να οφείλονται στη νόσο του Πάρκινσον. Εφαρμόζοντας τις διεθνώς καθιερωμένες τεχνικές της στερεοτακτικής θερμικής διατομής ή της εμφύτευσης διεγέρτη-βηματοδότη των βασικών γαγγλίων τα συμπτώματα είναι δυνατόν να βελτιωθούν εντυπωσιακά και ο ασθενής να αποκατασταθεί λειτουργικά.

Κινητικές Διαταραχές

Στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται ασθενείς που πάσχουν από κινητικές διαταραχές, όπως ο τρόμος, η δυσκίνησια και η υπερκίνησια, οι οποίες οφείλονται σε παθήσεις όπως ο ιδιοπαθής τρόμος, η δυστονία, ο ημιβαλλισμός, η νόσος του Huntington, η σκλήρυνση κατά πλάκας κ.ά. Στις περιπτώσεις που η συντηρητική - φαρμακευτική αγωγή έχει αποτύχει και ο ασθενής παρουσιάζει σοβαρές λειτουργικές διαταραχές η λειτουργική Νευροχειρουργική αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση.

Εφαρμόζονται οι ίδιες με τη νόσο του Πάρκινσον χειρουργικές τεχνικές της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης, αλλά ενίοτε με διαφορετικούς χειρουργικούς στόχους στον εγκέφαλο. Ιδιαίτερα σε ότι αφορά τη δυστονία, της οποίας η παθοφυσιολογία παραμένει εν πολλής ανεξιχνίαστη, η εν τω βάθει ηλεκτρική διέγερση με στόχο την έσω ωχρά σφαίρα (GPi) μπορεί να βελτιώσει λειτουργικά τον ασθενή μακροπρόθεσμα κατά 55-80% (επιλεγμένοι ασθενείς με πρωτοπαθή δυστονία). Οποσδήποτε συχνή παρακολούθηση και επαναπρογραμματισμοί είναι απαραίτητοι για την επίτευξη του βέλτιστου κλινικού αποτελέσματος.

Στα πλαίσια αυτά η Νευροχειρουργική Κλινική έχει πραγματοποιήσει πρωτοποριακές επεμβάσεις για τα ελληνικά και παγκόσμια δεδομένα επιτυγχάνοντας να αποκαταστήσει λειτουργικά ασθενείς που έπασχαν από βαρύτατες δυστονίες όπως καμπτοκορμίες και εκτατοκορμίες. Τα αποτελέσματα των επεμβάσεων αυτών έχουν δημοσιευθεί σε διεθνή περιοδικά.

Σπαστικότητα

Άτομα που πάσχουν από ολικές ή μερικές παραλύσεις, συχνότερα μετά από τραυματισμούς της σπονδυλικής στήλης ή εγκεφάλου ή από σκλήρυνση κατά πλάκας, παρουσιάζουν σπαστικότητα, δηλαδή δυσκαμψία στις αρθρώσεις. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την κινητική καθήλωσή τους. Η παθοφυσιολογία της σπαστικότητας είναι πολύπλοκη και εν πολλής ανεξιχνίαστη. Ωστόσο είναι γνωστό ότι η σπαστικότητα αποτελεί εκ τω κυρίων εκδηλώσεων του συνδρόμου τραυματισμού του ανώτερου κινητικού νευρώνα και ειδικότερα αποδίδεται σε υπερδραστηριότητα του αντανακλαστικού τόξου με αύξηση του μυϊκού τόνου και των τενοντίων αντανακλάσεων. Η σπαστικότητα είναι δυνατόν να εκτιμηθεί με διάφορες κλίμακες η σημαντικότερη από τις οποίες είναι η Modified Ashworth Scale.

Η προεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών αυτών, περιλαμβάνει τη δοκιμαστική ενδοραχιαία έγχυση (trial) 50μg (bolus) της σπασμολυτικής ουσίας μπακλοφένη, δομικού αναλόγου του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) και εκτίμηση της σπαστικότητας του ασθενούς σε 1, 2, 4 και 6 ώρες. Εφόσον το αρχικό test είναι αρνητικό η δοκιμασία μπορεί να επαναληφθεί με δόση 100μg και 150μg.

Σε περίπτωση υποχώρησης της σπαστικότητας και κινητικής βελτίωσης, χωρίς επιπλοκές, η δοκιμασία θεωρείται θετική και ο ασθενής αποτελεί υποψήφιο για εμφύτευση ειδικής αντλίας στη σπονδυλική στήλη που απελευθερώνει μπακλοφένη όλο το 24ωρο. Οι αντλίες που διατίθενται στην αγορά είναι μηχανικές - σταθερής ροής και ηλεκτρικές - προγραμματιζόμενης ροής. Η χειρουργική διαδικασία εμφύτευσης απαιτεί δύο χρόνους υπό γενική αναισθησία: 1) τη δημιουργία θήκης στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα και 2) την εισαγωγή και προώθηση καθετήρα σε υπαραχνοειδή χώρο. Οι επιπλοκές της μεθόδου είναι σπάνιες και σχετικά εύκολα αντιμετωπίσιμες. Ωστόσο ο κάθε ασθενής χρήζει κατά μέσο όρο 4-5 ρυθμίσεις μετά το χειρουργείο προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη δοσολογία.

Χρόνιος Πόνος

Ο πόνος, ιδιοδεκτικός ή νευροπαθητικός, αποτελεί ένα σημαντικό σήμα που υποδηλώνει ότι κάποιο μέρος του σώματος έχει υποστεί βλάβη. Ωστόσο είναι δυνατόν μετά από τραύμα του νευρικού συστήματος ή έκθεση σε επώδυνο ερέθισμα, ο πόνος να επιμένει παρά την απουσία κάποιας εξελισσόμενης ιστικής βλάβης. Στην περίπτωση αυτή ο πόνος χαρακτηρίζεται βασικά νευροπαθητικός και συνδέεται με βλάβη του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος με αποτέλεσμα την ανώμαλη κεντρομόλο προώθηση αισθητικών ερεθισμάτων.

Σε περιπτώσεις ασθενών με χρόνιο πόνο που δεν αποδίδουν τα παυσίπονα ή άλλες συντηρητικές μέθοδοι, εφαρμόζονται τεχνικές όπως:

α) εμφύτευση επισκληριδίου διεγέρτη του Νωτιαίου Μυελού (Spinal Cord Stimulation ή SCS) σε ασθενείς με σύνδρομο αποτυχημένης επέμβασης στη μέση (Failed back surgery syndrome), ανθεκτική στηθάγχη, ισχαιμικού άλγους άκρων από περιφερική αγγειακή νόσο και σύνδρομο σύμπλοκου περιοχικού πόνου (complex regional pain syndrome).

β) εμφύτευση υποδόριων ηλεκτροδίων (Peripheral Subcutaneous Field Stimulation ή PSFS), σε ασθενείς με χρόνιο οσφυϊκό άλγος, αυχεναλγία, κεφαλαλγία, μετατραυματικό δερματικό άλγος, μεθερπητική νευραλγία, κ.ά.

Η εφαρμογή της ηλεκτρικής διέγερσης στο χρόνιο φαρμακοανθεκτικό πόνο βασίζεται βασικά στη θεωρία της πύλης εισόδου (Gate theory) που διατυπώθηκε το 1965 από τους Melzack & Wall και προσδιορίζει τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού ως κομβικά σημεία για την κεντρική μεταβίβαση επώδυνων ερεθισμάτων. Ωστόσο ένα πλήθος άλλων υποθέσεων έχουν διατυπωθεί για τους μηχανισμούς δράσης του ηλεκτρικού ρεύματος στο ανθρώπινο σώμα.

Οι εμφυτεύσεις μόνιμων ηλεκτρικών διεγερτών απαιτούν την πραγματοποίηση περιόδων δοκιμαστικών ερεθισμών με προσωρινά ηλεκτρόδια και μέση βελτίωση πόνου > 50% (numerical rating scale) κατά τη διάρκεια αυτών. Οι επιπλοκές της μεθόδου είναι λιγοστές και εύκολα αντιμετωπίσιμες.

Άλλες μέθοδοι αντιμετώπισης του χρόνιου πόνου είναι:

γ) πραγματοποίηση φλοιϊκής εγκεφαλικής διέγερσης για την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου από μέλος φάντασμα, μεθερπητική νευραλγία, χρόνια νευραλγία τριδύμου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κ.ά. Η διέγερση πραγματοποιείται

στην κινητική περιοχή (motor cortex) ή στην αισθητική περιοχή (sensory cortex) ή και στις δύο περιοχές (bifocal stimulation) και μπορεί να είναι επισκληρίδια ή υποσκληρίδια. Στην Νευροχειρουργική κλινική έχει εφαρμοσθεί επιτυχώς η μέθοδος της ενδοσκληρίδιας δι-περιοχικής κινητικής και αισθητικής διέγερσης και τα αποτελέσματα έχουν δημοσιευθεί.

δ) πραγματοποίηση εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης σε ασθενείς με χρόνιο νευροπαθητικό πόνο. Οι στόχοι που επιλέγονται είναι ο αισθητικός θάλαμος (ventro-posteromedial – VPM ή ventro-posterolateral – VPL) και η έσω κάψα (internal capsule – IC) σε ασθενείς με πόνο συνήθως από διελκυσμό του βαχιονίου πλέγματος ή άλλες περιφερικές νευροπάθειες και απώλεια της αισθητικής συνιστώσας (deafferentation pain), και η φαιά ουσία πέριξ του υδραγωγού (periaqueductal gray – PAG) ή πέριξ του κοιλιακού συστήματος (periventricular gray – PVG) σε ασθενείς με ιδιοδεκτικό ή νευροπαθητικό περιφερικό πόνο.

ε) εμφύτευση αντλίας συνεχούς ενδοραχιαίας έγχυσης αναλγητικών φαρμάκων όπως η μορφίνη και η ziconotide με αντλίες όπως στα πλαίσια ανακουφιστικής θεραπείας καρκινοπαθών.

στ) χειρουργική μικρο-αγγειακή αποσυμπίεση νύρων, όπως τριδύμου (V) σε ασθενείς με νευραλγία τριδύμου, προσωπικού νεύρου (VII) σε ασθενείς με ημί-σπασμο προσώπου, γλωσσοφαρυγγικού νεύρου (IX) σε ασθενείς με γλωσσοφαρυγγική νευραλγία κ.ά.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Η χειρουργική για ψυχικές παθήσεις ή αλλιώς ψυχοχειρουργική εφαρμόζεται σπανίως κυρίως λόγω της σημαντικής προόδου που έχει συντελεστεί τα τελευταία χρόνια στη ψυχοφαρμακολογία αλλά και της έντονης δυσπιστίας των ψυχιάτρων γι αυτήν την θεραπευτική προσέγγιση. Οι ψυχικές νόσοι που μπορεί να αποτελέσουν αντικείμενο της Λειτουργικής Νευροχειρουργικής αποτελούν η μείζονα κατάθλιψη (major depressive disorder – unipolar) και η ιδεο-ψυχαναγκαστική νύρωση (obsessive compulsive disorder). Χειρουργικοί στόχοι στον εγκέφαλο αποτελούν η έλικα του προσαγωγίου (cingulotomy – Brodmann area 25), η πρόσθια έσω κάψα (anterior internal capsulotomy) και η λευκή ουσία κάτωθεν του κερκοφόρου πυρήνα (subcaudate tractotomy) με τη πραγματοποίηση εντοπισμένων θερμικών βλαβών με συσκευή ραδιοσυχνότητας ή με στερεοτακτική ακτινοχειρουργική. Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση έχει επίσης πρόσφατα χρησιμοποιηθεί για τους παραπάνω στόχους. Τα αποτελέσματα των θεραπευτικών

αυτών παρεμβάσεων ποικίλουν και πολλά απομένουν να διευκρινισθούν στο μέλλον σε σχέση με τους στόχους, το είδος και το μέγεθος της βλάβης που πρέπει να πραγματοποιηθεί για να επιτευχθεί το βέλτιστο αποτέλεσμα.

Επιμένουσα φυτική κατάσταση / Κατάσταση μειωμένου επιπέδου συνείδησης

Σημαντική έρευνα λαμβάνει χώρα τα τελευταία χρόνια για τη βελτίωση ασθενών με επιμένουσα φυτική κατάσταση (Persistent Vegetative State – PVS) ή κατάσταση μειωμένου επιπέδου συνείδησης (Minimal Consciousness State) απότοκη εγκεφαλικής βλάβης, συνήθως από κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή εγκεφαλική ανοξία. Διάφοροι στόχοι για εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση έχουν δοκιμασθεί όπως θαλαμικοί πυρήνες και πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους (brain stem reticular formation), όπως επίσης και για φλοιική διέγερση (motor cortex), ωστόσο τα αποτελέσματα δεν είναι ικανοποιητικά με ελάχιστες εξαιρέσεις. Είναι σαφές ότι η ευρεία διαφοροποίηση της ανατομικής και λειτουργικής εγκεφαλικής βλάβης απαιτεί ενδελεχή απεικονιστικό, ηλεκτροφυσιολογικό και νευροψυχολογικό έλεγχο και το πεδίο παραμένει ανοικτό στο μέλλον για κλινική και εργαστηριακή έρευνα.

Θα πρέπει τέλος να τονισθεί ότι η Νευροχειρουργική Κλινική του Θεραπευτηρίου «Ο Ευαγγελισμός» είναι η μόνη στην Ελλάδα, που έχει αναπτύξει πλήρεις πολυεπιστημονικές ομάδες χειρουργικής αντιμετώπισης των προαναφερθέντων χρόνιων παθήσεων τόσο στο χώρο του Θεραπευτηρίου «Ο Ευαγγελισμός», όσο και στα πλαίσια του Πανεπιστημίου Αθηνών. Οι ομάδες αυτές αποτελούνται από νευροχειρουργούς, νευρολόγους, ψυχιάτρους, νευροακτινολόγους, φυσιάτρους, φυσιοθεραπευτές. Αναλυτικότερα στην Κλινική λειτουργούν οι παρακάτω Μονάδες:

1. Μονάδα Χειρουργικής Θεραπείας της Επιληψίας
2. Μονάδα της νόσου του Πάρκινσον και άλλων Κινητικών Διαταραχών
3. Μονάδα Σπαστικότητας
5. Μονάδα Χρόνιου Πόνου

Ο απαιτούμενος εξοπλισμός υψηλού κόστους, για τις επεμβάσεις αυτές αποκτήθηκε με χορηγίες Κοινωνικών Ιδρυμάτων (Ιδρυμα Λεβέντη, Ιδρυμα Αλέξανδρος Ωνάσης, Ιδρυμα Κόκκαλη). Επιπλέον η Νευροχειρουργική Κλινική διαθέτει υπερσύγχρονη χειρουργική αίθουσα με προηγμένης τεχνολογίας νευροχειρουργικό και νευρο-ακτινολογικό εξοπλισμό, με δυνατότητα μεταφοράς και καταγραφής μικροσκοπικής και μακρο-

σκοπικής εικόνας και ήχου από το χειρουργικό πεδίο προς ειδικά διαμορφωμένη αίθουσα παρακολούθησης και εκπαίδευσης. Διαθέτοντας αυτές τις δυνατότητες η Κλινική προσφέρει προηγμένη χειρουργική εκπαίδευση και έχει αναγνωρισθεί επισήμως ως διεθνές κέντρο εκπαίδευσης Λειτουργικής Νευροχειρουργικής, αναλαμβάνοντας την εκπαίδευση νέων νευροχειρουργών από όλο τον κόσμο πάνω σε θέματα που αφορούν τις σύγχρονες τεχνικές παρακολούθησης και χειρουργικής θεραπείας ασθενών.

Παράλληλα η Νευροχειρουργική Κλινική έχει ιδρύσει το Ελληνικό Κέντρο Νευροχειρουργικής Έρευνας (ΕΚΝΕ) «Καθηγητής Πέτρος Σ. Κόκκαλης», το οποίο υποστηρίζει τη συνεργασία της νευροεπιστημονικής και βιοτεχνολογικής κοινότητας στη χώρα για: α) πραγματοποίηση ερευνών ως προς τις εφαρμογές σύγχρονων εμφυτεύσιμων ηλεκτρονικών μικροεπεξεργαστών (Neuroengineering) στη θεραπεία των χρόνιων παθήσεων του εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού, β) ανάπτυξη της Νευροπληροφορικής (Neuroinformatics), δηλαδή τη δημιουργία βάσεων δεδομένων σχετικά με διάφορες νευρολογικές παθήσεις. Με τη στήριξη του Κέντρου στη Νευροχειρουργική Κλινική

διεξάγεται πρωτοπόρα επιστημονική έρευνα με ανάθεση διεθνών ερευνητικών προγραμμάτων και εφαρμογή νέων τεχνολογιών και πραγματοποιούνται δημοσιεύσεις σε υψηλού κύρους διεθνή περιοδικά ιδιαίτερα σε τομείς που αφορούν την εγκεφαλική παθολογία και τη χειρουργική νευροτροποποίηση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kaye A & Black P. Epilepsy, Operative Neurosurgery, Churchill Livingstone, 2000, pp 1251-1329.
2. Kaye A & Black P. Functional Neurosurgery, Operative Neurosurgery, Churchill Livingstone, 2000, pp 1431-1656.
3. Rezai A, Rasmussen S, Greenberg B. Surgery for Psychiatric Disorders, Neurosurgery Clinics of North America, 2003.
4. Lindsay K, Bone I. Movement Disorders, Neurology & Neurosurgery Illustrated, Churchill Livingstone, 1997, pp 348-359.
5. Σακάς ΕΔ. Στερεοτακτική και Λειτουργική Νευροχειρουργική, Εισαγωγή στη Νευροχειρουργική, Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα 2003, pp 327-408.

ΣΤΗΝ ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΑ

Κοχλιακά εμφυτεύματα, νεώτερα δεδομένα

Μ Χρόνη¹, Σ Παπασπύρου²

¹Επιμελήτρια Β', ²Διευθυντής, ΩΡΛ Κλινική Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

Τα κοχλιακά εμφυτεύματα όπως τα γνωρίζουμε τώρα, είναι αποτέλεσμα εκτεταμένης έρευνας των τελευταίων τεσσάρων δεκαετιών. Η πρώτη προσπάθεια να διεγερθεί το ακουστικό σύστημα ηλεκτρικά, άρχισε τα τέλη του 18ου αιώνα από τον Αλέξανδρο Volta, αλλά για πρώτη φορά το 1957 οι Djoumo και Eyres δημοσίευσαν λεπτομερή περιγραφή των αποτελεσμάτων τους σχετικά με τη διέγερση του ακουστικού νεύρου σε κώφωση. Από τότε έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην κοχλιακή εμφύτευση που έχει οδηγήσει στην ευρεία αποδοχή των εμφυτευμάτων. Πάνω από 100.000 άνθρωποι που είχαν κώφωση ή σοβαρές βλάβες στην ακοή μπορούν να ακούσουν τώρα χάρη σε αυτό το τεχνολογικό θαύμα (1).

Η τεχνολογία έχει αναπτυχθεί ραγδαία από τότε που εμφυτεύματα με πολλαπλά ηλεκτρόδια χρησιμοποιήθηκαν ευρέως για πρώτη φορά πριν από 20 χρόνια. Καινοτομίες εξακολουθούν να εμφανίζονται, σε πολλές πτυχές σχεδιασμού και εφαρμογής των εμφυτευμάτων.

Το κοχλιακό εμφύτευμα παρέχει μια άμεση διέγερση των υπολειμματικών γαγγλιακών κυττάρων του κοχλιακού νεύρου παρακάμπτοντας τα κατεστραμμένα τριχωτά κύτταρα. Αποτελείται από ένα εξωτερικό τμήμα και από ένα εσωτερικό εμφυτευόμενο τμήμα. Ο επεξεργαστής ομιλίας, το μικρόφωνο (τοποθετείται πίσω από το αυτί και φοριέται σαν ένα ακουστικό βαρηκοΐας) και ένα πηνίο, το οποίο μεταφέρει το ακουστικό σήμα, σχηματίζουν το εξωτερικό τμήμα του εμφυτεύματος. Το εσωτερικό εμφυτεύσιμο τμήμα περιλαμβάνει το πηνίο-δέκτη και ένα ηλεκτρόδιο που τοποθετείται στον αυλό του κοχλία.

Τα ηχητικά κύματα που λαμβάνονται από το εξωτερικό μικρόφωνο μετατρέπονται σε ηλεκτρικά σήματα που κωδικοποιούνται από τον επεξεργαστή ομιλίας και στη συνέχεια διαβιβάζονται, με ηλεκτρομαγνητικά κύματα, στο δέκτη, ο οποίος μετατρέπει τα κύματα αυτά σε ηλεκτρικά σήματα για την διέγερση των ηλεκτροδίων του εμφυτεύματος. Τα ηλεκτρόδια αυτά διεγείρουν γαγγλιακά κύτταρα ή νευρίτες μέσα στον κοχλία.

Υπάρχουν σαφώς καθορισμένες ενδείξεις για την κοχλιακή εμφύτευση. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να έχουν ουδό ακοής μεγαλύτερο των 70dB. Το κριτήριο αυτό έχει αλλάξει πρόσφατα καθώς μέχρι τώρα κατάλληλοι υποψήφιοι θεωρούνταν ασθενείς με ουδό ακοής μεγαλύτερο των 95dB. Οι ασθενείς που θεωρούνται τώρα κατάλληλοι υποψήφιοι είναι ενήλικες με σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα και διάκριση ομιλίας μικρότερη του 30 τοις εκατό με ακουστικά βαρηκοΐας (2). Επιπλέον είναι σημαντικό να έχουν οι υποψήφιοι ρεαλιστικές προσδοκίες όσον αφορά στις δυνατότητες του κοχλιακού εμφυτεύματος. Ιδιαίτερα όσον αφορά στους ενήλικες θα πρέπει η βαρηκοΐα να είναι μεταγλωσσική, ένας ενήλικας που δεν έχει αναπτύξει λόγο δεν μπορεί να είναι υποψήφιος για κοχλιακή εμφύτευση.

Οι πρόσφατες εξελίξεις στα κοχλιακά εμφυτεύματα περιλαμβάνουν υβριδικές συσκευές. Πρόκειται για συνδυασμό κοχλιακού εμφυτεύματος και ακουστικού βαρηκοΐας, κατάλληλου για ασθενείς με υπολειπόμενη ακοή στις χαμηλές συχνότητες (3). Το ηλεκτρόδιο του κοχλιακού εμφυτεύματος στη περίπτωση αυτή έχει μικρότερο μήκος 10 έως 20 mm, δίνοντας τη δυνατότητα να διατηρηθεί η ακοή στις χαμηλές συχνότητες, χωρίς να καταστραφούν οι δομές στη κορυφαία έλικα του κοχλία. Το εμφύτευμα υποκαθιστά την απώλεια ακοής στις υψηλές συχνότητες, ενώ οι χαμηλές ενισχύονται με ακουστικό βαρηκοΐας. Το όφελος από την εφαρμογή υβριδικών κοχλιακών δεν έχει ακόμη καθοριστεί, με κλινικές έρευνες αλλά μέχρι τώρα φαίνεται ότι είναι δυνατόν να διατηρηθεί η ακοή στις χαμηλές συχνότητες με την εμφύτευση μικρού μήκους ηλεκτροδίων (4).

Σύγχρονες τεχνικές της επεμβατικής ακτινολογίας είναι σημαντικές στον τομέα των κοχλιακών εμφυτευμάτων. Η προεγχειρητική αξιολόγηση περιλαμβάνει προσεκτική απεικόνιση του κροταφικού οστού (5). Η υψηλής ευκρίνειας CT των λιθοειδών οστών μπορεί να θέσει την υποψία απόφραξης του αυλού του κοχλία. Σε περίπτωση απόφραξης η εισαγωγής των

ηλεκτροδίων μπορεί να μην είναι εφικτή ή ειδικές τεχνικές μπορεί να είναι απαραίτητες, γι' αυτό είναι σημαντικό για τον χειρουργό να γνωρίζει προεγχειρητικά την πιθανότητα ύπαρξης μίας δομικής ανωμαλίας.

Με τη βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών και με ειδικά σχεδιασμένα ηλεκτρόδια πολλοί περισσότεροι ασθενείς έχουν γίνει κατάλληλοι υποψήφιοι για εμφύτευση παρά την απόφραξη του κοχλίου. Το Nucleus double array είναι κοχλιακό εμφύτευμα που σχεδιάστηκε για υποψήφιους με απόφραξη του αυλού του κοχλίου. Στο εμφύτευμα αυτό δύο ηλεκτρόδια τοποθετούνται στη βασική έλικα και στη 2^η έλικα του κοχλίου (6,7,8).

Σε ασθενείς που η εμφύτευση δεν είναι δυνατή, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με νευροϊνωμάτωση τύπου 2 (NF2), μπορεί να τοποθετηθεί ακουστικό εμφύτευμα εγκεφαλικού στελέχους (ABI). Αυτό του είδους το εμφύτευμα διεγείρει την επιφάνεια του κοχλιακού πυρήνα στο εγκεφαλικό στέλεχος. Αν και η εμφύτευση ABI έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ανταπόκρισης σε ήχους του περιβάλλοντος και της ικανότητας χειλοανάγνωσης, μόνο λίγοι ασθενείς με NF2 έχουν επιτύχει κάποια περιορισμένη αντίληψη ομιλίας (8). Ο Colletti (9) υποστηρίζει ότι η βελτίωση των γνωστικών παραμέτρων με ABI οφείλεται στην ενεργοποίηση της ακουστικής οδού.

Οι εξελίξεις που έχουν εμφανιστεί και ως επί το πλείστον ωφελούν τους χρήστες κοχλιακών εμφυτευμάτων συνδέονται με τις νέες στρατηγικές κωδικοποίησης του ακουστικού σήματος που βελτιώνουν την αναγνώριση ομιλίας σε θόρυβο και την κατανόηση της μουσικής. Τα κοχλιακά εμφυτεύματα έχουν σχεδιαστεί ώστε να επιτρέπουν ικανοποιητική κατανόηση ομιλίας σε ησυχία αλλά δεν είναι τόσο επιτυχή όσον αφορά την αντίληψη ομιλίας σε θόρυβο ή στην κατανόηση της μουσικής.

Η κωδικοποίηση των πολύπλοκων ήχων βασίζεται στο ρυθμό επανάληψης του ακουστικού κύματος ο οποίος είναι περιορισμένος στο κοχλιακό εμφύτευμα. Άλλος ένας παράγοντας που επηρεάζει την ποιότητα του ήχου είναι ότι τα ηλεκτρόδια διεγείρουν ένα πληθυσμό νευρικών ινών σε αντίθεση με αυτό που συμβαίνει σε ένα φυσιολογικό κοχλίο όπου ένα τριχωτό κύτταρο να διεγείρει ένα συγκεκριμένο νεύρο.

Η έρευνα τα τελευταία χρόνια επικεντρώνεται στην βελτίωση των διάφορων στρατηγικών κωδικοποίησης (10) ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα του ακουστικού

σήματος καθώς και στην αμφοτερόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση. Οι παραπάνω εξελίξεις αποδεικνύουν ότι είναι υπάρχει ακόμα ευρύ πεδίο για βελτίωση των εμφυτευμάτων, αλλά και για κλινική έρευνα προκειμένου να αποδειχτεί η αποτελεσματικότητα των καινοτομιών αυτών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Drennan W.R., Rubinstein J T Music perception in cochlear implant users and its relationship with psychophysical capabilities J Rehabil Res Dev 2008; 45(5): 779-789
2. NIH Consensus Statement 1995 May 15-17;13(2):1-30 Cochlear implants in adults and children
3. Gantz BJ, Turner C, Gfeller KE, Lowder MW. Preservation of hearing in cochlear implant surgery: advantages of combined electrical and acoustical speech processing. Laryngoscope 2005; 115: 796-802
4. Kong YY, Cruz R, Jones JA, Zeng FG. Music perception with temporal cues in acoustic and electrical hearing. Ear Hear 2004; 25(2): 173-85
5. Marsot-Dupuch K, Meyer B. Cochlear implant assessment: Imaging issues European Journal of Radiology 2001; 40: 119-132
6. Roland JT, Coelho DH, Pantelides H, Waltzman SB. Partial and double array implantation of the ossified cochlea. Otolaryngology & Neurotology 2008; 29(8): 1068-75.
7. Lenarz T, Lesinski-Schiedat A, Weber BP, Frohne C, Buchner A, Battmer RD, Parker J, Wallenberg E. The Nucleus double array cochlear implant: a new concept in the obliterated cochlea Laryngootologie 1999; 78(8): 421-8
8. Colletti V. Shannon RV Open set speech perception with auditory brainstem implant? Laryngoscope 2005; 115(11): 1974-8
9. Colletti L. Beneficial auditory and cognitive effects of auditory brainstem implantation in children Acta Otolaryngol 2007; 127(9): 943-6.
10. Firszt JB, Koch DB, Downing M, Litvak L. Current steering creates additional pitch percepts in adult cochlear implant recipients. Otol Neurotol 2007; 28(5): 629-36

ΣΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ

Υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό: Απεικόνιση σε τακτική και επείγουσα βάση. Ενδείξεις-εφαρμογές-περιορισμοί

ΔΔ Κόκκινος

Επιμελητής Β', Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

COKKINOS DD. Contrast enhanced ultrasound: Imaging on a scheduled program and on emergency basis. Indications, contraindications and limitations. Contrast enhanced ultrasound is used extensively in everyday clinical practice. The technique is fast and easy to use. It offers significant real time information on the perfusion of virtually all body organs. Contrast agents do not affect renal function and anaphylactoid reactions are very rare. They are used in various indications of scheduled and emergency imaging. In this paper basic knowledge, indications and contraindications of contrast agents, as well as their limitations are outlined. *Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 485-492, 2011.*

Key words: ultrasound, contrast agents

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το υπερηχογράφημα με έγχυση σκιαγραφικών (ενισχυτών ηχογενείας) έχει τα τελευταία χρόνια ευρεία εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη. Είναι μία μέθοδος εύκολη και γρήγορη στη χρήση της, που προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την αιμάτωση πρακτικώς όλων των οργάνων του σώματος σε πραγματικό χρόνο. Τα σκιαγραφικά των υπερήχων δεν επηρεάζουν τη λειτουργία των νεφρών και οι αναφυλακτικές τους αντιδράσεις είναι σπανιότητες. Εφαρμόζονται σε πολυάριθμες ενδείξεις τακτικής και επείγουσας απεικόνισης. Στο άρθρο αναλύονται επιγραμματικά οι βασικές αρχές της λειτουργίας των υπερηχογραφικών σκιαγραφικών, οι ενδείξεις τους στην Ακτινολογία, οι αντενδείξεις και οι περιορισμοί τους. *Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 485-492, 2011.*

Λέξεις κλειδιά: υπέρηχοι, σκιαγραφικές ουσίες, ενισχυτές ηχογενείας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το υπερηχογράφημα είναι, μετά από τις απλές ακτινογραφίες, η συχνότερα εκτελούμενη απεικονιστική εξέταση. Τα πλεονεκτήματά του σε σύγκριση με την αξονική (ΑΤ) και μαγνητική (ΜΤ) τομογραφία είναι ότι είναι μία γρήγορη, εύκολη και φτηνή εξέταση χωρίς αντενδείξεις. Ωστόσο, μειονέκτημά του αποτελούσε έως πρότινος η αδυναμία αξιόπιστης εκτίμησης της αιμάτωσης των οργάνων. Το κενό αυτό έχει καλυφθεί τα τελευταία χρόνια με τη χρήση των σκιαγραφικών. Οι ουσίες αυτές έχουν βρει τη συχνότερη εφαρμογή τους στην ακτινοδιαγνωστική στο χαρακτηρισμό των εστιακών ηπατικών αλλοιώσεων, αλλά χρησιμοποιούνται και σε διάφορους άλλους τομείς της τακτικής

και επείγουσας ακτινολογικής απεικόνισης. Στο παρόν άρθρο περιγράφονται σύντομα τα βασικά χαρακτηριστικά των ενισχυτών ηχογενείας, οι ενδείξεις, οι αντενδείξεις και οι περιορισμοί τους.

1. ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΩΝ

Τα σκιαγραφικά υπερήχων αποτελούνται από μικροφουσαλλίδες αερίων, οι οποίες έχουν μεγάλη διαφορά αντίστασης με το αίμα και είναι πιο ευένδοτες από τους ιστούς¹. Όταν ένα υπερηχογραφικό κύμα προσκρούσει επάνω στις φουσαλλίδες, αυτές διογκώνονται και συρρικνώνονται, αντανakλώντας ένα ποσό ενέργειας το οποίο είναι πολύ μεγαλύτερο από αυτό

που θα έστελνε ένας παθητικός ανακλαστήρας. Αντιθέτως, τα σκιαγραφικά που χρησιμοποιούνται στην ΑΤ και ΜΤ έχουν παθητικό ρόλο στην απεικονιστική ενίσχυση. Η συχνότητα με την οποία οι φουσαλλίδες συντονίζονται εξαρτάται μεταξύ άλλων και από τη διάμετρό τους: για μια αρχική διάμετρο 5 μm (η οποία επιτρέπει την κυκλοφορία μέσω των τριχοειδών) η συχνότητα αυτή είναι 5 MHz, δηλαδή ίδια με τις συχνότητες που χρησιμοποιούνται στα κλινικά υπερηχογραφικά μηχανήματα. Μετά από τη χορήγηση του σκιαγραφικού ενδοφλεβίως, η συχνότητα αυτή αυξάνει σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς ιστούς ², με συνέπεια ενίσχυση και του υπερηχογραφικού σήματος για μερικά λεπτά έως 300 φορές πολλαπλάσιο του αρχικού σήματος ¹. Για το λόγο αυτό τα σκιαγραφικά αναφέρονται επίσης και ως ενισχυτές ηχογενείας.

Τα σκιαγραφικά αποτελούνται από μία αέριο ουσία η οποία βρίσκεται μέσα σε ένα συμπαγές προστατευτικό περίβλημα. Έτσι, η ουσία παραμένει για κάποιο χρονικό διάστημα ακέραια μέσα στην υπερηχογραφική δέσμη. Για την απεικόνιση των μικροφουσαλλιδών είναι απαραίτητη η ανάδειξη της αρμονικής τους συμπεριφοράς: αντίθετα με τους στατικούς ανακλαστήρες ιστού (που ανακλούν τους υπερήχους με συχνότητα ίση με αυτή της αρχικής δέσμης) ο συντονισμός των μικροφουσαλλιδών προκαλεί μεταβολή του σχήματος και του μεγέθους τους. Ως αποτέλεσμα, πέρα από την ανάκλαση της αρχικής-βασικής συχνότητας, ακολουθεί εκπομπή υπερηχογραφικών σημάτων με συχνότητα πολλαπλάσια ή υποπολλαπλάσια από αυτή της αρχικής εκπεμπόμενης δέσμης ¹. Τα σήματα αυτά λέγονται αρμονικές και μοιάζουν με τους ήχους ενός εγχόρδου ή κρουστού μουσικού οργάνου ή μίας καμπάνας. Για να εμφανισθεί αυτή η αρμονική συμπεριφορά, η ένταση της υπερηχογραφικής δέσμης δεν πρέπει να είναι ούτε πολύ χαμηλή (διότι τότε οι φουσαλλίδες παραμένουν αδρανείς), ούτε πολύ υψηλή (διότι τότε ρήγνυνται). Η ένταση της δέσμης εκφράζεται με το μηχανικό δείκτη (mechanical index: MI), ο οποίος θα πρέπει να έχει τιμή χαμηλή (MI: 0,1-0,3).

Τα υπερηχογραφικά σκιαγραφικά έχουν την ικανότητα να αναδεικνύουν σε πραγματικό χρόνο παρεγχυματική μικροκυκλοφορία σε αγγεία πολύ μικρά και με πολύ χαμηλή ταχύτητα, που δεν ανιχνεύεται από την Power, Pulsed και Colour Doppler απεικόνιση. Καθώς η ιστική ενίσχυση ελέγχεται σε πραγματικό χρόνο και συνεχώς έως και για 7 min μετά από την έγχυση, τα υπερηχογραφικά σκιαγραφικά έχουν στο σημείο αυτό πλεονέκτημα έναντι αυτών της ΑΤ και

ΜΤ, όπου η πρόσληψη απεικονίζεται μόνο σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα, ενώ στο ενδιάμεσο δεν είναι δυνατόν να παρακολουθηθεί.

Οι υπερηχογραφικοί ενισχυτές ηχογενείας παραμένουν στον ενδαγγειακό χώρο και δεν διαχέονται εκτός αυτού. Μετά από την ενίσχυση των ιστών, το συμπαγές περίβλημα μεταβολίζεται στο ήπαρ, ενώ η αέριος ουσία αποβάλλεται δια της εκπνοής. Έτσι, τα σκιαγραφικά δεν απεκκρίνονται από τους νεφρούς και δεν συγκεντρώνονται στο πυελοκαλυκτικό σύστημα. Κατά συνέπεια η νεφρική ανεπάρκεια δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση τους.

2. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ:

2.1. ΕΣΤΙΑΚΕΣ ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ.

Αποτελούν αυτή τη στιγμή τη μεγαλύτερη εφαρμογή των υπερηχογραφικών σκιαγραφικών ουσιών. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο οι φουσαλλίδες προσλαμβάνονται από το ήπαρ δεν είναι απολύτως σαφής, ωστόσο πιθανότατα εμπλέκεται το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα ³. Η απεικόνιση των σκιαγραφικών γίνεται κατά τη διάρκεια της αρχικής αρτηριακής φάσης (έως 25-35 sec μετά από την ενδοφλέβιο έγχυση) και της πυλαίας φάσης (έως 2 min). Στην πρώτη φάση η ουσία φθάνει στο ήπαρ μέσω της ηπατικής αρτηρίας και στη δεύτερη μέσω της πυλαίας φλέβας. Στη συνέχεια ακολουθεί η φάση του ηπατικού παρεγχύματος (αφορά την ενίσχυση των κολλοειδών και των κυττάρων Kupffer και διαρκεί έως 5 min). Οι φάσεις αυτές είναι σε γενικές γραμμές παρόμοιες με αυτές που ακολουθούν τα σκιαγραφικά της ΑΤ, αν και οι χρόνοι επίσης εξαρτώνται από το εκάστοτε φάρμακο ³⁻⁵.

Συνήθως υπάρχει αντιστοιχία ενισχύσεως μιας αλλοίωσης μετά από έγχυση σκιαγραφικού, ανεξάρτητα από την απεικονιστική μέθοδο που χρησιμοποιείται (υπέρηχοι, ΑΤ, ΜΤ). Ωστόσο, υπάρχουν αλλοιώσεις στις οποίες τα υπερηχογραφικά σκιαγραφικά συμπεριφέρονται λίγο διαφορετικά από αυτά της ΑΤ και ΜΤ ⁶ στην καθυστερημένη φάση ενισχύσεως (έως και στο 25% των κακοθειών). Σε τέτοιες περιπτώσεις, ο ενισχυτής ηχογενείας αναδεικνύει καθυστερημένο έλλειμμα πληρώσεως, ενώ η αλλοίωση στη ΜΤ και ΑΤ συνεχίζει να ενισχύεται. Η συμπεριφορά αυτή ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι οι μικροφουσαλλίδες είναι καθαρά ενδαγγειακές, χωρίς να διαχέονται στο διάμεσο ιστό, όπως τα σκιαγραφικά της ΑΤ και ΜΤ. Επιπροσθέτως τα σύμπλοκα ιωδίου (ΑΤ) και γαδολινίου (ΜΤ) πιθανώς επηρεάζουν τη συμπεριφορά της

πυλαίας φάσης διαφορετικά από αυτή των υπερηχογραφικών σκιαγραφικών.

Σε γενικές γραμμές πάντως μετά από την έγχυση ενισχυτού ηχογενείας, οι κακοήθεις ηπατικές αλλοιώσεις εμφανίζουν ταχεία και έντονη αρχική ενίσχυση (διάχυτη ή μόνο περιφερική), αφού αρδεύονται κυρίως από την ηπατική αρτηρία. Στην καθυστερημένη κολποειδική φάση απεικονίζονται σαν ελλείμματα πλήρωσης δεδομένου ότι δεν έχουν φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα. Έτσι κακοήθεις ηπατικές αλλοιώσεις εμφανίζονται υποηχογενείς στην καθυστερημένη φάση, ανεξάρτητα αν είναι υπερ- ή υποαγγειούμενες, ενώ το υπόλοιπο φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα συνεχίζει να προσλαμβάνει το σκιαγραφικό. Αντίθετα, οι ηπατικές καλοήθειες αιματώνονται κυρίως από την πυλαία φλέβα και στην καθυστερημένη φάση ενισχύονται παράλληλα με το περίξ ηπατικό παρέγχυμα, συνεχίζοντας να προσλαμβάνουν τη σκιαγραφική ουσία ^{7,8}.

Βέβαια, η κάθε εστιακή αλλοίωση εμφανίζει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αιμοδυναμικής συμπεριφοράς: τα αιμαγγειώματα, σε αναλογία με την ενίσχυση στην αξονική και μαγνητική τομογραφία, προσλαμβάνουν στην αρτηριακή φάση το σκιαγραφικό περιφερικά και κατά τόπους σε μορφή όζων, ενώ στη συνέχεια ενισχύονται προς το κέντρο (Εικόνα 1). Οι εστιακές οζώδεις υπερπλάσιες ενισχύονται στην αρτηριακή φάση ταχέως από το κέντρο προς την περιφέρεια από μία κεντρική τροφοφόρο αρτηρία με τη χαρακτηριστική εικόνα ακτίνων τροχού ⁹. Οι ηπατικές κύστει δεν παρουσιάζουν καμμία ενίσχυση. Οι μεταστάσεις ενισχύονται περιφερικώς ή διαχύτως στην αρτηριακή φάση και αποβάλλουν γρήγορα το σκιαγραφικό στην πυλαία και καθυστερημένη φάση. Παρόμοια εικόνα εμφανίζει και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, με την καθυστερημένη έκπλυση ωστόσο να μην είναι το ίδιο έντονη.

Ο χαρακτηρισμός των εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος με σκιαγραφικό υπερήχων έχει ακρίβεια και ευαισθησία συγκρινόμενη με την ΑΤ και ΜΤ ¹⁰. Ακόμη δε και στις περιπτώσεις εκείνες που μία αλλοίωση δεν χαρακτηρίζεται σαφώς, το σκιαγραφικό βοηθά στη διαφοροποίησή της ως καλοήθους ή κακοήθους ¹¹. Ειδικότερα για τις μεταστάσεις, η χρήση σκιαγραφικού αναδεικνύει και αλλοιώσεις οι οποίες δεν ήταν εμφανείς στον απλό υπερηχογραφικό έλεγχο (Εικόνα 2). Η παράθεση πάντως των χαρακτηριστικών προτύπων πληρώσεως της κάθε ηπατικής παθολογίας ξεφεύγει από τα πλαίσια του παρόντος κειμένου.

2.2. Άλλες ηπατικές εφαρμογές

Μια ακόμη ηπατική εφαρμογή των υπερηχογραφικών σκιαγραφικών είναι η μέτρηση του χρόνου διελεύσεως μεταξύ ηπατικής αρτηρίας και ηπατικής φλέβας, ο οποίος φυσιολογικά είναι μεγαλύτερος από 12 sec. Σε ασθενείς με ηπατικές κακοήθειες, λόγω αρτηριοποίησης της αιματικής ροής και αρτηριοφλεβωδών επικοινωνιών, ο χρόνος αυτός βραχύνεται. Έτσι ο υπολογισμός του είναι ένας ευαίσθητος δείκτης ύπαρξης ηπατικής μετάστασης ^{12, 13}. Με την ίδια τεχνική μπορεί να εκτιμηθεί η παρουσία ηπατικής κίρρωσης. Έτσι, έχει διαπιστωθεί ότι το σκιαγραφικό καταλήγει ταχύτερα στην ηπατική φλέβα (χρόνος διέλευσης μικρότερος των 12 sec) στους κίρρωτικούς απ'ότι στους μη κίρρωτικούς ασθενείς εξαιτίας ενδοηπατικών αιμοδυναμικών αλλαγών ¹⁴.

Τα σκιαγραφικά των υπερήχων είναι ιδιαίτερα χρήσιμα και στην ανάδειξη θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας, των ηπατικών φλεβών και της ηπατικής αρτηρίας, με απεικόνιση του θρόμβου μέσα στον αυλό των αγγείων. Εφόσον ο θρόμβος ενισχύεται, είναι πιθανό το ενδεχόμενο κακοήθους υφής του. Αντιθέτως, καλοήθεις θρόμβοι δεν προλαμβάνουν την ενισχυτική ουσία.

2.3. Εφαρμογές σε άλλα όργανα.

• Σπλην

Η ευαισθησία των υπερήχων στην ανάδειξη εστιακών σπληνικών αλλοιώσεων είναι χαμηλότερη της ΑΤ και ΜΤ, αλλά βελτιώνεται μετά από τη χορήγηση σκιαγραφικού ¹⁵. Οι συχνότερες καλοήθειες οντότητες αφορούν κύστει (απλές, τραυματικές, αιμορραγικές, Εχινόκοκκικές). Σπανιότερα εμφανίζονται αιμαγγειώματα, έμφρακτα, αποστήματα, ψευδοόγκοι κλπ ^{16, 17}. Οι συχνότερες κακοήθειες καταστάσεις είναι το λέμφωμα και οι σπληνικές μεταστάσεις. Η ενίσχυση του σπληνός αρχίζει περίπου 12 sec μετά από την έγχυση του σκιαγραφικού και είναι αρχικώς ανομοιογενής, λόγω της διαφορετικής πρόσληψης από τον ερυθρό και φαιό πολφό, αντίστοιχα με την «εικόνα ζέβρας» στην ΑΤ. Η ενίσχυση ομοιογενοποιείται περίπου 50 sec μετά από την έγχυση και διαρκεί για 5-7 min ¹⁸. Μετά από τα 2 min, το σπληνικό φλεβικό δίκτυο απεικονίζεται ως έλλειμμα πληρώσεως, καθώς η σπληνική φλέβα λειτουργεί σαν φίλτρο των μικροφουσαλλιδών. Ωστόσο, παρόλο που η χορήγηση του σκιαγραφικού αυξάνει την ευαισθησία των υπερήχων στην ανάδειξη των αλλοιώσεων, η ευαισθησία για το χαρακτηρισμό τους είναι χαμηλή, δεδομένου ότι οι περισσότερες οντότη-

τες απεικονίζονται ως υποηχογενείς αλλοιώσεις και ελλείμματα πληρώσεως.

● Πάγκρεας

Η ενίσχυση του παγκρέατος είναι ταχύτερη και βραχύτερη από του ήπατος. Ακολουθεί έκπλυση του σκιαγραφικού και μείωση της ηχογένειας¹⁹. Σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα, ίνωση και μειωμένη αιματική ροή οδηγούν σε ελαττωμένη ενίσχυση²⁰. Η έγχυση του σκιαγραφικού διαφοροδιαγιγνώσκει εξεργασίες του παγκρέατος από ψευδοκύστες και περιπαγκρεατικές συλλογές υγρού, οι οποίες δεν ενισχύονται. Οι διάφοροι παγκρεατικοί όγκοι εμφανίζουν μία ποικιλία προτύπων ενισχύσεως. Το πορογενές αδενοκαρκίνωμα απεικονίζεται υποηχογενές μετά από την έγχυση του σκιαγραφικού λόγω έντονης δεσμοπλαστικής αντίδρασης. Αντιθέτως, φλεγμονώδεις μάζες απεικονίζονται με πρώιμη ενίσχυση παρόμοια με αυτή του υπολοίπου παρεγχύματος, ενώ στις καθυστερημένες φάσεις η πρόσληψη μειώνεται αναλόγως. Το ορώδες κυσταδένωμα εμφανίζει εσωτερικά διαφραγμάτια που ενισχύονται εμφανώς μετά από την έγχυση του σκιαγραφικού, ενώ παρομοίως συμπεριφέρονται τα περιφερικά διαφραγμάτια και οζίδια του βλεννώδους κυσταδενώματος^{21,22}. Τέλος, οι ενδοκρινείς όγκοι εμφανίζουν διάφορες μορφές ενισχύσεως ανάλογα με το μέγεθος και την αγγειώσή τους.

● Ουροποιητικό σύστημα

Οι ενισχυτές ηχογενείας είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι και στην απεικόνιση των νεφρών. Μετά από την έγχυση του σκιαγραφικού, ενισχύονται πρώτα οι κεντρικές αρτηρίες, αμέσως μετά ο νεφρικός φλοιός και τέλος οι πυραμίδες και ο μυελός. Γενικά οι νεφροί ενισχύονται ικανοποιητικά για 2-3 min, ενώ στη συνέχεια η ποσότητα του σκιαγραφικού στο νεφρικό παρέγχυμα είναι μικρότερη. Οι περισσότερες εστιακές νεφρικές αλλοιώσεις ενισχύονται διαφορετικά από το φυσιολογικό νεφρικό παρέγχυμα. Αντίθετα, φυσιολογικές παραλλαγές, όπως η παρεγχυματική γέφυρα (στήλη Bertin) ή ο ύψος δρομάδος, ενισχύονται παράλληλα με τον λοιπό φλοιό.

Παρόλο που η αξιοπιστία για το χαρακτηρισμό εστιακών νεφρικών αλλοιώσεων είναι χαμηλότερη συγκριτικά με τις ηπατικές, υπάρχουν κάποια κριτήρια που μπορούν να κατευθύνουν προς την κατεύθυνση καλοήθειας ή κακοήθειας στο υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό²³: έτσι, οι κακοήθεις αλλοιώσεις γενικά ενισχύονται λιγότερο από το φυσιολογικό παρέγχυμα²⁴. Ειδικότερα το καρκίνωμα εκ διαυγών κυττάρων εμφανίζει

έντονη πρώιμη αρτηριακή ενίσχυση και καθυστερημένη έκπλυση, συχνά με παρουσία ψευδοκάψας, η οποία ενισχύεται. Αντιθέτως το αγγειομυολίπωμα εμφανίζει περιορισμένη κατά τόπους αρτηριακή πρόσληψη, ενώ ένα νεφρικό απόστημα εμφανίζει περιφερική μόνο ενίσχυση. Μεταστάσεις, λέμφωμα και αγγειομυολίπωμα δεν εμφανίζουν ψευδοκάψα, αντίθετα αυτή εμφανίζεται συχνά σε καρκινώματα και ογκοκυτώματα.

Επιπροσθέτως, το υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό διαφοροδιαγιγνώσκει άριστα την συμπαγή ή κυστική υφή μίας αλλοίωσης. Το στοιχείο αυτό είναι σημαντικό, καθώς περίπου 10% των καρκινωμάτων είναι κυστικά, ενώ ορισμένες κύστες εμφανίζουν άτυπα χαρακτηριστικά λόγω αιμορραγίας ή λοιμώξεως^{25,26}. Το ηχογενές περιεχόμενο μία κύστης λόγω αιμορραγίας/ επιμόλυνσης δεν ενισχύεται, αντίθετα από ένα συμπαγή όγκο. Ενίσχυση του τοιχώματος ή των διαφραγματίων μίας κύστης αναδεικνύεται καλύτερα από το έγχρωμο Doppler, με ευκρίνεια συγκρινόμενη με αυτή της αξονικής τομογραφίας. Έτσι, το σκιαγραφικό επιβηθή στην ταξινόμηση των κυστικών μορφωμάτων των νεφρών κατά Bosniak (Εικόνα 3).

Τα σκιαγραφικά εφαρμόζονται και στον έλεγχο της ουροδόχου κύστεως. Έτσι, πυώδες ίζημα ή πήγμα μέσα στην ουροδόχο κύστη δεν ενισχύεται, ενώ μία αληθής τοιχωματική αλλοίωση παρουσιάζει πρόσληψη. Οι ενισχυτές ηχογενείας είναι τέλος ιδιαίτερα χρήσιμοι στη διερεύνηση του οσχέου, με την ανάδειξη μειωμένης αιμάτωσης σε συστροφή ή θλάση, στην ανάδειξη εστιακών ορχικών αλλοιώσεων, στην απεικόνιση επιπλοκών μετά από μεταμόσχευση νεφρού, στον έλεγχο για καρκίνο και προγραμματισμό βιοψίας προστάτου κλπ.

● Τραύμα

Το απλό υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό αναδεικνύει πολύ καλά την ύπαρξη ενδοπεριτοναϊκού, πλευριτικού και περικαρδιακού υγρού, ωστό υστερεί στην ανάδειξη θλάσεων συμπαγών οργάνων της κοιλίας²⁷. Από την άλλη μεριά, παρόλο που ΑΤ είναι η μέθοδος εκλογής για τη διερεύνηση του τραύματος, η ευκολία και ταχύτητα εκτέλεσής της με τους σύγχρονους τομογράφους έχει οδηγήσει σε κατάχρηση της μεθόδου και συχνές εξετάσεις χωρίς παθολογικά ευρήματα. Το διαγνωστικό πεδίο μεταξύ των δύο αυτών τεχνικών μπορεί να καλυφθεί από τα σκιαγραφικά των υπερήχων, τουλάχιστον σε εντοπισμένο κοιλιακό τραύμα χαμηλής ενέργειας (αθλητικά ατυχήματα, παιδιά, πτώσεις από μικρό ύψος κλπ). Οι θλαστικές περιοχές αναδεικνύονται ως ελλείμματα πληρώσεως (Εικόνα

4) με ευαισθησία έως και 91,4%²⁸. Έτσι, κακώσεις του ήπατος, του σπληνός και των νεφρών αναδεικνύονται άριστα με σκιαγραφικό υπερήχων. Εξάλλου, ακόμη και αν ο ασθενής αρχικώς υποβληθεί σε ΑΤ, η παρακολούθησή του μπορεί κάλλιστα να γίνεται με υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό, αποφεύγοντας έτσι την επιπρόσθετη επιβάρυνση με την ιονίζουσα ακτινοβολία μίας νέας ΑΤ. Σε γενικευμένο βαρύ τραύμα ωστόσο, η ΑΤ παραμένει η εξέταση αναφοράς.

● Αγγειακές εφαρμογές

Η ενίσχυση με σκιαγραφικό μπορεί να επιβοηθήσει σε περιπτώσεις με δύσκολη απεικόνιση αγγείων, όπως στη στένωση νεφρικής αρτηρίας. Έτσι σε περιπτώσεις με δυσχερή ανάδειξη νεφρικής αρτηρίας λόγω σωματοδομής ή μειωμένης συνεργασίας ασθενούς, το σκιαγραφικό μπορεί να αναδείξει ικανοποιητικά τόσο την κύρια νεφρική αρτηρία όσο και τους κλάδους της. Παρομοίως, σε περιπτώσεις με υποψία απόφραξης καρωτίδων, η διάγνωση επιβεβαιώνεται μετά από την έγχυση σκιαγραφικού (Εικόνα 5). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η εξέταση μπορεί να επεκταθεί και με την εκτίμηση της νεοαγγείωσης της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας. Οι αγγειακές εφαρμογές περιλαμβάνουν επίσης τη διερεύνηση ανευρυσμάτων αορτής (με έλεγχο για διαχωρισμό ή ρήξη), καθώς και θρόμβωσης αγγείων.

● Λοιπές εφαρμογές

Ουσιαστικά τα υπερηχογραφικά σκιαγραφικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε οποιοδήποτε όργανο του σώματος. Η ανίχνευση και ο χαρακτηρισμός καρκίνου μαστού, το διεγχειρητικό υπερηχογράφημα ήπατος, η διαφοροδιάγνωση συμπαγών αλλοιώσεων της χοληδόχου κύστεως από μη νεοπλασματικό περιεχόμενο, η παρακολούθηση καυτηρίασης ηπατικών όγκων, η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση σε παιδιά, καθώς και μυοσκελετικές, γυναικολογικές και γαστρεντερικές εφαρμογές είναι ορισμένες από τις υπόλοιπες χρήσεις που πραγματοποιούνται σε εξειδικευμένα κέντρα σε όλο τον κόσμο.

3. Ασφάλεια

Τα υπερηχογραφικά σκιαγραφικά είναι ασφαλή φάρμακα με αναφερόμενες διεθνώς 1:10000 αναφυλακτικές αντιδράσεις. Στο τμήμα μας, και σε περίπου 800 εγχύσεις, έχει παρατηρηθεί μόνο μία αναφυλακτική αντίδραση ελαφράς μορφής. Παρόλο που στις ΗΠΑ, λόγω μίας προειδοποιητικής οδηγίας που εξεδόθη στο παρελθόν από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Food and Drug Administration -FDA), τα φάρμακα αυτά δεν χρησιμοποιούνται παρά μόνο στην ηχοκαρδιογραφία,

σε πολλές χώρες του κόσμου πραγματοποιούνται περίπου 3 εκατομμύρια εγχύσεις κάθε χρόνο με ελάχιστες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Σε κάθε περίπτωση, η έγχυση θα πρέπει να αποφεύγεται προληπτικώς σε ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό βαρειάς καρδιοπνευμονικής νόσου (πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου ή στηθάγχη, πρόσφατη επέμβαση στα στεφανιαία, αλλαγές στο ΗΚΓ, καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρές διαταραχές καρδιακού ρυθμού, υψηλή αύξηση πίεσεως πνευμονικής αρτηρίας, ARDS, σοβαρή αναπνευστική νόσο ή δύσπνοια κλπ).

4. Περιορισμοί

Οι περιορισμοί εφαρμογής της μεθόδου είναι δύο κατηγοριών: Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν αυτοί που ουσιαστικά υφίστανται και στο απλό υπερηχογράφημα: παχύσαρκοι ή μη συνεργαζόμενοι ασθενείς με πτωχό υπερηχογραφικό απεικονιστικό παράθυρο, αεροπλήθεια κοιλίας, ηπατικές αλλοιώσεις < 1εκ, αλλοιώσεις σε υποδιαφραγματική ή πολύ βαθειά θέση κλπ. Σε γενικές γραμμές, αν μία ανατομική περιοχή δεν είναι οπτικά προσβάσιμη στο απλό υπερηχογράφημα, η ανάδειξή της δεν θα δευκολυνθεί μετά από την έγχυση του σκιαγραφικού.

Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι περιορισμοί που αφορούν την περιορισμένη διάδοση και την πρακτικότητα της μεθόδου: λιγότερα από το 60% των υπερηχογραφικών μηχανημάτων των δυτικών χωρών (στοιχεία 2004²⁹) έχουν τη δυνατότητα ανίχνευσης σκιαγραφικών. Η μέθοδος δεν διδάσκεται στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα Ακτινολογίας και τα τμήματα που την εφαρμόζουν είναι πολύ λίγα, τόσο στην Ελλάδα όσο και παγκοσμίως. Αν ενδοφλέβιος καθετήρας δεν έχει ήδη τοποθετηθεί στον ασθενή, η εισαγωγή του μπορεί να είναι χρονοβόρος σε ένα πολυάσχολο τμήμα υπερήχων. Τέλος, η υψηλή τιμή των παραγόντων αντιθέσεως δυνητικά μπορεί να αποτελέσει αποτρεπτικό παράγοντα για τη χρήση τους.

5. Συμπέρασμα

Τα υπερηχογραφικά σκιαγραφικά αποτελούν μέρος της καθημερινής κλινικής Ακτινολογικής πρακτικής. Αυξάνουν την ευαισθησία και ειδικότητα σε ένα μεγάλο εύρος απεικονιστικών εξετάσεων. Η χρήση τους είναι εύκολη, γρήγορη, με πρακτικώς αμελητέες αναφυλακτικές αντιδράσεις. Παρά τους περιορισμούς τους, οι ενισχυτές ηχογενείας χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο, βοηθώντας Ακτινολόγους και Υπερηχογραφιστές στην επίλυση πολλών διαγνωστικών προβλημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harvey C, Blomley M, Eckersley R, et al. Developments in ultrasound contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11: 675-689.
2. Blomley M, Cooke J, Unger E, et al. Microbubble contrast agents: a new era in ultrasound. *BMJ* 2001; 322: 1222-1225.
3. Middleton WD, Kurtz AB, Hertzberg BS. The Requisites. *Ultrasound*. 2nd Edition. Mosby 2004; 3-26.
4. EFSUMB study group. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) – Update 2008. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 28-44.
5. Catala V, Nicolau C, Vilana R, et al. Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. *Eur Radiol* 2007; 17(4): 1066-1073.
6. Farr RF, Allisy-Roberts PJ. *Physics For Medical Imaging*. Saunders 2004; 183-201.
7. Cosgrove D, Blomley M. Liver tumors: evaluation with contrast-enhanced ultrasound. *Abdom imaging* 2004; 29 (4): 446-454.
8. Harvey HJ, Albrecht T. Ultrasound of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2001; 11: 1578-1593.
9. Uggowitz M, Kugler C, Groll R, et al. Sonographic evaluation of focal nodular hyperplasias (FNH) of the liver with a transpulmonary galactose-based contrast agent (Levovist). *Br J Radiol* 1998; 71(850): 1026-1032.
10. Wilson SR, Burns PN. Microbubble-enhanced US in Body Imaging: What Role? *Radiology* 2010; 257 (1): 24-39.
11. Cokkinos DD, Blomley MJ, Harvey CJ, et al. Can contrast-enhanced ultrasonography characterize focal liver lesions and differentiate between benign and malignant, thus providing a one-stop imaging service for patients? *Journal of Ultrasound* 2007; 10: 186-193.
12. Blomley MJK, Albrecht T, Cosgrove DO, et al. Liver vascular transit time analysed with dynamic hepatic venography with bolus injections of an US contrast agent: early experience in 7 patients with metastases. *Radiology* 1998; 209: 862-866.
13. Harvey CJ, Blomley MLK, Cosgrove DO, et al. Can liver vascular transit time measured with bolus injections of the microbubble Levovist predict the presence of occult metastases in colorectal cancer? *Radiology* 2000; 217 (P): 396.
14. Liu GJ, Lu MD. Diagnosis of liver cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *World J Radiol* 2010; 2(1): 32-36.
15. Catalano O, Lobianco R, Sandomenico F, et al. Real time contrast enhanced ultrasound of the spleen: examination technique and preliminary clinical experience. *Radiol Med* 2003; 106 (4): 338-356.
16. Wan YL, Cheung YC, Lui KW, et al. Ultrasonographic findings and differentiation of benign and malignant focal splenic lesions. *Postgrad Med J* 2000; 76: 488-493.
17. Goerg C, Schewerk WB, Goerg K. Splenic lesions: sonographic patterns, follow-up, differential diagnosis. *Eur J Radiol* 1991; 13: 59-66.
18. Catalano O, Sandomenico F, Matarazzo I, et al. Contrast-Enhanced Sonography of the Spleen. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1150-1156.
19. EFSUMB Study Group: Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound: January 2004. *Ultraschall Med* 2004; 25: 249-256.
20. Faccioli N, Crippa S, Bassi C, et al. Contrast-Enhanced Ultrasonography of the Pancreas. *Pancreatology* 2009; 9: 560-566.
21. D'Onofrio M, Zamboni G, Faccioli N, et al. Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging* 2007; 32: 171-181.
22. D'Onofrio M, Megibow AJ, Faccioli N, et al. Comparison of contrast-enhanced sonography and MRI in displaying anatomic features of cystic pancreatic masses. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 1435-1442.
23. Quia E, Siracusano S, Bertolotto M, et al. Characterization of renal tumours with pulse inversion harmonic imaging by intermittent high mechanical index technique: initial results. *Eur Radiol* 2003; 13: 1404-1012.
24. Roy C, Gengler L, Sauer B, et al. Role of contrast enhanced US in the evaluation of renal tumors. *J Radiol* 2008; 89: 1735-1744.
25. Nilsson A. Contrast-enhanced ultrasound of the kidneys. *Eur Radiol* 2004; 14: 104-109.
26. Correas JM, Claudon M, Tranquart F, et al. *Ichographie de contraste: les applications rinales*. *J Radiol* 2003; 84: 2041-2054.
27. Pearl WS, Todd KH. Ultrasonography for the initial evaluation of blunt abdominal trauma: a review of prospective trials. *Ann Emerg Med* 1996; 27: 353-361.
28. Valentino M, Serra C, Zironi G, et al. Emergency Contrast-Enhanced Sonography for Detection of Solid Organ Injuries. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1361-1367.
29. Leen E, Moug SJ, Horgan P. Potential impact and utilization of ultrasound contrast media. *Eur Radiol Suppl* 2004; 14[Suppl 8]: P16-24.

ΨΕΥΔΩΣ ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟ PET. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΥΣΚΟΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

ΜΓ Σκυλακάκη

Διευθύντρια ΕΣΥ, Ακτινολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ποζιτρονική τομογραφία (PET) αναπτύχθηκε στις αρχές της 10ετίας του 1970 – λίγο μετά την ανακάλυψη της υπολογιστικής τομογραφίας (CT) – και οι αρχικές της εφαρμογές αφορούσαν στην Νευρολογία και Καρδιολογία. Η PET είναι μία απεικονιστική μέθοδος που εκτιμά την μεταβολική λειτουργία των διαφόρων ιστών μετρώντας την συγκέντρωση σε αυτούς κάποιας ραδιενεργά σσημασμένης ουσίας που έχει την ιδιότητα να προσλαμβάνεται από και να αποθηκεύεται στους ιστούς στο πλαίσιο μιας μεταβολικής αντίδρασης. Οι ανιχνευτές PET δεσμεύουν την ραδιενέργεια που εκπέμπεται από τον ασθενή και η εικόνα που προκύπτει είναι στην ουσία ένας «χάρτης» της κατανομής αυτής της ραδιενεργά σσημασμένης ουσίας στο σώμα του ασθενούς (1).

Στα τέλη της 10ετίας του 1970 εισάγεται στην κλινική πράξη το ραδιοφάρμακο ^{18}F FDG, ένα μεταβολικό ανάλογο της γλυκόζης που έχει την ιδιότητα να μεταφέρεται δια των κυτταρικών μεμβρανών και στην συνέχεια να φωσφορυλιούται ακριβώς όπως η γλυκόζη. Αυτή όμως η φωσφορυλιωμένη FDG (FDG-6-phosphate) **παγιδεύεται** στην συνέχεια στο κυτταρόπλασμα και δεν μπορεί να μεταβολισθεί περαιτέρω. Η συγκέντρωσή της στους διάφορους ιστούς είναι ανάλογη της ανάγκης τους για γλυκόζη (2).

Η ^{18}F FDG προσλαμβάνεται ιδιαίτερα από τα νεοπλασματικά κύτταρα – που έχουν αυξημένη ανάγκη για γλυκόζη – και η πρόσληψη είναι **ανάλογη** του μεταβολικού ρυθμού των κακοήθων κυττάρων.

Λόγω των σημαντικών εξελίξεων στην τεχνολογία κατά την προηγούμενη δεκαετία η PET χρησιμοποιώντας σαν ραδιοφάρμακο την ^{18}F FDG, αποδείχθηκε ιδιαίτερα χρήσιμη στην απεικονιστική διερεύνηση των νεοπλασιών. Περιορισμός της μεθόδου είναι η απουσία λεπτομερών ανατομικών πληροφοριών, συχνά απαραίτητων για την διαφορική διάγνωση μεταξύ φυσιολογικής και παθολογικής πρόσληψης.

Το 2001 (3,4) εισάγεται στην κλινική πράξη η ποζιτρονική και υπολογιστική τομογραφία – PET/CT – προσφέροντας μια συνδυασμένη μεταβολική και μορφολογική απεικόνιση των διαφόρων ιστών που διευκολύνει:

- Την ακριβή εντόπιση μικρών εστιών αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας
- Την διάκριση μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών δομών με υψηλό μεταβολισμό.

Άμεσο αποτέλεσμα αυτής της νέας τεχνολογίας ήταν η αύξηση της ευαισθησίας και ειδικότητας συγκριτικά με την απλή PET (5).

Τα σύγχρονα συστήματα PET/CT συνδυάζουν έναν ανιχνευτή PET (PET scanner) με ένα πολυτομικό αξονικό τομογράφο (multisection helical CT unit). Οι ασθενείς εξετάζονται σε ύπτια θέση, 60min μετά την εφ' χορήγηση ^{18}F FDG και αφού προηγηθεί νηστεία 6h και καλή ενυδάτωση. Στις περιπτώσεις διερεύνησης ενδοκοιλιακών ή ενδοπνευλικών κακοηθειών χορηγείται στους ασθενείς ιωδιούχο σκιαγραφικό per os μία ώρα ενωρίτερα και αμέσως πριν την έναρξη της εξέτασης. Η εξέταση αρχίζει με την υπολογιστική τομογραφία (CT) χαμηλής δόσης (80mA, 140kV) και περιλαμβάνει το τμήμα του σώματος από τη βάση της κεφαλής μέχρι και το άνω 3μόριο των μηρών. Ακολουθεί η ποζιτρονική τομογραφία (PET) και λαμβάνονται εικόνες PET, CT και συντετηγμένες (fused) σε τρία επίπεδα. Εντοπισμένες ή καθυστερημένες λήψεις (dual-phase PET/CT) μπορεί να πραγματοποιηθούν επιπρόσθετα κατά περίπτωση (6). Μια συνεχώς αυξανόμενη βιβλιογραφία υποστηρίζει την υπεροχή της PET/CT έναντι των υπολοίπων απεικονιστικών μεθόδων (7,8):

- Στην διάγνωση και αρχική σταδιοποίηση του καρκίνου
- Στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία
- Στην πρώιμη ανίχνευση υποτροπής

Ωστόσο, σε ψευδώς αρνητικές ^{18}F FDG-PET/CT με-

λέτες μπορεί να οδηγήσουν (5,9,10):

- υπομεταβολικοί όγκοι (τουλάχιστον όσον αφορά στον βαθμό γλυκόλυσης) όπως π.χ. ο καρκίνος του προστάτη, ο καρκίνος του νεφρού, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, κακοήθεις όγκοι των όρχεων, βλεννοπαραγωγά καρκινώματα του παχέος εντέρου και των ωοθηκών κλπ.
- μικρού μεγέθους κακοήθεις εστίες (<1εκ) λόγω μικρού καρκινικού φορτίου σε συνδυασμό με τους σήμερα υφιστάμενους περιορισμούς στην διακριτική ικανότητα της PET. Επισημαίνεται ακόμη πως, όπως και οι υπόλοιπες απεικονιστικές μέθοδοι, η PET/CT δεν είναι σε θέση να διαγνώσει κακοήγη διήθηση σε μικροσκοπικό επίπεδο.
- όγκοι της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού συστήματος, δεδομένης αφενός της χαμηλής μεταβολικής τους δραστηριότητας και αφετέρου της υψηλής φυσιολογικής συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου που αποβάλλεται διά της συγκεκριμένης οδού.
- όγκοι του εγκεφάλου λόγω της φυσιολογικής έντονης πρόσληψης της ¹⁸F FDG από την φαιά εγκεφαλική ουσία.

Η μειωμένη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου στις ανωτέρω περιπτώσεις θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην τόσο στις ενδείξεις εφαρμογής της όσο και στην αξιολόγηση της εξέτασης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Townsend DW Physics and Instrumentation for PET. RSNA Categorical course in diagnostic radiology: Clinical PET and PET/CT Imaging 2007; pp 9-22.
2. Wahl RL Biological targets and radiotracers for PET. RSNA Categorical course in diagnostic radiology: Clinical PET and PET/CT Imaging 2007; pp 23-28.
3. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy with function: the path to true image fusion. Eur Radiol 2001; 11: 1968-1974.
4. Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CTScanner for clinical oncology. J Nucl Med 2000; 41: 1369-1379.
5. Israel O. FDG PET/CT of the pelvis: Normal anatomy, pitfalls and pelvic malignancies. RSNA Categorical course in diagnostic radiology: Clinical PET and PET/CT Imaging 2007; pp 83-93.
6. Μ.Γ. Σκυλακάκη. Εφαρμογές της ¹⁸F FDG PET/CT στον καρκίνο του παχέος εντέρου: προσέγγιση ακτινοδιαγνώστη. Νοσοκομειακά Χρονικά, 2010.
7. Delbeke D, Martin WH. PET and PET/CT for evaluation of colorectal carcinoma. Semin Nucl Med 2004; 34 (3): 209-223.
8. Gu P., Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G CA125, PET alone, PET-CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma. A systematic review and meta-analysis. European Journal of Radiology 2009; 71: 164-174
9. Esteves FP, Schuster DM, Halkar RK. Gastrointestinal tract malignancies and positron emission tomography: an overview. Semin Nucl Med 2006; 36 (2): 169-181.
10. Van Heertum RL, Ichise M. PET and PET/CT brain imaging RSNA Categorical course in diagnostic radiology: Clinical PET and PET/CT Imaging 2007; pp 41-55.

**Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ
(ΣΠΙΝΘΕΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΟΣΤΩΝ, ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ, ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ,
ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ),
ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ**

ΠΝ Πιπερόπουλος

Συντονιστής Διευθυντής, Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνεχής ανάπτυξη της τεχνολογίας έχει άμεσες και απτές εφαρμογές στην Ιατρική απεικόνιση, με την συνεχή δημιουργία νέων μεθόδων και τεχνικών.

Η δημιουργία πολλών μεθόδων και τεχνικών απεικόνισης και η ελλιπής γνώση των δυνατοτήτων και των περιορισμών αυτών, αρκετές φορές είναι αιτία δημιουργίας σύγχυσης, για την ορθή ιεράρχηση και εφαρμογή αυτών και την ορθή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Μία απεικονιστική μέθοδος, η οποία είναι η πλέον κατάλληλη και η πρώτη σε επιλογή για συγκεκριμένη ηλικία ασθενών, δεν ενδείκνυται για άλλες π.χ. Η μαστογραφία δεν ενδείκνυται σε νεαρότερες των 40 ετών γυναίκες, αλλά μόνο σε ορισμένες κατηγορίες και κλινικές ομάδες αυτών.

Επίσης άλλες μέθοδοι και τεχνικές απαιτούν μεγάλες εξειδικεύσεις, τόσο από το Ιατρικό, όσο και το Παραϊατρικό προσωπικό και δεν είναι δυνατόν να εγκατασταθούν σε μικρά ή περιφερειακά Κέντρα, τόσο από άποψη κόστους όσο και από την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, όπως π.χ. το PET-CT.

Ακόμη, ενώ μια απεικονιστική μέθοδος είναι η ενδειγμένη για την διάγνωση συγκεκριμένης νόσου, άλλη μέθοδος και τεχνική συνιστάται για την παρακολούθηση αυτής και άλλη για την σταδιοποίησή της.

Για τους ανωτέρω λόγους, έχουν δημιουργηθεί διάφορα πρωτόκολλα ιεράρχησης απεικονιστικών εξετάσεων και οι σχετικοί αλγόριθμοι. Τα πρωτόκολλα αυτά δύνανται να προσαρμόζονται και να τροποποιούνται ανάλογα με τις υπάρχουσες υποδομές, συνθήκες και κυρίως από την κατάσταση του ασθενούς.

Όλα αυτά ελήφθησαν υπόψιν και οργανώθηκε η Επιστημονική Αντιπαράθεση με τίτλο: « Η διαχείριση των ειδικών εργαστηριακών εξετάσεων (scan, αξονική, μαγνητική, υπερηχογράφημα), στο πλαίσιο συνεργασίας Κλινικής και Εργαστηρίου».

Οι ομιλίες που θα εκφωνηθούν, θα καλύψουν μόνο τμήμα της υπάρχουσας καθημερινής πρακτικής και θα είναι ενδεικτικές του τρόπου προσπέλασης του ασθενούς και της προτεινόμενης επιστημονικής σκέψης του ιατρού.

Η χρήση του σπινθηρογραφήματος οστών ως υποχρεωτικής εξέτασεως στη σταδιοεκτίμηση ασθενών με νεοπλασματική νόσο: Υπέρ

Ε Πατήλα

Επιμελήτρια Α', Ογκολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

PATILA E. The clinical use of bone scan as obligatory examination in the staging of cancer patients. Used for 35 years, the well known Bone Scan (BS), is one of the most widely used modalities in staging cancer patients, mostly with prostate, breast, lung, kidney, thyroid, alimentary tract or bladder cancer, in order to detect bone metastases. Although new modalities, like whole body MRI or PET scan are coming up, bone scan remains the most established technique for the initial staging. Reasons: simple, patient friendly, relatively cheap, reliable, with high sensitivity in detecting bone disease in a very early phase –when radiographies are still normal– providing a whole-body skeletal survey. The early detection of bone metastases, even in asymptomatic patients, has great importance for the right therapeutic choice and for the early treatment of bone metastases (diphosphonates) in order to avoid lethal bone events. Although very sensitive in detecting bone abnormality that cause osteoblastic reaction (and most do), BS remains rather unspecific. In order to decrease the number of false positive due to benign pathology, it is indicated not as routine modality in all newly diagnosed prostate, breast, lung cancer etc., but mostly in late stages with “bad” histological type, or with bone pain, ↑SAP or ↑Ca, when it is estimated that the probability of bone metastases exceeds 3-10%. Bone scan alone or with the help of other diagnostic methods (radiography, CT, MRI, Pet-scan), when needed, reserve a place in staging algorithms of the most frequent neoplasms, even 35 years after its initial application. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 496-500, 2011.**

Key words: bone scan, bone metastases, staging.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία 35 χρόνια, το γνωστό σε όλους σπινθηρογράφημα οστών (ΣΟ) αποτελεί μία από τις ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους στη σταδιοεκτίμηση ασθενών με νεοπλασμάτα κυρίως του προστάτου, μαστού, πνεύμονα και λιγότερο νεφρού, θυρεοειδούς, γαστρεντερικού σωλήνα, ουροδόχου κύστεως κ.ά., προκειμένου να αποκλειστεί οστική μεταστατική νόσος. Παρ' ό,τι νεώτερες μέθοδοι όπως ολόσωμη MRI ή PET scan έχουν εμφανιστεί στο προσκήνιο, δεν έχουν πάρει τα σκήπτρα από το ΣΟ στην αρχική σταδιοεκτίμηση. Το ΣΟ είναι μια μέθοδος απλή, αξιόπιστη, καλά ανεκτή από τον άρρωστο, σχετικά φθηνή, με μικρή τοξικότητα, με πολύ υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση οστικής νόσου σε μια πολύ πρόωρη φάση, όταν ο απλός ακτινογραφικός έλεγχος είναι αρνητικός, αλλά και με δυνατότητα αδρής εκτίμησης ολόκληρου του σκελετού. Η πρώτη αυτή ανίχνευση οστικής μεταστατικής νόσου ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, έχει μεγάλη σημασία στην ορθή αντιμετώπιση των ασθενών αλλά και στην έγκαιρη εφαρμογή θεραπειών (διφωσφονικά) που αποτρέπουν μείζονα οστικά συμβάματα. Αν και πολύ ευαίσθητη στην ανίχνευση οστικής διαταραχής που προκαλεί οστεοβλαστική αντίδραση (που συχνότατα υπάρχει), η μέθοδος παραμένει μη αρκετά ειδική. Για να ελαττωθεί ο αριθμός των ψευδώς θετικών λόγω καλοήθους πάθησης, συνιστάται πλέον να μη γίνεται ως εξέταση ρουτίνας σε όλους τους ασθενείς με πρωτοδιαγνωσμένο Ca προστάτου, μαστού, πνεύμονα κ.ά., αλλά κυρίως σε προχωρημένα στάδια, με κακό ιστολογικό τύπο ή με κλινικά συμπτώματα, αύξηση του Ca ή της SAP, όπου εκτιμάται ότι η πιθανότητα ύπαρξης οστικής νόσου υπερβαίνει το 3 έως 10%. Το ΣΟ, μόνο ή με τη συνδρομή των άλλων διαγνωστικών μεθόδων (απλές ακτινογραφίες, CT, MRI ή PET-scan) όπου χρειάζεται, εξασφαλίζει μία σίγουρη θέση στον αλγόριθμο σταδιοεκτίμησης των κυριότερων νεοπλασμάτων, ακόμα και 35 χρόνια μετά την αρχική εφαρμογή του. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 496-500, 2011**

Λέξεις κλειδιά: σπινθηρογράφημα οστών, οστικές μεταστάσεις, σταδιοεκτίμηση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από τις αρχές της δεκαετίας του '70 έως και τα μέσα της δεκαετίας του '90, το γνωστό σε όλους μας ^{99m}Tc σπινθηρογράφημα οστών (ΣΟ) καθιερώθηκε ως εξέταση εκλογής για την ανίχνευση οστικών μεταστάσεων στην αρχική σταδιοκτίμηση των ασθενών με νεοπλάσματα και κυρίως προστάτου, μαστού και πνεύμονα, που συχνότατα μεθίστανται στα οστά. Προς τα τέλη της δεκαετίας του '90, άρχισε σταδιακά να μειώνεται ο ενθουσιασμός των ογκολόγων για το ΣΟ, δεδομένου ότι η διάγνωση νεοπλασμάτων σε πιο πρώιμα στάδια (καλύτερη πληροφόρηση ασθενών, προγράμματα screening) συνοδεύονταν κι από μικρότερη πιθανότητα ύπαρξης μεταστατικής οστικής νόσου, ενώ αντίθετα, καλοήθεις παθήσεις των οστών (εκφυλιστικές παθήσεις, τραύματα), αύξαναν τα ψευδώς θετικά ευρήματα στο ΣΟ (1). Νεότερες, αλλά σαφώς πιο δαπανηρές μέθοδοι, όπως η CT, MRI και αργότερα το PET, ήρθαν να ανταγωνιστούν σε ευαισθησία και ειδικότητα το παραδοσιακό ΣΟ. Άλλωστε, λόγοι κόστους-αποτελεσματικότητας, επέβαλαν την πιο αυστηρή επιλογή των ασθενών που είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα οστικής νόσου, σε μία προσπάθεια αύξησης της ευαισθησίας της μεθόδου. Τίθεται, λοιπόν, το ερώτημα: Ποιο είναι το μέλλον του σπινθηρογραφήματος οστών; Εξακολουθεί να αποτελεί εξέταση ρουτίνας των νεοπλασματικών ασθενών; Παρακάτω θα γίνει μια προσπάθεια να απαντηθεί το ερώτημα αυτό.

Βιολογία οστικών μεταστάσεων

Η πλειονότητα των μεταστατικών οστικών βλαβών εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της εμφύτευσης καρκινικών κυττάρων στο μυελό των οστών, κυρίως στα οστά που περιέχουν ερυθρό μυελό. Με την απελευθέρωση βιοχημικών παραγόντων όπως τα BMPs (Bone Morphogenetic Proteins) και σχετιζόμενα με την παθολογική πεπτιδία, ενεργοποιούνται οστεοκλάστες, με αποτέλεσμα απορρόφηση οστού. Η οστεοβλαστική απάντηση σε αυτή τη διαδικασία, που αναδεικνύεται στο ΣΟ, είναι ένα επιγενές φαινόμενο κι έτσι υπάρχει μία καθυστέρηση μεταξύ της αρχής της μεταστατικής βλάβης στο μυελό των οστών και στο χρόνο που μπορεί να γίνει αντιληπτή στο ΣΟ. Ευτυχώς για τη ραδιοσοτοπική μέθοδο, αυτό συμβαίνει νωρίς στη διαδικασία της οστικής μετάστασης, όμως μπορεί να εξηγήσει γιατί το οίδημα του μυελού των οστών (και άλλες αλλαγές) μπορεί να φανούν στην MRI πριν να προκαλέσουν «θερμές εστίες» στο ΣΟ. Η τελική οστε-

οβλαστική απάντηση στο ΣΟ, μπορεί να είναι δυσανάλογα εντυπωσιακή σε σχέση με τα ευρήματα στο μυελό των οστών στην MRI, που μπορεί να είναι πενιχρά (μικρός όγκος καρκινικών κυττάρων). Έτσι εξηγείται η κατά περίπτωση φυσιολογική MRI, παρουσία μιας σαφούς σπινθηρογραφικής βλάβης, αλλά και η χαμηλή σχετικά ευαισθησία του PET στην πρώιμη ανίχνευση της οστεοβλαστικής νόσου (1,2).

Η αξία του ΣΟ στην κλινική ογκολογία

Δεν είναι τυχαίο ότι το ΣΟ αποτελεί εδώ και 35 περίπου χρόνια, την αρχική μέθοδο ανίχνευσης οστικής μεταστατικής νόσου, σε ασθενείς συμπτωματικούς και μη. Έχει σαφή και αδιαμφισβήτητα πλεονεκτήματα που περιλαμβάνουν:

1. Υψηλή ευαισθησία (78-100%) στην ανίχνευση οστεοβλαστικής δραστηριότητας που υπάρχει σχεδόν πάντα, μήνες πριν γίνει αντιληπτό με άλλες μεθόδους. Η NPV (Negative Predictive Value) της μεθόδου, ανέρχεται σε ποσοστό 96-100% (3). Η πρώιμη αυτή διάγνωση έχει μέγιστη σημασία και για την ορθή θεραπευτική απόφαση, αλλά και για την εφαρμογή θεραπειών για την πρόληψη μειζόνων οστικών συμβαμάτων (παθολογικά κατάγματα, συμπίεση ΝΜ κ.ά.). Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (<10%) μπορεί να οφείλονται σε, ταχέως αυξανόμενες, αμιγώς οστεολυτικές βλάβες, χωρίς αντιδραστική οστεοβλαστική δραστηριότητα ή σε βλάβες με χαμηλό οστικό turn-over (4).

2. Υψηλή ειδικότητα (62-100%), αν και σαφώς χαμηλότερη της ευαισθησίας, με ποσοστά ψευδώς θετικά 10-22% (3) που οφείλονται στην αυξημένη ροή αίματος και τη μεταβολική αντίδραση που συνοδεύουν πολλές καλοήθεις οστικές παθήσεις (φλεγμονή, εκφύλιση, τραύμα). Η PPV (Positive Predictive Value) της μεθόδου, αναφέρεται σε ποσοστά 54-75% (3). Ωστόσο, το ΣΟ θεωρείται διαγνωστικό όταν υπάρχει διάχυτη οστική συμμετοχή (πολλαπλές βλάβες). Όταν η βλάβη είναι μονήρης, χρειάζεται επιβεβαίωση με απλή ακτινογραφία, CT ή MRI ή ακόμα και ιστολογική εξέταση. Η ειδικότητα της μεθόδου μπορεί να αυξηθεί με την τελειοποίηση της τεχνικής της γ-κάμερας ώστε να επιτυγχάνονται αρτιότερες εικόνες, με την απόκτηση εμπειρίας στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων και τέλος, με την προσθήκη μιας νεώτερης ραδιοϊσοτοπικής τεχνικής, της SPECT-CT (Single Photon Emission CT) που βοηθά στην ακριβή εντόπιση και διερεύνηση της φύσης της σπινθηρογραφικής βλάβης (4).

3. Δυνατότητα απεικόνισης ολοκλήρου του σκελετού, συμπεριλαμβανομένων των άκρων και του

κρανίου, σε αντίθεση με άλλες μεθόδους (MRI ή CT) και μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια στα μακρά οστά (5). Να σημειωθεί ότι 13% των μεταστάσεων παρουσιάζονται στα άκρα (6) Ιδιαίτερη σημασία αποκτά αυτό σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, δεδομένου ότι αναφέρεται ότι 59% των ασθενών με θετικό σπινθηρογράφημα οστών ήταν ασυμπτωματικοί (3).

4. Σχετικώς χαμηλό κόστος, ιδίως σε σύγκριση με την MRI ή το PET. Γίνεται εύκολα και γρήγορα σε πολλά κέντρα.

5. Καλή ανοχή από τον ασθενή, ακόμα και όταν δεν είναι σε πολύ καλή γενική κατάσταση.

6. Σχετικώς χαμηλή συνολική ακτινοβολή και έτσι απουσία σημαντικής τοξικότητας.

7. Χρήση ως δείκτη απάντησης στη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης και της ανακουφιστικής ραδιοθεραπείας (Strontium 89- Samarium 153).

8. Παροχή πληροφοριών που δεν παρέχουν οι MRI και το PET. Η MRI δίνει πληροφορίες κυρίως για το μυελό των οστών, το νωτιαίο μυελό και τα μαλακά μέρη, παρά για το οστό καθ'εαυτό. Το PET απεικονίζει την κατανομή του μεταβολισμού της γλυκόζης στο σώμα και όχι ειδικά στον σκελετό. Είναι γνωστό ότι κάποιες μεταστατικές βλάβες έχουν χαμηλή μεταβολική δραστηριότητα και απεικονίζονται καλύτερα στο ΣΟ (πχ: οστεοσκληρυντικές μεταστάσεις από CA προστάτου ή μαστού). Έτσι εξηγείται η μικρή ευαισθησία του PET στις οστεοβλαστικές μεταστάσεις (2).

9. Παροχή επιπρόσθετων πληροφοριών για τους νεφρούς, άλλα σπλάχνα και μαλακά μέρη (ασβεστώσεις).

10. Μεγάλη εμπειρία των τμημάτων ραδιοϊσοτόπων στην ερμηνεία των ευρημάτων του ΣΟ και τη διαφοροδιάγνωση κακοήθων από καλοήθεις βλάβες.

Παρ' όλα τα παραπάνω πλεονεκτήματα, λόγοι κόστους-αποτελεσματικότητας αλλά και μία προσπάθεια αύξησης της ευαισθησίας και της ειδικότητας της μεθόδου έχουν τελευταία επιβάλλει την πιο αυστηρή επιλογή των ασθενών με νεοπλάσματα που θα υποβληθούν υποχρεωτικά σε ΣΟ στην αρχική σταδιακή αντιμετώπιση. Έχει υπολογιστεί ότι για να είναι cost-effective η μέθοδος, πρέπει η πιθανότητα ύπαρξης οστικών μεταστάσεων να >3% και κατ' άλλους >10% (7). Αυτό μπορεί να συμβεί σε ειδικές κατηγορίες νεοπλασμάτων -στα οποία συχνότερα εμφανίζονται οστικές μεταστάσεις-και κυρίως,σε προχωρημένα στάδια, με «κακό» ιστολογικό τύπο ή αν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα ή άλλοι βιοχημικοί παράγοντες, όπως υψηλή SAP, ή υψηλό ασβέστιο. Οι κατευθυντήριες οδηγίες

για τα νεοπλάσματα στα οποία συχνότερα απαντούν οστικές μεταστάσεις έχουν διαμορφωθεί ως εξής:

Καρκίνος του προστάτη

Τα οστά είναι η συχνότερη εστία μετάστασης στον καρκίνο του προστάτη. Η προσβολή είναι διάχυτη ή εστιακή, συχνότερα οστεοσκληρυντικού τύπου, γιατί η οστεοβλαστική αντίδραση υπερτερεί της οστεόλυσης. Δύο οστεοβλαστικοί βιοχημικοί δείκτες θεωρούνται ιδιαίτερα προβλεπτικοί για την ύπαρξη και την έκταση μεταστατικής οστικής νόσου: η PINP (Aminopeptide of type 1 procollagen) και η PICP (Carboxypropeptide of type 1 procollagen), περισσότερο από την SAP. Έχει βρεθεί επίσης ότι το PSA και το Gleason score, αλλά και το στάδιο της νόσου έχουν ιδιαίτερη προβλεπτική αξία για την ανίχνευση οστικών μεταστάσεων (8). Έτσι σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες (American College Radiology, American Joint Committee, National Comprehensive Cancer Network) ΣΟ στη σταδιακή αντιμετώπιση των ασθενών με Ca προστάτου, πρέπει να γίνεται μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, με Gleason score > 7 ή PSA > 10ng/ml ή κατ' άλλους > 15-20ng/ml και στάδιο > T2a. Η ύπαρξη βιοχημικών παραγόντων ή κλινικής συμπτωματολογίας θα πρέπει οπωσδήποτε να λαμβάνονται υπ' όψιν (πίνακας 1) (3,6,7,8).

Καρκίνος του μαστού

Στο στάδιο I και μερικώς στο στάδιο II του καρκίνου του μαστού το ΣΟ είναι συνήθως αρνητικό γιατί η πιθανότητα ύπαρξης οστικής νόσου υπολογίζεται < 3% (7). Η ύπαρξη πολλών ψευδώς θετικών ευρημάτων μειώνει την ειδικότητα της μεθόδου στα πρώιμα αυτά στάδια. Έτσι, σύμφωνα με τα κρατούντα, δε συνιστάται σταδιακή οστική έλεγχος σε ασυμπτωματικές ασθενείς σταδίου I, ή σε ασθενείς με στάδιο II και μικρό όγκο ή μεγάλο όγκο και καλό ιστολογικό τύπο. Αντίθετα, είναι σκόπιμο να γίνεται σε ασθενείς σταδίου II με μεγάλο όγκο (31-50mm) και κακό ιστολογικό τύπο (σκίρρος ή διηθητικός καρκίνος) και σε ασθενείς σταδίου III ή IV, στις οποίες η πιθανότητα ύπαρξης οστικών μεταστάσεων υπολογίζεται > 10%, ή όταν υπάρχει κλινική ή βιοχημική υποψία οστικής νόσου (πίνακας 1) (3,6,7,10-15).

Καρκίνος του πνεύμονα

Έχει βρεθεί ότι 20% των ασθενών με πρωτοδιαγνωσθέντα καρκίνο του πνεύμονα έχουν οστικές μεταστάσεις (3) και ειδικά στον Μικροκυτταρικό Καρ-

κόνος Πνεύμονα (ΜΚΠ), με ποσοστά ανερχόμενα στο 50%, στην εκτεταμένη νόσο. Η εντόπισή τους έχει μεγάλη σημασία για τη λήψη θεραπευτικής απόφασης με σκοπό την ίαση ή όχι, ιδίως στον Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Μελέτες έχουν δείξει ότι στα στάδια I και II του ΜΜΚΠ, η πιθανότητα ύπαρξης οστικών μεταστάσεων είναι μικρή, όταν δεν υπάρχει κλινική ή βιοχημική υποψία. Έτσι, σύμφωνα με τις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες (American Thoracic Society, European Respiratory Society, American College of Radiology, National Comprehensive Cancer Network) οι ασθενείς αυτοί δε χρειάζεται να κάνουν ΣΟ. Άλλωστε συχνότερα θα έχουν υποβληθεί σε προεγχειρητικό PET. Έτσι επικρατεί η άποψη ότι το ΣΟ πρέπει να γίνεται μόνο στα στάδια III και IV του ΜΜΚΠ, ελλείψει κλινικών ή βιοχημικών ενδείξεων (3,6,16). Υπάρχουν όμως και οι αντίθετες απόψεις. Στη μελέτη Erturan et al (17) φάνηκε ότι το ΣΟ, ως εξέταση ρουτίνας, εμπόδιζε το 8% των θωρακοτομών σε ασθενείς που θεωρήθηκαν χειρουργήσιμοι, στην δε προοπτική μελέτη των H Schirrmeyer et al (18) βρέθηκε, ότι υποβάλλοντας μόνο τους συμπτωματικούς ασθενείς σε ΣΟ, 14-22% θα έκαναν χωρίς λόγο χειρουργική ή εισαγωγική θεραπεία. Έτσι, δεν είναι λίγοι όσοι επιμένουν στην υποχρεωτική διενέργεια ΣΟ σε όλους τους πρωτοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΜΜΚΠ, συμπτωματικούς και μη (2,18).

Άλλα νεοπλάσματα

Σε νεοπλάσματα του νεφρού, του γαστρεντερικού

σωλήνα, της ουροδόχου κύστεως, της κεφαλής-τραχήλου, των έσω γεννητικών οργάνων, ή των πρωτοπαθών όγκων των οστών, δε συνιστάται το ΣΟ ως υποχρεωτική εξέταση, παρά μόνον επί κλινικών ή βιοχημικών ενδείξεων ύπαρξης οστικών μεταστάσεων (3,6,19). Εξαιρεση αποτελεί το οστεοσάρκωμα, όπου η ύπαρξη οστικής μετάστασης θα μπορούσε να επηρεάσει ουσιαστικά τη θεραπευτική απόφαση (6).

Συμπεράσματα

Το ΣΟ παραμένει η πρώτης εκλογής μέθοδος στο σταδιστικό αλγόριθμο νεοπλασματικών ασθενών με αυξημένη πιθανότητα οστικών μεταστάσεων. Οι κατηγορίες αυτές περιλαμβάνουν όλους ανεξαιρέτως τους νεοπλασματικούς ασθενείς με κλινικά συμπτώματα ή βιοχημικούς δείκτες υπαινικτικούς οστικής νόσου, καθώς και τους ασυμπτωματικούς ασθενείς με Ca προστάτου, μαστού ή πνεύμονα, υψηλού κινδύνου, όπως περιγράφεται. Είναι μια μέθοδος εκτίμησης ολοκλήρου του σκελετού, απλή και φθηνή, ιδιαίτερα ευαίσθητη σε πρώιμα στάδια και αρκούντως ειδική, ιδίως όταν αναδεικνύονται πολλαπλές οστικές βλάβες. Η πρώιμη διάγνωση, άρα και η έγκαιρη έναρξη θεραπείας της οστικής νόσου, έχουν προφανή σημασία για την ποιότητα ζωής των ασθενών. Προκειμένου να αυξηθεί η ειδικότητα και να ελαττωθούν τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της μεθόδου, θα πρέπει να επιτυγχάνονται υψηλής ευκρίνειας εικόνες, και να συμπληρώνεται όπου χρειάζεται με απλές ακτινογραφίες, CT ή MRI (20).

Κριτήρια διενέργειας ΣΟ στη σταδιστική των επικρατέστερων νεοπλασμάτων

Ca Προστάτου	Ca Μαστού	Ca Πνεύμονα
Στάδιο T3-T4	Στάδιο, III, IV	Στάδιο IIIA, IIIB, IV (ΜΜΚΠ)
Gleason Score: 8-10	Στάδιο II με κακό ιστολογικό τύπο/μεγάλο μέγεθος όγκου	ΜΚΠ (ΠΝ, ΕΝ)
PSA >15-20		
↑SAP ή ↑Ca ή ↑P1NP ή ↑P1CP	↑SAP ή ↑Ca ή ↑νεοπλ. Δεικτών (CEA, CA 153)	↑SAP ή ↑Ca
Οστικά συμπτώματα	Οστικά συμπτώματα	Οστικά συμπτώματα

Rev Esp Med Nucl, 2007

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arnold F. Jacobson, Ignac Fogelman. Bone scanning in clinical oncology: does it have a future? Eur J Nucl Med (1998) 25: 1219-1223
2. Gary J. R. Cook. Skeletal metastases: what is the future role for nuclear medicine? Eur J Nucl Med Mol Imaging (2009) 36: 1803-1806
3. Cortis Romera M, M.P. Talavera Rubio, A.M. Gar-

- cia Vicente et al. Are bone scintigraphy examinations requested in oncologic patients according to established indications? Rev Esp Med Nucl. (2007) 26(5):286-293
4. S. Ben-Haim, O. Israel. Breast cancer: Role of SPECT and PET in imaging bone metastases. Semin Nucl Med (2009) 39(6): 408-415
5. Tadaki Nakahara, Takayuki Suzuki, Naoto Kitamura et al. Bone scintigraphy is really unnecessary for

- evaluation of bone metastases? *Eur Radiol* (2008) 18: 2676-2677
6. Roberts CC, Daffner RH, Weissman BN et al. ACR appropriateness criteria on metastatic bone disease. *J Am Coll Radiol* (2010) Jun;7(6): 400-9
7. PL Jaker. Bone scintigraphy in oncology. *JPGM* (2004) vol 50: 183-184
8. Ramesh Thuraija, Jon McFarlane, Zoe Traill et al. State-of-the-art approaches to detecting early bone metastasis in prostate cancer. *BJU International* (2004) 94: 268-271
9. Briganti A, Passoni N, Ferrari M et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol.* (2010) Apr;57(4): 559-560
10. Mitsuru Koizumi, Masataka Yoshimoto, Fujio Kasumi et al. What do breast cancer patients benefit from staging bone scintigraphy? *Jpn J Clin Oncol* (2001) 31(6):263-269
11. Jeong Eon Lee, Sung-Shin Park, Wonshik Han et al. The clinical use of staging bone scan in patients with breast carcinoma. *Cancer* (2005) Aug;104: 499-503
12. F. Puglisi, C. Andreetta, G. Fasola et al. Bone scan for baseline staging in invasive breast cancer at the time of primary presentation. *Breast Care* (2007) 2:358-364
13. Uslu R., Kapkac M., Karaca B. et al. Screening for metastasis in primary breast cancer patients having four or more axillary lymph node involvement: is it really necessary? *J Buon* (2010) 15(3): 561-567
14. YY Ho, Y-H Chan. Predictors of a positive baseline bone scan in breast cancer. *Aust Radiol* (2005) 49(1): 21-26
15. D. Muller, G. Kohler, R. Ohlinger. Staging procedures in primary breast cancer. *Anticancer Research* (2008)28: 2397-2400
16. G. Silvestri, M. Gould, M. Margolis et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* (2007) 132:178S-201S
17. Erturan S., Yaman M., Aydin G. et al. The role of whole-body bone scanning and clinical factors in detecting bone metastases in patients with non-small lung cancer. *Am Coll Chest Phys* (2006)27: 449-454
18. H. Schirrmester, C. Arslanemir, G. Glatting. Omission of bone scanning according to staging guidelines leads to futile therapy in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2004) 31: 964-968
19. S. Sohaib, G. Cook, S. Allen et al. Comparison of whole-body MRI and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in renal cancer. *BJR* (2009) 82:632-639
20. Scutellari PN, Antinolfi G, Galeotti R et al. Metastatic bone disease. Strategies for imaging. *Minerva med.* (2003) 94:77-90

Η μη αναγκαία χρήση του σπινθηρογραφήματος οστών ως υποχρεωτικής εξετάσεως στην σταδιοεκτίμηση ασθενών με νεοπλασματική νόσο

Ε Βλόντζου

Επιμελήτρια Α', Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

*For many decades, bone scintigraphy has been a diagnostic method with very good sensitivity for the investigation of bone metastases and the staging of oncological diseases. It detects bone damage with intense osteoblastic activity but it has low specificity therefore a large percentage of false positive findings. This drawback, combined with the inability to uncover purely osteolytic damage, makes the oncological community question its continuing use as a necessary means for neoplastic staging, especially for those neoplasms that either produce a large percentage of osteolytic metastases or rarely produce bone metastases. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 501-506, 2011.***

Key words: bone metastases, bone scanning, cancer

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σπινθηρογράφημα οστών για πολλές δεκαετίες υπήρξε διαγνωστική μέθοδος με πολύ καλή ευαισθησία για την διερεύνηση οστικών μεταστάσεων, και την σταδιοποίηση των ογκολογικών ασθενών. Ανιχνεύει οστικές βλάβες με έντονη οστεοβλαστική δραστηριότητα αλλά έχει χαμηλή ειδικότητα και ως εκ τούτου υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών ευρημάτων. Το μειονέκτημα αυτό σε συνδυασμό με την αδυναμία ανάδειξης καθαρά οστεολυτικών βλαβών, θέτει προβληματισμούς στην ογκολογική κοινότητα για την συνεχιζόμενη χρήση του σαν αναγκαίο μέσο σταδιοποίησης των νεοπλασμάτων, ειδικά σ' αυτά τα οποία είτε δίνουν οστεολυτικές μεταστάσεις σε μεγάλο ποσοστό είτε δίνουν σπανιότερα οστικές μεταστάσεις. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 501-506, 2011.**

Η σταδιοποίηση και επανασταδιοποίηση των ογκολογικών ασθενών για την ανάδειξη των οστικών μεταστάσεων γίνεται με αρκετές απεικονιστικές τεχνικές όπως ο απλός ακτινολογικός έλεγχος, το σπινθηρογράφημα οστών (BS), η αξονική τομογραφία (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI), και πρόσφατα η ποζιτρονική τομογραφία (PET/CT) και η σε μικρή ακόμη χρήση, ολόσωμη MRI (whole body MRI).

Το σπινθηρογράφημα οστών αποτελεί κομμάτι του καθημερινού προγράμματος των τμημάτων πυρηνικής ιατρικής επί σειρά ετών χωρίς ιδιαίτερες αλλαγές στην εκτέλεση του παρά μόνον την τεχνολογική εξέλιξη των γ-camera με την δυνατότητα της SPECT τεχνολογίας (single photon emission tomography και της SPECT/CT¹).

Το χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο είναι το Tc99m-methylene diphosphonate και η πρόσληψη του αντανακλά την οστεοβλαστική δραστηριότητα των οστών. Αυτό όμως που μεταβλήθηκε είναι οι ενδείξεις του, με τις παραπομπές καλοήθων παθήσεων των οστών να αυξάνονται και να παρατηρούνται ακόμη και ειδικοί πυρηνικοί ιατροί για παθήσεις οστών όπως πχ αθλητικές κακώσεις.

Η χρήση του BS στους ογκολογικούς ασθενείς διαφοροποιήθηκε αφ' ενός λόγω της χαμηλής συχνότητας μεταστατικής νόσου σε πρώιμα στάδια και αφ' ετέρου λόγω της διαπίστωσης ότι η αναγνώριση οστικής μεταστατικής νόσου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν αλλάζει αναγκαστικά την επιβίωση αυτών². Σε συν-

δυσασμό δε με την ευρύτερη χρήση της PET/CT και της whole body MRI κάποιος θα υποστήριζε ότι απέκτησε ισχυρούς «αντιπάλους».

Εν τούτοις το σπινθηρογράφημα οστών πλην ορισμένων περιορισμών παραμένει η πρώτη απεικονιστική εξέταση για την διάγνωση οστικών μεταστάσεων με αποδεδειγμένη μεγαλύτερη ευαισθησία (70-100% ανάλογα με την θέση της βλάβης και τον τύπο του όγκου) συγκριτικά τον απλό ακτινολογικό έλεγχο ³, αλλά με 10-22% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Στο BS αρκεί 5% μεταβολή της οστεοβλαστικής δραστηριότητας του οστού για να αναδειχθεί μια βλάβη ενώ η απλή ακτινολογική απεικόνιση απαιτεί 50% μεταβολή. Το βασικό πρόβλημα του BS είναι η χαμηλή ειδικότητα. Αυτή η χαμηλή ειδικότητα επιρρεάζεται επιπλέον από την μικρότερη εμπειρία των νεότερων πυρηνικών ιατρών, μιας και μειώνονται οι παραπομπές των ογκολογικών περιστατικών, αλλά και από την ερμηνεία των οστικών βλαβών με μόνο κριτήριο το υποκείμενο ογκολογικό ιστορικό των ασθενών υποτιμώντας το γεγονός ότι η πιθανότητα καλοήθων βλαβών πχ εκφυλιστικών είναι η ίδια με τον γενικό πληθυσμό. Όμως η ύπαρξη μονήρους οστικής βλάβης συχνά παραμένει μη διαγνωστική ακόμη και σε ειδικούς με μεγάλη εμπειρία. Η χαμηλή ειδικότητα καθιστά αναγκαία την χρήση συμπληρωματικών εξετάσεων προς διευκρίνιση της φύσεως μιας βλάβης. Η χρήση της SPECT και πρόσφατα της SPECT/CT βελτιώνει την διαγνωστική ακρίβεια στην διαφοροδιάγνωση καλοήθων και κακοήθων βλαβών ιδιαίτερα στις βλάβες των σπονδύλων όπως διαπιστώθηκαν από τον Utsunomiya D ⁴ και τον Romer W. et al ⁵ αλλά και από τα αποτελέσματα μιας μεγάλης μελέτης όπου η χρήση της SPECT ανέδειξε ευαισθησία 90.5%, ειδικότητα 92.8%, PPV 73%, NPV 97.8% και ακρίβεια 92.4%. ⁶ Σε έμπειρους διαγνωστές η SPECT μπορεί να φθάσει την απόδοση της whole body MRI, η οποία θεωρείται γενικώς η καλύτερη απεικονιστική μέθοδος στις οστικές μεταστάσεις κυρίως των σπονδύλων.

Από τη πλευρά της βιολογίας του καρκίνου υπάρχει μια χρονική διαφορά στην έναρξη της μεταστατικής οστικής νόσου, η οποία γίνεται στο μυελό των οστών, και στην απεικόνιση της οστεοβλαστικής αντίδρασης η οποία ανιχνεύεται με το BS, με αποτέλεσμα την υπεροχή στο σημείο αυτό της 18F-FDG PET/CT. Η τελευταία όμως έχει χαμηλή ευαισθησία στην ανάδειξη μεταστάσεων από όγκους αργής εξέλιξης όπως πχ τα καρκινοειδή. Ακόμη και η εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος με το BS απαιτεί ικανό χρονικό διάστημα

συγκριτικά με την 18F-FDG PET/CT ⁷. Οι οστεολυτικές βλάβες αποτελούν μειονέκτημα για το σπινθηρογράφημα οστών, γιατί αναδεικνύει οστεοβλαστικές βλάβες ή μεικτές με περιφερική οστεοβλαστική αντίδραση για αυτό ο ρόλος του θα πρέπει να είναι περιορισμένος σε όγκους οι οποίοι δίνουν κυρίως οστεολυτικές μεταστάσεις. Επίσης το BS μπορεί να δώσει πολλά ψευδώς θετικά ευρήματα, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς με εκφυλιστικές αλλοιώσεις, φλεγμονές ή οστεοαρθρίτιδες ⁸. Η παλαιότερη ευρεία χρήση του BS στην σταδιοποίηση των ογκολογικών περιστατικών έχει περιοριστεί και δεν αποτελεί ρουτίνα ακόμη και σε καρκίνους του μαστού ή του προστάτου.

Για τον **καρκίνο του προστάτου**, αν και μεθίσταται στα οστά με οστεοβλαστικές βλάβες, δεν συστήνεται σπινθηρογραφικός έλεγχος οστών αν το PSA δεν είναι μεγαλύτερο από 20 ng/ml ή ο αρχικός όγκος δεν έχει πτωχή διαφοροποίηση. Ανάλογα και σε καρκίνο του μαστού σταδίου 1 δεν υπάρχει όφελος από την χρήση του BS λόγω της πολύ μικρής πιθανότητας αληθώς θετικών ευρημάτων.

Στον **μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC)** ο αποκλεισμός οστικών μεταστάσεων είναι ουσιώδης για τον σχεδιασμό της θεραπείας και ειδικότερα την δυνατότητα χειρουργικής αφαίρεσης του όγκου. Αν και το BS είναι αποδεδειγμένα η καλύτερη τεχνική για τις οστικές μεταστάσεις η American Thoracic Society και η European Respiratory Society ⁹ δεν συστήνουν προεγχειρητικό έλεγχο σε ασυμπτωματικούς ή χωρίς ενδείξεις απομακρυσμένων μεταστάσεων, ασθενείς και σύμφωνα με το American College of Chest Physicians ασθενείς σταδίου I και II χωρίς κλινικές ενδείξεις δεν ελέγχονται για εξωπνευμονική νόσο.

Τα πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα του BS (πχ σπονδυλοδυσκίτις, εκφυλιστικές αλλοιώσεις, κακώσεις) δεν ενισχύουν την χρήση του συστηματικά στην σταδιοποίηση του NSCLC, στους προαναφερθέντες ασθενείς, γιατί κάθε επιπλέον διευκρινιστική εξέταση έχει ως αποτέλεσμα απώλεια χρόνου, άγχος και οικονομική επιβάρυνση. Αντίθετα το Canadian Lung Oncology Group ¹⁰ θεωρεί ότι η ανάδειξη μεταστάσεων σε κάθε ασθενή προεγχειρητικά είναι οικονομικά συμφέρουσα και κάποιοι ερευνητές συστήνουν το BS σε όλους τους ασθενείς προεγχειρητικά μιας και το 27% των ασυμπτωματικών ασθενών βρέθηκε να έχει οστικές μεταστάσεις σε μια μελέτη ¹¹, ενώ σε μια μετα-ανάλυση ¹² το 3%. Ο ιστολογικός τύπος του καρκίνου επίσης παίζει ρόλο στις οστικές μεταστάσεις, με το αδενοκαρκίνωμα να δίνει οστικές μεταστάσεις σε ποσοστό 63% ¹³. Η

χρήση της 18F-FDG PET/CT με την ολόσωμη απεικόνιση επιτρέπει την σταδιοποίηση η οποία αφορά τόσο τους λεμφαδένες όσο και τα λοιπά όργανα όπως τα οστά. Ειδικότερα για τις οστικές μεταστάσεις οι οποίες στον καρκίνο του πνεύμονα συχνά είναι οστεολυτικές συστήνεται η χρήση της 18F-FDG PET/CT η οποία υπερτερεί σε σχέση με το BS¹⁴ και της MRI¹⁵. Σε συγκριτικές μελέτες για τις οστικές μεταστάσεις του καρκίνου του πνεύμονα, της PET/CT με το BS, οι δύο μέθοδοι είχαν περίπου την ίδια ευαισθησία με την PET/CT να υπερέχει στην ειδικότητα και στην NPV και το BS να έχει καλύτερη PPV¹⁶. Εστιάζοντας στις σπονδυλικές βλάβες η συμβολή της PET/CT άλλαξε την αντιμετώπιση στο 11% των ασθενών σε σχέση με το BS¹⁷.

Εν γένει η χρήση του BS σε συνδυασμό με την αλκαλική φωσφατάση μπορεί να περιοριστεί μόνον στους ασθενείς οι οποίοι έχουν γνωστή εκτεταμένη νόσο. Όταν είναι διαθέσιμη η PET/CT η σταδιοποίηση με την αυτή την μέθοδο, είναι επαρκής, ακριβής και «one stop ολόσωμη απεικόνιση» και δεν είναι απαραίτητο το BS¹⁸.

Στο διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος τα οστά είναι το δεύτερο όργανο σε συχνότητα των μεταστατικών εντοπίσεων. Αφορά το 2-13% των ασθενών με το θυλακικό καρκίνο να εμφανίζει μεγαλύτερη συχνότητα οστικών μεταστάσεων (7-28%) σε σχέση με το θηλώδη καρκίνο. Η 10ετής δε επιβίωση τότε πέφτει στο 13-21%¹⁹ γιατί σπανίως ανακαλύπτονται σε πρώιμα στάδια.

Οι οστικές μεταστάσεις του διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος είναι κυρίως οστεολυτικές με περιφερική οστεοβλαστική αντίδραση και σε μικρότερο ποσοστό οστεοβλαστικές. Αυτό εξηγεί το υψηλό ποσοστό των ψευδώς αρνητικών σπινθηρογραφημάτων των οστών με το ολόσωμο σπινθηρογράφημα με I131/123 να είναι πιο ευαίσθητο και ειδικό συγκριτικά με το BS, αλλά μόνον στο καλά διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος. Τα προβλήματα του απεικονιστικού ελέγχου με I131/123 αφορούν τη δυσκολία της ανατομικής εντόπισης της νόσου και τις περιοχές φυσιολογικής απέκκρισης του ραδιοφαρμάκου, γι αυτό συνήθως απαιτείται συμπληρωματικός απεικονιστικός έλεγχος. Εν τούτοις η υπόνοια λειτουργικών οστικών μεταστάσεων στο σπινθηρογράφημα με I131/123, ακόμη και όταν οι άλλες απεικονιστικές μέθοδοι είναι αρνητικές θα πρέπει να αξιολογείται γιατί το I131/123 διαπερνά τον μυελό των οστών όπου αρχίζουν οι οστικές εντοπίσεις και οδηγείται ο ασθενής σε έγκαιρη θεραπεία.

Για τις μη λειτουργικές οστικές μεταστάσεις χρη-

σιμοποιούνται άλλες απεικονιστικές μέθοδοι όπως η MRI και η FDG PET/CT. Έτσι σε καρκίνους με πτωχή διαφοροποίηση, αρνητικό σπινθηρογράφημα με I131/123 και αυξημένη Tg (θυρεοσφαιρίνη) συστήνεται έλεγχος με FDG PET/CT και όπως φάνηκε από μελέτες η χρήση του άλλαξε τη θεραπευτική αντιμετώπιση στο 23-51% των ασθενών¹⁵. Συγκριτικά με το BS στην διερεύνηση οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ειδικότητα (FDG PET/CT vs BS 99.6% και 91.4% αντίστοιχα) καθώς και στην ακρίβεια (FDG PET/CT vs BS 97.8% και 89.8% αντίστοιχα) με λιγότερα ψευδώς θετικά ευρήματα στην FDG PET/CT²⁰. Εν τούτοις η PET/CT αποτελεί ακόμη εναλλακτική μέθοδος μόνον σε αρνητικό έλεγχο με I131/123, το οποίο παραμένει στην πρώτη γραμμή στον καλά διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος, με αναμονή αποτελεσμάτων του ραδιοισοτόπου I124 και την χρήση του στην PET/CT.

Στο μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένος το οποίο συναντάται στο 3%-12% όλων των όγκων του, οι οστικές μεταστάσεις μπορεί να είναι είτε οστεολυτικές είτε οστεοβλαστικές.

Προεγχειρητικά μερικές φορές χρησιμοποιείται το BS και το In111-pentetreotide αλλά ο έλεγχος μετεγχειρητικά είναι σημαντικός για την παρακολούθηση των ασθενών. Εναλλακτικά χρησιμοποιείται και η απεικόνιση με I131/123-MIBG. Η χρήση της FDG PET/CT συστήνεται όταν το σπινθηρογράφημα με In111-pentetreotide, το οποίο αποτελεί έλεγχο πρώτης γραμμής, είναι αρνητικό ή αμφίβολο.

Σε συγκριτική μελέτη²¹ η PET/CT ανίχνευσε το 35% των ασθενών με οστικές μεταστάσεις, το BS το 40% και η MRI το 40% με συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα της MRI και του BS στις βλάβες του αξονικού σκελετού και υπεροχή του BS στις περιφερικές βλάβες.

Οι οστικές μεταστάσεις του **καρκίνου των νεφρών** είναι οστεολυτικές και συνοδεύονται με έντονο οστικό άλγος και επιπλοκές όπως κατάγματα γι αυτό το BS συνήθως χρειάζεται μόνον όταν οι ασθενείς έχουν συμπτωματολογία (άλγος ή και αυξημένη αλκαλική φωσφατάση)²². Η χρήση του σε ρουτίνα στους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς ανέδειξε χαμηλή επίπτωση οστικών μεταστάσεων (7.5% σε μια μελέτη)¹⁵. Στο BS οι οστικές μεταστάσεις του καρκίνου των νεφρών έχουν συχνά χαμηλή πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου λόγω της οστεολυτικής φύσεως τους και η απεικονιστική αυτή μέθοδος δεν μπορεί να ανιχνεύσει την συνοδό επέκταση της μετάστασης στους μαλακούς ιστούς, η

οποία είναι συχνή σ' αυτή τη νόσο και δίνει και νευρολογική συμπτωματολογία. Βιβλιογραφικά βρέθηκε ότι η ευαισθησία του BS κυμαινόταν από 10-60% ακόμη και σε ασθενείς με υψηλή πιθανότητα οστικών μεταστάσεων και υποτιμήθηκε η έκταση της νόσου²³. Η FDG PET/CT έχει καλύτερη ακρίβεια συγκριτικά με το BS στην ανακάλυψη οστικών μεταστάσεων με την ευαισθησία και την ακρίβεια να βρίσκεται στο 100% όταν αυτή του BS ήταν 77.5% και 59.6% αντίστοιχα²⁴. Η συνδυασμένη απεικόνιση με BS και CT βελτιώνει την ευαισθησία σε σχέση με την FDG PET/CT (93.8% και 77.3% αντίστοιχα) ενώ στην ειδικότητα υπερτερεί η FDG PET/CT²⁵. Λόγω δε της υψηλής συχνότητας από συνοδές μάζες μαλακών ιστών στις οστικές μεταστάσεις του καρκίνου των νεφρών η PET/CT φαίνεται να έχει ιδιαίτερη αξία.

Στο **πολλαπλούν μυέλωμα** το σπινθηρογράφημα οστών έχει χαμηλή ακρίβεια στην σταδιοποίηση των ασθενών λόγω της οστεολυτικής φύσεως των οστικών βλαβών. Το BS μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικό ή να αναδείξει φωτοπενικές βλάβες και γι' αυτό χρησιμοποιείται η ακτινολογική διερεύνηση τόσο για την σταδιοποίηση όσο και για την εκτίμηση ανταπόκρισης στην θεραπεία. Βάσει των κριτηρίων "ACR Appropriateness Criteria on Metastatic Bone disease"²⁶ η χρήση του BS θεωρείται απαραίτητο μόνον στις περιπτώσεις που πρόκειται να δοθεί θεραπεία με 89Sr. Η British Committee for Standards in Hematology στις οδηγίες απεικόνισης του μυελώματος προτείνει δύο σπινθηρογραφικές απεικονίσεις σε επιλεγμένες περιπτώσεις: τον ολόσωμο έλεγχο με Tc99m-MIBI και 18F-FDG-PET/CT²⁷.

Ένα αρνητικό σπινθηρογράφημα με MIBI έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για τον αποκλεισμό μυελώματος. Σε συγκριτικό έλεγχο του Tc99m-MIBI, 18F-FDG-PET και MRI οι δύο τελευταίες μέθοδοι αναδείχθηκαν καλύτερες στην εντόπιση εστιακών βλαβών, ενώ το Tc99m-MIBI και η MRI ήταν πιο αποτελεσματικές στην απεικόνιση διάχυτης νόσου²⁸. Εν γένει η χρήση της 18F FDG PET συνεχώς αυξάνεται στο μυέλωμα γιατί αναγνωρίζει βλάβες του μυελού των οστών έγκαιρα, με ευαισθησία από 83.8% έως 91.9% και ειδικότητα 83.3%-100%¹⁵. Μια μελέτη με 18F FDG PET και κλασικό ακτινολογικό έλεγχο έδειξε μεγαλύτερη έκταση της νόσου στο 60.9% των εξεταζομένων²⁹. Το μειονέκτημα της MRI, έως την μελλοντική ευρεία χρήση της whole body MRI, είναι η μη εύκολη (χρονικά) ολόσωμη απεικόνιση.

Στο **μελάνωμα** επίσης το οποίο δίνει καθαρά οστεολυτικές βλάβες το αρνητικό BS δεν αποκλείει την μεταστατική νόσο και προτιμότερο είναι να γίνεται χρήση της 18F FDG PET.

Οι **νευροενδοκρινείς όγκοι**, ομάδα σπάνιων νεοπλασμάτων χαρακτηρίζονται από υψηλή διαφοροποίηση και αργή ανάπτυξη στην πλειονότητα τους. Η συχνότητα οστικών μεταστάσεων τους είναι περίπου 10% και συναντώνται κυρίως στα καρκινοειδή των βρόγχων. Ειδικότερα στα καρκινοειδή το ποσοστό κυμαίνεται περίπου από 8%-13% με πλέον συχνή εντόπιση στον αξονικό σκελετό, είναι σκληρωτικές βλάβες και συνοδεύονται από άλγος. Η MRI είναι πολύ ευαίσθητη μέθοδος (100%) για τις οστικές αυτές βλάβες με το BS να έχει περίπου 90% ευαισθησία και πτωχή ειδικότητα³⁰. Η παρουσία των υποδοχέων σωματοστατίνης δίνει την δυνατότητα απεικόνισης με In111-pentetreotide με ευαισθησία στην ανάδειξη οστικών μεταστάσεων περίπου 81%, και θεωρείται συμπληρωματική εξέταση με το BS. Η 18F FDG-PET έχει ρόλο σε περιπτώσεις λιγότερο διαφοροποιημένων όγκων, χωρίς υποδοχείς σωματοστατίνης, όπου παρουσιάζει υψηλότερη ευαισθησία από το In111-pentetreotide¹⁵.

Στα **κακοήγη φαιοχρωμοκυτώματα** οι οστικές μεταστάσεις είναι οι πιο συνηθισμένες. Στην σταδιοποίηση η χαμηλή ειδικότητα του BS συμπληρώνεται με τον ολόσωμο σπινθηρογράφημα με I131/123-MIBG, το οποίο έχει πολύ καλή ειδικότητα (95%-100%)¹⁵. Σε περιπτώσεις αρνητικών σπινθηρογραφημάτων οστών και I131/123-MIBG μπορεί να ακολουθήσει η 18F FDG PET.

Τα **νευροβλαστώματα** μεθίστανται στα οστά και είναι πολύ σημαντική η διαφοροδιάγνωση της μετάστασης στον μυελό των οστών από τον φλοιό για την διαφοροποίηση του σταδίου 4 από το στάδιο 4s. Το BS αν και αποτελεσματική διαγνωστική μέθοδος με ευαισθησία 87.5%¹⁵ στην εντόπιση οστικών μεταστάσεων στα νευροβλαστώματα δεν μπορεί να αναδείξει αυτή την διαφορά. Η συμπληρωματική εξέταση είναι το ολόσωμο σπινθηρογράφημα με I131/123-MIBG για μεγίστη ακρίβεια. Εν γένει συστήνεται να εκτελούνται και οι δύο εξετάσεις. Ο ρόλος της 18F FDG PET με το πλεονέκτημα της μικρότερης χρονικά διάρκειας, ιδιαίτερα από το ολόσωμο σπινθηρογράφημα με I131/123-MIBG, είναι σημαντικός σε περιπτώσεις υποτροπής με το ολόσωμο I131/123-MIBG αρνητικό.

Σε όγκους οι οποίοι μεθίστανται σπάνια στα οστά όπως του τραχήλου της μήτρας, του ενδομητρίου, της ουροδόχου κύστεως και του γαστρεντερικού το BS χρειάζεται μόνον όταν η νόσος είναι σε προχωρημένα στάδια ή σε ασθενείς με οστική συμπτωματολογία και δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες.

Στους **πρωτοπαθείς όγκους των οστών** οι οστικές μεταστάσεις είναι πολύ σπάνιες στην αρχική διάγνωση.

ση και ως εκ τούτου το BS δεν ενδείκνυται στην αρχική σταδιοποίηση³¹, με μόνη εξαίρεση το οστεοσάρκωμα που παρότι η πιθανότητα των οστικών μεταστάσεων στην αρχική διάγνωση είναι μικρή η ύπαρξη των διαφοροποιεί την θεραπεία, και συστήνεται εξ αρχής²⁶.

Συμπερασματικά το σπινθηρογράφημα οστών είναι μια καλά μελετημένη απεικονιστική μέθοδος με υψηλή ευαισθησία και χαμηλή ειδικότητα, ιδία στην σπονδυλική στήλη, για την ανάδειξη οστεοβλαστικών ή μεικτού τύπου οστικών μεταστάσεων. Εν τούτοις δεν μπορεί να έχει πρωταγωνιστικό ρόλο σε οστεολυτικού τύπου βλάβες και στην σταδιοποίηση όγκων με χαμηλή επίπτωση οστικών μεταστάσεων σε πρώιμα στάδια. Για να παραμείνει αξιόπιστο απαιτείται εμπειρία των πυρηνικών ιατρών και εφαρμογή της τεχνολογικής εξέλιξης ώστε να παράγονται ποιοτικές εικόνες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cook Gary. Skeletal metastases: what is the future role for nuclear medicine? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009, 36:1803-1806
2. Jacobson A., Fogelman I. Bone scanning in clinical oncology: does it have a future? *Eur J Nucl Med* 1998,25:1219-23
3. Schaffer DL, Pendegress HP. et al Comparison of enzyme, clinical, radiographic and radionuclide methods of detection bone metastases from carcinoma of prostate *Radiology* 1976,121:431-4
4. Utsunomiya D, et al. Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastases: Comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT *Radiology* 2006, 238:264-71
5. Romer W. et al. SPECT- guided CT for evaluating foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients *JNM* 2006, 47:1102-6
6. Savelli G. et al. Bone scintigraphy and the added value of SPECT in detecting skeletal lesions .*Q J Nucl Med* 2001,45:27-37
7. Oulker T. et al Comparison of 18F-FDG-PET/CT with 99mTc-MDP bone scintigraphy for the detection of bone metastases in cancer patients *Nucl Med Comm* 2010, 31:597-603
8. Fogelman I et al. Positron emission tomography and bone metastases *Semin Nucl Med* 2005 35:135-142
9. American Thoracic Society / European Respiratory Society Pretreatment evaluation of non small lung cancer *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:320-322
10. Canadian Lung Oncology Group Investigating extrathoracic metastatic disease in patients with apparently operable lung cancer *Ann Thorac Surg* 2001,71:425-434
11. Schirrmester H. et al. Omission of bone scanning according to staging guidelines leads to futile therapy in non small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004, 31:964-968
12. Hillers TK et al. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer *Thorax* 1994,49:14-19
13. Merrick MV et al. Bone scintigraphy in lung cancer: a reappraisal *Br J Radiol* 1986, 59:1185-1194
14. Kruger S et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: Tc99m-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009,36:1807-1812
15. Shua Sue et al. Miscellaneous Cancers (Lung, Thyroid, Renal Cancer, Myeloma and Neuroendocrine Tumors):Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases *Semin Nucl Med* 2009, 39:416-430
16. Ak Ilknur et al. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2010,37:792-79
17. Schirrmester H et al. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans,SPECT, and 18F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *JNM* 2001,42:1800-1804
18. Roberts Cath. et al. ACR Appropriateness Criteria on Metastatic Bone disease *J Am Coll Radiol* 2010,7:400-409
19. Muresan MM et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma *Endocrine-Related Cancer* 2008, 17:37-49
20. Ito Shinji et al. Comparison of FDG PET and Bone Scintigraphy in Detection of Bone Metastases of Thyroid Cancer *J Nucl Med* 2007, 48:889-895
21. Girauder AL et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:4185-4190
22. Rajarubendra N et al. Diagnosis of bone metastases in urological malignancies-un update: *Urology* 2010, 76:782-79
23. Staudenherz A et al. Is there a diagnostic role for bone scanning of patients with a high pretest probability for metastatic renal carcinoma? *Cancer* 1999, 85: 153-155).
24. Wu HC et al. Comparison whole body 18F FDG PET and Tc99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal

506 Η μη αναγκαία χρήση του σπινθηρογραφήματος οστών ως υποχρεωτικής εξέτασως στην σταδιακτίμηση ασθενών με νεοπλασματική νόσο

- cell carcinomas- A preliminary report: J Cancer Res Clin Oncol 2002, 128:503-506
25. Kang DE et al. Clinical use of 18FFDG PET for detection of renal cell carcinoma, J Urol 2004, 171:1806-1809
26. Roberts CC et al. ACR Appropriateness Criteria on Metastatic Bone disease"J Am Coll Radiol 2010, 7: 400-409
27. D'Sa S et al. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. Br J Haematol 2007,137:49-63
28. Hung G-U, et al. Comparison of Tc99m sestamibi and 18F FDG PET in the assessment of multiple myeloma Anticancer Res 2005, 25:4737-4741
29. Durie BGM et al. The role of anatomic and functional staging imaging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system. Eur. J Cancer 2006, 42:1539-1543
30. Scarsbook AF, et al. Anatomic and functional imaging of metastatic carcinoid tumors. Radiographics 2007. 27:455-477
31. Hudson TM et al. Scintigraphy of benign exostoses and exostotic chondrosarcomas AJR Am Roentgenol 1983, 140:581-6

Η χρήση του υπερηχογραφήματος κοιλίας μεταξύ των πρώτων εξετάσεων ασθενών με κοιλιακό άλγος: Υπέρ

Ε Χαριτάτος

Παθολόγος, Επιμελητής, Α' Παθολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

CHARITATOS E. The use of abdominal ultrasound as a primary diagnostic tool in patients presenting with abdominal pain. Abdominal pain has always been a diagnostic challenge for the clinician, due to the wide range of its differential diagnosis and the relatively small contribution of physical examination to the determination of its cause. The elderly, the immunocompromised and the pregnant women constitute special categories of patients, since they much more often have atypical presentation, thus rendering the diagnosis even more difficult. Abdominal ultrasound is an invaluable diagnostic tool, because it is fast, cheap, accurate enough and bedside available. In addition, considering the fact that the patient is not exposed to ionizing radiation, makes it a first choice exam for the pregnant women. At this article, an attempt is made to present some of the causes of abdominal pain where the ultrasound contributes significantly to their primary investigation as in the case of cholelithiasis, cholecystitis, nephrolithiasis, ectopic pregnancy etc. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 507-512, 2011.**

Key words: abdominal pain, ultrasound, investigation, diagnosis

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το κοιλιακό άλγος ανέκαθεν αποτελούσε διαγνωστική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό λόγω του μεγάλου εύρους της διαφορικής του διάγνωσης αλλά και της σχετικά μικρής συμβολής της κλινικής εξέτασης στον προσδιορισμό του αιτίου. Οι ηλικιωμένοι, οι ανοσοκατασταλμένοι και οι έγκυες γυναίκες συνιστούν ιδιαίτερες κατηγορίες ασθενών, αφού παρουσιάζουν πολύ συχνότερα άτυπη κλινική εικόνα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και καθιστούν τη διάγνωση ακόμα δυσκολότερη. Το υπερηχογράφημα κοιλίας αποτελεί πολύτιμο και αναντικατάστατο εργαλείο διάγνωσης, διότι είναι εξέταση γρήγορη, φθηνή, αρκετά ακριβής και με δυνατότητα διενέργειας παρά την κλίνη του ασθενούς. Επίσης, το γεγονός ότι ο ασθενής δεν εκτίθεται σε ιονίζουσα ακτινοβολία το καθιστά εξέταση πρώτης εκλογής για τις εγκύους. Στο παρόν άρθρο επιχειρείται μια ενδεικτική παρουσίαση των αιτιών κοιλιακού άλγους όπου το υπερηχογράφημα συμβάλλει σημαντικά στην αρχική τους διερεύνηση όπως η χολολιθίαση, η χολοκυστίτιδα, η νεφρολιθίαση, η έκτοπος κύηση κ.ά. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 507-512, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: κοιλιακό άλγος, υπερηχογράφημα, διερεύνηση, διάγνωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επιδημιολογικά, το κοιλιακό άλγος είναι ένα αρκετά συχνό σύμπτωμα, αν αναλογιστεί κανείς ότι το 5-10% των ασθενών που προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών προβάλλει αυτό ως κύριο αίτιο προσέλευσης. Παρά δε τη διερεύνηση που γίνεται, παραμένει αδιάγνωστο σε ποσοστό 25% στο τμήμα των επειγόντων.¹

Λαμβάνοντας υπόψη τον ευρύ κατάλογο των αιτιών του κοιλιακού άλγους μη τραυματικής αιτιολογίας (πίνακας 1) καθώς και το γεγονός ότι μπορεί να

οφείλεται σε κάτι καλόηθες αλλά και να υποκρύπτει σοβαρή παθολογία, ο ρόλος του κλινικού ιατρού είναι να προσπαθήσει να διακρίνει τους ασθενείς σε αυτούς που χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης, αυτούς που πρέπει να εισαχθούν για περαιτέρω έλεγχο, και αυτούς που μπορούν να εξέλθουν με ασφάλεια.

Η προσέγγιση του ασθενή γίνεται αρχικά με τη λεπτομερή λήψη ιστορικού και την ταξινόμηση του άλγους σε οξύ, χρόνιο ή υποξύ, ανάλογα με το αν η χρονική του διάρκεια ξεπερνά τις 12 εβδομάδες. Βέβαια, επειδή αυτό είναι μάλλον αυθαίρετο, πόνος γενικά

που διαρκεί λίγες ημέρες και σταδιακά επιδεινώνεται χαρακτηρίζεται ως οξύ, ενώ αυτός που παραμένει σταθερός επί μήνες ή έτη ως χρόνιος. Υποξύ είναι το άλγος που δεν εμπίπτει σε καμιά από τις παραπάνω κατηγορίες και η διαφορική του διάγνωση περιλαμβάνει τα αίτια είτε του οξέος είτε του χρόνιου.

Εφόσον πρόκειται για οξύ κοιλιακό άλγος, με τη φυσική εξέταση προσδιορίζεται η περιοχή εντοπισμένης ευαισθησίας και η ύπαρξη σημείων περιτοναοσμού. Επί απουσίας οξείας χειρουργικής κοιλίας που χρήζει άμεσης αντιμετώπισης από χειρουργό, ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος (αιματολογικός, βιοχημικός, ακτινολογικός, μικροσκοπική εξέταση ούρων, δοκιμασία κύησης, ηλεκτροκαρδιογράφημα) σε συνδυασμό με τα ανωτέρω, βοηθά στη διαμόρφωση διάγνωσης εργασίας.

Το υπερηχογράφημα κοιλίας αποτελεί πλέον βασικό

εργαλείο για τη διερεύνηση του ασθενή με οξύ κοιλιακό άλγος, λόγω αφενός της υψηλής του ευαισθησίας και ειδικότητας, αφετέρου της γρήγορης διενέργειας του και τέλος λόγω της δυνατότητας μεταφοράς του, γεγονός που το καθιστά κατάλληλο για χρήση ακόμα και στην περίπτωση της οξείας χειρουργικής κοιλίας όπου η οικονομία χρόνου αποτελεί πρώτη προτεραιότητα. Είναι η μόνη απεικονιστική εξέταση που μπορεί χρησιμοποιηθεί στις εγκύους άφοβα, αφού δεν υπάρχει έκθεση στην ακτινοβολία. Επίσης βοηθά στη διερεύνηση των ασθενών που παρουσιάζουν άτυπη κλινική εικόνα πολύ συχνότερα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, όπως οι ηλικιωμένοι και οι ανοσοκατασταλμένοι.²

Ακολουθεί ενδεικτική αναφορά στις περιπτώσεις που το υπερηχογράφημα συμβάλλει σημαντικά στη διερεύνησή τους.

Δεξιό άνω τεταρτημόριο	Αριστερό άνω τεταρτημόριο
Ηπατίτιδα	Σπληνικό απόστημα
Χολολιθίαση/χολοκυστίτιδα	Σπληνικό έμφρακτο
Χοληδοχολιθίαση/χολαγγειίτιδα	Γαστρίτιδα
Παγκρεατίτιδα	Πεπτικό έλκος
Σύνδρομο Budd-Chiari	Παγκρεατίτιδα
Πνευμονία/πλευρίτιδα	Αριστερό κάτω τεταρτημόριο
Υποδιαφραγματικό απόστημα	Εκκολπωματίτιδα
Δεξιό κάτω τεταρτημόριο	Σαλπιγγίτιδα
Οξεία σκωληκοειδίτιδα	Έκτοπος κύηση
Σαλπιγγίτιδα	Βουβωνοκήλη
Έκτοπος κύηση	Νεφρολιθίαση
Νεφρολιθίαση	Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου
ΙΦΝΕ	ΙΦΝΕ
Βουβωνοκήλη	Διάχυτη ευαισθησία
Μεσεντέριος λεμφαδενίτιδα	Γαστρεντερίτιδα
Επιγάστριο	Ισχαιμία μεσεντερίου
Πεπτικό έλκος	Μεταβολικά αίτια (λ.χ. ΔΚΟ)
ΓΟΠ	Ελονοσία
Γαστρίτιδα	Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός
Παγκρεατίτιδα	Περιτονίτιδα
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	Ειλεός
Περικαρδίτιδα	Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου
Ρήξη αορτικού ανευρύσματος	Πίνακας 1: Περιοχή εντοπισμένης ευαισθησίας και αίτια κοιλιακού άλγος
Περιομφαλική χώρα	
Οξεία σκωληκοειδίτιδα	
Γαστρεντερίτιδα	
Ειλεός	
Ρήξη αορτικού ανευρύσματος	

Άλγος δεξιού άνω τεταρτημορίου

Το υπερηχογράφημα αποτελεί τη διαγνωστική μέθοδο εκλογής για την απεικόνιση των χοληφόρων σε ασθενή που προσέρχεται με άλγος δεξιού υποχονδρίου.³ Η ευαισθησία των υπερήχων στην ανίχνευση της χολολιθίασης υπερβαίνει το 95%,⁴ ενώ με τη μέθοδο δύναται επίσης να εκτιμηθεί το πάχος του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης και η παρουσία εντοπισμένης ευαισθησίας πάνω από τη χοληδόχο κύστη (σημείο Murphy) επί οξείας χολοκυστίτιδας.⁵ Σημειωτέον ότι η αξονική τομογραφία είναι λιγότερο ακριβής στην εκτίμηση διαταραχών του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης ή της ύπαρξης λίθων εντός αυτής.

Στη χοληδοχολιθίαση, οι υπερήχοι έχουν παρόμοια ευαισθησία με την αξονική τομογραφία (75% επί διατεταμένων χοληφόρων πόρων, 50% επί μη διάτασης αυτών), με περιορισμένη όμως αξιοπιστία στην εξέταση του τελικού τμήματος του κοινού χοληδόχου πόρου όταν υπάρχει αέρας στο δωδεκαδάκτυλο.⁶ Επί παρουσίας αποφρακτικού ίκτερου, η ευαισθησία των υπερήχων στην ανάδειξη διάτασης των χοληφόρων πόρων κυμαίνεται από 55-91% στις διάφορες μελέτες.⁷ ⁸ Το ποσοστό δε αυτό αυξάνει όσο αυξάνεται η τιμή της χολερυθρίνης και η διάρκεια του ίκτερου.

Στη σπανιότερη περίπτωση του συνδρόμου Budd-Chiari, το υπερηχογράφημα Doppler αποτελεί τη χρησιμοποιότερη μη επεμβατική μέθοδο διάγνωσης του.⁹ Στα γενικά ευρήματα περιλαμβάνονται η ηπατομεγαλία, η σπληνομεγαλία, ο ασκίτης, η υπερτροφία του κερκοφόρου λοβού του ήπατος και η ατροφία των άλλων ηπατικών λοβών, ενώ ως περισσότερο ειδικά ευρήματα θεωρούνται η απουσία του σημείου διασταύρωσης των κύριων ηπατικών φλεβών με την κάτω κοίλη φλέβα, η πάχυνση-διάταση ή στένωση των ηπατικών φλεβών και η μη φυσιολογική ροή αίματος εντός των ηπατικών φλεβών και της κάτω κοίλης φλέβας.

Άλγος δεξιού κάτω τεταρτημορίου

Η οξεία σκωληκοειδίτιδα αποτελεί ένα από τα συχνότερα αίτια οξείας κοιλίας παγκοσμίως· στις Ηνωμένες Πολιτείες απαντώνται 250.000 περιπτώσεις ετησίως.¹⁰ Γενικά, για τη διάγνωση της οξείας σκωληκοειδίτιδας στους ενήλικες, το υπερηχογράφημα υψηλής ανάλυσης εξασφαλίζει ευαισθησία 80-94% και ειδικότητα 89-100%.¹¹ ¹² Η σκωληκοειδίτιδα απεικονίζεται υπερηχοτομογραφικά ως μιας αμβλείας απόληξης ασυμπίεστη σκωληκοειδής απόφυση με διάμετρο μεγαλύτερη από 6 χιλιοστά, ενώ συνήθως συνυπάρχει

λίθος εντός του αυλού, φλεγμονή του περισκωληκοειδικού λίπους, υπεραιμία και παρακείμενες συλλογές υγρού. Επιπλέον, με το υπερηχογράφημα ελέγχεται συγχρόνως η ανατομία των έσω γεννητικών οργάνων στις γυναίκες.

Το υπερηχογράφημα είναι εξαιρετικά βοηθητικό στις περιπτώσεις των ασθενών που ενδέχεται να πάσχουν από οξεία σκωληκοειδίτιδα βάσει της κλινικής τους εικόνας. Αυτό αποσαφηνίστηκε σε μια μελέτη η οποία περιλάμβανε 350 ασθενείς με υποψία σκωληκοειδίτιδας, που ταξινομήθηκαν σε ομάδες χαμηλής, μέσης και υψηλής πιθανότητας ανάλογα με την κλινική τους εικόνα.¹³ Διενεργήθηκε υπερηχογράφημα σε όλους τους ασθενείς. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε χειρουργικά στους 154 από αυτούς και με κλινική παρακολούθηση στους υπόλοιπους 196. Φλεγμονή της σκωληκοειδούς απόφυσης ήταν παρούσα στο 10, 24 και 65% των ασθενών των ομάδων χαμηλής, μέσης και υψηλής πιθανότητας αντίστοιχα, υποδεικνύοντας ότι η κλινική εικόνα από μόνη της δεν ήταν αρκετά ακριβής για να θέσει τη διάγνωση. Η συνολική ευαισθησία, ειδικότητα, και θετική και αρνητική προγνωστική αξία της χρήσης των υπερήχων στη μελέτη αυτή ήταν 98, 98, 96 και 99%, αντίστοιχα.

Σε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας, όταν η δοκιμασία κύησης είναι θετική, η κύρια αξία του υπερηχογραφήματος έγκειται στην ικανότητά του να διακρίνει μια ενδομήτριο από μια εξωμήτριο κύηση. Αν δεν υπάρχουν υπερηχογραφικά στοιχεία ενδομήτριου κύησης, οποιοδήποτε εύρημα από τα εξαρτήματα, εκτός ωοθηκικής κύστης, πρέπει να θεωρείται έκτοπη κύηση μέχρι αποδείξεως του εναντίου. Μια μετα-ανάλυση δεδομένων 10 μελετών (565 ασθενείς με έκτοπη κύηση και 1651 χωρίς) έδειξε ότι ο συνδυασμός θετικού test κύησης, μάζας εξαρτημάτων και απουσίας ευρημάτων ενδομήτριας κύησης είχε ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της έκτοπης κύησης 84 και 99% αντίστοιχα.¹⁴

Επί αρνητικής δοκιμασίας κύησης, ο ρόλος του υπερηχογραφήματος είναι πολύτιμος αφού έχει τη δυνατότητα ανίχνευσης μαζών ή κύστεων στα εξαρτήματα και λειομυωμάτων στη μήτρα, αν και όχι απόλυτα διαγνωστικών των επιπλοκών τους (ρήξης, αιμορραγίας, συστροφής).

Άλγος επιγαστρίου

Διόγκωση του παγκρέατος, ελάττωση της ηχωγένειας του παγκρεατικού παρεγχύματος και ετερογενής ηχωγένεια είναι τα κύρια υπερηχοτομογραφικά

κά ευρήματα της οξείας παγκρεατίτιδας· στο 25-35% όμως το πάγκρεας δεν απεικονίζεται επαρκώς λόγω παρουσίας υπερκείμενου αέρα στο έντερο. Έτσι το υπερηχογράφημα δεν χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό της,¹⁵ αλλά έχει κύριο ρόλο στην εκτίμηση του χοληφόρου δέντρου για χολολιθίαση σε ασθενή με παγκρεατίτιδα.

Οι υπέρηχοι χρησιμοποιούνται ευρέως στην ανεύρεση και στην παρακολούθηση των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής, αφού η ευαισθησία τους εγγίζει το 100%.¹⁶ Ωστόσο, δεν αποτελούν πρωτεύον εργαλείο όταν υπάρχει ισχυρή υποψία αορτικού διαχωρισμού ή ρήξης αορτικού ανευρύσματος.

Άλγος αριστερού άνω τεταρτημορίου

Οι παθήσεις του σπλήνα αποτελούν το κυριότερο αίτιο άλγους μη τραυματικής αιτιολογίας που εντοπίζεται στο αριστερό άνω τεταρτημόριο. Τα έμφρακτα του σπλήνα που προέρχονται από εμβολικά φαινόμενα, θρόμβωση της σπληνικής αρτηρίας, της σπληνικής φλέβας και των κλάδων αυτών είναι συχνά, και τυπικά εμφανίζονται υπόηχα με αδρή ηχωδομή. Τα δε αποστήματα του σπλήνα κυριαρχούν στη διαφορική διάγνωση όταν συνυπάρχει εμπύρετο, και παρουσιάζουν τα ίδια υπερηχοτομογραφικά χαρακτηριστικά με τα αποστήματα σε άλλα σημεία του σώματος, απεικονιζόμενα ως μάζες με συμπαγή εμφάνιση ή ακόμα και σύνθετες συλλογές υγρού.

Άλγος αριστερού κάτω τεταρτημορίου

Σε υποψία κολικού νεφρού, σε ασθενή με άλγος του δεξιού ή αριστερού κάτω τεταρτημορίου της κοιλίας, η υπερηχοτομογραφία αποτελεί μια σχετικά αποτελεσματική μέθοδο για την ανίχνευση των ακτινοδιαγαστικών ενδονεφρικών ή ουρητηρικών λίθων που εντοπίζονται πλησίον της πυελοουρητηρικής συμβολής και στο περιφερικό τμήμα του ουρητήρα, οι οποίοι δεν απεικονίζονται στην απλή ακτινογραφία NOK.¹⁷ Αν και η υπολογιστική τομογραφία είναι περισσότερο αξιόπιστη μέθοδος,¹⁸ το υπερηχογράφημα θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό λίθων όταν χρειάζεται να αποφευχθεί η έκθεση στην ακτινοβολία (όπως στην περίπτωση των εγκύων).

Η διάγνωση της εκκολπωματίτιδας συνήθως γίνεται με βάση το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τα αποτελέσματα των απεικονιστικών μεθόδων, κυρίως της αξονικής τομογραφίας. Το υπερηχογράφημα όμως υψηλής ανάλυσης και διαβαθμισμένης συμπίεσης

χρησιμοποιείται ευρέως σε πολλά κέντρα ιδίως του εξωτερικού για την αξιολόγηση ασθενών με υποψία εκκολπωματίτιδας. Η αναφερόμενη ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου κυμαίνεται από 84-98% και 80-99% αντίστοιχα.¹⁹⁻²⁰ Το συχνότερο υπερηχογραφικό εύρημα είναι η πάχυνση του τοιχώματος του εντέρου (>4mm), που εκτείνεται σε μήκος άνω των 5cm, στο σημείο της μέγιστης ευαισθησίας.²¹ Επίσης δύναται να απεικονιστούν οι κύριες επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας όπως η απόφραξη, περιτονίτιδα (με παρουσία ασκίτικού υγρού και ενίοτε διάχυτη πάχυνση του περιτόναιου), συρίγγια και αποστήματα. Τα συρίγγια απεικονίζονται ως υπόηχες περιοχές πλησίον των εκκολπωμάτων που φλεγμαίνουν, με φυσαλίδες αέρα εξωτοιχωματικά, με επέκταση στην ουροδόχο κύστη, τον κόλπο, ή το κοιλιακό τοίχωμα.

Το διατοιχωματικό υπερηχογράφημα ανιχνεύει την πάχυνση του τοιχώματος του εντέρου και προσδιορίζει την έκταση της προσβολής επί ενεργού νόσου του Crohn, με ευαισθησία 73-96% και ειδικότητα 90-100%, όπως έδειξαν μελέτες που το συνέκριναν με ενδοσκοπικές και ακτινολογικές μεθόδους.²²⁻²⁴ Το πρότυπο βέβαια της ασύμμετρης (τμηματικής) πάχυνσης του εντερικού τοιχώματος διαφοροποιείται από αυτό της αδιάκοπης προσβολής που παρατηρείται στην ελκώδη κολίτιδα, η οποία επίσης δύναται να προσδιοριστεί με το υπερηχογράφημα.²⁵⁻²⁶ Όπως και στην περίπτωση της εκκολπωματίτιδας, είναι δυνατή η ανίχνευση των κύριων επιπλοκών της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου με το υπερηχογράφημα, δηλαδή συριγγίων (ευαισθησία 50-89%, ειδικότητα 90-95%)²⁷ και αποστημάτων (ευαισθησία 71-100%, ειδικότητα 77-94%).²⁸

Με τη χρήση ηχοβολέων υψηλής ανάλυσης είναι δυνατό να διευκρινιστούν επίσης μάζες του κοιλιακού τοιχώματος όπως κήλες ή αιματώματα της θήκης του ορθού κοιλιακού μυός στα πλαίσια αντιπηκτικής αγωγής.²⁹

Συμπέρασμα

Το υπερηχογράφημα είναι μια εξέταση που μπορεί να διενεργηθεί ταχέως και παρά την κλίνη του ασθενούς. Χρησιμοποιείται με απόλυτη ασφάλεια στις εγκύους και αποτελεί την αρχική απεικονιστική μέθοδο εκλογής όταν υπάρχει υποψία ανευρύσματος κοιλιακής αορτής ή νόσου των χοληφόρων. Παρέχει επίσης πολύτιμες πληροφορίες για πληθώρα νοσημάτων, όπως για τον κολικό νεφρού, την παγκρεατίτιδα, κ.ά.

Τέλος, αναφέρεται ως ενδεικτική της αξίας των

υπερήχων μια προκαταρκτική προοπτική μελέτη παρατήρησης 1021 ασθενών με οξύ κοιλιακό άλγος μη τραυματικής αιτιολογίας που προσήλθαν στο τμήμα επείγοντων περιστατικών. Στη μελέτη αυτή, διενεργήθηκε αξονική τομογραφία μόνο στις περιπτώσεις αρνητικής ή μη διαγνωστικής υπερηχοτομογραφικής μελέτης (που πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς), και η τακτική αυτή βελτίωσε την ευαισθησία στις επείγουσες διαγνώσεις και μείωσε την έκθεση στην ακτινοβολία.³⁰

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Powers, RD, Guertler, AT. Abdominal pain in the ED: stability and change over 20 years. *Am J Emerg Med* 1995; 13:301.
2. Cooper, GS, Shlaes, DM, Salata, RA. Intraabdominal infection: differences in presentation and outcome between younger patients and the elderly. *Clin Infect Dis* 1994; 19:146.
3. Weltman, DI, Zeman, RK. Acute diseases of the gallbladder and biliary ducts. *Radiol Clin North Am* 1994; 32:933.
4. Cooperberg, PL, Gibney, RG. Imaging of the gallbladder. *Radiology* 1987;163:605.
5. Simeone, JF, Brink, JA, Mueller, PR, et al. The sonographic diagnosis of acute gangrenous cholecystitis: importance of the Murphy sign. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152:289.
6. Laing, FC, Jeffrey, RB, Wing, VW. Improved visualisation of choledocholithiasis by sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 143:949.
7. Pedersen, OM, Nordgard, K, Kvinnsland, S. Value of sonography in obstructive jaundice. Limitations of bile duct caliber as an index of obstruction. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:975.
8. Pasanen, PA, Partanen, KP, Pikkarainen, PH, et al. A comparison of ultrasound, computed tomography and ERCP in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. *Eur J Surg* 1993; 159:23.
9. Gupta, S, Barter, S, Phillips, GWL, et al. Comparison of ultrasonography, computed tomography and 99m TC liver scan diagnosis of Budd-Chiari syndrome. *Gut* 1987; 28:242.
10. Adiss, DG, Shaffer, N, Fowler, BS, et al. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990; 132:910.
11. Terasawa, T, Blackmore, CC, Bent, S, et al. Systematic review: computed tomography and ultrasonography to detect acute appendicitis in adults and adolescents. *Ann Intern Med* 2004; 141:537.
12. Kessler, N, Cyteval, C, Gallix, B, et al. Appendicitis: evaluation of sensitivity, specificity, and predictive values of US, Doppler US, and laboratory findings. *Radiology* 2004; 230:472.
13. Rettenbacher, T, Hollerweger, A, Gritzmam, N, et al. Appendicitis: Should diagnostic imaging be performed if the clinical presentation is highly suggestive of the disease?. *Gastroenterology* 2002; 123:992.
14. Brown, DL, Doubilet, PM. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. *J Ultrasound Med* 1994; 13:259.
15. Dervenis, C, Johnson, CD, Bassi, C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25:195.
16. LaRoy, LL, Cormier, PJ, Matalon, TA, et al. Imaging of abdominal aortic aneurysms. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152:785.
17. Middleton, WD, et al. Renal calculi: Sensitivity for detection with US. *Radiology* 167:239,1988.
18. Fowler, K, Locken, JA, Duchesne, JH, et al. US for detecting renal calculi with nonenhanced CT as a reference standard. *Radiology* 2002; 109:113.
19. Chou, YH, Chiou, HJ, Tiu, CM, et al. Sonography of acute right side colonic diverticulitis. *Am J Surg* 2001; 181:122.
20. Hollerweger, A, Macheiner, P, Rettenbacher, T, et al. Colonic diverticulitis: diagnostic value and appearance of inflamed diverticula – sonographic evaluation. *Eur Radiol* 2001; 11:1956.
21. Yacoe, ME, Jeffrey, RB. Sonography of appendicitis and diverticulitis. *Radiol Clin North Am* 1994; 32:899.
22. Miao, YM, Koh, DM, Amin, Z, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging assessment of active bowel segments in Crohn's disease. *Clin Radiol* 2002; 57:913.
23. Potthast, S, Rieber, A, Von Tirpitz, C, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging in Crohn's disease: a comparison. *Eur Radiol* 2002; 12:1416.
24. Parente, F, Greco, S, Molteni, M, et al. Oral contrast enhanced ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. Aprospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy. *Gut* 2004; 53:1652.
25. Hata, J, Haruma, K, Suenaga, K, et al. Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:443.

26. Hollerbach, S, Geissler, A, Schiegl, H, et al. The accuracy of abdominal ultrasound in the assessment of bowel disorders. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:1201.
27. Maconi, G, Sampietro, GM, Russo, A, et al. The vascularity of internal fistulae in Crohn's disease: An in vivo power Doppler ultrasonography assessment. *Gut* 2002; 50:496.
28. Gasche, C, Moser, G, Turetschek, K, et al. Trans-abdominal bowel sonography for the detection of intestinal complications in Crohn's disease. *Gut* 1999; 44:112.
29. Fakuda, T, Sakamoto, I, Kohzaki, S, et al. Spontaneous rectus sheath hematomas: Clinical and radiologic features. *Abdom Imaging* 1996; 21:58-61.
30. Lameris, W, van Raden, A, van Es, HW, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *BMJ* 2009; 338:b2431.

Η χρήση του υπερηχογραφήματος κοιλίας μεταξύ των πρώτων εξετάσεων ασθενών με κοιλιακό άλγος: Κατά

Π Τσερωτάς

Ακτινολόγος, Επιμελητής Α', Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το κοιλιακό άλγος (οξύ και χρόνια) αποτελεί πρόκληση για τον ακτινοδιαγνώστη που ασχολείται κυρίως με τη διαγνωστική υπερηχογραφία, λόγω αφ' ενός της ποικιλομορφίας των κλινικών ευρημάτων και της συσχέτισης με τον υπερηχογραφικό έλεγχο άνω και κάτω κοιλίας και αφ' ετέρου με το κατά πόσο συμβάλλει ή όχι σαν πρώτη εκτελούμενη εξέταση, στη βοήθεια των κλινικών ιατρών στο να προσδιορίσουν το αίτιο του άλγους. Θ αναφερθούν περιληπτικά οι περιπτώσεις όπου η υπερηχογραφική εξέταση (σαν πρώτη εκτελούμενη διαγνωστική προσέγγιση), δεν διασαφηνίζει το αίτιο, αλλά μπορεί να εκτελεσθεί μόνο σαν επικουρική εξέταση σε συνάρτηση με άλλες διαγνωστικές μεθόδους που επισφραγίζουν τη διάγνωση.

Λέξεις κλειδιά: κοιλιακό άλγος, υπερηχογράφημα σαν επικουρική μέθοδος διερεύνησης, διάγνωση. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 513-515, 2011.**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα ποσοστό 10% των ασθενών που προσέρχονται στα επείγοντα περιστατικά, αιτιάζεται κοιλιακό άλγος.

Πίνακας με τα αίτια κοιλιακού άλγους όπου το υπερηχογράφημα σαν πρώτη εκτελούμενη εξέταση α) δεν διασαφηνίζει επαρκώς το αίτιο ή και β) δεν υποβοηθά στη γρήγορη αξιολόγηση, αντίθετα μπορεί να χαθεί πολύτιμος χρόνος στη διάγνωση και επείγουσα αντιμετώπιση του ασθενούς.

ΑΛΓΟΣ ΑΝΩ ΚΟΙΛΙΑΣ

(Δεξιό-αριστερό άνω τεταρτημόριο, επιγάστριο, περιομφαλική χώρα)

- Ηπατίτιδα
- Παγκρεατίτιδα
- Πνευμονία
- Γαστρίτιδα
- Πεπτικό έλκος, διάτρηση πεπτικού έλκους
- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Διαχωρισμός κοιλιακής αορτής
- Ρήξη αορτικού ανευρύσματος
- Γαστρεντερίτιδα
- Πνευμονική εμβολή
- Διαβητικό κύμα με ψευδοπεριτονίτιδα
- Ουραιμία (μεταβολικά αίτια)

- Σπάνια: αιμολυτικές κρίσεις
- Δηλητηριάσεις (μανιτάρια)
- Κωλικός χοληφόρων (π.χ. λίθος φύμα vater)

ΑΛΓΟΣ ΚΑΤΩΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΧΩΡΑΣ

(Δεξιό-αριστερό κάτω τεταρτημόριο)

- Σκωληκοειδίτιδα (οπισθοκυφλική σκωληκοειδής απόφυση)
- Εκκολπωματίτιδα
- Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου
- Χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου (νόσος Crohn, ελκώδης κωλίτιδα)

ΔΙΑΧΥΤΟ ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΛΓΟΣ

- Γαστρεντερίτιδα
- Κοπρόσταση
- Περιτονίτιδα
- Μεσεντέρια ισχαιμία (οξεία-χρόνια)
- Ενδοκοιλιακή αιμορραγία

ΑΛΓΟΣ ΑΝΩ ΚΟΙΛΙΑΣ

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

- Πιθανή ή φυσιολογική απεικόνιση ήπατος. Ακρίβεια u/s < 60%

ΚΩΛΙΚΟΣ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

- Δυσχερής απεικόνιση λόγω αεροκολίας χοληδόχου πόρου.
- Αδύνατη η απεικόνιση κωλύματος στο τελικό τριτημόριο χολ. πόρου-φύματος Vater

ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

- Συχνά δεν απεικονίζεται επαρκώς λόγω αεροκολίας (20-40%)
- Σε πρώιμο στάδιο οξείας παγκρεατίτιδας δεν απεικονίζεται η διήθηση του περιπαγκρεατικού λίπους (CT)
- Ακρίβεια u/s σε πρώιμο στάδιο < 40%

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ

- Πιθανή ανάδειξη μόνο οξείας θρόμβωσης εν τω βάθει φλεβικού δικτύου κάτω άκρων
- Ακρίβεια u/s: Μόνο υποστηρικτικά στη διάγνωση. Η διάγνωση επισφραγίζεται με S-CT ή αγγειογραφία

ΔΙΑΤΡΗΣΗ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ

- Πιθανή ανάδειξη ελεύθερου αέρα κάτω από το κοιλιακό τοίχωμα ιδίως σε decubitus αριστερή πλάγια θέση
- Ακρίβεια u/s: Μόνο σε ανάδειξη πιθανού αέρα. Επιβεβαίωση μόνο ενδοσκοπικά

ΡΗΞΗ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΟΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ

- u/s υποβοηθά τη διάγνωση μεν ως φθηνή και γρήγορη μέθοδος σε έντονη όμως υποψία ιδίως συγκεκαλυμμένης ή μικρής ρήξης μόνο η CT επισφραγίζει διάγνωση

ΑΛΓΟΣ ΚΑΤΩ ΚΟΙΛΙΑΣ

- u/s: μόνο υποστηρικτικό κλινικοεργαστηριακής εικόνας. Η ακρίβεια του υπερηχογραφήματος σε τέτοια περίπτωση από 100% σε διάγνωση οξείας σκωληκοειδίτιδας σε έμπειρο εξεταστή, μεταπίπτει σε < 50% σε οπισθοφυλική θέση σκωληκοειδούς και απουσία σαφούς ύπαρξης υγρού μεταξύ εντερικών ελίκων)

ΕΚΚΟΛΠΩΜΑΤΙΤΙΔΑ

Υπερηχογράφημα υποβοηθητικό στην κλινική αξιολόγηση και το ιστορικό. Η ακρίβεια του υπερηχογρα-

φήματος είναι 70-90% μόνο σε ύπαρξη ευρημάτων τυπικής πάχυνσης και υποηχωγένειας του εντερικού τοιχώματος

ΔΙΑΧΥΤΟ ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΛΓΟΣ**ΠΕΡΙΤΟΝΙΤΙΔΑ**

- Αίτια:
 - Ρήξη σε σκωληκοειδίτιδα ή εκκολπωματίτιδα
 - Διατρηαίον έλκος 12/λου ή στομάχου
 - Γαγγραινώδης εντερική απόφραξη (λόγω συμφώσεων)
- u/s μόνο υποβοηθητικά π.χ. σε πιθανή ανίχνευση ελεύθερου υγρού στην κοιλιά που περιέχει και ηχωγόνο υλικό.
- Ακρίβεια u/s: Πολύ χαμηλή, μόνο για ανίχνευση συνοδών αλλοιώσεων. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται πλην της κλινικής εικόνας, με υποδόρια παρακέντηση του φλεγμονώδους υγρού.

ΜΕΣΕΝΤΕΡΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΑ-ΑΠΟΦΡΑΞΗ (ΟΞΕΙΑ-ΧΡΟΝΙΑ)

- Η υπερηχογραφική προσέγγιση γίνεται μόνο υποβοηθητικά (color Doppler imaging-C.D.I.) όπου μπορούν να ανιχνευθούν αθηρώματα στον αλλήρειο τρίποδα ή συχνότερα στο εγγύς τμήμα της άνω μεσεντερίου αρτηρίας.
- Σε χρόνια ισχαιμία Α.Μ.Α.: Πιθανή ανίχνευση ροής εντός αυτής με συστολική ταχύτητα > 300cm/sec (χρόνια ισχαιμία)
- Ακρίβεια u/s διάγνωσης: Δεν δύναται να διαγνωστεί με ακρίβεια. Η επισφράγιση διάγνωσης γίνεται χειρουργικά από την κλινική εικόνα. Ιδίως η οξεία αρτηριακή-φλεβική απόφραξη είναι μη προσπελάσιμη υπερηχογραφικά > 60-70% περιπτώσεων

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι το υπερηχογράφημα (με υποβοήθηση color Doppler απεικόνισης όταν απαιτείται), αποτελεί μη επεμβατική, φθηνή όπως και ασφαλή μέθοδο απεικόνισης στους ασθενείς με οξύ ή χρόνιο κοιλιακό άλγος.

Υπάρχουν πολλές περιπτώσεις όπου η πιθανολογούμενη διάγνωση, επιβεβαιώνεται με την διενέργεια u/s. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις εξίσου αν όχι περισσότερο σοβαρές, όπου απαιτείται συνδυασμένη

διαγνωστική προσέγγιση, με το υπερηχογράφημα να αποτελεί ένα μόνο όπλο στη φαρέτρα του σύγχρονου κλινικού ή διαγνώστη ιατρού.

Μπορεί να λειτουργήσει υποβοηθητικά με άλλες διαγνωστικές μεθόδους (CT, spiral CT, αγγειογραφία, MRI), όπως και να διενεργηθεί πριν από επεμβατικές μεθόδους (π.χ. ερευνητική λαπαροτομία, ανοικτή χειρουργική επέμβαση) όπως και σε συνδυασμό με τη κλινικοεργαστηριακή συνεκτίμηση, διότι η διαγνωστική ακρίβεια του υπερηχογραφήματος σ' αυτές τις περιπτώσεις, σαν μόνης αρχικά εκτελούμενης μεθόδου, είναι πολύ χαμηλή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schmidt G. Upper-lower-diffuse abdominal pain. 2005; p.p. 62-86.
2. Wilson SR, Toi A. The value of sonography in the diagnosis of acute diverticulitis of the colon. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:1199-1202.
3. Rumack C, Wilson S, Charboneau WJ. Acute Abdomen. *Diagnostic Ultrasound*. 1998;25: 301-315.
4. Schwerk WB BK, Raith M. A prospective evaluation of high-resolution sonography in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:173-182.

Η θέση της αξονικής τομογραφίας ως μιας εκ των πρώτων εξετάσεων σε ασθενείς με συμπτώματα εκ του αναπνευστικού

Δ Ζερβάκης

Επιμελητής Β', Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

ZERVAKIS D. Chest CT scan as an early investigation in patients with respiratory symptoms. Respiratory symptoms responsible for hospital admission are dyspnea, thoracic pain and hemoptysis whereas cough is a secondary symptom of localising significance. Patients with dyspnea and thoracic pain should always be evaluated by a cardiologist. Chest X Ray is the mainstay of imaging for respiratory symptoms. Patients with probable pulmonary embolism, aortic dissection or evolving hemoptysis should further undergo a chest computed tomography scan. Less important indications concern acute respiratory disease with hypoxemia and negative chest xray, complex cases of pneumothorax, mediastinum disease and respiratory infections with complications or affecting immunosuppressed individuals. Trauma is much more common as a cause of chest ct scan conduction than the other subpopulations of patients. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 516-532, 2011.**

Key words: chest computed tomography, dyspnea, thoracic pain, hemoptysis

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αναπνευστικοί ασθενείς προσέρχονται στο νοσοκομείο κυρίως με δύσπνοια, θωρακικό πόνο και αιμόπτυση, ενώ ο βήχας έχει κυρίως εντοπιστική σημασία. Σε ασθενείς με δύσπνοια και θωρακικό άλγος είναι απαραίτητος ο αποκλεισμός καρδιακών αιτίων. Όλοι οι παθολογικοί ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε απλή ακτινογραφία θώρακος. Απόλυτη ένδειξη αξονικής τομογραφίας στο πρώτο ενδονοσοκομειακό 12ωρο έχουν ασθενείς με πιθανή πνευμονική εμβολή, πιθανό διαχωρισμό αορτής και σημαντική αιμόπτυση. Σπανιότερες ενδείξεις αποτελούν η οξεία αναπνευστική νόσος με σημαντική υποξυγοναιμία και αρνητική ακτινογραφία, σύνθετες περιπτώσεις πνευμοθώρακα, νόσος μεσοθωρακίου και λοιμώξεις αναπνευστικού σε ανοσοκατεσταλμένους ή ανοσοεπαρκείς με επιπλοκή. Τραυματίες ασθενείς υποβάλλονται συχνότερα σε αξονική τομογραφία από τις άλλες κατηγορίες. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 516-532, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: υπολογιστική τομογραφία θώρακος, δύσπνοια, θωρακικός πόνος, αιμόπτυση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υποδοχές που σχετίζονται με κλινική εικόνα και συμπτωματολογία προερχόμενη εκ του αναπνευστικού συστήματος αφορούν σύμφωνα με υπάρχοντα ενδεικτικά δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο περίπου το 13,5% του συνόλου των ιατρικών εκτιμήσεων και συχνά, περίπου σε ποσοστό 6,5%, καταλήγουν σε εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο¹². Οι αριθμοί αυξάνονται αν συνυπολογιστούν οι επισκέψεις στα τμήματα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων

με συμπτωματολογία που συμπεριλαμβάνει και συναφή συμπτώματα όπως τον θωρακικό πόνο, που είναι ακόμη πολυαριθμότερη³. Οι δαπάνες που απαιτούνται θεωρούνται σημαντικές, πράγμα που έχει οδηγήσει σε μερικές περιπτώσεις τα εκάστοτε νοσηλευτικά ιδρύματα να αναπτύξουν ειδικούς χώρους για οξεία αναπνευστικά προβλήματα που έχουν τη μορφή είτε ειδικής βραχείας νοσηλείας είτε ειδικής μονάδας αυξημένης φροντίδας για βραχυπρόθεσμη παραμονή των ασθενών αυτών σε ασφαλές περιβάλλον³. Τά κύρια

αίτια προσέλευσης αφορούν πρόσφατα εμφανισθέν θωρακικό άλγος, δύσπνοια και πολύ σπανιότερα αιμόπτυση⁴.

Ο βήχας είναι κατεξοχήν σύμπτωμα που υποδηλώνει αναπνευστική νόσο και είναι εξαιρετικά συχνός σαν συνοδό σύμπτωμα, είναι όμως λιγότερο συχνά το μόνο ή το προέχον σύμπτωμα που ευθύνεται για την έλευση του ασθενούς στα εξωτερικά ιατρεία και ακόμη λιγότερο συχνά αξιολογούμενος οδηγεί σε εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αν και μπορεί να υποκρύπτει σοβαρή αναπνευστική νόσο, η διερεύνησή του μπορεί να γίνει σε προγραμματισμένη εξωτερική βάση⁵.

Η συνήθης διερεύνηση ασθενών με δύσπνοια, θωρακικό πόνο ή αιμόπτυση πέραν των εξετάσεων αίματος (ανάλογα με το διερευνώμενο σύμπτωμα) περιλαμβάνει την ευρεία εφαρμογή της ακτινογραφίας θώρακος, η οποία κατά τις οδηγίες οφείλει να είναι οπισθοπρόσθια σε βαθιά εισπνοή και να συνοδεύεται από μια ακόμη πλάγια λήψη εξπύσης σε βαθιά εισπνοή, όταν η κατάσταση τού ασθενούς τό επιτρέπει⁶. Σε αντίθετη περίπτωση διενεργείται μια προσθιοπίσθια λήψη επί κλίνης, που υστερεί σημαντικά σε διαγνωστική πληροφορία. Η νέα τεχνολογία της ψηφιοποιημένης ακτινογραφίας επιτρέπει ακριβέστερη απεικόνιση, αξιόπιστη αρχειοθέτηση και ακόλουθη δυνατότητα συγκρίσεων αλλά και ευρείες δυνατότητες διεπικοινωνήσεως για την εκτίμηση από συναφείς ειδικότητες⁷. Υπό τις νέες αυτές συνθήκες, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών αρκείται στην απεικόνιση αυτή η οποία και σύμφωνα με την αξιολόγηση του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ακτινολογίας ενδείκνυται περισσότερο από κάθε άλλη για την εκτίμηση των ασθενών αυτών στο σύνολο των πιθανών εικόνων που παρουσιάζουν κατά την υποδοχή⁸. Τά παραπάνω μέσα καλύπτουν ακόμη αποτελεσματικότερα το σύνολο των ασθενών που μετά την εκτίμηση και τη χορήγηση οδηγιών, κρίνεται ότι δεν χρειάζονται νοσηλεία. Περαιτέρω απεικονιστικές προσπάθειες στους ασθενείς αυτούς μπορούν να γίνουν προγραμματισμένα αν υπάρχει αμφιβολία περί την ακριβή διάγνωση, δοθέντος βεβαίως ότι η βαρύτητα του κλινικού συνδρόμου τελεί υπό έλεγχο. **Σε αμφιβολία περί την εκτίμηση της βαρύτητας, ο ασθενής θα πρέπει να κρίνεται ως υποψήφιος να εισαχθεί στο νοσοκομείο.** Η επόμενη φάση μετά την απόφαση για την εισαγωγή ή όχι, είναι η διεκπεραίωση της αρχικής ενδονοσοκομειακής φάσης που ενίοτε δεν μπορεί να εξυπηρετηθεί χρονικά από τα συνήθη χρονοδιαγράμματα προγραμματισμού σε κάθε νοσοκομείο. Στη χρονική αυτή φάση που πρακτικά καλύπτει το πρώτο

12ωρο ως 24ωρο από την εισαγωγή εστιάζεται το ενδιαφέρον όσων ακολουθούν.

Η διενέργεια μιας οποιασδήποτε επιλεχθείσης απεικονιστικής εξέτασης, αποσκοπεί σε απόκτηση πληροφοριών που αποσκοπούν σε τρεις κατευθύνσεις. Η πρώτη είναι προφανώς η **διάγνωση**. Σε γενικές γραμμές, στην κλινική ιατρική ισχύει το αξίωμα ότι η ακριβής διαγνώση αποτελεί προϋπόθεση για την επίτευξη υψηλής ποιότητας παροχής ιατρικής υπηρεσίας και ως τέτοια ενέχει αυτοτελή αξία που δεν είναι πάντα εμφανής από την αρχή. Συχνά η διάγνωση επιλέγεται να γίνει σε προγραμματισμένη βάση και σε χρόνους που καταλαμβάνουν διάστημα ημερών, χωρίς αυτό να ενέχει κίνδυνο για τον ασθενή. Εν τούτοις, υπάρχουν περιπτώσεις που η κατανόηση του ακριβούς αιτίου αποτελεί απόλυτη προϋπόθεση για την έναρξη κατάλληλης και έγκαιρης θεραπείας, χωρίς την οποία η κλινική εικόνα, δεν μπορεί με ασφάλεια να θεωρηθεί ελεγχόμενη. Σε τέτοιες περιπτώσεις η όποια εξέταση επιλογής πρέπει να διενεργείται άμεσα, χωρίς προγραμματισμό.

Η δεύτερη πηγή σημαντικών πληροφοριών αφορά την **εκτίμηση της βαρύτητας**, στο μέτρο που υπάρχουν αμφιβολίες για το πόσο βαριά είναι η μπορεί να γίνει ο ασθενής με συγκεκριμένη πιθανολογούμενη ή γνωστή νόσο (μέ υπαρκτή δηλαδή διάγνωση εργασίας) στο άμεσο μέλλον. Η χρήση μιας εξέτασης με μεγαλύτερη διαγνωστική ισχύ από τις άμεσα διενεργούμενες στην υποδοχή, ενδείκνυται όταν τα διαγνωστικά στοιχεία (κλινικά, εργαστηριακά ή απεικονιστικά) δεν στοιχειοθετούν συμπαγές σκεπτικό για την εξήγηση της κλινικής εικόνας φωτογραφικά στην υποδοχή αλλά και την επικείμενη φυσική πορεία της νόσου με ή χωρίς χορήγηση θεραπείας.

Τέλος, η διενέργεια εξετάσεων αποσκοπεί πολλές φορές στη στοιχειοθέτηση έγκαιρης, τεχνικά επαρκούς και ασφαλούς **θεραπευτικής στόχευσης**. Αν και συχνά εκφράζεται προβληματισμός για την ανάγκη ανεύρεσης της διάγνωσης ή την πλήρη χαρτογράφηση της σε επείγουσα βάση, σε ότι αφορά στη θεραπεία η συμφωνία κλινικών ιατρών και εργαστηριακών ή απεικονιστών είναι δεδομένη για τη σκοπιμότητα επέκτασης του ελέγχου.

Στη συζήτηση που ακολουθεί, θα αναφερθεί περιγραφικά ο συνήθης τρόπος διερεύνησης των κύριων συμπτωμάτων που σχετίζονται με παθήσεις του αναπνευστικού και να καταδειχθούν οι περιστάσεις υπό τις οποίες η διενέργεια αξονικής τομογραφίας του θώρακα μπορεί να συνεισφέρει στο συνολικό ισοζύγιο

κόστους- ωφελιμότητας συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης ασφαλούς διεκπεραίωσης κάθε μοναδικού ασθενούς αλλά και της ομαλής λειτουργίας του χώρου νοσηλείας. Η παράθεση των συνήθων τρόπων διερεύνησης αφορά ασθενείς καταρχήν μη τραυματίες και αιμοδυναμικά σταθερούς, αφού η προσέγγιση ασθενών με καταπληξία αναφέρεται σε συμπτωματολογία του κυκλοφορικού συστήματος και είναι διαφορετική (αξιοποιούνται πολύ περισσότερο οι παρακλίνιες μέθοδοι διάγνωσης και κινητοποιούνται αμεσότερα οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι).

Η χρήση της αξονικής τομογραφίας εξάλλου παρουσιάζει θεαματική αύξηση στο χώρο των επειγόντων εξωτερικών ιατρείων των νοσοκομείων⁹ για πλήθος ενδείξεων καθώς η απεικονιστική ισχύς της εξέτασης είναι μεγάλη, αποδίδει δεδομένα διαθέσιμα για παρακολούθηση, ενώ η διακριτική ικανότητα και η δυνατότητα ταχέων λήψεων έχει βελτιωθεί λόγω σημαντικών τεχνολογικών εξελίξεων. Η μεγάλη απεικονιστική ισχύς χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση πεδίων σημαντικής ασάφειας που κείνται σε χώρους που δεν ανήκουν ή δεν διεκδικούνται από καμία ειδικότητα, αλλά αντιθέτως απαιτούν εναργή συνεργασία πολλών συναφών ειδικοτήτων. Η άμεση απόκτηση διαγνωστικών δεδομένων, δίδει τη δυνατότητα πρωιμότερης δρομολόγησης των καταλλήλων διαδικασιών και μειώνει τη σπατάλη χρόνου στο τμήμα των επειγόντων.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΝΗΘΗΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ – ΠΙΘΑΝΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

1. Δύσπνοια

Η δύσπνοια ορίζεται σαν η υποκειμενική αίσθηση δυσχέρειας περί την αναπνοή. Πρόκειται για συχνό σύμπτωμα στους ασθενείς που έρχονται για εξέταση στα επείγοντα εξωτερικά ιατρεία. Σε μια μελέτη σε τμήματα Επείγοντων στις ΗΠΑ το 2003 όπου κατεγράφησαν 115 εκατομμύρια επισκέψεις, η δύσπνοια ήταν το κύριο σύμπτωμα στο 3,5% των περιπτώσεων, με το σύνολο των αναπνευστικών συμπτωμάτων στη συγκεκριμένη αναφορά να καταλαμβάνει το 7,6% των αιτιών επίσκεψης¹⁰. Τα αίτια της δύσπνοιας όπως αυτά παρατίθενται σε συνήθεις βιβλιογραφικές πηγές^{10,11,12} είναι:

1. Αναπνευστικά αίτια: α) απόφραξη ανώτερου αεραγωγού: αγγειοοίδημα, αναφυλακτική αντίδραση, ξένο σώμα, λοιμώξεις φάρυγγα ή τραχήλου, τραύμα, β) πνευμονικές αιτίες: παρόξυνση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, άσθμα, λοίμωξη κατώτερου

αναπνευστικού, πνευμονική εμβολή, πνευμοθώρακας, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, ενδοβρογχική ή κυψελιδική αιμορραγία, πνευμονική θλάση, εισπνοή τοξικής ουσίας, πνευμονία, πλευριτική συλλογή, διάμεση και εν γένει περιοριστική πνευμονική νόσος, γ) αίτια θωρακικού τοιχώματος: κατάγματα πλευρών, χαλαρός θώρακας.

2. Καρδιακά αίτια: οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία ή νέκρωση, καρδιακή ανεπάρκεια (συστολική, διαστολική ή υψηλής παροχής), βαλβιδική βλάβη, πνευμονικό οίδημα από υπερκατεχολαμιναιμία (πχ φαιοχρωμοκύττωμα), καρδιακός επιπωματισμός, μυοκαρδιοπάθειες, αρρυθμίες.

3. Άλλα αίτια που μπορούν περαιτέρω να διαχωριστούν σε: α) σχετικά με το νευρικό σύστημα και την ψυχική σφαίρα: ισχαιμικές βλάβες ΚΝΣ, νευρομυική νόσος, απώλεια φυσικής κατάστασης (deconditioning), διαταραχή πανικού, β) σχετικά με διαταραχές του αίματος, της ομοιόστασης και του μεταβολισμού: αναιμία, ειδική αιματολογική νόσος, σήψη, διαβητική ή άλλη οξέωση, δηλητηριάσεις (σαλικυλικά, οργανοφωσφορικά, μονοξειδίου του άνθρακα) και γ) αίτια σχετικά με την κοιλιά: αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, εγκυμοσύνη, παχυσαρκία.

Τα 2/3 των ασθενών με το ενόχλημα αυτό θα γίνει δυνατό να διαγνωστούν μόνο με το ιστορικό και την κλινική εξέταση που είναι τα συνήθη βασικά εργαλεία¹³. Η αντικειμενικοποίηση του συμπτώματος με την ανεύρεση χαμηλού κορεσμού αιμοσφαιρίνης ή διαταραχής των αερίων αίματος δείχνει ενεργό συμμετοχή του αναπνευστικού ανεξαρτήτως αρχικής αιτίας και καθορίζει υψηλότερη βαρύτητα αλλά έλλειψη ανιχνεύσιμων διαταραχών δεν αποκλείει οργανική και σοβαρή νόσο¹⁰.

Στοιχεία από το ιστορικό που θα πρέπει να ρωτηθούν και να αξιολογηθούν σε ασθενείς αιτιώμενους δύσπνοια είναι: α) ο χαρακτήρας του συμπτώματος, η περιγραφή δηλαδή που δίνει ο ασθενής (δίψα για αέρα, βαριά αναπνοή, αυξημένη προσπάθεια για αναπνοή, αίσθηση ατελούς έκπτυξης του θωρακικού τοιχώματος, επιπόλαιη ταχεία αναπνοή, αίσθηση ασφυξίας). Αν ο ασθενής δεν δύναται να περιγράψει το ενόχλημά του, την περιγραφή του προτύπου της αναπνοής πρέπει άμεσα να κάνει ο ιατρός από την άμεση επισκόπηση. Αυτό είναι το απαραίτητο πρώτο βήμα για την αξιολόγηση άσχετα αν θα ενταχθεί στη λήψη του ιστορικού ή την αντικειμενική εξέταση α) η χρονική διαδρομή του συμπτώματος. Διακρίνεται δύσπνοια οξείας ενάρξεως (εντός λεπτών), υποξείας

ενάρξεως (εντός ωρών-ημερών), χρόνια η υποτροπιάζουσα δύσπνοια. Η οξεία έναρξη υποδεικνύει αυξημένη απειλητικότητα και κατευθύνει προς νόσημα του αναπνευστικού ή του κυκλοφορικού. β) η σοβαρότητα του ενοχλήματος. Τό σύμπτωμα μπορεί καταρχήν να βαθμονομηθεί υποκειμενικά με βάση υπάρχουσες κλίμακες. Λόγω πάντως της υποκειμενικότητας, η βαθμονόμηση παρουσιάζει σημαντική διακύμανση για ένα δεδομένο επίπεδο λειτουργικής διαταραχής. Η απουσία συνοδών συμπτωμάτων και η ήπια υποκειμενική βαθμονόμηση της βαρύτητας δείχνουν συνήθως ελεγχόμενης βαρύτητας νόσο ενώ βαριά υποκειμενική βαθμονόμηση και παρουσία συνοδών συμπτωμάτων κατευθύνουν προς πιο απειλητική διάγνωση. γ) η ύπαρξη συνοδών συμπτωμάτων που μπορούν να προσανατολίσουν στη γενεσιουργό αιτία όπως πυρετός, θωρακικός πόνος, αίσθημα παλμών, συγκοπτικό επεισόδιο, συριγμός, αλλαγή της χροιάς της φωνής, αιμόπτυση, συμπτώματα από το γαστρεντερικό (δυσφαγία, οδυνοφαγία, καύσος, διάρροια, έμετοι), μυϊκή αδυναμία, οστικά άλγη ή αίσθημα πανικού. δ) η θέση του σώματος που επιδεινώνει το σύμπτωμα (ορθόπνοια, πλατύπνοια, επιδείνωση σε κάποια πλάγια κατακεκλιμένη θέση, ε) εκλυτικοί και ανακουφιστικοί παράγοντες (έκθεση σε βλαπτικούς παράγοντες, εποχιακή έξαρση), στ) προηγούμενο ιατρικό ιστορικό όπως γνωστή νόσος από το αναπνευστικό, το κυκλοφορικό, το νευρομυϊκό, το ερειστικό σύστημα ή το μεταβολισμό καθώς και εγκυμοσύνη, προηγούμενο χειρουργείο ή τραύμα, γνωστή κακοήθεια, λήψη φαρμάκων και ύπαρξη καπνιστικής συνήθειας.

Στοιχεία από τη φυσική εξέταση που πρέπει να αναζητούνται και να αξιολογούνται σε ασθενείς με δύσπνοια είναι: α) από το κυκλοφορικό σύστημα, η ύπαρξη υπότασης ή υπέρτασης, οι διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, ευρήματα από την καρδιακή ακρόαση, διάταση φλεβών τραχήλου ή οιδήματα κάτω άκρων, β) από το αναπνευστικό σύστημα η διαταραχή του αναπνευστικού ρυθμού, η ύπαρξη συριγμού ή βράγχους φωνής, ευρήματα από την ακρόαση και την επίκρουση και ανατομικές διαταραχές του θωρακικού τοιχώματος, γ) από το νευρικό σύστημα η ύπαρξη διαταραχών του επιπέδου συνείδησης, διαταραχών των εγκεφαλικών συζυγιών, μυϊκή ατροφία ή βλεφαρόπτωση και στ) από το δέρμα η ύπαρξη κυάνωσης, ικτέρου, οιδήματος προσώπου, εξανθημάτων ή πληκτροδακτυλίας.

Οι επιμέρους νοσολογικές οντότητες στις οποίες κατευθύνουν τα τυχόν παραπάνω ευρήματα απαριθ-

μούνται μεταξύ των αναφερθέντων αιτίων της δύσπνοιας. Γενικά πάντως, σημεία που υποδηλούν σημαντική σοβαρότητα είναι η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, η κυάνωση, η εμφανής εφίδρωση με ψυχρό ιδρώτα (diaphoresis), και σημεία επαπειλούμενης σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας όπως σύσπαση επικουρικών μυών, δυσχέρεια στήν ομιλία, αδυναμία κατάκλισης)^{9,10,11}.

Η παρακλινική διερεύνηση του σταθερού αιμοδυναμικά ασθενούς με δύσπνοια στην αρχική υποδοχή περιλαμβάνει τη μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης, τη μέτρηση των αερίων αίματος και την εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας, τον προσδιορισμό από το αίμα των εμμόρφων στοιχείων του αίματος, έλεγχο νεφρικής λειτουργίας και ηλεκτρολυτών, ηπατικής λειτουργίας, προσδιορισμό βιοδεικτών (τροπονίνης, μυοκαρδιακών ενζύμων, proBNP), προσδιορισμό d-dimer, τη διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος και από απεικονιστικής πλευράς τη διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος. **Εκ των παραπάνω η παλμική οξυμετρία και η ακτινογραφία θώρακος είναι απόλυτα απαραίτητες.** Μεγάλο ποσοστό ασθενών έχει λειτουργική νόσο του αναπνευστικού (πχ αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άσθμα). Βασικό μέλημα στη φάση αυτή της διερεύνησης είναι η γενική τοποθέτηση μεταξύ αναπνευστικού, καρδιακού ή άλλου νοσήματος, καί η καρδιολογική εκτίμηση είναι αναγκαία με ότι συμπεριλαμβάνει (συχνά υπερηχογράφημα καρδιάς). Υπάρχει σημαντικό ποσοστό που έχουν μικτή αιτιολογία μεταξύ των συστημάτων αυτών. **Αν η εκτίμηση του καρδιολόγου είναι αρνητική,** η κατάσταση του ασθενούς δεν επιβάλλει ενέργειες διάσωσης που πρέπει να γίνουν άμεσα (πχ υποστήριξη της αναπνοής ή αιμοδυναμική αποκατάσταση) **και η διαφοροδιάγνωση εντοπιστεί στο αναπνευστικό σύστημα, ο ιατρός καλείται να απαντήσει στο ερώτημα αν τα στοιχεία που έχει στο μεταξύ περισυλλέξει αρκούν για τη διάγνωση και την εκτίμηση της βαρύτητας η όχι.**

Η ακτινογραφία θώρακος είναι το βασικότερο παρακλινικό στοιχείο για την απάντηση αυτή. Σε κάποιες περιπτώσεις η ακτινογραφία θώρακος μπορεί είτε να έχει χάσει τη συνήθη της διαγνωστική αξία όπως όταν προϋπάρχει σοβαρή παθολογία και η σύγκριση δεν αναδεικνύει διαφορές, είτε να τελεί σε δυσαναλογία με την κλινική εκτίμηση του ασθενούς υπό την έννοια ότι παρουσιάζει λιγότερα από τα αναμενόμενα ευρήματα. Το τελευταίο ενδεχόμενο πρακτικά είναι το συχνότερο που δημιουργεί προβληματισμό στην οξεία φάση και υποδεικνύει είτε διαταραχή της πνευμονι-

κής κυκλοφορίας, είτε περίσσεια αέρα είτε τέλος νόσου του διάμεσου πνευμονικού ιστού ή εσωτερικών βρογχοπνευμονικών τμημάτων μη αναδειξιμη με την απεικονιστική ισχύ της απλής ακτινογραφίας. Ακολουθεί ο προβληματισμός για το αν πρέπει να διευρυνθεί ο απεικονιστικός έλεγχος. Προς την κατεύθυνση αυτή, η βιβλιογραφία ενθαρρύνει τη διενέργεια αξονικής σε ασθενείς με το συνδυασμό δύσπνοιας και αρνητικής ακτινογραφίας σε υποψία θρομβοεμβολικής νόσου και σε υποψία διάμεσης πνευμονικής νόσου ή πνευμονικού εμφυσήματος σε πρώτη διάγνωση¹³. Τα ενδεχόμενα όμως που απασχολούν στην οξεία φάση είναι κύρια η πνευμονική εμβολή που αποτελεί την συνηθέστερη παραιομπή¹⁴ και γενικά η διερεύνηση της σοβαρής αναπνευστικής διαταραχής χωρίς ανάλογη ακτινογραφία θώρακα, ενώ υπάρχουν ενισχυτικά στοιχεία και για περιπτώσεις λοιμώξεων με βαριά κλινική εμφάνιση^{15,16}.

2. Θωρακικό άλγος

Ο θωρακικός πόνος αποτελεί εξαιρετικά συχνή αιτία επίσκεψης στα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων. Στις ΗΠΑ αναφέρονται 4-6 εκατομμύρια επισκέψεις ετησίως¹⁷. Οι πιθανές αιτίες είναι πολλές και ποικίλλουν από μεγάλης έως ελάχιστης απειλητικότητας, συχνά δε η διάκριση του σοβαρού υποκείμενου νοσήματος δεν είναι εύκολη. Σε χώρες όπου υπάρχουν οικονομοτεχνικές μελέτες, έχει κριθεί σκόπιμη η δημιουργία ειδικών μονάδων για την πρώιμη διερεύνηση και βραχεία νοσηλεία των ασθενών αυτών με καρδιολογικό προσανατολισμό¹⁸. Τα αίτια του θωρακικού άλγους είναι:

1. Καρδιακής προέλευσης: ισχαιμία μυοκαρδίου, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα,
2. Αναπνευστικής προέλευσης: πλευρίτιδα, πνευμονία, πνευμονική εμβολή, πνευμοθώρακας
3. Μεσοθωρακικής προέλευσης: αορτικός διαχωρισμός, μεσοθωρακίτιδα
4. Γαστρεντερικής προέλευσης: οισοφαγίτις, ρήξη οισοφάγου, οισοφαγικός σπασμός, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, πεπτικό έλκος, παγκρεατίτιδα, χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα, κολικός χοληφόρων
5. Μυοσκελετικής προέλευσης: παθήσεις σπονδυλικής στήλης, κατάγματα πλευρών ή στέρνου, νευροπαθητικό άλγος, αρθρίτιδες ή οστεοχονδρίτιδες.
6. Προέλευσης από την ψυχική σφαίρα: αγχώδεις διαταραχές, διαταραχές συναισθήματος, σωματομετατρεπτικές εικόνες.

Στα πλαίσια της εξέτασης παθολογικών ασθενών (μη τραυματιών), η προσέγγιση του συμπτώματος

απαιτεί σε πρώτη φάση τον αποκλεισμό της οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Τα αμιγώς αναπνευστικά αίτια εξάλλου σαν αιτία θωρακικού άλγους δεν είναι ιδιαίτερα συχνά, υστερούν των μυοσκελετικών, γαστρεντερικών και καρδιακών και αντιπροσωπεύουν το 5% των τελικών διαγνώσεων²⁰ στη γενική πρακτική. Είναι όμως δεύτερα σε πιθανότητα κινδύνου ζωής μετά τα καρδιακά αίτια.

Σε αναλογία με τη δύσπνοια, στην περίπτωση του θωρακικού άλγους, το ιστορικό και η φυσική εξέταση παραμένουν τα πρώτα και τελείως απαραίτητα βήματα, θα μπορέσουν όμως να καθοδηγήσουν το χειρισμό για μικρότερο ποσοστό ασθενών αφού απαιτούνται λεπτομερείς διαδικασίες αποκλεισμού νοσημάτων με σημαντική απειλητικότητα και σημαντική συχνότητα στον πληθυσμό. Είναι γνωστό για παράδειγμα ότι τα κλινικά ευρήματα δεν είναι επαρκή για τον αποκλεισμό της στεφανιαίας προέλευσης του άλγους²¹.

Στοιχεία από το ιστορικό που θα πρέπει να αναζητηθούν και να αξιολογηθούν στους ασθενείς με θωρακικό άλγος είναι: α) ο χαρακτήρας του άλγους (διαξιφιστικός, συσφιγκτικός, αίσθημα βάρους, αμβλύς, καυσαλγία), β) η ένταση όπως αυτή αξιολογείται από τον ασθενή και η συναισθηματική αντίδραση που του προκαλεί (έκφραση αγωνίας, έκδηλη ανησυχία, απλή όχληση), γ) η εντόπιση του (οπισθοστερνική, ραχιαία ή πλάγια θωρακική) και η έκταση της αλγούσης περιοχής), δ) οι επεκτάσεις και οι αντανάκλασεις του (τράχηλος, ώμοι, κοιλία, άκρα, ράχη), ε) η χρονική του διάρκεια (με έμφαση στο όριο των 20 λεπτών) και η χρονική του διαδρομή (σταθερή ή με διακυμάνσεις, εύρος τυχόν διακυμάνσεων), στ) παράγοντες που ενισχύουν την έκλυσή του ή αντιστρόφως την αποτρέπουν ή την ανακουφίζουν (σωματική προσπάθεια, αναπνοή, πίεση σημείου του θωρακικού κλωβού, λήψη γεύματος ή φαρμάκου, θέση τού σώματος), ζ) τα συνοδά συμπτώματα (δύσπνοια, τάση προς έμετο, αναγωγές, πυρετός, βήχας, αιμωδίες άκρων ή τραχήλου, εφίδρωση) και τέλος η) προηγούμενο ιστορικό με έμφαση στην ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων για τα επικίνδυνα και συχνά νοσήματα (ηλικία, κάπνισμα, φύλο, υπέρταση, διαταραχές των λιπιδίων ή του σακχάρου, κληρονομικό ιστορικό, ορμονική επιβάρυνση, συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές ηλεκτρικότητας, προηγούμενο ιστορικό αγγειακών συμβάντων, παρατεταμένη κατάκλιση, προηγούμενο τραύμα ή χειρουργείο, εγκυμοσύνη, λήψη φαρμάκων).

Στοιχεία από τη φυσική εξέταση που πρέπει να αναζητηθούν και να αξιολογηθούν στους ασθενείς αυ-

τούς είναι: α) από το κυκλοφορικό σύστημα: ζωτικά σημεία, ευρήματα από την καρδιακή ακρόαση (πρόσθετοι τόνοι, φυσήματα, περικαρδιακή τριβή, αμβλύτητα ήχων, διάταση φλεβών τραχήλου, οίδημα κάτω άκρων, ασύμμετρο οίδημα άκρων), διαφορές σφυγμικού κύματος στα τέσσερα άκρα, ύπαρξη παράδοξου σφυγμού), β) από το αναπνευστικό σύστημα: διαφορά στην έκπτυξη των ημιθωρακίων, κυάνωση, ευρήματα από την ακρόαση (μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα, πρόσθετοι ήχοι), γ) από το κεντρικό νευρικό σύστημα (διαταραχές ομιλίας, πάρεση, διαταραχές κρανιακών συζυγιών), δ) από το πεπτικό σύστημα (ευαισθησία επιγοστρίου, αιματηρές κενώσεις).

Οι επιμέρους διαγνώσεις στις οποίες κατευθύνει κάθε φορά ο συνδυασμός των ευρημάτων, απαριθμούνται στον κατάλογο των αιτίων του θωρακικού άλγους^{17,19,20}. Γενικά σημεία αυξημένης βαρύτητας είναι η συνοδός δύσπνοια, η ψυχρή εφίδρωση (diaphoresis) και η έκφραση μεγάλης αγωνίας εκ μέρους του ασθενούς. Σε κάθε περίπτωση, η διερεύνηση πρέπει να στρέφεται καταρχήν στα άμεσα απειλητικά για τη ζωή νοσήματα που είναι: το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο διαχωρισμός της αορτής, η πνευμονική εμβολή, ο πνευμοθώρακας υπό τάση, ο καρδιακός επιπωματισμός και πιο σπάνια η οξεία μεσοθωρακίτις, από ρήξη του οισοφάγου. **Το στεφανιαίο πρόελευσης άλγος είναι πάντα δυσκολότερο να αποκλειστεί αφού συχνά μπορεί να λάβει τελείως άτυπους χαρακτήρες.** Αντιθέτως, τα υπόλοιπα υψηλού κινδύνου σύνδρομα συνήθως συγκεντρώνουν ένα άθροισμα από χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα, ικανά να εγείρουν την υποψία και τη διενέργεια του απαιτούμενου ελέγχου από νωρίς²². Σε σχέση με αυτό, ο αποκλειστικά πλευριτικός χαρακτήρας (επιδεινούμενος μόνο στην εισπνοή) του άλγους είναι το μοναδικό στοιχείο που προσανατολίζει σε νόσο του αναπνευστικού (πνευμοθώρακα, πνευμονική εμβολή ή πνευμονία), ενώ το άλγος του αορτικού διαχωρισμού έχει ένταση σημαντική ήδη από την αρχή και μη δυνάμενη να υποβαθμιστεί σε σχέση με τυχόν συνοδά συμπτώματα, χαρακτηρίζεται δε στη μεγάλη πλειοψηφία από σταθερή εντόπιση (οπισθοστερνικά ή ράχη), αντανακλάσεις (ράχη) και ποιότητα (αίσθηση διάσχισης ή διαξίφισμού). Η διαστρωμάτωση κινδύνου με βάση την ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων είναι πολύ σημαντική για τους ασθενείς με πόνο στο θώρακα και είναι πιο αξιόπιστη για τη στεφανιαία νόσο και τον αορτικό διαχωρισμό ενώ πολλά περιστατικά πνευμονικής εμβολής επισυμβαίνουν σε άτομα χωρίς γνωστή προδιάθεση²³.

Η συνήθης παρακλινική διερεύνηση του σταθερού αιμοδυναμικά ασθενούς με θωρακικό άλγος ξεκινά αφού βεβαιωθεί ότι δεν υπάρχει εμφανής εξωκαρδιακή προέλευση του άλγους (πχ πνευμοθώρακας) και περιλαμβάνει το ηλεκτροκαρδιογράφημα, την μέτρηση βιοδεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης (μυοκαρδιακά ένζυμα-CPK, CPK-MB, LDH, τροπονίνη I ή T) που συνήθως επαναλαμβάνονται μετά πάροδο 6-8 ωρών, προσδιορισμό των εμμόρφων στοιχείων του αίματος και έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας. Η μέτρηση του d-dimer δεν αναφέρεται στις περισσότερες ανασκοπήσεις, έχει όμως θέση στον πρώιμο αποκλεισμό της πνευμονικής εμβολής όταν η κλινική υποψία είναι χαμηλή²⁴, πράγμα που δεν σχετίζεται υποχρεωτικά με τη συνολική βαρύτητα της εμφάνισης του ασθενούς. Από πλευράς απεικόνισης, επιβάλλεται η διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος, είτε άμεσα αν η διάγνωση είναι εξωκαρδιακής προέλευσης άλγος και είναι προφανής, είτε στη συνέχεια και εφόσον δεν συντρέχει τεκμηριωμένο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που επιβάλλει άλλο αλγόριθμο προσέγγισης. Οι περισσότεροι στεφανιαίοι ασθενείς έχουν αρνητική ή μη διαγνωστική ακτινογραφία. Το ίδιο ισχύει και για πολλές περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής (12%)²⁴ και αορτικού διαχωρισμού (20%)²⁵. Σε περίπτωση που υπάρχουν ευρήματα, αυτά μπορεί να κατευθύνουν στο πνευμονικό παρέγχυμα (αέρας, πύκνωση, ατελεκτασία, άνωση ημιθωρακίου, σημεία από την πνευμονική αρτηρία ή ολιγαϊμική απεικόνιση πνευμονικού πεδίου)²⁴, στην καρδιά (διόγκωση καρδιακής σιλουέτας, διάμεσο πνευμονικό οίδημα) ή στο μεσοθωράκιο (διεύρυνση μεσοθωρακίου, προβολή αορτικού κομβίου ή παρουσία αέρα). **Μετά τη διενέργεια της ακτινογραφίας, τα δεδομένα συνοψίζονται και ακολουθούνται οι διαδικασίες που προβλέπονται για κάθε προκύπτουσα κλινική διάγνωση.** Ο πνευμοθώρακας υπό τάση που αποτελεί ένα επικίνδυνο ενδεχόμενο θα πρέπει να έχει διαγνωστεί μέχρι το σημείο αυτό της διαδικασίας (συνήθως έχει διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί από την αρχή). Σε κάθε περίπτωση ασάφειας, συνεχίζεται η καρδιολογική παρακολούθηση με έμφαση στη σύσταση διενέργειας διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος αν αυτό δεν έχει στο μεταξύ γίνει. Εάν προκύπτουν άμεσα ειδικές ενδείξεις (πχ παρουσία αέρα στο μεσοθωράκιο, αμφιβολία παρουσίας αέρα σε ημιθωράκιο και αδυναμία αποκλεισμού πνευμοθώρακα), υπάρχουν **θετικά** στοιχεία για μέτρια ή υψηλή υποψία πνευμονικής εμβολής (παραγόντες κινδύνου, συνοδός δύσπνοια οξείας έναρξης, πλευρικού τύπου άλγος, συνοδά μη ειδικά ευρήματα από

ΗΚΓ, ακτινογραφία και αέρια αίματος) η υπάρχουν **θετικά** στοιχεία για αορτικό διαχωρισμό (παράγοντες κινδύνου, έντονο άλγος με προσομοιάζοντες χαρακτηριστικές και αντανάκλασεις, συνοδά ευρήματα από την κλινική εξέταση, την ακτινογραφία, μη ειδικά ευρήματα από τό ΗΚΓ), η διενέργεια περαιτέρω απεικόνισης είναι απαραίτητη, είτε έχει απαλλαχθεί από τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου είτε όχι ο ασθενής^{17,19}. Η απεικόνιση από το σημείο αυτό συζητείται με βάση την συγκεκριμένη κλινική υποψία. Για την απλή διερεύνηση του μεσοθωρακίου είναι τεκμηριωμένα απαραίτητη η αξονική τομογραφία, ενώ για την πνευμονική εμβολή και το διαχωρισμό της αορτής θεωρείται πλεονεκτική μεταξύ και άλλων υποψηφίων απεικονιστικών εξετάσεων που μπορούν να οδηγήσουν στη διάγνωση. Είναι σημαντικό εδώ να τονισθεί για τις δύο τελευταίες περιπτώσεις που λειτουργούμε με γνώμονα την κλινική υποψία για νοσήματα που απειλούν τη ζωή ότι **το αρνητικό απεικονιστικό εύρημα έχει διαχειριστική αξία εξίσου σημαντική με το θετικό** δεδομένου για παράδειγμα ότι για μεν την πνευμονική εμβολή οποιασδήποτε βαρύτητας απαιτείται άμεση έναρξη αντιπηκτικής αγωγής, ενώ στην περίπτωση που υπάρχει διαχωρισμός της αορτής η αντιπηκτική αγωγή και ο καθετηριασμός της αορτής για στεφανιογραφία αντενδείκνυνται ελλείψει χειρουργικής κάλυψης. Ακόμη και η ύπαρξη αντένδειξης για αντιπηκτική αγωγή δεν πρέπει να αποθαρρύνει από τη διαγνωστική διαδικασία, αφού υπάρχουν επιπλέον θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς αυτούς (ρύθμιση αρτηριακής πίεσης και σφύξεων με β-αναστολείς και χειρουργική θεραπεία για τον αορτικό διαχωρισμό η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα για την πνευμονική εμβολή). Με βάση τη διαστρωμάτωση κινδύνου και τα συνοδά συμπτώματα, η κλινική στόχευση μπορεί συνήθως να πλαγιωθεί προς την κατεύθυνση της πνευμονικής εμβολής η του αορτικού διαχωρισμού και αυτό πρέπει να γίνει γνωστό στον απεικονιστή αν επιλεγεί η αξονική τομογραφία γιατί μπορεί να έχει σχέση με το πρωτόκολλο της απεικόνισης. Ασθενείς εξάλλου με αμφιβολία για στεφανιαία νόσο που παραμένουν για παρακολούθηση δεν θα πρέπει να στερούνται άλλων διερευνήσεων κυρίως προς την κατεύθυνση αορτικού διαχωρισμού με τον οποίο μοιράζονται αρκετούς κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες στην περίπτωση που υπάρχουν θετικά συνηγορούντα κλινικά στοιχεία²⁶.

3. Αιμόπτυση

Η αιμόπτυση είναι το κατεξοχήν σύμπτωμα που

παραπέμπει σε νόσο του αναπνευστικού συστήματος. Ορίζεται ως η παρουσία αίματος στα πτύελλα και ποικίλλει από απλή γραμμοειδής παρουσία αίματος σε κατά τα άλλα φυσιολογικά πτύελλα μέχρι την αποβολή μεγάλης ποσότητας καθαρού αίματος. Αποτελεί σπάνια αιτία προσέλευσης στα εξωτερικά ιατρεία, αλλά σύμπτωμα που χρήζει ταχείας αξιολόγησης καθόσον εκτός από τον κίνδυνο μαζικής απώλειας αίματος ενέχει και τον κίνδυνο απόφραξης των μείζονων αεραγωγών. Γενικά διαιρείται ανάλογα με την ποσότητα του αποβαλλόμενου αίματος σε

ήπια (λιγότερα από 30ml το 24ωρο), μέτρια (30-600 ml αίματος το 24ωρο) και μαζική (περισσότερο από 600ml αίματος). Αιμόπτυση άνω των 150ml αίματος πρέπει πάντως να θεωρείται σοβαρή καθώς μπορεί να απειλήσει τη βατότητα των αεραγωγών. Αιματέμεση η ψευδοαιμόπτυση (αιμορραγία από ρινοφάρυγγα η αποβολή αίματος μετά αιματέμεση και εισρόφηση) συχνά προκαλούν σύγχυση. Πνευμονικής προελεύσεως αίμα είναι συνήθως ζωηρό ερυθρό, πιθανώς αφρώδες, έχει αλκαλικό pH και κορεσμό ίδιο με του αρτηριακού αίματος, ενώ αντίθετα αίμα από το στόμαχο είναι συνήθως σκοτεινότερου χρώματος, μπορεί να περιέχει πρόσμιξη τροφής, είναι όξινο και έχει κορεσμό φλεβικού αίματος²⁷. Οι εξαιρέσεις αφορούν μαζική αιμορραγία του ανώτερου πεπτικού και εξωπνευμονική αρτηριακή αιμορραγία. Τα αίτια της αληθούς αιμόπτουσης είναι:

1. Νόσοι των αεραγωγών: βρογχίτιδα, τραύμα αεραγωγού, βρογχεκτασία, βρογχοαγγειακό συρίγγιο, νεοπλασμάτα, ξένο σώμα αεραγωγού, νόσος του Dieulafoy (παρουσία επιφανειακής υποεπιθηλιακής βρογχικής αρτηρίας, ιατρογενής από λήψη βιοψίας)

2. Νόσοι του πνευμονικού παρεγχύματος: λοιμώξεις (φυματίωση, απόστημα, μυκήτωμα), φλεγμονώδεις νόσοι της αναπνευστικής μεμβράνης (πνευμονονεφρική σύνδρομο, πνευμονίτιδα του λύκου, λοιπές αγγειίτιδες, ιδιοπαθής πνευμονική αιμοσιδήρωση), γενετικά σύνδρομα (Ehlers-Danlos, αγγειακός τύπος), ενδομητρίωση πνεύμονος

3. Νόσοι των πνευμονικών αγγείων: αυξημένη πίεση αριστερού καρδιακού κόλπου (στένωση μιτροειδούς, άλλες καρδιοπάθειες με στάση στην πνευμονική κυκλοφορία), αγγειακές πνευμονικές διαμαρτίες (ανευρύσματα, νόσος Osler, σύνδρομο Bechcet, πνευμονική θρομβοεμβολική νόσος, ιατρογενής από τραυματική κάκωση από καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας

4. Διαταραχές πήκτικότητας: αιματολογικά νοσήματα, αντιπηκτική αγωγή

5. Φαρμακευτικά αίτια: αντιπηκτικά, κοκαΐνη, θεραπεία με ορισμένα μονοκλωνικά αντισώματα, πνευμονίτιδα μετά μεταμόσχευση μυελού οστών

6. Κρυπτογενής που αντιπροσωπεύει μέχρι και το 30% των ασθενών στους οποίους δεν ανευρίσκεται αίτιο και γενικά θεωρούνται καλής προγνώσεως²⁸. Το ποσοστό των κρυπτογενών αιμοπτυύσεων αφορά τη στιχειώδη διερεύνηση και αναμένεται να μειωθεί μετά τυχόν εφαρμογή της αξονικής τομογραφίας συμπληρωματικά προς την ακτινογραφία θώρακος.

Η συχνότητα των αιτίων της αιμόπτυσης ποικίλλει ανάλογα με τον πληθυσμό στον οποίο μελετάται. Έτσι σε χώρες με αυξημένη συχνότητα φυματώσης αυτή αποτελεί το συχνότερο αίτιο, ενώ σε χώρες που το νόσημα δεν είναι ενδημικό η συχνότερη αιτία είναι οι βρογχεκτασίες και οι λοιμώξεις. Η συχνότητα ύπαρξης υποκείμενου νεοπλάσματος στις διάφορες μελέτες, κείται γύρω στο 10%, απασχολεί όμως την επισημονική κοινότητα για την πιθανότητα ανεύρεσης χειρουργήσιμου όγκου²⁹.

Στοιχεία που πρέπει να αναζητηθούν και να αξιολογηθούν από το ιστορικό των ασθενών με πρώτο επεισόδιο αιμόπτυσης είναι: α) Τα χαρακτηριστικά της απόχρεμψης: χρώμα, ανάμιξη αίματος με φυσιολογικά πτύελλα, αφρώδη αιματηρά πτύελλα ή καθαρό αίμα, β) τα χαρακτηριστικά του βήχα που παράγει την απόχρεμψη: παραγωγικός με εύκολη απόχρεμψη, ξηρός με κοπιώδη απόχρεμψη, γ) η χρονική διαδρομή του συμπτώματος: διάρκεια, αυξανόμενη ή μειούμενη τάση στο χρόνο, συνεχής ή περιοδική φύση του συμπτώματος, δ) η ποσότητα του αποβαλλόμενου αίματος με βάση την περιγραφή του ασθενούς, ε) η χρονική σχέση του βήχα αν υπάρχει σαν σύμπτωμα γενικά με την εμφάνιση της αιματηρής απόχρεμψης, στ) η ύπαρξη συνοδών συμπτωμάτων: δύσπνοια, βήχας, άλγος θωρακικού τοιχώματος, απώλεια βάρους, πυρετός, στ) η ύπαρξη καπνιστικής συνήθειας, ζ) η ύπαρξη γνωστού νοσήματος του αναπνευστικού, της καρδιάς ή των νεφρών, εξανθημάτων, θρομβωτικών συμβαμάτων ή κληρονομικής διαταραχής της πηκτικότητας, η) λήψη φαρμάκων, κυρίως αντιπηκτικών, αντιαιμοπεταλιακών ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών και θ) ταξιδιωτικό ιστορικό για ενδημικές νόσους.

Στοιχεία από τη φυσική εξέταση που πρέπει να αναζητηθούν και αξιολογηθούν στους ασθενείς με αιμόπτυση είναι: α) από τα γενικά ευρήματα: πυρετός, καχεξία, χρώμα δέρματος (ωχρότητα, γαιώδης όψη), β) από το αναπνευστικό σύστημα: ρυθμός και πρότυπο αναπνοής, πρόσθετοι ήχοι, μειωμένη είσοδος αέρα σε

πνευμονικό πεδίο ακρόασης, κυάνωση, γ) από το κυκλοφορικό σύστημα: παρουσία υπότασης ή υπέρτασης, πρόσθετοι ήχοι, φυσήματα, διάταση τραχηλικών φλεβών, οιδήματα κάτω άκρων συμμετρικά ή ασύμμετρα, περικαρδιακός ήχος τριβής, δ) από το δέρμα: κυάνωση, πληκτροδακτυλία, παρουσία εκχυμώσεων ή αγγειεκτασιών, ε) από το μυοσκελετικό σύστημα η παρουσία αρθρίτιδος ή αρθρικής διόγκωσης^{27,28,29}.

Από το ιστορικό και την κλινική εξέταση θα γίνει αντιληπτό ποιος ασθενής κινδυνεύει από απόφραξη του αεραγωγού και είναι υποψήφιος για διασωλήνωση και **θα εκτιμηθεί η ένταση και η εξελισσόμενη (καί επομένως απειλητική) η υπολειμματική φύση του συμπτώματος** που θα καθορίσει την ανάγκη ελέγχου, το χρονισμό διενέργειας των εξετάσεων και στη συνέχεια τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Αιμόπτυση που αναμένεται στο 24ωρο να ξεπεράσει τα 150 ml, θεωρείται σημαντική για την κινητοποίηση επειγουσών διαδικασιών. Στην περίπτωση της αιμόπτυσης και ανεξάρτητα από αίτιο, η διαδικασία της διάγνωσης συνδιαμορφώνεται με αυτή της αντιμετώπισης, όπως η τελευταία καθορίζεται από τη συνεχή παρακολούθηση του ασθενούς και την ανταπόκρισή του στην αρχική υποστηρικτική και συντηρητική αγωγή. Εξετάσεις που μπορούν να γίνουν προγραμματισμένα με συγκεκριμένη διαδοχή στο σταθερό ασθενή, μπορεί να χρειαστεί να εκτελεστούν κατά προτεραιότητα όταν προκύψει αναπνευστική επιδείνωση ενώ θεραπευτικές ενέργειες που προβλέπονται στον αλγόριθμο της επείγουσας αντιμετώπισης μπορούν να δώσουν τη θέση τους σε εκλεκτικότερες παρεμβάσεις σε ασθενή με σταθερή εικόνα που δεν χρειάζεται αναπνευστική ή αιμοδυναμική υποστήριξη. Τέλος, η όλη διαγνωστική διαδικασία μπορεί να περιοριστεί στα λιγότερα στοιχεία και η θεραπεία να μη χρειαστεί αν το σύμπτωμα είναι ήπιας εντάσεως, ακολουθήσει φθίνουσα πορεία και ο ασθενής δεν χάσει την ομοιόστασή του. Το γενικό περίγραμμα της διερεύνησης του συμπτώματος στη συνήθη περίπτωση περιλαμβάνει εκτός της ακτινογραφίας θώρακος, τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας και βρογχοσκόπησης^{27,28,30}. Ο συνδυασμός αυτός φαίνεται να αυξάνει τα ποσοστά διαγνώσεων, είναι όμως στοχευμένος ώστε να καλύψει την πιθανότητα υποκείμενου νεοπλάσματος και δεν είναι πάντα αναγκαίο να διεκπεραιωθεί με μη προγραμματισμένες διαδικασίες.

Ο παρακλινικός έλεγχος στην περίπτωση της αιμόπτυσης με σταθερό αιμοδυναμικά και αναπνευστικά ασθενή αφού τεθεί υπό παρακολούθηση του κορεσμού

της αιμοσφαιρίνης και των ζωτικών σημείων, έχει σαν αφετηρία την ακτινογραφία θώρακος που καταδεικνύει το πάσχον ημιθωράκιο σε περισσότερο από το 65% των περιπτώσεων²⁷. Ακολουθούν α) προσδιορισμός έμμορφων στοιχείων αίματος, β) πηκτικολογικός έλεγχος, γ) έλεγχος νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, δ) ανάλυση ούρων και ε) αέρια αίματος.

Σε ότι αφορά στη διάγνωση του σταθερού ασθενούς και τη διερεύνηση της οξείας φάσης, η ακτινογραφία θώρακος αναμένεται να καταδείξει την αιτία της αιμόπτυσης στην πλειοψηφία των ασθενών, τουλάχιστο τοπογραφικά. Σε περίπτωση που η ακτινογραφία είναι αρνητική, περαιτέρω απεικόνιση του θώρακα με αξονική τομογραφία έχει ένδειξη καθόσον μπορεί να απαντήσει στο ερώτημα της τοπογραφικής προέλευσης σε ένα επιπλέον 50% των ασθενών αυτών²⁷. Το πόσο γρήγορα θα γίνει η εξέταση σχετίζεται με την ένταση και την κλινική εξέλιξη του συμπτώματος³¹, γενικά όμως από τη σκοπιά του κλινικού ιατρού η πλήρης έλλειψη διάγνωσης με δεδομένη βαρύτητα συμπτώματος είναι ανεπιθύμητη. Μέ άλλα λόγια, είναι άλλο η έλλειψη διάγνωσης και άλλο η επιλογή της απλής παρακολούθησης η απλής υποστηρικτικής αγωγής με δεδομένα μέγιστα διαγνωστικά στοιχεία.

Από την άλλη πλευρά, οι υπάρχουσες δυνατότητες αντιμετώπισης της εμμένουσας η εξελισσόμενης αιμόπτυσης περιλαμβάνουν τη βρογχοσκόπηση, τον εμβολισμό βρογχικής αρτηρίας και τη χειρουργική επέμβαση. Η επιλογή θα βασιστεί στη διαθεσιμότητα της μεθόδου, στην εμπειρία των διενεργούντων και την κλινική πορεία. Ανεξέλεγκτη κλινική πορεία, επιβάλλει διασωλήνωση και βρογχοσκόπηση για διακρίβωση της τοπογραφίας και εξασφάλιση του αεραγωγού (εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί το άκαμπτο βρογχοσκόπιο, κυρίως από θωρακοχειρουργούς και υπό γενική αναισθησία) και τέλος χειρουργική επέμβαση²⁹. Σχετικά ελεγχόμενο κλινικό σύμπτωμα (εξελισσόμενο ή εμμένον) δίδει το χρόνο για καλύτερα στοχευμένη παρέμβαση είτε ενδοσκοπικά είτε μέσω εμβολισμού κλάδου κάποιας από τις βρογχικές αρτηρίες³². Στή στόχευση συμβάλλει σημαντικά η χαρτογράφηση του πνευμονικού παρεγχύματος για αναγνώριση της υπεύθυνης βλάβης με αξονική τομογραφία θώρακος και ο συνδυασμός με έγχυση σκιαγραφικού και χρήση αξονικού τομογράφου πολλαπλών ανιχνευτών, δίδει συχνά στοιχεία για το σημείο της εξαγγείωσης και την προέλευσή του από τη βρογχική (90%) ή πνευμονική κυκλοφορία (10%)^{33,34,35,36,37}.

Μέχρι το σημείο αυτό, όπου εξετάστηκε η συνήθης διερεύνηση του συνόλου των συμπτωμάτων που είναι

πιθανόν να φέρουν τον ασθενή στο νοσοκομείο και παραπέμπουν σε παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος, η διεξαγωγή περαιτέρω απεικονιστικού ελέγχου του θώρακα σε ασθενή που έχει κριθεί ως υποψήφιος για εισαγωγή στο νοσοκομείο έχει φανεί ότι είναι χρήσιμη άμεσα (τό πρώτο 12ωρο) στις παρακάτω περιπτώσεις:

1. Διερεύνηση πιθανής πνευμονικής εμβολής
2. Διερεύνηση πιθανού διαχωρισμού της αορτής
3. Διερεύνηση σημαντικής αιμόπτυσης που εμμένει η εξελίσσεται και ο ασθενής παραμένει σταθερός,

ενώ λιγότερο εμφανείς ενδείξεις και σπανιότερα εφαρμοζόμενες είναι:

4. Αναπνευστική νόσος σημαντικής βαρύτητας (σοβαρή αναπνευστική διαταραχή με ή χωρίς πυρετό, η σπηττικό σύνδρομο)
5. Συμπληρωματική διερεύνηση πνευμοθώρακα για τον οποίο παραμένει αμφιβολία και ο οποίος χρήζει αντιμετώπισης
6. Οξεία νόσος του μεσοθωρακίου

Σε όλες τις περιπτώσεις οφείλει να έχει προηγηθεί απλή ακτινογραφία θώρακος που είτε δεν δίνει επαρκείς πληροφορίες (περιπτώσεις 1,2,4,5), είτε επαυξάνει την ένδειξη της εξέτασης (περιπτώσεις 3,6)

ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΕΩΝ- ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

Πνευμονική εμβολή

Πρόκειται για νόσο με μη ειδικές κλινικές εκδηλώσεις και μεγάλο δυναμικό θανατηφόρου εξέλιξης. Τα μέσα που διατίθενται για τη διάγνωση και σταδιοποίηση της είναι κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά. Τα κλινικά μέσα είναι η ανίχνευση προδιαθεσικών παραγόντων, η κλινική αξιολόγηση τη στιγμή της υποδοχής και η βαθμονόμηση της πιθανότητας για τη νόσο κατά τα υπάρχοντα τυποποιημένα συστήματα.

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται με πνευμονική εμβολή είναι: παρατεταμένη ακινητοποίηση, χειρουργείο διάρκειας μεγαλύτερης των 30 λεπτών τους τελευταίους 3 μήνες, προηγούμενο ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου, νεόπλασμα, εγκυμοσύνη τρέχουσα η πρόσφατη, ιστορικό τραύματος, ορμονική επιβάρυνση, κάπνισμα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, παχυσαρκία, θρομβοφιλική διάθεση γνωστή η προκύπτουσα από το κληρονομικό ιστορικό²³.

Τα συχνότερα κλινικά συμπτώματα και ευρήματα από τη φυσική εξέταση της πνευμονικής εμβολής είναι: δύσπνοια (73%), πλεριτικός πόνος (66%), βήχας (37%), αιμόπτυση (17%), ταχύπνοια (70%), πρόσθετοι ήχοι στην ακρόαση (51%), ταχυκαρδία (30%), 4^{ος} καρδιακός τόνος (24%)²⁴. Αναφέρονται διαφορετικά ποσοστά στις διάφορες ανασκοπήσεις, το κοινό όμως πάντα σημείο είναι το ψηλό ποσοστό συνύπαρξης πόνου και δύσπνοιας.

Το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο σύστημα βαθμονόμησης για τη στοιχειοθέτηση της κλινικής υποψίας για τη νόσο είναι το σύστημα κριτηρίων κατά Wells, όπου αξιολογούνται: η ύπαρξη κλινικής εικόνας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (3 βαθμοί), η θεώρηση της πνευμονικής εμβολής ως της πιθανότερης διάγνωσης (3 βαθμοί), η ταχυκαρδία >100/min (1,5 βαθμοί), το ιστορικό ακινητοποίησης για πάνω από 3 ημέρες η ιστορικό χειρουργείου μέσα στον προηγούμενο μήνα (1,5 βαθμοί), το ιστορικό πορηγούμενης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, (1,5 βαθμοί), η υπέρξη αιμόπτυσης (1 βαθμός) και το ιστορικό γνωστού νεοπλάσματος (1 βαθμός). Ο ασθενής θεωρείται ότι έχει υψηλή, μέτρια ή χαμηλή πιθανότητα σε τελικό αποτέλεσμα >6, μεταξύ 2 και 6 και <2 αντίστοιχα. Με τη μεταγενέστερη τροποποίηση της βαθμονόμησης, τιμές πάνω από 4 καθιστούν την πνευμονική εμβολή πιθανή (likely) ενώ κάτω από 4 μη πιθανή (unlikely)²⁴. Είναι σαφές ότι η δεύτερη παράμετρος βρίσκεται αποκλειστικά στην κρίση του κλινικού ιατρού.

Τά αέρια αίματος παρότι μη ειδικά είναι σημαντικά καθόσον το 18% μόνο των ασθενών έχει φυσιολογικό κορεσμό αιμοσφαιρίνης, ενώ η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά οξυγόνου είναι φυσιολογική μόνο στο 6% των ασθενών²⁴.

Από τά εργαστηριακά tests, τό proBNP καί η τροπονίνη συχνά βρίσκονται παθολογικά αλλά έχουν προγνωστική καί όχι διαγνωστική αξία²⁴. Ειδική αξία έχει ο προσδιορισμός του d-dimer που προέρχεται από τη διάσπαση της διακλαδισμένης θρομβίνης. Υπάρχουν αρκετές μέθοδοι για τον προσδιορισμό του, κάτι που προκαλεί σύγχυση. Με τις ποσοτικές υπάρχουσες μεθόδους το κατώφλι για τη θετικότητα είναι τα 500ng/ml. Τό πλεονέκτημα του προσδιορισμού του έγκειται στο ότι έχει μεγάλη αρνητική προγνωστική αξία όταν βρίσκεται φυσιολογικό, ενώ παθολογικές τιμές είναι μη ειδικές. Παρά τη μεγάλη αρνητική προγνωστική αξία πάντως, αρνητικό d-dimer δεν απαλλάσσει από τη διάγνωση παρά μόνο στη ζώνη της χαμηλής κλινικής υποψίας, αφού φυσιολογικές τιμές έχουν δειχθεί να σχετίζονται με εκ των υστέρων πιθανότητα πνευμονικής εμβολής σε 20-28% των ασθενών με υψηλή αρχική

υποψία πνευμονικής εμβολής²⁴. Ετσι, η χρήση του έχει περιοριστεί στη μέτρησή του επί χαμηλής υποψίας για να απαλλαγεί του ελέγχου ο ασθενής που έρχεται στα εξωτερικά ιατρεία. Αυτό ισχύει για όλες τις μεθόδους προσδιορισμού του³⁸.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι που διατίθενται για την πνευμονική εμβολή είναι: το υπερηχογράφημα καρδιάς, το υπερηχογράφημα φλεβών των κάτω άκρων, το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης πνευμόνων, η αξονική τομογραφία με πρωτόκολο απεικόνισης πνευμονικής αρτηρίας (CTPA) και τέλος η αγγειογραφία της πνευμονικής αρτηρίας.

Τό υπερηχογράφημα καρδιάς έχει κυρίως θέση στον ασθενή με καταπληξία ως παρακλινία εξέταση πού στη συνθήκη αυτή έχει ευρήματα συχνότερα από ότι στο σταθερό ασθενή (ποσοστό πού είναι 30-40%)²⁴ καί μπορεί νά καθοδηγήσει τυχόν χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας. Στους ασθενείς χωρίς υπόταση, η υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να βοηθήσει μαζί με τους μυοκαρδιακούς βιοδείκτες στη διαστρωμάτωση κινδύνου για πρώιμο θάνατο, αλλά όχι στην καθαυτό τεκμηρίωση της διάγνωσης³⁸.

Το υπερηχογράφημα των φλεβών των κάτω άκρων με συμπίεση των φλεβών (compression ultrasonography CUS), έχει μικρή διαγνωστική δυνατότητα (29%)²⁴, θεωρείται όμως χρήσιμο, γιατί σε περίπτωση θετικού ευρήματος λύνει το θεραπευτικό πρόβλημα της αντιπηξίας. Η εξέταση χρειάζεται εμπειρία και έχει βαθμό υποκειμενικότητας, έχει μικρό ποσοστό ψευδώς θετικών ευρημάτων (3%), και απαιτεί τη διερεύνηση και της περιοχής των ιγνυακών βόθρων²⁴. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για παρακολούθηση των ασθενών στους οποίους δεν έχει χορηγηθεί αντιπηξία με βάση την αρχική διερεύνηση, αλλά συνεχίζει να υπάρχει βαθμός υποψίας²⁴. Στις περισσότερες ανασκοπήσεις τέλος, το αρνητικό υπερηχογράφημα των φλεβών είναι απαραίτητο στοιχείο μαζί με την επιλεγείσα ενδιάμεση εξέταση για τον αποκλεισμό της διάγνωσης, με εξαίρεση κατά τις τελευταίες οδηγίες την αξονική τομογραφία σε τομογράφο πολλαπλών ανιχνευτών (multidetector computed tomography, MDCT)³⁸.

Το σπινθηρογράφημα αερισμού αιμάτωσης έχει μελετηθεί εκτεταμένα στη μελέτη PIOPED, όπου συγκρίθηκε με τον πνευμονική αγγειογραφία. Βρέθηκε ότι το φυσιολογικό σπινθηρογράφημα πρακτικά αποκλείει τη διάγνωση, ενώ για το υψηλής πιθανότητας αποτέλεσμα απαιτείτο υψηλή επίσης κλινική υποψία για την τεκμηρίωση της διάγνωσης. Οι άλλοι συνδυασμοί πιθανοτήτων που ήταν και η πλειοψηφία, δέν ήταν σε θέση

να τεκμηριώσουν ή να αποκλείσουν διάγνωση, πράγμα που καθιστά τον περαιτέρω έλεγχο απαραίτητο²⁴. Υπάρχουν ωστόσο πρόοδοι στο θέμα, με την εφαρμογή της τεχνολογίας SPECT που επιτρέπει αναλυτικότερη τομογραφικού τύπου απεικόνιση και την εφαρμογή ειδικών τεχνολογιών για το μεταφερόμενο ισότοπο στο σκέλος του σπινθηρογράφηματος αερισμού^{39,40}. Το σπινθηρογράφημα (ειδικά όταν εφικτό είναι μόνο το σκέλος της αιμάτωσης) αποκτά περισσότερη διαγνωστική αξία όταν η ακτινογραφία είναι φυσιολογική και όταν πρόκειται για αναπαραγωγικής ηλικίας γυναίκα. Με την ανάδειξη του δοσιμετρικού προβλήματος της αξονικής τομογραφίας, το ενδιαφέρον για τη μέθοδο έχει αυξηθεί και από πολλούς ειδικούς προτιμάται σαν πρώτη μέθοδος στις ανωτέρω περιπτώσεις αν και για τις νέες τεχνολογίες απαιτούνται πρόσθετες μελέτες και εξοικείωση των ερμηνευτών ιατρών⁴¹.

Η αξονική τομογραφία με πρωτόκολο μελέτης της πνευμονικής αρτηρίας (CTPA), έχει καταλάβει το χώρο της ενδιάμεσης απεικόνισης στη σύγχρονη άσκηση της ιατρικής. Ενα βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι είναι σε θέση να δώσει παράπλευρα ευρήματα ικανά να θέσουν εναλλακτική διάγνωση, η απεικονιστική δηλαδή ισχύς της μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καλυφθούν μεγάλες περιοχές ασάφειας περί την κλινική πιθανότητα ή τη ζώνη ενδιάμεσης πιθανότητας του σπινθηρογράφηματος. Τα ποσοστά συμφωνίας μεταξύ των ακτινοδιαγνωστών έχουν βελτιωθεί και φτάσει στο 92% με την αυξανόμενη εφαρμογή της. Η ευαισθησία της κυμαίνεται γύρω στο 85% και η ειδικότητα γύρω στο 95%. Η πρόσθεση φλεβογραφικού σκέλους για τα κάτω άκρα αύξησε την ευαισθησία στο 90%, αν και από πολλούς ειδικούς με τα ισχύοντα σήμερα στοιχεία, η φλεβογραφία δεν είναι απαραίτητη^{24,41}. Η διενέργεια της μεθόδου απαιτεί εγχυτή σκιαγραφικού, αξονικό τομογράφο πολλαπλών κατά προτίμηση ανιχνευτών και επίβλεψη του ακτινολόγου, καθόσον αξιολογείται η πρώτη δίοδος του σκιαγραφικού από την πνευμονική αρτηρία. Με τεχνολογικές προδιαγραφές μπορούν να αξιολογηθούν και στοιχεία από τη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας που έχουν προγνωστική αξία⁴². Μπορούν να αξιολογηθούν μέχρι και υποτμηματικοί κλάδοι ενώ μικρότεροι κλάδοι απαιτούν ισχυρότερη τεχνολογία. Τυχόν λήψεις για το πνευμονικό παρέγχυμα ή την αορτή ακολουθούν χρονικά και εκθέτουν τον ασθενή σε δεύτερη δόση ακτινοβολίας. Παρά την ευρεία εφαρμογή της, το αποτέλεσμα της αξονικής τομογραφίας μπορεί να αξιολογηθεί αξιόπιστα μόνο σε συνδυασμό με την κλινική πιθανολόγηση καθώς ούτε η θετική ούτε η αρνητική προγνωστική αξία είναι υψηλές για τους

ασθενείς που έχουν δυσαναλογία με την κλινική πιθανολόγηση. Αν και το θετικό εύρημα δεν είναι δυνατό να αγνοηθεί, το αρνητικό θα πρέπει να μην αποκλείει αν η κλινική πιθανότητα είναι υψηλή³⁸. Η προσθήκη πάντως του d-dimer στην αρχική αξιολόγηση για τον αποκλεισμό των ασθενών με χαμηλή υποψία από περαιτέρω έλεγχο φάνηκε να βοηθά στη διαμόρφωση ενός αλγορίθμου όπου η αξιολόγηση εν σειρά της κλινικής πιθανότητας, της τιμής του d-dimer επι χαμηλής πιθανότητας και του αποτελέσματος της CTPA μπορεί να αντιμετωπίσει συνολικά ως φαινόμενο την πνευμονική εμβολή²⁴. Ο αλγόριθμος αυτός είναι απλός και προτείνεται στα νοσοκομεία που έχουν ικανή εμπειρία στην εφαρμογή της μεθόδου. Τό υπερηχογράφημα των φλεβών των κάτω άκρων επίσης είναι λογικό στην τελική υιοθέτηση του αποκλεισμού (αν δεν έχει γίνει προηγουμένως), ακόμη και αν η αξονική τομογραφία έχει γίνει σε επαρκούς τεχνολογίας τομογράφο.

Η πνευμονική αγγειογραφία αποτελεί την τελική μέθοδο αναφοράς για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής, αλλά εκτελείται πλέον ελάχιστα στην κλινική πράξη λόγω του αυξημένου κινδύνου που συνεπιφέρει (θνητότητα 0,2% συνολικά κατά τη διάρκεια, κίνδυνοι αιμορραγικών επεισοδίων όταν συγχորηγείται αντιπηκτική αγωγή) και λόγω της δυνατότητας επαρκούς λήψης πληροφοριών από το πλήθος των υπολοίπων εξετάσεων³⁸. Ακόμη και στην περίπτωση αρνητικής CTPA με υψηλή κλινική υποψία, είναι προτιμότερο ο ασθενής να θεραπεύεται με αντιπηξία και να αποφεύγεται ο παρεμβατικός έλεγχος.

Συμπερασματικά, **Η CTPA αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την ενδιάμεση απεικόνιση των ασθενών με πιθανότητα πνευμονικής εμβολής** κατά τις υπάρχουσες οδηγίες³⁸. Η εφαρμογή της απαιτεί την ύπαρξη σημαντικής κλινικής πιθανότητας ή τουλάχιστο την ανεύρεση παθολογικού d-dimer^{43,44}. Η αυξανόμενη εφαρμογή της έχει μὲν οδηγήσει σε καλύτερο επίπεδο αξιολόγησης, αλλά στην πρόσφατη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές για υπερβάλλουσα χρήση της⁴⁵. Προκρίνεται συχνά χρήση του σπινθηρογράφηματος στα πλαίσια λιγότερο επεμβατικών προσεγγίσεων. Η συνεκτίμηση με την ακτινογραφία θώρακος κερδίζει έδαφος καθώς στις περιπτώσεις που αυτή είναι φυσιολογική, το σπινθηρογράφημα έχει σημαντική διαγνωστική χρησιμότητα^{46,47}. Επίσης προτείνεται ενίσχυση των αρχικών μεθόδων αποκλεισμού με αυστηρότερη και πιο τυποποιημένη χρήση των κλινικών στοιχείων ειδικά σε πληθυσμούς με χαμηλή αρχική πιθανότητα^{24,48,49} και την επέκταση χρήσης της μέτρησης του d-dimer με μεταβαλλόμενο κατώφλι σε ειδικές ομάδες ασθενών⁵⁰.

Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού και άλλες παρεγχυματικές νόσοι

Η κλινική εικόνα της πνευμονίας της κοινότητας συνίσταται σε πυρετό, βήχα και άλλοτε άλλου βαθμού δύσπνοια, ενώ η απλή ακτινογραφία θώρακος δείχνει λοβώδη πύκνωση με αεροβρογχόγραμμα η πολλαπλά βρογχοπνευμονικά διηθήματα. Η θεραπεία συνήθως δίδεται βάσει των διαθέσιμων επιδημιολογικών δεδομένων για τα επικρατούντα παθογόνα. Η βαρύτητα αξιολογείται με συστήματα βαθμονόμησης εκ των οποίων τό συνθεότερα εφαρμοζόμενο είναι τό CURB-65 που συναξιολογεί με ένα βαθμό την ύπαρξη σύγχυσης, αύξησης της ουρίας, αύξησης της αναπνευστικής συχνότητας, μείωσης της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και τη μεγάλη ηλικία (>65 ετών). Ασθενείς που βαθμολογούνται με περισσότερους από δύο βαθμούς είναι υποψήφιοι για το νοσοκομείο. Βαθμονόμηση με περισσότερους από τρεις βαθμούς σημαίνει επιφυλακή για πιθανή ανάγκη ΜΕΘ. Τα επίσημα κριτήρια για είσοδο σε ΜΕΘ είναι βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτεί μηχανικό αερισμό και σπηττική καταπληξία. Κατά την IDSA, συναξιολογούνται σαν κριτήρια βαρύτητας ο χαμηλός λόγος οξυγόνωσης, η ύπαρξη διηθημάτων σε πολλαπλούς λοβούς, η λευκοπενία, η θρομβοπενία και η υποθερμία. Κατά τις ίδιες οδηγίες, ύπαρξη άνω των 3 κριτηρίων βαρύτητας (τα κριτήρια του CURB-65 και τα προαναφερθέντα), συνιστούν λόγο εισαγωγής στη ΜΕΘ.

Οι υπάρχουσες οδηγίες από την IDSA (Infectious Diseases Society of America)⁵¹ και την BTS (British Thoracic Society)⁵², κάνουν αναφορά για την αξονική τομογραφία λέγοντας ότι προσφέρει παραπάνω πληροφορίες σε ότι αφορά τη διακριτικότητα της απεικόνισης χωρίς όμως ακόμη τεκμηριωμένο κλινικό όφελος. Γενικά δεν αναγνωρίζεται ρόλος για την απεικόνιση αυτού του είδους στην πρώτη εξέταση, παρά μόνο στις επιπλοκές η επί μη ανταπόκρισης στη θεραπεία. Είναι σαφές ότι για συχνές νόσους του γενικού πληθυσμού που εμφανίζονται χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες, η διενέργεια λεπτομερούς απεικόνισης περιττεύει, καθώς πολλοί από αυτούς είτε δεν έρχονται καθόλου στο νοσοκομείο, είτε αρκούνται σε μια απλή ακτινογραφία θώρακος που συνήθως είναι διαγνωστική.

Ομοίως οι οδηγίες του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ακτινολογίας (ACR) για τα οξέα αναπνευστικά νοσήματα⁸ βαθμολογούν την εξέταση με χαμηλό βαθμό στις συνήθεις περιπτώσεις, αλλά με υψηλό στην περίπτωση επιπλοκής πνευμονίας, οξέως αναπνευστικού συνδρόμου και ουδετεροπενικού πυρετού όταν η ακτι-

νογραφία θώρακος δεν δίνει επαρκείς πληροφορίες.

Στην πνευμονία της κοινότητας η αξονική τομογραφία δεν προβλέπεται. Μπορεί περιστασιακά να διενεργηθεί όταν η βαρύτητα είναι σημαντική ώστε να χρειαστεί εισαγωγή στο νοσοκομείο η ακόμη παραπάνω στη ΜΕΘ, η διάγνωση εργασίας εστιάζεται στο αναπνευστικό και η ακτινογραφία δεν δικαιολογεί τη βαρύτητα. Εργασίες που προέρχονται κυρίως από το χώρο των επειγόντων οι οποίες όμως αφορούν μικρό αριθμό ασθενών, δίδουν αρχικά σημαντικά αποτελέσματα σε ότι αφορά την αύξηση των διαγνώσεων και την τροποποίηση του θεραπευτικού χειρισμού (χορήγηση η αλλαγή αντιβιοτικών, αλλαγή χώρου νοσηλείας και περαιτέρω χειρισμούς)^{15,16}.

Πέραν των λοιμώξεων, δύσπνοια και σημαντική υποξυγοναιμία που παρουσιάζει ευρήματα από την ακρόαση χωρίς κατατοπιστική ακτινογραφία θώρακος, δικαιούται να θεωρηθεί οξύ αναπνευστικό νόσημα και να απεικονιστεί περαιτέρω με αξονική τομογραφία που μπορεί στην περίπτωση αυτή να αναδείξει εικόνα συμβατή με λοιμώδη η μη λοιμώδη προσβολή (πχ κυψελιδίτιδα, κυψελιδική αιμορραγία μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα η πρωτοδιαγνωσθείσα νόσο του διάμεσου ιστού). Αν και η διάγνωση συχνά δεν θα τεθεί με την αξονική τομογραφία μόνο, είναι σημαντική η εκτίμηση της βαρύτητας της προσβολής του αναπνευστικού συστήματος και το ενδεχόμενο τροποποίησης της αγωγής είναι μεγάλο.

Πνευμοθώρακας

Ο πνευμοθώρακας είναι συνήθως εύκολο να διαγνωστεί από την κλινική εικόνα και την απλή ακτινογραφία θώρακος. Κλινικά προεξάρχει το πλευριτικό άλγος, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν δύσπνοια και βήχας. Η απλή ακτινογραφία στη συνήθη περίπτωση, χαρακτηρίζεται από το σημείο της πνευμονικής παρυφής που αντιπροσωπεύει το διαχωρισμό του σπλαγχνικού από τον τοιχωματικό υπεζωκότα. Με βάση την απόσταση αυτή ποσοτικοποιείται ο αέρας στο ημιθωράκιο. 50 ml αέρα απαιτούνται για τη θετικοποίηση της ακτινογραφίας που πρέπει να γίνεται σε όρθια θέση και σε βαθιά εισπνοή. Στην κατακεκλιμένη θέση απαιτούνται έως και 500 ml αέρα για τη θετικοποίηση. Η θεραπευτική αγωγή αποφασίζεται με βάση την κλινική εικόνα (κυρίως υπόταση η δύσπνοια) γιατί η ποσότητα του αέρα δεν είναι αξιόπιστο κριτήριο. Μπορεί να είναι συντηρητική με χορήγηση 100% οξυγόνου η παρεμβατική με μονήρη αναρρόφηση η τοποθέτηση σωλήνα παροχέτευσης.

Ο πρωτοπαθής αυτόματος πνευμοθώρακας παρουσιάζεται σε νέα άτομα, συνήθως υψηλού αναστήματος και σαφή προδιαθεσικό παράγοντα αποτελεί το κάπνισμα. Το παθολογοανατομικό υπόστρωμα είναι συνήθως (90%) φυσσαλίδες στις πνευμονικές κορυφές. Διαγιγνώσκεται ευκολότερα καθώς επισυμβαίνει σε άτομα με φυσιολογικό κατά τα άλλα αναπνευστικό σύστημα, με συνέπεια να αναδεικνύεται εύκολα από την απλή ακτινογραφία, ευκολία που είναι ανάλογη της ποσότητας του αέρα που υπάρχει στο ημιθώρακιο.

Αντίθετα ο δευτεροπαθής πνευμοθώρακας παρουσιάζει αρκετά συχνά δυσκολίες που συνίστανται αφενός στη δυσκολία ανάδειξής του και αφετέρου στην απρόβλεπτη επίδραση που μπορεί να έχει στην αναπνευστική λειτουργία. Στήν περίπτωση αυτή συχνότερα χρειάζεται επιπλέον απεικονιστικός έλεγχος και συχνότερα παρέμβαση.

Παρότι η ψηφιοποίηση της λήψης της ακτινογραφίας διευκολύνει κατά πολύ την διάγνωση, το gold standard για τη διάγνωση είναι η αξονική τομογραφία που μπορεί να διακρίνει και την ελάχιστη συγκέντρωση αέρα και να τη διαφορίσει από το παρακείμενο παρέγχυμα. Αυτό έχει μεγαλύτερη αξία όταν πρόκειται για ασθενή με εμφυσηματικές αλλοιώσεις πνευμόνων, στον οποίο η απλή ακτινολογική διάγνωση είναι δυσχερής. Σύμφωνα με τις οδηγίες της BTS και ειδικά την τελευταία ενημέρωσή τους (2009), η διενέργεια συμπληρωματικών ακτινογραφιών σε πλάγια κατακεκλιμένη ή άλλη θέση είναι μειωμένης πρακτικότητας, ενώ απαιτεί και καλή κατάσταση του ασθενούς. Έτσι, **παρότι δεν προβλέπεται σαν πρώτη γραμμή εξέταση, κρίνεται σκόπιμη η διενέργειά της σε περιπτώσεις αμφιβολίας (complex cases) που χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης** περί τη θέση τοποθέτησης σωλήνα παροχέτευσης ή για τη διακρίβωση της σωστής θέσης του σωλήνα επί μη επαρκούς ανταπόκρισης^{54,55}.

Διαχωρισμός τής αορτής καί αποκλεισμός των σοβαρών αιτίων θωρακικού πόνου

Ο διαχωρισμός τής αορτής δεν αφορά αναπνευστική πάθηση, αναφέρεται ωστόσο λόγω της μεγάλης σημασίας της διάγνωσης που πρέπει να αποτελεί μέλημα όλων των πιθανών ειδικοτήτων που εμπλέκονται στην αξιολόγηση συναφών συμπτωμάτων. Η θνητότητα είναι μεγάλη, αν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως με συντηρητική αγωγή (ρύθμιση αρτηριακής πίεσης και σφύξεων) καί όπου χρειάζεται με χειρουργείο ή με επεμβατικούς ακτινολογικούς χειρισμούς. Η παθολο-

γία της αορτής που συγκεντρωτικά παρουσιάζεται ως διαχωρισμός, εκτός του πραγματικού διαχωρισμού αφορά επίσης την ύπαρξη τοιχωματικού αιματώματος της αορτής (συνήθως τραυματικής ή υπερτασικής αιτιολογίας) και του διατιτραίνοντος αορτικού έλκους (συνήθως αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας)^{26,55}.

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από: α) θωρακικό άλγος που τυπικά αναφέρεται σαν εν τω βάθει προέλευσης, διασχιστικό ή διαξιφιστικό με εντόπιση στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και τυπική επέκταση στη ράχη. Συχνά είναι μεταναστευτικός, κάτι που είναι πολύ χαρακτηριστικό του διαχωρισμού και σχετίζεται με κατά τόπους ανάπτυξη ισχαιμίας. Η ένταση του ενοχλήματος μπορεί να μην είναι ανυπόφορη, ωστόσο πάντα σημασιολογείται από τον ασθενή ως εξαρχής σημαντική καί προέχει σε σχέση με τυχόν συνοδά συμπτώματα, δημιουργεί δε την αίσθηση αγωνίας ότι κάτι πολύ δυσάρεστο και σημαντικό συμβαίνει, β) ως συνοδά συμπτώματα μπορεί να αναφερθούν δύσπνοια, βήχας, βράγχος φωνής (ιδιαίτερης σημασίας), λιποθυμική τάση, αιμωδίες άκρων ή τραχήλου γ) διαφορές στο σφυγμικό κύμα και την μετρούμενη αρτηριακή πίεση στα τέσσερα άκρα και δ) νευρολογική σημειολογία ή σημειολογία ισχαιμικής νόσου της κοιλίας²⁶.

Προδιαθεσικοί παράγοντες για διαχωρισμό της αορτής είναι: υπέρταση (το σημαντικότερο, αφορά ποσοστά άνω του 70% στις ηλικίες άνω των 50 ετών), άρρεν φύλο, ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών, φαινότυπος συμβατός με σύνδρομο Marfan, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, προηγούμενη καρδιοχειρουργική επέμβαση ή στεφανιογραφία, νόσοι του συνδετικού ιστού, αθηροσκλήρωση καί εγκυμοσύνη²³. Υπάρχουν επίσης αναφορές για σύνδεση του διαχωρισμού της αορτής με βαρύ υπνοαπνοϊκό σύνδρομο⁵⁶. Ο συνήθης πάντως άνθρωπος με διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής είναι ο συνήθης υποψήφιος για στεφανιαία νόσο με τη διαφορά ότι προεξάρχει στους προδιαθεσικούς παράγοντες η υπέρταση, είναι νεότερος και έχει υψηλότερο ανάστημα, είναι δηλαδή λιγότερο πυκνικός. Η ομάδα τέλος που αφορά το διατιτραίνον έλκος της αθηροσκληρωτικής πλάκας της αορτής, διαφοροποιείται ελαφρά, υπό την έννοια ότι στην ομάδα αυτή η ηλικία είναι μεγαλύτερη, προεξάρχει σαν προδιαθεσικός παράγων η αθηροσκλήρωση και η κλινική εμφάνιση μπορεί να είναι πιο ύπουλη.

Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη κατάταξη είναι η κατά Stanford, που χαρακτηρίζει σαν τύπο Α, την ύπαρξη επικοινωνίας μεταξύ αληθούς και ψευδούς αυλού στην ανιούσα αορτή και σαν τύπο Β την ύπαρξη επικοι-

ωνίας μετά την έκφυση της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας. Η ταυτοποίηση του σημείου επικοινωνίας είναι εξαιρετικά σημαντική αφού οι διαχωρισμοί της ανιούσης αορτής πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά, ενώ οι διαχωρισμοί της κατιούσης αορτής μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά εκτός αν υπάρχει μεγάλη διάταση της αορτής ή ισχαιμία οργάνων^{26,58}.

Από πλευράς εργαστηριακών εξετάσεων, δεν υπάρχουν χαρακτηριστικοί δείκτες, αν και έχει ελεγχθεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα η βαριά αλυσίδα της μυοσίνης τών λείων μυικών ινών²⁶.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις που διατίθενται για τον αορτικό διαχωρισμό είναι: η ακτινογραφία θώρακος, το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, η αξονική τομογραφία της αορτής (CT αγγειογραφία), η μαγνητική αγγειογραφία και τέλος η επεμβατική αγγειογραφία της αορτής^{26,58}.

Η επεμβατική αγγειογραφία της αορτής υπήρξε για πολλά χρόνια η κύρια εξέταση. Είναι όμως παρεμβατική εξέταση και ενεχει τον κίνδυνο επέκτασης του διαχωρισμού, ενώ δεν αναδεικνύει εξωαυλική παθολογία. Στη φάση που διανύουμε έχει παραχωρήσει τη θέση της σε άλλες λιγότερο επεμβατικές μεθόδους και διενεργείται μόνο όταν μπορεί να συνδυαστεί με θεραπευτική παρέμβαση (τοποθέτηση ενδαυλικής πρόθεσης) ή με μελέτη των στεφανιαίων αγγείων στα πλαίσια προεγχειρητικού προγραμματισμού. Επί αμφιβολιών πάντως μετά την πλήρη εφαρμογή των άλλων μεθόδων που είναι πλέον εξαιρετικά σπάνιο φαινόμενο, αποτελεί ακόμη την τελική εξέταση σε ότι αφορά την ύπαρξη ενδαυλικού ιστίου και διαχωρισμού του αυλού.

Η ακτινογραφία θώρακος δεν αρκεί για συγκεκριμένα διάγνωση, αλλά είναι παθολογική στο 80% τών περιπτώσεων, κυρίως υπό την έννοια της διεύρυνσης του μεσοθωρακίου. Αυτό είναι ένα σημείο που δεν μπορεί να αξιολογηθεί σωστά στην ακτινογραφία που διενεργείται σε κατακεκλιμένη θέση.

Τό διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα είναι απαραίτητο για την αξιολόγηση γιατί αναδεικνύει ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, περικαρδιακή συλλογή ή διαταραχές της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας, μπορεί να αναδείξει διαχωρισμό στη ρίζα της αορτής, αλλά θεωρείται ανεπαρκής μέθοδος συνολικά για τη διάγνωση λόγω της χαμηλής του ευαισθησίας.

Τό διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα έχει κυρίως θέση σε ασθενή που για λόγους κρισιμότητας δεν μπορεί να μεταφερθεί σε άλλο σημείο του νοσοκο-

μείου. Παρουσιάζει όμως πρόβλημα στην περιοχή του αορτικού τόξου (λόγω του αέρα της τραχείας), έχει ψευδώς θετικά ευρήματα στην ανιούσα αορτή (λόγω δονήσεων), δεν παρέχει αντικειμενική βάση για μεταγενέστερη σύγκριση και δεν μπορεί να διερευνήσει την κοιλιακή αορτή.

Η μαγνητική τομογραφία παρουσιάζει εξαιρετική απόδοση με όρους ευαισθησίας και ειδικότητας αλλά απαιτεί μεγαλύτερο χρόνο εξέτασης, συνεργασία του ασθενούς, ενώ υπάρχει ένα μόνιμο πρόβλημα με τυχόν ξένα σώματα που συχνά διαφεύγει στη συνθήκη του υπερεπείγοντος. Απο πλευράς ακρίβειας πάντως, έχει φτάσει τα επίπεδα της αορτογραφίας.

Η αξονική αγγειογραφία είναι η ευρύτερα εφαρμοζόμενη μέθοδος για τη διάγνωση του αορτικού διαχωρισμού, μαζί με τις συνταξινομούμενες παθολογίες (αιμάτωμα, διάτρηση έλκους). Η ευαισθησία και ειδικότητα κυμαίνονται από 85-100%. Η τεχνολογική πρόοδος με τους τομογράφους πολλών ανιχνευτών έχει επιτρέψει την τελειοποίηση των ποσοστών αυτών. Σέ ποσοστό 21% ανευρίσκονται παράπλευρα ευρήματα που μπορεί να σχετίζονται με την κλινική εικόνα. Η μέθοδος προσφέρεται για εφαρμογή στα επείγοντα και έχει τη δυνατότητα δημιουργίας τριδιάστατων ανασυνθέσεων που είναι πολύ χρήσιμες στην παρακολούθηση. Ο χρόνος διενέργειας της εξέτασης είναι μικρός. Η απεικόνιση της ανιούσης αορτής απαιτεί συγχρονισμό με τον καρδιακό ρυθμό. Η εξέταση έχει βαθμολογηθεί με 9 έναντι 8 του διοισοφαγείου υπερηχοκαρδιογραφήματος και της μαγνητικής αγγειογραφίας⁵⁸. Στην περίπτωση που συνεχίζει να υπάρχει αμφιβολία μετά την εφαρμογή της, συστήνεται η εφαρμογή και 2^{ης} μεθόδου, κυρίως διοισοφαγείου υπερηχοκαρδιογραφήματος.

Οι νέες τεχνολογικές πρόοδοι στην αξονική τομογραφία με την αύξηση του αριθμού των ανιχνευτών επέτρεψε την έναρξη της μελέτης με τη μέθοδο και των στεφανιαίων αγγείων. Αυτό με τη σειρά του επέτρεψε την ανάπτυξη ακτινολογικών πρωτοκόλων με τα οποία με μια εξέταση, θα μπορούσε να δρομολογηθεί η αντιμετώπιση ασθενών με θωρακικό άλγος (εξέταση τριπλού αποκλεισμού, triple rule out)^{59,60}. Η προσέγγιση αυτή έχει μελετηθεί αρκετά σε περιστατικά επειγόντων και έχει καλά αποτελέσματα, αλλά η καρδιολογική κοινότητα ακόμη δεν έχει αποφανθεί για τη θέση της αξονικής στεφανιογραφίας στη διερεύνηση του πιθανής καρδιακής προέλευσης θωρακικού άλγους. Ο διπλός πάντως αποκλεισμός είναι εφικτός και δεν απαιτεί την προηγμένη τεχνολογία που είναι αναγκαία για τη

μελέτη των στεφανιαίων αγγείων, χρειάζεται μια δόση 100ml σκιαγραφικού, απαιτεί όμως διπλή δόση ακτινοβολίας. Η δόση ακτινοβολίας γενικά που λαμβάνει ο ασθενής αυξάνει για κάθε προστιθέμενη ένδειξη, κάτι που οφείλει να αφορά τον κλινικό που παραπέμπει, δεδομένου ότι μετά από καλή κλινική αξιολόγηση, η παραμονή υποψίας και προς τις δύο κατευθύνσεις δεν είναι πολύ πιθανή. Η παραπομπή για πνευμονική εμβολή είναι κατά πολύ συχνότερη και γενικά αποτελεί δεσπόζον αίτιο διενέργειας αξονικών τομογραφιών σε σχέση με το διαχωρισμό.

Ειδικές ομάδες ασθενών- ανοσοκαταστολή καί τραύμα

Ανοσοκαταστολή: Οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (HIV λοίμωξη, αιματολογικές νεοπλασίες, συμπαγείς νεοπλασίες με χημειοθεραπεία, μεταμοσχευμένοι ασθενείς με ανοσοκατασταλτική αγωγή, χρόνια λήψη κορτικοειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, σπληνεκτομηθέντες ασθενείς) αποτελούν πλέον μια διακριτή ομάδα πληθυσμού που συχνά προσέρχονται στα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων με σημεία και συμπτώματα αναπνευστικής νόσου (δύσπνοια, βήχας, πυρετός). Η ακτινογραφία θώρακος είναι και για την ομάδα αυτή η πρώτη απεικόνιση, αλλά είναι συχνά αρνητική ή μη ειδική, λόγω της αδυναμίας να δημιουργηθεί φλεγμονώδες διήθημα. **Γιά τόν ανοσοκατεσταλμένο ασθενή με μη διαγνωστική ακτινογραφία, οι περισσότερες ανασκοπήσεις προβλέπουν την πρώιμη ενεργοποίηση της αξονικής τομογραφίας στη διερεύνηση**, αφού μπορεί να αποδώσει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το πρότυπο της προσβολής και την πιθανολόγηση του υπεύθυνου παθογόνου^{61,62,63}.

Τραύμα: Σημαντικές βλάβες σε αμβλύ θωρακικό τραύμα είναι ο πνευμοθώρακας, ο αιμοθώρακας, η πνευμονική θλάση, η κάκωση της τραχείας και των βρόγχων, η κάκωση της αορτής και του μεσοθωρακίου, το αιμοπερικάρδιο, η θλάση του μυοκαρδίου, τά κατάγματα του θωρακικού τοιχώματος και οι κακώσεις των μαλακών μορίων της περιοχής του ώμου. Η αξονική τομογραφία υπερέχει διαγνωστικά της απλής ακτινογραφίας στη διάγνωση όλων των πιθανών βλαβών από τραυματική κάκωση με εξαίρεση ίσως την καρδιακή θλάση από αμβλύ τραυμα. Οι ασθενείς με βαρύ τραύμα (όπως καθορίζεται από τά συστήματα βαθμολόγησης) έχει να ωφεληθεί από τη διενέργεια ολόσωμης αξονικής τομογραφίας⁶⁴, ενώ για το εντοπισμένο θωρακικό τραύμα, υπάρχουν προσπάθειες να γίνει κατευθυνόμενη η διενέργεια της εξέτασης^{65,66,67}. Ωστό-

σο αν το τραύμα προέρχεται από μηχανισμό υψηλής ενέργειας ή αν είναι βαρύ (σημαντική αναπνευστική δυσχέρεια, επταπειλούμενος αεργωγός, αιμοδυναμική επίπτωση), η διενέργεια ρουτίνας αξονικής τομογραφίας αποτελεί ακόμη τη μέθοδο προσέγγισης^{68,69}. **Τό βαρύ θωρακικό τραύμα ή πολυτραύμα αποτελεί τη μόνη δυνητική ένδειξη διενέργειας αξονικής τομογραφίας θώρακα χωρίς ακτινογραφία θώρακα.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lung and Asthma Information Agency: www.laia.ac.uk/95
2. Emergency admissions for cardiovascular and respiratory diseases and the chemical composition of fine particle air pollution. Peng R., Bell M., Geyh A. et al. *Environmental Health Perspectives*, 117(6):957-963.
3. Short stay respiratory unit: a new option for inpatient care. Broquetas JM., Pedreny R., Martinez-liorens JM et al. *Archivos de Broncopneumologia* (English edition), 2008;44(5):252-256.
4. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 Emergency Department Summary. Niska R., Bhuiya F., Xu J. *National Health Statistics Reports*, num. 26, August 6, 2010.
5. BTS guidelines: recommendations for the management of cough in adults. Morrice A., McGarvey L., Pavord L. *Thorax* 2006;61(suppl1):i1-i24. doi:10.1136.
6. ACR practice guideline for the performance of pediatric and adult chest radiography (2006 revision), available at: acr.org/practiceguidelinesandtechnicalstandards, general diagnostic radiology, chest, practice guideline for the performance of pediatric and adult chest radiography.
7. ACR-AAPM-SIIM practice guideline for digital radiography (2007 revision), available at: acr.org/practiceguidelinesandtechnicalstandards, general diagnostic radiology, general diagnostic radiology, practice guideline for digital radiography.
8. ACR appropriateness criteria: acute respiratory illness, available at: acr.org/appropriatenesscriteria, thoracic imaging, acute respiratory illness.
9. National trends in CT use in the emergency department: 1995-2007. Larson DB, Johnson LW, Scnell BM et al, *Radiology*, 258: 164-173, January 2011. (published online Nov 29, 2010, doi: 10.114/radiol. 10100640).
10. Evaluation of the adult with dyspnea in the emergency department. Azeemudin A., Up to date, last update 21/9/2009.
11. Assessment of dyspnea. Available at: [best practice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com)

12. Approach to the patient with pulmonary symptoms. Lechtzin N, Available at: [merckmanuals.com/pulmonary disorders](http://merckmanuals.com/pulmonary_disorders), approach to the patient with pulmonary symptoms, dyspnea, last modified 7/2009.
13. Approach to the patient with dypnea. Schwartzstein R., Up to date, last uupdate 8/9/2009.
14. Thoracic CT in the ED: a study of thoracic computed tomography utilization. Williams E., Gilligan P., Logan PM. *Ir Med J*, 2010 Feb;103(2):38-40.
15. Chest radiograph vs. computed tomography scan in the evaluation for pneumonia. Hayden GE, Wrenn KW. *J Emerg Med*. 2009 Apr;36(3):266-70.
16. Impact of chest CT on the clinical management of immunocompetent emergency department patients with chest radiographic findings of pneumonia. Banker PD, Jain VR, Haramati LB. *Emerg Radiol*. 2007 Nov;14(6):383-8.
17. Evaluation of chest pain in the emergency department. Hollander J., Chase M. Uptodate, last update 28/10/2008.
18. Defining the role of chest pain units. Lewis W., Amsterdam E. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2001;37:2050-2052.
19. Assessment of chest pain. Available at: bestpractice.bmj.com.
20. Differential diagnosis of chest pain in adults. Meisel J., uptodate, last update 6/10/2009.
21. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? Goodacre s., Locker T., Campbell S. *Academic Emergency Medicine*, March 2002;9(3):203-208.
22. Initial evaluation of chest pain. Boie E., *Emerg. Med. Clin. N. Am* 2005;23:937-957.
23. Chest pain:clinical decision making. American College of Emergency Physicians,1998 Scientific Assembly.
24. Diagnosis of acute pulmonary embolism. Thompson T.,Uptodate, last update 13/7/2010.
25. Acute chest pain- suspected aortic dissection. Available at: acr.org/ Appropriateness Criteria, last review 2008.
26. Diagnosis and management of aortic dissection: recommendations of the Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology. Erbel R., Alfonso F., Boileau C. et al. *European Heart Journal* 2001;22:1642-1681.
27. Assessment of haemoptysis: available at: bestpractice.bmj.com
28. Etiology and evaluation of hemoptysis in adults. Weinberger St., Uptodate, last update 4/8/2009.
29. Causes and management of massive hemoptysis in adults. Ingbar D., Uptodate, last update 9/12/2009.
30. Is investigation of patients with haemoptysis and normal chest radiograph justified? Thirumaran M, Sundar R, Sutcliffe IM, Currie DC. *Thorax*. 2009 Oct;64(10):854-6.
31. Utility of high-resolution chest CT scan in the emergency management of haemoptysis in the intensive care unit: severity, localization and aetiology. Khalil A, Soussan M, Mangiapan G et al. *Br J Radiol*. 2007 Jan;80(949):21-5.
32. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. Jean-Baptiste E. *Crit Care Med*. 2000 May;28(5):1642-7.
33. Role of MDCT in identification of the bleeding site and the vessels causing hemoptysis. Khalil A, Fartoukh M, Tassart M et al. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Feb;188(2):W117-25.
34. Multi-detector row CT of hemoptysis. Bruzzi JF, ROOmy-Jardin M, Delhay D et al.*Radiographics*. 2006 Jan-Feb;26(1):3-22.
35. ACR Appropriateness Criteria-Hemoptysis. Avilable at: acr.org.
36. Severe hemoptysis of pulmonary arterial origin: signs and role of multidetector row CT angiography. Khalil A, Parrot A, Nedelcu C et al. *Chest*. 2008 Jan;133(1):212-9.
37. Radiological management of hemoptysis: a comprehensive review of diagnostic imaging and bronchial arterial embolization. Chun JY, Morgan R, Belli AM.*Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Apr;33(2):240-50.
38. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Adam Torbicki, Arnaud Perrier, Stavros Konstantinideset al. *European Heart Journal* (2008) 29, 2276-2315.
39. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. M. Bajc & J. B. Neilly & M. Miniati et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36:1356-1370.
40. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphyPart 2. Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/PSPECT and MDCT. M. Bajc & J. B. Neilly & M. Miniati et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36:1528-1538
41. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. Stein PD, Sostman HD,Dalen JE et al. *Clin. Appl. Thromb Hemost*. 2010 Dec 15, on line publishment.

42. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. Ghuyssen A, Clin
43. Is the ordering of imaging for suspected venous thromboembolism consistent with D-dimer result? Teismann NA, Cheung PT, Frazee B. *Ann Emerg Med.* 2009 Sep;54(3):442-6.
44. Exclusion of acute pulmonary embolism: computed tomography pulmonary angiogram or D-dimer? Eng CW, Wansaicheong G, Goh SK et al. *Singapore Med J.* 2009 Apr;50(4):403-6.
45. CT angiography in the evaluation of acute pulmonary embolus. Costantino MM, Randall G, Gosselin M et al. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Aug;191(2):471-4.
46. Success of a safe and simple algorithm to reduce use of CT pulmonary angiography in the emergency department. Stein EG, Haramati LB, Chamarthy M et al. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Feb;194(2):392-7.
47. Non-invasive diagnosis of pulmonary embolism. Salaun PY, Couturaud F, LE Duc-Pennec A et al. *Chest.* 2010 Aug 19. on line publishment.
48. Clinical features from the history and physical examination that predict the presence or absence of pulmonary embolism in symptomatic emergency department patients: results of a prospective, multicenter study. Courtney DM, Kline JA, Kabrhel C et al. *Ann Emerg Med.* 2010 Apr;55(4):307-315.e1.
49. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. *J Thromb Haemost.* 2010 May;8(5):957-70. Epub 2010 Feb 2.
50. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. Douma R., le Gal G., Sohne M. et al. *BMJ* 2010;340:c1475, online publishment.
51. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Mandell L., Wunderink R., Anzueto A. et al. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:S27-72
52. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Lim W., Baoudouin S., Hill A. et al. *Thorax* 2009;64(Suppl III):iii1-iii55.
53. British thoracic Society guidelines for pneumothorax: last revision 2009, McDuff A., Arnold T., Harvey J. Available on line.
54. Imaging of Pneumothorax: Stark P., Uptodate, last update, 1/10/2010.
55. Acute aortic syndrome: pathology and therapeutic strategies. Ahmad F, Cheshire N, Hamady M. *Postgrad Med J.* 2006 May;82(967):305-12.
56. Obstructive Sleep Apnea and Thoracic Aorta Dissection. Sampol G., Rommero O., Salas A. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Vol 168. pp 1528-1531.
57. Clinical manifestations and diagnosis of aortic dissection. Manning W., Uptodate, last update 8/2/2010.
58. ACR Appropriateness Criteria: acute chest pain - suspected aortic dissection. Available at: acr.org
59. Triple rule-out CT in the emergency department: protocols and spectrum of imaging findings. Frauenfelder T, Appenzeller P, Karlo C. et al *Eur Radiol.* 2009 Apr;19(4):789-99. Epub 2008 Nov 18.
60. Triple-rule-out CT angiography for evaluation of acute chest pain and possible acute coronary syndrome. Halpern EJ. *Radiology.* 2009, Aug;252(2):332-345.
61. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates. Fishman J, Uptodate, last update 8/5/2010.
62. Imaging of pulmonary infections. Franquet T., *Eur. Resp. Monograph*, 2004;30:51-75.
63. Thoracic manifestations of AIDS. Aviram G., Fishman J., Boisselle P. *Applied radiology.com* August 2003, available on line.
64. Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study. Huber Wagner S., Lefering R., Qvick LM. *Lancet*, 2009 Apr;373(9673):1455-61.
65. Ability of a chest Xray and an abdominal computed tomography scan to identify traumatic thoracic injury. Barrios Ch., Pham J., Malinoski D. et al. *Am. J. Surg.* 2010 Dec;200(6):741-745.
66. The increasing use of chest computed tomography for trauma: is it being overutilized; Plurad D., Green D., Dimitriadis D. et al. *J. Trauma* 2007 March;62(3):631-635.
67. Criteria for the selective use of chest computed tomography in blunt trauma patients. Brink M., Deunk J., Dekker H., *Eur. Radiol* 2010;20:818-828.
68. Added Value of Routine Chest MDCT After Blunt Trauma: Evaluation of Additional Findings and Impact on Patient Management. Brink M., Deunk J., Dekker H. et al *AJR* 2008; 190:1591-1598.
69. General approach to blunt thoracic trauma in adults. Legome E., Uptodate, last update 25/5/2010.

Η χρήση της Υπολογιστικής Τομογραφίας (ΥΤ) θώρακος μεταξύ των πρώτων εξετάσεων ασθενών προσερχόμενων στο τμήμα με συμπτωματολογία εκ του αναπνευστικού: Επιχειρηματολογία κατά της χρήσης

Σ Β Μπενάκης

Επιμελητής Β', Τμήμα Υπολογιστικής Τομογραφίας Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

BENAKIS VS. Routine chest Computed Tomography (CT) examination for the primary evaluation and clinical assessment of patients presenting with respiratory symptoms. Routine chest Computed Tomography (CT) examination for the primary evaluation and clinical assessment of patients presenting with respiratory symptoms, is a subject of conflict with bibliographic, scientific and clinical implications. For every clinical entity, all diagnostic method implied are analyzed. Every method is evaluated in order to define its appropriate use. *Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 533-537,*

Key words: Computed tomography, chest, diagnostic algorithms

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τόσο σε επίπεδο βιβλιογραφίας και επιστημονικής αντιπαράθεσης, όσο και στην καθημερινότητα στο Νοσοκομείο μας, αντικείμενο διαλόγου αποτελεί η χρήση της Υπολογιστικής Τομογραφίας (ΥΤ) θώρακος μεταξύ των πρώτων εξετάσεων ασθενών προσερχόμενων με συμπτωματολογία εκ του αναπνευστικού.

Για κάθε νοσολογική οντότητα, αναλύονται οι απεικονιστικές εξετάσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν και οι αλγόριθμοι διερεύνησης για το συγκεκριμένο κλινικό ερώτημα. Η κάθε εξέταση αξιολογείται ώστε να μπορεί να εκτιμηθεί η καταλληλότητα ή όχι της προτεινόμενης μεθόδου. *Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 533-537, 2011.*

Λέξεις κλειδιά: υπολογιστική τομογραφία, θώρακας, διαγνωστικοί αλγόριθμοι

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αλματώδης ανάπτυξη της Ακτινολογίας και των ποικίλων απεικονιστικών τεχνικών κατά τις τελευταίες δεκαετίες, έχει οδηγήσει σε ένα μεγάλο αριθμό εξετάσεων που χρησιμοποιούνται για την διερεύνηση των διαφόρων νοσολογικών οντοτήτων και ειδικότερα στην προκειμένη περίπτωση, στην αντιμετώπιση της συμπτωματολογίας εκ του αναπνευστικού.

Παρόλο που το ζητούμενο είναι οι εξετάσεις να χρησιμοποιούνται επ'ωφελεία των εξεταζομένων, συχνά η ελλιπής γνώση όλου του εύρους των τεχνικών απεικόνισης, είναι δυνατόν, να οδηγήσει σε σφάλματα κατά την παρακολούθηση ασθενών. Επιπλέον, μια απεικονιστική εξέταση που πιθανώς να είναι χρήσιμη για μια ομάδα πληθυσμού, μπορεί να είναι λιγότερο επωφελής για μια άλλη.

Ως εκ τούτου, πεδίο αντιπαράθεσης, αποτελεί η

επιλογή της καταλληλότερης εξέτασης για την αντιμετώπιση κάθε νοσολογικής οντότητας ασθενών προσερχόμενων με συμπτωματολογία εκ του αναπνευστικού. Ανάλογη αντιπαράθεση γίνεται για την αποφυγή επαναλήψεως της ίδιας ή παρόμοιων εξετάσεων που δεν πρόκειται να αλλάξουν την θεραπεία και παρακολούθηση των ασθενών, τη μείωση της ιονίζουσας ακτινοβολίας και την εξοικονόμηση χρόνου και χρήματος.

Στην συνέχεια, για κάθε νοσολογική οντότητα εκ του αναπνευστικού, αναλύονται οι απεικονιστικές εξετάσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το συγκεκριμένο κλινικό ερώτημα. Η κάθε εξέταση αξιολογείται με βάση μια από πέντε κατηγορίες ιεράρχησης (απόλυτη ένδειξη, ενδεδειγμένη εξέταση, σχετική ένδειξη, ένδειξη σε ορισμένες περιπτώσεις και μη ενδεδειγμένη εξέταση), ούτως ώστε να μπορεί να εκτιμηθεί η καταλληλότητα ή όχι της προτεινόμενης μεθόδου.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΜΕΘΟΔΟΙ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στο *άτυπο θωρακικό άλγος, μη καρδιακής αιτιολογίας*, η πραγματοποίηση ακτινογραφίας (α/α) θώρακος, αποτελεί σχετική ένδειξη, λόγω του ότι πολλές οντότητες δεν εμφανίζουν παθολογικά ακτινολογικά ευρήματα.

Στην *λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού*, η α/α θώρακος δεν ενδεικνύεται λόγω του ότι δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία που να αποδεικνύουν την χρησιμότητά της.

Στον *οξύ παροξυσμό άσθματος*, η α/α θώρακος ενδεικνύεται σε ορισμένες περιπτώσεις, όταν κινδυνεύει η ζωή του ασθενούς ή/και αν δεν υπάρχει ανταπόκριση στην θεραπεία. Δεν απαιτείται αν δεν υπάρχουν εντοπισμένα θωρακικά σημεία, πυρετός ή λευκοκυττάρωση.

Στον *οξύ παραξυσμό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας*, η α/α θώρακος ενδεικνύεται σε ορισμένες περιπτώσεις και όταν απαιτείται παραπομπή σε νοσοκομείο-εισαγωγή.

Σε περιπτώσεις *πνευμονίας*, η α/α θώρακος αποτελεί απόλυτη ένδειξη. Στους περισσότερους ασθενείς θα υπάρξει λύση της πνευμονίας σε 4-6 εβδομάδες. Επιπροσθέτως η α/α θώρακος ενδεικνύεται όταν απαιτείται επανάληψη πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο, σε ασθενείς με κλινική ανάκαμψη. Πρέπει δε να επαναλαμβάνεται μετά 6 εβδομάδες σε ασθενείς με παραμένοντα συμπτώματα-σημεία ή σε περιπτώσεις με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας (ειδικά σε καπνιστές ή άνω των 50 ετών). Συμπληρωματικά και σε επιλεγμένες περιπτώσεις συμπληρώνεται με ΥΤ θώρακος.

Σε υποψία *πλευριτικής συλλογής*, η σε όρθια θέση α/α θώρακος μπορεί να ανιχνεύσει μικρές ποσότητες υγρού και αποτελεί απόλυτη ένδειξη. Ενδεδειγμένη εξέταση είναι το υπερηχογράφημα. Αποτελεί εξέταση ανώτερη της ΥΤ για την ανάδειξη εγκυστώσεων και διαφραγμάτων. Επιπροσθέτως μπορεί να ανιχνεύσει πλευριτικές μεταστάσεις και να καθοδηγήσει την θωρακοκέντηση. Η ΥΤ ενδεικνύεται σε ορισμένες περιπτώσεις, προκειμένου να βοηθήσει στην ανίχνευση και στον χαρακτηρισμό του πλευριτικού υγρού και στον καθορισμό υποκείμενης νόσου. Στον **πίνακα 1** εμφανίζεται ο διαγνωστικός αλγόριθμος σε υποψία πλευριτικής συλλογής.

Στην *αιμόπτυση* η α/α θώρακος αποτελεί απόλυτη ένδειξη και πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς. Επι απουσίας ευρημάτων, λοίμωξης αναπνευστικού, σε σημαντική αιμόπτυση απαιτείται περαιτέρω έλεγχος με ΥΤ θώρακος που αποτελεί και την ενδεδειγμένη εξέταση. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βρογχοσκόπηση. Μπορεί να ανιχνεύσει καλοήθεις ή κακοήθεις καταστάσεις που διαφεύγουν στην ακτινογραφία ή στην βρογχοσκόπηση. Σε περιπτώσεις μαζικής αιμόπτυσης η

βρογχική αγγειογραφία με ή χωρίς εμβολισμό μπορεί να σώσει την ζωή ασθενών. Στον **πίνακα 2** εμφανίζεται ο διαγνωστικός αλγόριθμος στην αιμόπτυση.

Σε *ασθενείς* που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ/ΜΑΦ η α/α θώρακος είναι ενδεδειγμένη εξέταση επί αλλαγής συμπτωμάτων ή τοποθέτησης-αφαίρεσης καθετήρων/συσκευών. Σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση η ΥΤ αποτελεί την μέθοδο περαιτέρω διερεύνησης.

Σε υποψία *διάχυτης-διηθητικής πνευμονικής νόσου*, η ΥΤ αποτελεί την ενδεδειγμένη εξέταση. Συμπληρωματικές τομές υψηλής ευκρίνειας (HR), δίνουν σημαντικές πληροφορίες για την αναστρεψιμότητα και πρόγνωση της νόσου.

Για την *διάγνωση καρκίνου πνεύμονος*, η α/α θώρακος αποτελεί απόλυτη ένδειξη, παρόλο που ορισμένες μορφές δεν αναδεικνύονται στην απλή α/α, παρά την παρουσία κακοήθων κυττάρων στα πτύελα. Η ΥΤ είναι η ενδεδειγμένη εξέταση. Δεν έχει αποδειχτεί η χρησιμότητά της για διερεύνηση ρουτίνας (screening).

Στην *σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονος*, η ΥΤ αποτελεί απόλυτη ένδειξη με σημαντική συνεισφορά της PET-CT και της MRI θώρακος (ιδίως σε ασθενείς με όγκους κορυφών και στην δδχ. όγκου από περιφερική ατελεκτασία).

Στο *ήπιο θωρακικό τραύμα* η α/α θώρακος ενδεικνύεται σε ορισμένες περιπτώσεις, μια και η ανάδειξη απλών καταγμάτων πλευρών δεν μεταβάλλει την αντιμετώπιση. Ενδεικνύεται σε επιπλοκές καταγμάτων(πχ. πνευμοθώρακος)

Σε *μέτριο θωρακικό τραύμα*, η α/α θώρακα αποτελεί απόλυτη ένδειξη (όρθια οπισθο-πρόσθια λήψη) για ανάδειξη πνευμοθώρακος, πλευριτικής συλλογής ή πύκνωσης-θλάσης. Η ΥΤ θώρακος αποτελεί σχετική ένδειξη. Χρήσιμη για αορτικό τραύμα και για αποκλεισμό πνευμοθώρακα που δεν αναδείχτηκε στην α/α θώρακος.

Σε *διατιτραίνον τραύμα*, η α/α θώρακος αποτελεί απόλυτη ένδειξη για ανάδειξη πνευμοθώρακα, συλλογής ή πνευμονικής θλάσης. Η ΥΤ αποτελεί την ενδεδειγμένη εξέταση για ανάδειξη πλευριτικού ή περικαρδιακού υγρού.

Στο *στερνικό τραύμα*, η πλάγια α/α θώρακος-στέρνου αποτελεί απόλυτη ένδειξη και επιπροσθέτως αναδεικνύει τραύμα της ΘΜΣΣ και της αορτής. Συμπληρωματικά ακολουθεί ΥΤ θώρακος.

Συχνά παθολογικές καταστάσεις του **καρδιαγγειακού** εμφανίζονται με συμπτωματολογία εκ του αναπνευστικού. Ως εκ τούτου θα αναφερθούμε σε αυτές και στους διαγνωστικούς αλγόριθμους αντιμετώπισής τους.

Σε *οξύ θωρακικό άλγος με ΗΚΓφική ανύψωση ST*, η α/α θώρακος αποτελεί σχετική ένδειξη. Χρήσιμη στην

ανάδειξη του πνευμονικού οιδήματος. Απόλυτη ένδειξη αποτελεί η εκλεκτική στεφανιογραφία, ενδεδειγμένη εξέταση είναι το υπερηχογράφημα καρδιάς ενώ σχετική ένδειξη αποτελεί η ΥΤ θώρακος, όταν η εκλεκτική στεφανιογραφία είναι φυσιολογική και πρέπει να αποκλεισθούν άλλες οξείες καταστάσεις όπως ο διαχωρισμός αορτής, περικαρδίτιδα και η πνευμονική εμβολή. Η αξονική στεφανιογραφία (CTA) και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς αποτελούν σχετικές ενδείξεις.

Σε οξύ θωρακικό άλγος χωρίς ανύψωση του ST, με κλινική υποψία εμφράγματος μυοκαρδίου, το υπερηχογράφημα καρδιάς αποτελεί την απόλυτη ένδειξη, το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης είναι ενδεδειγμένη εξέταση και η CT στεφανιογραφία η ενδεδειγμένη εξέταση σε ασθενείς με χαμηλή ή ενδιάμεση πιθανότητα οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, για τον αποκλεισμό σημαντικής στεφανιαίας νόσου. Επίσης είναι χρήσιμη για την διάγνωση άλλων καταστάσεων όπως διαχωρισμού, ΠΕ, πνευμονίας, πλευρίτιδος και περικαρδίτιδος.

Σε οξύ διαξιφιστικό/οπισθοστερνικό θωρακικό άλγος, με κλινική υποψία διαχωρισμού, η ΥΤ θώρακος αποτελεί εξέταση πρώτης γραμμής και εκλογής, ιδίως σε αιμοδυναμικά ασταθείς είτε μη συνεργάσιμους ασθενείς. Το διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχογράφημα αποτελούν σχετικές ενδείξεις. Η μαγνητική τομογραφία θώρακος έχει ένδειξη σε ορισμένες περιπτώσεις (αλλεργίες σε ιωδιούχα σκιαγραφικά, αντένδειξη χρήσης ιονίζουσας ακτινοβολίας-εγκυμοσύνη).

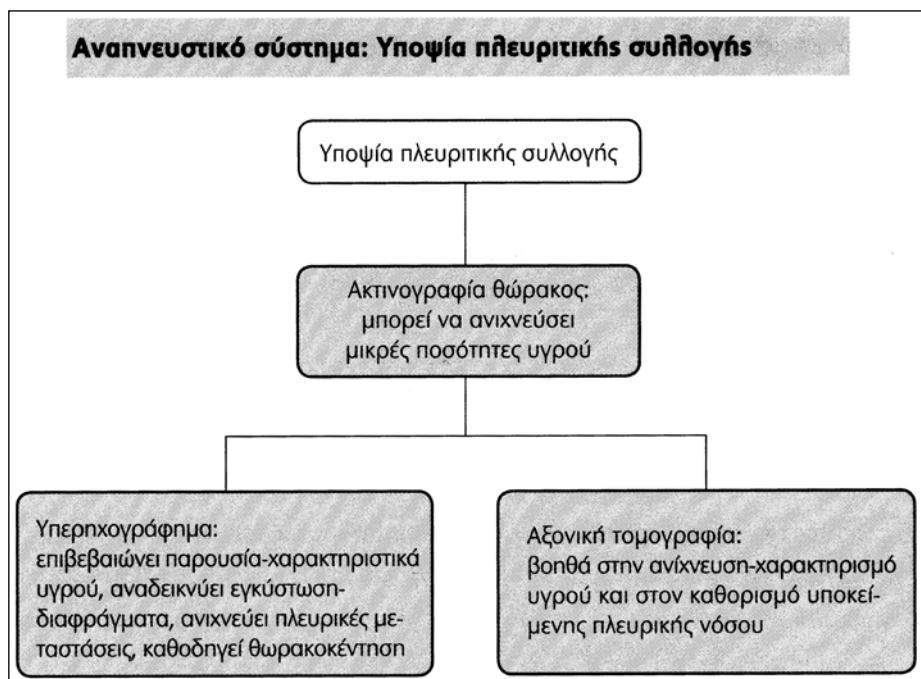
Διαγνωστικός αλγόριθμος στον **πίνακα 3**.

Σε κλινική υποψία πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), η α/α θώρακος αποτελεί σχετική ένδειξη. Φυσιολογική εξέταση δεν αποκλείει την περίπτωση εμβολής. Μπορεί να αναδείξει πύκνωση απότοκη εμφράκτου και πλευριτική συλλογή. Η CT αγγειογραφία πνευμονικών αρτηριών αποτελεί απόλυτη ένδειξη, ιδίως αν η εξέταση d-dimer (ELISA) είναι παθολογική, καθώς και σε κάθε περίπτωση ασθενούς με υψηλή κλινική πιθανότητα για ΠΕ. Συμπληρωματικές εξετάσεις στον αλγόριθμο διάγνωσης ΠΕ αποτελούν το σπινθηρογράφημα αερισμού/αιμάτωσης πνευμόνων, το υπερηχογράφημα φλεβών κάτω άκρων, η μαγνητική και ψηφιακή (DSA) αγγειογραφία πνευμονικών αρτηριών. (**Πίνακας 4**)

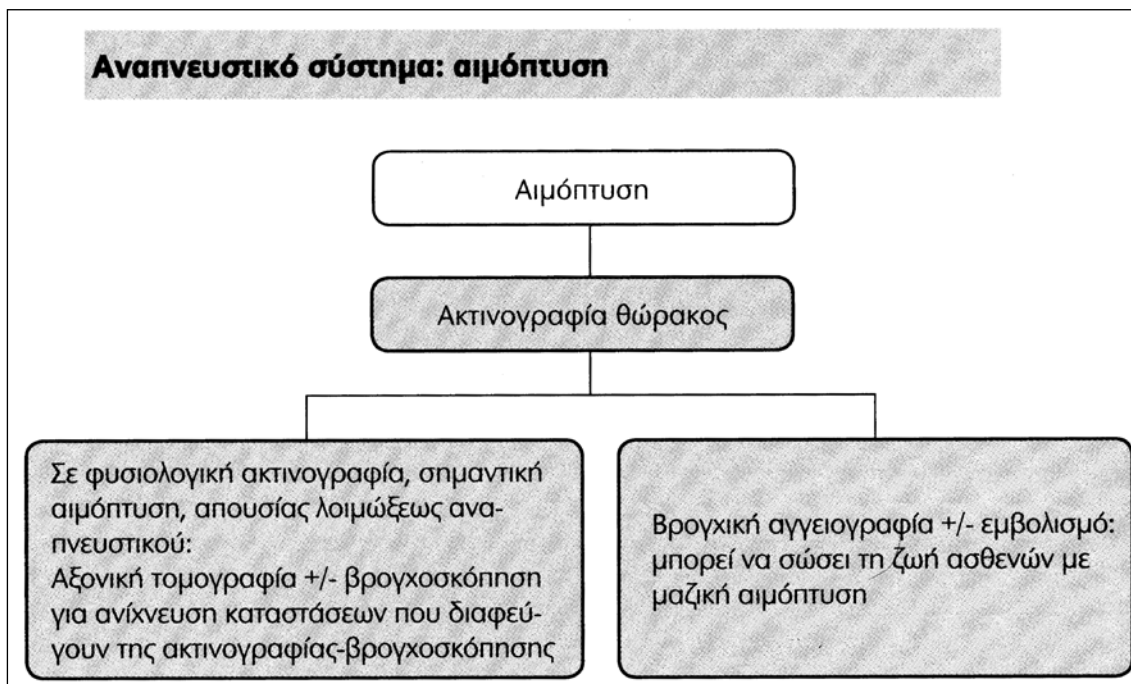
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, σε κάθε περίπτωση, οι προτινόμενες εξετάσεις και η ιεράρχησή τους στην αντιμετώπιση των ασθενών με συμπτωματολογία εκ του αναπνευστικού, αποτελούν γενικές κατευθυντήριες γραμμές και δεν υποκαθιστούν την εξατομικευμένη κλινικοεργαστηριακή προσέγγιση του κάθε ασθενούς. Έχουν σκοπό να βοηθήσουν τους ακτινολόγους και τους κλινικούς ιατρούς στην επιλογή της καταλληλότερης απεικονιστικής μεθόδου και προφανώς δεν είναι δεσμευτικές. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψιν και οι αντίστοιχες κατευθυντήριες γραμμές άλλων ιατρικών ειδικοτήτων, που σχετίζονται με την συγκεκριμένη κλινική ένδειξη.

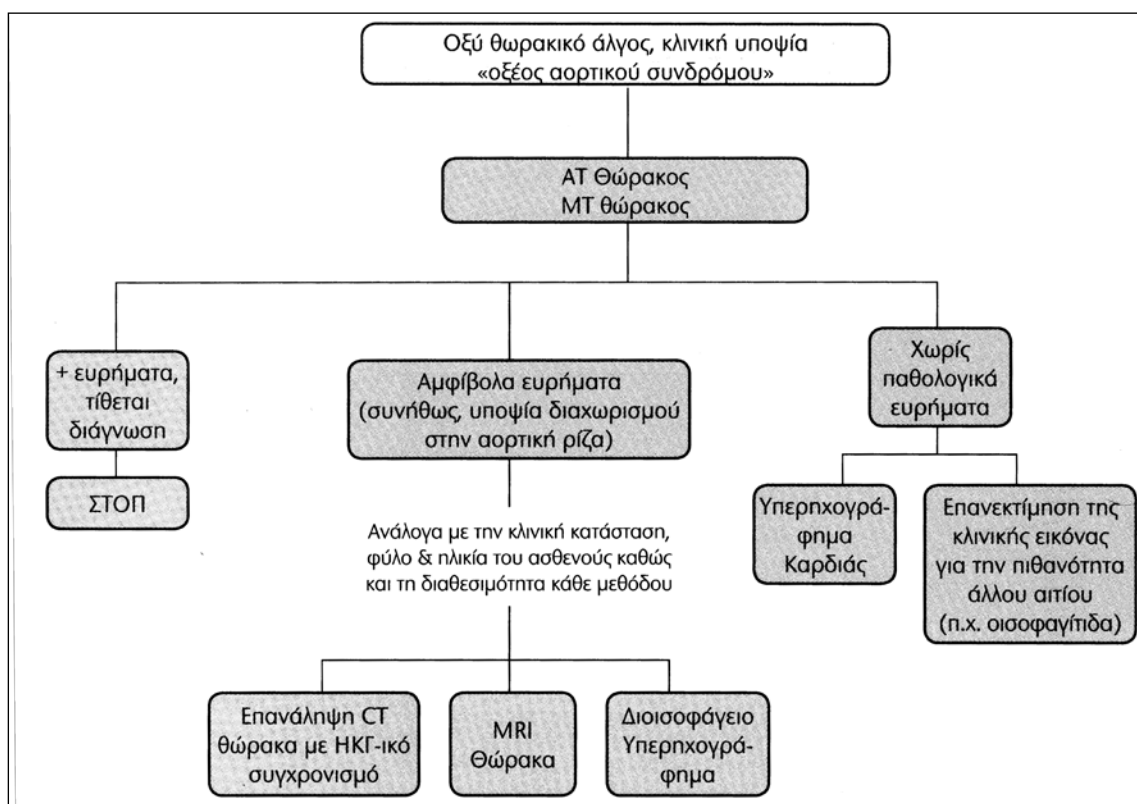
ΠΙΝΑΚΑΣ 1



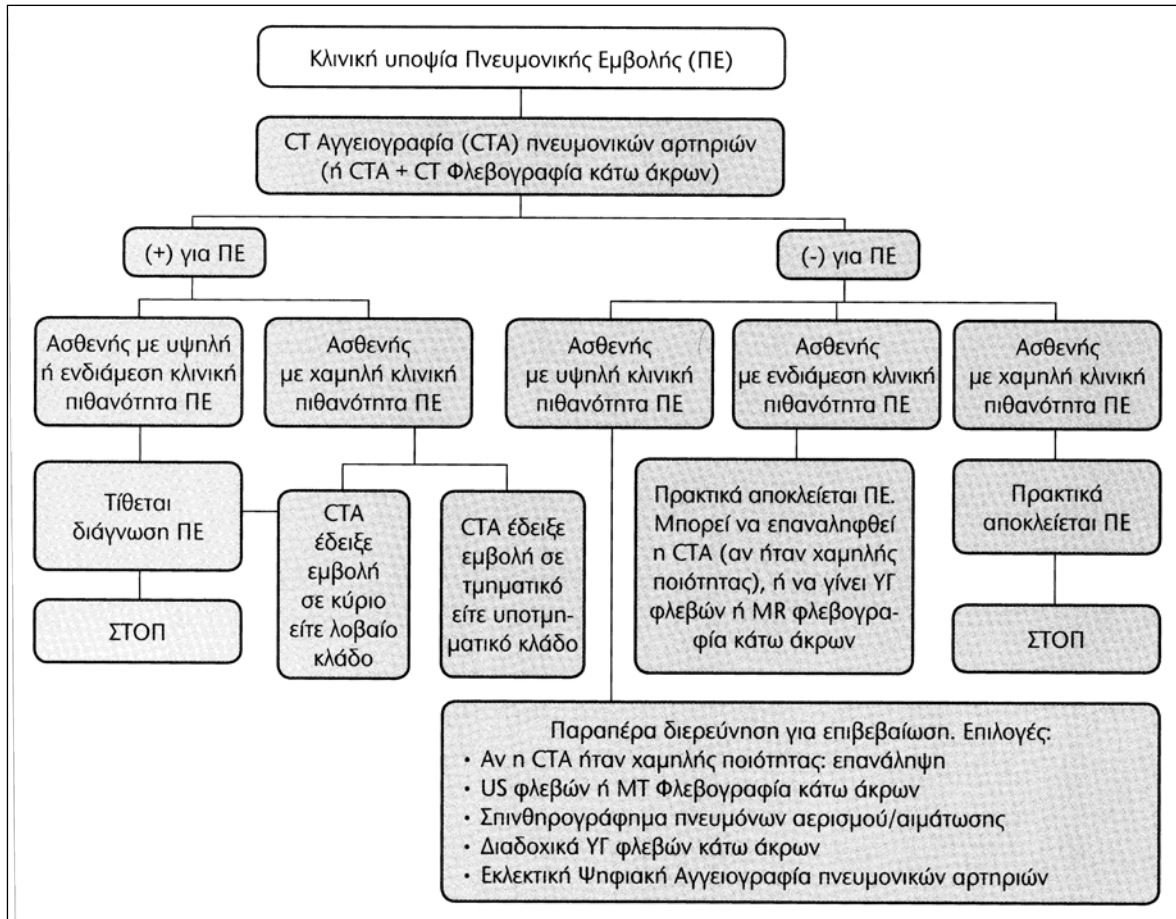
ΠΙΝΑΚΑΣ 2



ΠΙΝΑΚΑΣ 3



ΠΙΝΑΚΑΣ 4



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The Royal College of Radiologists. Making the best use of clinical radiology services: referral guidelines. London, UK. The Royal College of Radiologists, 2007.
2. The American College of Radiology. ACR Appropriateness criteria. Reston, Virginia, USA. The American College of Radiology, 2010
3. Canadian Association of Radiologists. Diagnostic imaging referral guidelines: a guide for physicians. Saint-Laurent, Quebec, Canada: Canadian Radiological Foundation, 2009
4. Siström CL. The Appropriateness of Imaging: A Comprehensive Conceptual Framework. Radiology 2009; 251: 637-49
5. Blackmore CC, Medina LS. Evidence-based radiology and the ACR appropriateness criteria. J Am Col Radiology 2006; 3: 505-9
6. Dixon AK. Evidence-based diagnostic radiology. Lancet 1997; 350: 509-12
7. Math KR, Katz DS, Groskin S. Radiology Secrets. Hanley and Belfus 1997
8. Διαγνωστικά και Θεραπευτικά Πρωτόκολλα στην Ακτινολογία. Ελληνική Ακτινολογική Εταιρεία 2011

Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας χωρίς προηγούμενη αξονική τομογραφία: Υπέρ

Μ Σχινά

Επιμελήτρια Α', Γ' Παθολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

SCHINA M. The use of MRI without a previous CT imaging. The CT (computerized tomography) and MRI (magnetic resonance imaging) are two of the most widely used imaging tests used in diagnosis, staging, treatment planning and monitoring of various pathological conditions. The choice of one or the other is a common dillhemma in everyday clinical practice. The CT is based on the use of X-ray and has the major drawback of exposure to ionizing radiation. It is fast, reliable and widely available test. The MRI is based on the use of low frequency radio waves and strong magnetic fields. The high resolution in imaging soft tissue compared to CT in combination with the greater sensitivity to the contrast agent enhancement render MRI superior to CT in many applications such as imaging of joints, soft tissue, brain and spine. Even more the MRI imaging can be applied to the torso, with a focus on specific organs like the liver but also other organs such as heart and breast. The technical improvements and increased availability of MRI, have led to the expansion of indications and to highlight its advantages. Then examined the evidence of MRI to study the various anatomical systems and regions and identify the cases in which MRI is superior to CT, so it is recommended to use without prior CT. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 538-545, 2011.**

Key words: MRI, CT, indications, guidelines

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αξονική τομογραφία (computerized tomography, CT) και η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI) είναι δύο από τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες απεικονιστικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση, σταδιοποίηση, θεραπευτικό σχεδιασμό και παρακολούθηση διάφορων παθολογικών καταστάσεων. Η επιλογή της μιας ή της άλλης ως καταλληλότερης αποτελεί συχνό ερώτημα στην καθημερινή κλινική πρακτική. Η CT βασίζεται στη χρήση ακτίνων Χ και έχει το σημαντικό μειονέκτημα της έκθεσης σε ιοντιζουσα ακτινοβολία. Είναι γρήγορη, αξιόπιστη και ευρέως διαθέσιμη εξέταση. Η MRI βασίζεται σε χαμηλής συχνότητας ραδιοκύματα και ισχυρά μαγνητικά πεδία. Έχει υψηλή ευκρίνεια στην απεικόνιση των μαλακών μορίων συγκριτικά με τη CT και σε συνδυασμό με τη μεγαλύτερη ενίσχυση μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού υπερέχει της αξονικής τομογραφίας σε πολλές εφαρμογές, όπως η απεικόνιση των αρθρώσεων, των μαλακών ιστών, του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης. Ακόμα η MRI εφαρμόζεται στην απεικόνιση του κορμού με έμφαση σε συγκεκριμένα όργανα όπως το ήπαρ, αλλά και άλλων οργάνων όπως η καρδιά και ο μαστός. Οι τεχνικές βελτιώσεις και η αύξηση της διαθεσιμότητας της MRI, έχουν οδηγήσει στη διεύρυνση των ενδείξεων και στην ανάδειξη των πλεονεκτημάτων της. Ακολουθως εξετάζονται οι ενδείξεις της MRI για τη μελέτη των διαφόρων συστημάτων και ανατομικών περιοχών και επισημαίνονται οι περιπτώσεις στις οποίες η MRI υπερέχει της CT, έτσι ώστε να συστήνεται η χρήση της χωρίς προηγούμενη CT. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 538-545, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: μαγνητική τομογραφία, αξονική τομογραφία, ενδείξεις, κατευθυντήριες οδηγίες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αξονική τομογραφία (computerized tomography, CT) και η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI) είναι δύο από τις ευρύτερα χρησιμοποι-

ούμενες απεικονιστικές εξετάσεις. Και οι δύο χρησιμοποιούνται στη διάγνωση, σταδιοποίηση, θεραπευτικό σχεδιασμό και παρακολούθηση διάφορων παθολογικών καταστάσεων και η επιλογή της μιας ή της άλλης

ως καταλληλότερης αποτελεί συχνό ερώτημα στην καθημερινή κλινική πρακτική. Κάθε μέθοδος έχει διαφορετικά τεχνικά χαρακτηριστικά και ως εκ τούτου και διαφορετικές ενδείξεις και αντενδείξεις.

Η CT χρησιμοποιεί τις ακτίνες X για τη δημιουργία εικόνας δύο διαστάσεων. Κατά συνέπεια η διενέργειά της συνεπάγεται έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία και τις δυσμενείς συνέπειές της. Για το λόγο αυτό αντενδείκνυται σε εγκύους όπου η μαγνητική τομογραφία αποτελεί τη μόνη επιλογή. Αποτελεί μια ταχέως εκτελούμενη εξέταση, είναι περισσότερο διαδεδομένη και ως εκ τούτου ευρύτερα διαθέσιμη. Ο χρόνος εξέτασης έχει μειωθεί περαιτέρω με τη χρήση των πολυτομικών αξονικών τομογράφων σε συνδυασμό με την τεχνική της ελικοειδούς σάρωσης, γεγονός που επέτρεψε τη χρήση της για την απεικόνιση των αγγείων της καρδιάς.

Η MRI παράγει εικόνες δυο διαστάσεων χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό χαμηλής συχνότητας ραδιοκυμάτων και ισχυρών μαγνητικών πεδίων. Έχει απaráμιλλη ευκρίνεια στην απεικόνιση των μαλακών μορίων συγκριτικά με τη CT, που σημαίνει ότι μπορεί να απεικονίσει με ιδιαίτερη ακρίβεια ανατομικές λεπτομέρειες σε περιοχές όπως οι αρθρώσεις, ο εγκέφαλος και η σπονδυλική στήλη. Μειονέκτημα αναφορικά με την εφαρμογή της MRI στην απεικόνιση του κορμού αποτελούν τα κινητά artifacts που παράγονται από τις αναπνευστικές κινήσεις. Εκτός από την υψηλή ευκρίνεια στην απεικόνιση των μαλακών μορίων, έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και στην ανάδειξη της πρόσληψης ή όχι του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού. Αυτός ο συνδυασμός υψηλής ευκρίνειας και μεγαλύτερης ενίσχυσης κατά τη χορήγηση του σκιαγραφικού κάνει την MRI να υπερέχει της αξονικής τομογραφίας σε πολλές εφαρμογές. Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι τα κινητικά artifacts, η μεγαλύτερη διάρκεια της εξέτασης, η ανάγκη συνεργασίας του ασθενούς, η έλλειψη εξοικείωσης των ακτινολόγων και κλινικών με τα ευρήματα της MRI και τέλος η περιορισμένη διαθεσιμότητα των μηχανημάτων.

Ακολουθώς εξετάζονται οι ενδείξεις της MRI για τη μελέτη των διαφόρων συστημάτων και ανατομικών περιοχών και επισημαίνονται οι περιπτώσεις στις οποίες η MRI υπερέχει της CT, έτσι ώστε να συστήνεται η χρήση της χωρίς προηγούμενη CT.

1. ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ

- Οξύ Ισχαιμικό επεισόδιο

Η απεικόνιση του εγκεφάλου στο οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι σημαντική γιατί διαχωρίζει την ισχαιμία από την αιμορραγία, εκτιμά την έκταση του

εγκεφαλικού ιστού που είναι σε κίνδυνο για ισχαιμική νέκρωση και αποκλείει άλλες παθολογικές καταστάσεις που μιμούνται ισχαιμικό επεισόδιο, όπως κακοήθεις όγκοι. Η NCCT (Non Contrast CT) εγκεφάλου είναι η εξέταση που διενεργείται άμεσα στα περισσότερα κέντρα, λόγω της ευρείας διαθεσιμότητας, του βραχέος χρόνου εξέτασης και της ευαισθησίας για την ανάδειξη ενδοκράνιας αιμορραγίας¹. Η MRI ωστόσο κατέχει σημαντική θέση στην εκτίμηση του οξέος ισχαιμικού επεισοδίου, διότι υπερέχει στην ικανότητα να αναδεικνύει την πολύ πρώιμη ισχαιμία με την τεχνική της DWI (Diffusion Weighted Imaging) ενώ είναι εξίσου αξιόπιστη με τη CT, με βάση πρόσφατα δεδομένα, στην ανάδειξη υπεροξείας αιμορραγίας με τη χρήση των κατάλληλων αλληλουχιών (gradient echo pulse sequences).²⁻⁴ Τα πρωτόκολλα της MRI εγκεφάλου που συνδυάζουν τις συνήθεις T1 και T2 ακολουθίες με diffusion-weighted imaging (DWI), perfusion-weighted imaging (PWI) και gradient echo (GRE) μπορούν με αξιοπιστία να διαγνώσουν τόσο το οξύ ισχαιμικό έμφρακτο όσο και το οξύ αιμορραγικό έμφρακτο σε επείγουσα βάση. Η εφαρμογή του ανωτέρω πρωτοκόλλου σε ειδικό κέντρο που ήταν άμεσα διαθέσιμη η MRI ανέδειξε ότι η διαδικασία ήταν πρακτικά εφαρμόσιμη και ασφαλής.⁵

Η εφαρμογή νεότερων εξαιρετικά ταχέων απεικονιστικών πρωτοκόλλων έχουν μειώσει τον απαιτούμενο χρόνο από 15-20 λεπτά σε λιγότερο από 5 λεπτά, αλλά η κλινική χρησιμότητα των πρωτοκόλλων αυτών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.^{6,7} Μειονέκτημα επίσης αποτελεί το γεγονός ότι τα κριτήρια για την εφαρμογή θρομβόλυσης βασίζονται στην CT και δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες συγκριτικά με αυτά που βασίζονται στην MRI.

Η μελέτη των αγγείων του εγκεφάλου με CTP/CTA συγκριτικά με diffusion/perfusion MRI είναι εξίσου κατατοπιστική, αλλά η διενέργειά τους κρίνεται απαραίτητη μόνο όταν πρόκειται να επηρεάσει τις θεραπευτικές αποφάσεις, όπως η εφαρμογή θρομβόλυσης ή ενδαγγειακών επεμβάσεων.

Στο παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (TIA), η μαγνητική τομογραφία σε συνδυασμό με την MRA αποτελεί ενδεδειγμένη εξέταση γιατί συνδυάζει την απεικόνιση του εγκεφαλικού παρεγχύματος και των αγγείων του τραχήλου και του εγκεφάλου και είναι προτιμότερη από την αξονική τομογραφία.

- Όγκοι, μεταστάσεις

Η MRI είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση, σταδιοποίηση, θεραπευτικό σχεδιασμό και παρακολούθηση των όγκων του ΚΝΣ.⁸

-Επιληψία

Η MRI είναι η μέθοδος εκλογής για την απεικόνιση του ΚΝΣ κυρίως σε ενήλικες ασθενείς με πρώτο επεισόδιο σπασμών καθώς και σε περιπτώσεις κροταφικής επιληψίας και επιληψίας εστιακού τύπου.⁹

Άλλες περιπτώσεις παθήσεων του ΚΝΣ που η MRI αποτελεί την ενδεικνυόμενη εξέταση είναι οι λοιμώξεις του ΚΝΣ όπως αποστήματα, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, οι απομυελινωτικές παθήσεις όπως η κατά πλάκας σκλήρυνση, οι παθήσεις του οπίσθιου βόθρου και του στελέχους, οι όγκοι της υπόφυσης και τέλος το screening για ενδοκράνια ανευρύσματα και η θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου.

2.ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗ ΣΤΗΛΗ

Η χρήση της MRI για την απεικόνιση της σπονδυλικής στήλης υπερέχει σαφώς της CT καθώς παρέχει μεγαλύτερη ευκρίνεια στην απεικόνιση των μαλακών μορίων και έχει τη δυνατότητα απεικόνισης στον εγκάρσιο και στεφανιαίο άξονα.¹⁰ Αποτελεί επίσης και το μόνο μέσο που μπορεί να εκτιμήσει το εσωτερικό του σπονδυλικού σωλήνα.

- Εκφυλιστικές παθήσεις του μεσοσπονδυλίου δίσκου- Στένωση μεσοσπονδυλίου διαστήματος

Αποτελεί την εξέταση εκλογής για την ανάδειξη κήλης του μεσοσπονδυλίου δίσκου σε συνδυασμό με την υψηλή ευαισθησία για την ανάδειξη συμπίεσης της νευρικής ρίζας.¹¹ Συγκριτικά με τη CT η μεγαλύτερη ευκρίνεια και η δυνατότητα απεικόνισης σε πολλά διαφορετικά επίπεδα δίνουν στην MRI υπεροχή όσον αφορά την ακριβή απεικόνιση της νευρικής ρίζας και τη συμπίεσή της.

-Στένωση σπονδυλικού σωλήνα

Το εύρος του σπονδυλικού σωλήνα και του μηνιγγοειδούς σάκου μπορούν να εκτιμηθούν με ακρίβεια τόσο στις εγκάρσιες όσο και στις οβελιαίες τομές. Το περιεχόμενο του μηνιγγικού σάκου, δηλαδή ο νωτιαίος μυελός και οι νευρικές ρίζες, μπορούν επίσης να εκτιμηθούν με σαφήνεια. Για τους ανωτέρω λόγους η MRI έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την εκτίμηση πιθανής στένωσης του σπονδυλικού σωλήνα.^{12,13}

-Δισκίτιδα, οστεομυελίτιδα

Η MRI είναι μια από τις πιο χρήσιμες απεικονιστικές εξετάσεις για την διερεύνηση των λοιμώξεων της σπονδυλικής στήλης. Έχει υψηλή ευαισθησία (96%) και ειδικότητα (92%) όπως αναδείχθηκε σε μια καλά

σχεδιασμένη μελέτη.^{14,15} Σε σύγκριση με την CT υπερέχει σαφώς στην οριοθέτηση της έκτασης και τον καθορισμό του σταδίου της λοίμωξης (π.χ σχηματισμός αποστήματος) έτσι ώστε να αποφασισθεί η ανάγκη για χειρουργική αντιμετώπιση.

-Νεοπλάσματα, μεταστατική νόσος (οστά, μήνιγγες)

Ο ακριβής ανατομικός προσδιορισμός μιας νεοπλασματικής εξεργασίας που εντοπίζεται στη σπονδυλική στήλη είναι το πιο καθοριστικό σημείο για το θεραπευτικό σχεδιασμό και την αντιμετώπιση του ασθενούς. Ο ρόλος της MRI είναι καθοριστικός σε αυτό το πλαίσιο καθώς δύναται να προσδιορίσει με ακρίβεια τη θέση του όγκου, π.χ. ενδομυελικά, εξωμυελικά, υποσκληρίδια ή επισκληρίδια και να οριοθετήσει την έκταση και το βαθμό της τοπικής επέκτασης. Εξαιρετικά σημαντική είναι η συμβολή της στη διερεύνηση και των μεταστάσεων στη σπονδυλική στήλη καθώς δύναται να προσδιορίσει όχι μόνο τις οστικές μεταστάσεις αλλά και την ύπαρξη και ακριβή εντόπιση παρασπονδυλικών και εισκληρίδιων μεταστάσεων και το βαθμό συμπίεσης των νευρικών ριζών.^{16,17}

-Τραύμα - Συμπιεστικό κάταγμα

Η MRI αποτελεί πολύτιμο εργαλείο για τη μελέτη της ακεραιότητας των συνδέσμων, των οστών και του νωτιαίου μυελού μετά από τραυματισμό. Υπερέχει επίσης στην ανάδειξη επισκληρίδιου αιματώματος και ενδομυελικής βλάβης ή αιμορραγίας.

-Απομυελινωτικές νόσοι νωτιαίου μυελού**3. ΚΕΦΑΛΗ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΣ**

Γενικά η MRI είναι η εξέταση εκλογής για τη διερεύνηση πιθανής ενδοκρανιακής επέκτασης ή διήθησης νευρικών ριζών από κάποιο όγκο της κεφαλής και του τραχήλου ή αντίστοιχων επιπλοκών μιας λοίμωξης ή φλεγμονής της περιοχής. Αναλυτικότερα για τη μελέτη των οφθαλμικών κόγχων η MRI είναι η εξέταση εκλογής καθώς παρέχει μεγαλύτερη απεικονιστική ευκρίνεια σε συνδυασμό με τη δυνατότητα εξαιρετικής απεικόνισης τυχόν ενδοκρανιακής επέκτασης της βλάβης.¹⁸ Στην απεικόνιση των παραρρινίων κόλπων η MRI ενδείκνυται μόνο όταν υπάρχει σοβαρή υπόνοια ύπαρξης επιπλοκών από τη λοίμωξη των παραρρινίων ή κακοήθειας με επέκταση στα παρακείμενα μόρια όπως νεύρα και μήνιγγες. Η MRI επίσης ενδείκνυται για την απεικονιστική μελέτη της περιοχής του τραχή-

λου που εκτείνεται υπερθεν του υοειδούς οστού και περιλαμβάνει τη βάση του κρανίου, το ρινοφάρυγγα και το στοματοφάρυγγα, διότι δύναται να απεικονίσει την οστική διήθηση από κάποια μάζα μαλακών μορίων νωρίτερα συγκριτικά με τη CT αλλά και να εντοπίσει, με τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, τυχόν επέκταση του όγκου προς την κρανιακή κοιλότητα και τα νεύρα.^{19,20} Επίσης στη στοματική κοιλότητα οι μάζες απεικονίζονται καλύτερα λόγω της υψηλότερης ευκρίνειας αλλά και των λιγότερων τεχνικών παρεμβολών από τα οδοντικά προσθετικά υλικά. Η MRI του κροταφικού οστού είναι η εξέταση που ενδείκνυται για την διερεύνηση κυρίως των μη οστικών στοιχείων της περιοχής και αφορά την ανάδειξη προβλημάτων σχετιζόμενων με κρανιακά νεύρα όπως στη νευροαισθητήριο βαρηκοΐα.^{21,22} Έτσι η MRI είναι πιο ευαίσθητη από τη CT στη διάγνωση του ακουστικού νευρινώματος και των άλλων αλλοιώσεων του έσω ακουστικού πόρου και της γεφυροπαραγκεφαλιδικής γωνίας. Τέλος η MRI είναι η εξέταση που υπερέχει στην απεικόνιση τη κροταφογναθικής άρθρωσης και την ανάδειξη όλων των σχετιζόμενων με αυτή παθολογικών καταστάσεων.

4. ΟΓΚΟΙ ΟΣΤΩΝ ΚΑΙ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Η MRI αποτελεί αποδεδειγμένα κατάλληλη απεικονιστική εξέταση για τον εντοπισμό, την εκτίμηση, τη σταδιοποίηση και την παρακολούθηση των όγκων του μυοσκελετικού συστήματος. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η εφαρμογή της συστήνεται εφόσον υπάρχει τεκμηριωμένη και σοβαρή υποψία όγκου και αφού έχει προηγηθεί και άλλη κατάλληλη απεικονιστική εξέταση, όπως η ακτινογραφία θώρακος, το σπινθηρογράφημα κ.ά. Ο λόγος είναι ότι ενώ η MRI αποτελεί μια ευαίσθητη μη επεμβατική μέθοδο για τον εντοπισμό των ανατομικών διαταραχών του μυοσκελετικού συστήματος, τα ευρήματα μπορεί να είναι παραπλανητικά αν δε σχετίζονται και δεν καθοδηγούνται από την κλινική εξέταση, το ιστορικό, τις απλές ακτινογραφίες και άλλες εργαστηριακές εξετάσεις.²³⁻²⁶ Έτσι η MRI ενδείνυται χωρίς προηγούμενη CT στις ακόλουθες περιπτώσεις:

1. Πρωτοπαθές οστικό νεόπλασμα για την τοπική σταδιοποίηση του όγκου και πριν τη διενέργεια βιοψίας
2. Διερεύνηση οστικών μεταστάσεων από γνωστή πρωτοπαθή νεοπλασία έχοντας μεγαλύτερη ειδικότητα από το σπινθηρογράφημα οστών και μεγαλύτερη ευαισθησία στη μελέτη του πολλαπλού μυελώματος
3. Όγκοι των μαλακών μορίων, όπου αποτελεί την εξέταση εκλογής για την τοπική σταδιοποίηση του όγκου, προηγείται της βιοψίας και χρησιμεύει στην παρακολούθηση υποτροπής του όγκου.

5. ΚΟΙΛΙΑ, ΠΥΕΛΟΣ

Ήπαρ

Η MRI ήπατος είναι σε θέση να διαφοροδιαγνώσει την **εστιακή λιπώδη διήθηση του ήπατος** από μεταστατικές εστίες, με τη χρήση κατάλληλων ακολουθιών, όπως T1-weighted gradient echo και T2-weighted με καταστολή του λίπους.²⁷ Είναι επίσης η ενδεδειγμένη μέθοδος για τη μη επεμβατική ποσοτική μέτρηση της **εναπόθεσης σιδήρου στο ήπαρ**, με θετική και αρνητική προγνωστική αξία για τη διάγνωση της αιμοχρωμάτωσης που ανέρχεται στο 100%.²⁸ Αποτελεί επίσης τη μέθοδο εκλογής για την απεικονιστική διερεύνηση και παρακολούθηση των **κίρρωτικών ασθενών** καθώς σε συνδυασμό με τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας μπορεί να διαφοροδιαγνώσει έναν αναγεννητικό από έναν δυσπλαστικό όζο.²⁹ Αναφορικά με τους καλοήθεις όγκους του ήπατος η συμβολή της MRI είναι σημαντική στη διερεύνηση των αιμαγγειωμάτων. Τα μικρά **αιμαγγειώματα** πολλές φορές έχουν άτυπη απεικόνιση στη CT ενώ η ειδικότητα της MRI για τη διαφοροδιάγνωση των αιμαγγειωμάτων από τις κακοήθεις βλάβες ανέρχεται στο 98-100%.³⁰ Γενικά υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της χωρίς σκιαγραφικό MRI και της CT με σκιαγραφικό για την ανάδειξη καλοήθων αλλοιώσεων του ήπατος, με ευαισθησία 94% και 85% αντίστοιχα.³¹ Η MRI έχει επίσης υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα από τη CT για τη διερεύνηση της **εστιακής οζώδους υπερπλασίας**, που αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη καλοήγη χωροκατακτητική εξεργασία του ήπατος. Σχετικά με τη μελέτη των **κακοήθων όγκων του ήπατος** η MRI παρέχει τη δυνατότητα ακριβέστερου χαρακτηρισμού αυτών συγκριτικά με τη CT και κυρίως με τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας και την κατάλληλη καταγραφή της αρτηριακής φάσης.³² Ειδικότερα η MRI έχει πολύ υψηλή ευαισθησία συγκριτικά με τη CT στη διάγνωση του **ηπατοκυτταρικού καρκίνου** και ειδικότερα στις βλάβες που είναι μικρότερες του ενός εκατοστού. Η MRI είναι ένα εξαιρετικό διαγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση και διάγνωση των **ηπατικών μεταστάσεων**. Το πιο χαρακτηριστικό εύρημα αποτελεί η περιφερική δακτυλιοειδής ενίσχυση αμέσως μετά τη χορήγηση του gadolinium. Επίσης η MRI χωρίς σκιαγραφικό αναδεικνύει περισσότερες μεταστάσεις από ότι η CT με σκιαγραφικό.

-Χοληφόρα-MRCP

Η MRCP θεωρείται στη βιβλιογραφία ως η μη επεμ-

βατική μέθοδος ελέγχου της λιθίασης του κοινού χοληδόχου πόρου έτσι ώστε να επιλέγονται οι ασθενείς που θα υποβληθούν σε ERCP προεγχειρητικά.³³ Η MRCP είναι επίσης η μέθοδος εκλογής για τη μη επεμβατική εκτίμηση του παγκρεατικού πόρου και υπερέχει της ERCP στην απεικόνιση του κύριου παγκρεατικού πόρου και στην ακριβή ανάδειξη των αλλοιώσεων του στη χρόνια παγκρεατίτιδα. Συγκρινόμενες μεταξύ τους οι απεικονιστικές μέθοδοι που ενδείκνυνται για τη διερεύνηση των χοληφόρων, δηλαδή το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, η MRCP και η ελικοειδής CT χολαγγειογραφία (HCT-C), έχουν ευαισθησία 100%, 88% και 88% αντίστοιχα.³⁴ Όταν η εξέταση είναι προγραμματισμένη προτιμώνται οι μη επεμβατικές μέθοδοι όπως η MRCP και η HCT-C οι οποίες και έχουν παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια αλλά η MRCP υπερέχει λόγω της μη αναγκαιότητας χορήγησης σκιαγραφικού. Επειδή η MRCP μπορεί να είναι ψευδώς αρνητική για λίθους μικρότερους από 5 mm, επί αρνητικής εξέτασης προτείνεται συμπληρωματικός έλεγχος με ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα για την ανίχνευση μικρότερων λίθων.

Η MRI είναι χρήσιμη για τη διερεύνηση των χοληφόρων στην πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, ειδικά σε χρόνιες περιπτώσεις με συνοδό κίρρωση.³⁵

-Πάγκρεας

Η MRI συστήνεται ως η πρώτη εξέταση στους ασθενείς με όγκους του παγκρέατος. Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα συμπληρώνει τον έλεγχο όταν η MRI δεν είναι κατατοπιστική. Η ελικοειδής CT είναι πολύ αποτελεσματική στη διάγνωση και σταδιοποίηση του καρκίνου του παγκρέατος με ευαισθησία 76-92% και ακρίβεια 80-90% στη σταδιοποίηση. Ο μόνος περιορισμός είναι όγκοι μικρότεροι των 2 εκατοστών.³⁶

-Νεφροί

Η διαφοροδιάγνωση των κύστεων του νεφρού από τους συμπαγείς όγκους αποτελεί ένα δύσκολο και κρίσιμο ερώτημα. Σε μια σειρά 74 ασθενών η MRI με ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας κατάφερε να εντοπίσει τις κακοήθεις εξεργασίες του νεφρού με εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία που έφθασε στο 100%.³⁷ Η MRI ουρογραφία ενδείκνυται σε περιπτώσεις κωλικού των νεφρών και κωλύμματος του ουρητήρα σε έγκυες και παιδιά.

Κατά τη διερεύνηση της νεανικής υπέρτασης και μη ρυθμιζόμενης αρτηριακής υπέρτασης η MRA αποτελεί απόλυτη ένδειξη.

-Επινεφρίδια

Η τυχαία ανάδειξη επινεφριδιακών όγκων είναι συχνό πρόβλημα λόγω της ευρείας χρήσης των απεικονιστικών εξετάσεων όπως η CT και το US. Η MRI έχει την ικανότητα να εντοπίζει και να διακρίνει τα αδενώματα με την τεχνική της χημικής μετατόπισης της εικόνας (chemical shift imaging) χωρίς τη χρήση gadolinium γεγονός που κάνει τη χρήση της εξαιρετικά εύκολη και πρακτική.³⁸

-Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου

Η MRI ενδείκνυται σε ορισμένες περιπτώσεις νόσου Crohn ή φλεγμονώδους νόσου του παχέος εντέρου για την παρακολούθηση νεαρών κυρίως ασθενών προκειμένου να αποφθευχθεί η εκθεσή τους σε ακτινοβολία.³⁹ Απαιτείται ειδικός εξοπλισμός και εξειδικευμένο προσωπικό.

-Πύελος

Η MRI αποτελεί εξέταση εκλογής για την τοπική σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού⁴⁰ και τα νεοπλασμάτα του προστάτη.⁴¹ Είναι επίσης χρήσιμη σε περιπτώσεις άλγους αριστερού λαγονίου βόθρου και οξείας χειρουργικής κοιλίας σε εγκύους. Αποτελεί χρήσιμη εξέταση για τη μελέτη του εδάφους της πυέλου σε περιπτώσεις δυσκοιλιότητας καθώς και περιπρωκτικών συρριγγίων.⁴²

6. ΚΑΡΔΙΑ

Η κύρια μέθοδος εξέτασης της καρδιάς για τις περισσότερες παθήσεις είναι το υπερηχογράφημα καρδιάς, το οποίο ωστόσο έχει ορισμένους περιορισμούς, όπως η δυσχέρεια μελέτης της κορυφής της καρδιάς και της δεξιάς κοιλίας. Επίσης ορισμένες φορές το ακουστικό παράθυρο είναι περιορισμένο και δεν επιτρέπει τη μελέτη της καρδιάς (3-30% σε διάφορες μελέτες). Η MRI καρδιάς έχει ακριβώς τη δυνατότητα να υπερνικά αυτούς τους περιορισμούς και χρησιμοποιείται στην καρδιολογία τόσο για τη διερεύνηση των συγγενών όσο και των επίκτητων καρδιοπαθειών με συγκεκριμένες ενδείξεις που συνοψίζονται ακολούθως.⁴³

A. ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

1. Δυναμική μελέτη της ανατομίας της καρδιάς και λειτουργικότητας των κοιλιών
2. Καρδιομυοπάθειες, καρδιακή ίνωση και έμφρακτο
3. Ισχαιμία μυοκαρδίου και βιωσιμότητα με χρήση φαρμακολογικών παραγόντων

4. Εκτίμηση καρδιακών όγκων
5. Νοσήματα του περικαρδίου
6. Βαλβιδοπάθειες
7. Στεφανιαία νόσος

B. ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

1. Συγγενείς επικοινωνίες
2. Σύνθετες συγγενείς ανωμαλίες
3. Ανωμαλίες περικαρδίου
4. Συγγενείς βαλβιδοπάθειες
5. Ανωμαλίες των στεφανιαίων

7. ΜΑΣΤΟΣ

Η εφαρμογή της MRI στην διερεύνηση των νοσημάτων του μαστού αποσκοπεί στην ακριβή και αξιόπιστη εκτίμηση των βλαβών του μαστού. Αποτελεί πάντα συμπληρωματική εξέταση όταν οι υπόλοιποι τρόποι εξέτασης και εκτίμησης όπως η κλινική εξέταση, η μαστογραφία και το υπερηχογράφημα δεν είναι κατατοπιστικά. Έχει υψηλή ευαισθησία αλλά η ειδικότητα της εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως η χρήση κατάλληλων τεχνικών απαραίτητων για την σωστή και επαρκή απεικόνιση των μαστών καθώς και η διάγνωση από εξειδικευμένους ιατρούς με βάση της υπάρχουσες οδηγίες. Η MRI μαστού γίνεται πάντα με **χορήγηση ενδοφλεβίως παραμαγνητικής ουσίας**,⁴⁴ γιατί διαφορετικά η εξέταση στερείται διαγνωστικής αξίας. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πρέπει να διενεργείται σε συγκεκριμένες μέρες του κύκλου, και ειδικότερα την 5^η-12^η μέρα.⁴⁵ Απαραίτητος κρίνεται ο κατάλληλος εξοπλισμός με τη χρήση ειδικού εξαρτήματος (coil) στήριξης των μαστών σε πρηνή θέση έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η σωστή θέση των μαστών κατά την εξέταση και η αποφυγή κινητικών artifacts. Οι ενδείξεις για την MRI είναι συγκεκριμένες και πρέπει να τηρούνται έτσι ώστε να αποφεύγονται λανθασμένα και ψευδώς θετικά αποτελέσματα.⁴⁶

-Screening ασθενών υψηλού κινδύνου

Ετήσιος έλεγχος με MRI συστήνεται εκτός από τη μαστογραφία σε γυναίκες που πληρούν ένα από τα παρακάτω κριτήρια:

1. Φορείς της μετάλλαξης BRCA
2. Συγγενείς πρώτου βαθμού φορέα της μετάλλαξης BRCA
3. Δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού 20%-25% ή και μεγαλύτερος όπως υπολογίζεται με το σύστημα BRCAPRO

4. Ακτινοβολία θώρακος μεταξύ 10-30 ετών (πχ λέμφωμα)

5. Διάφορα σύνδρομα όπως Li-Fraumeni syndrome, Cowden syndrome Bannanyan-Riley-Ruvalcada syndrome) ή πρώτου βαθμού συγγενείς με τα ανωτέρω σύνδρομα

- Εκτίμηση- σταδιοποίηση ιστολογικά επιβεβαιωμένου καρκίνου μαστού

Συστήνεται ιδιαίτερα για τη σταδιοποίηση σε ετερογενείς ή εξαιρετικά πυκνούς μαστούς και για τον έλεγχο του έτερου μαστού.

-Έλεγχος ενθεμάτων

Η MRI είναι η εξέταση εκλογής για την εκτίμηση των προβλημάτων που σχετίζονται με τα ενθέματα. Είναι η πιο ακριβής εξέταση για την εκτίμηση της ακεραιότητας των ενθεμάτων, με ευαισθησία 80-90% και ειδικότητα 90%. Ωστόσο οι ασθενείς με ενθέματα πρέπει να παρακολουθούνται με ετήσια μαστογραφία για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.

-Άλλες περιπτώσεις

Η ευαισθησία της MRI για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού είναι υψηλότερη όλων των άλλων απεικονιστικών μεθόδων και ως εκ τούτου έχει ένδειξη όταν η διερεύνηση με όλα τα άλλα μέσα δεν κατέληξε σε συμπέρασμα. Επίσης σε περιπτώσεις μεταστατικού καρκίνου αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας η MRI μαστών έχει ένδειξη για τη λεπτομερέστερη εκτίμηση τους. Ενδείκνυται ακόμα για την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος μετά neoadjuvant χημειοθεραπεία και τον αποκλεισμό τοπικής υποτροπής μετά από θεραπείες διατήρησης του μαστού.

8.ΑΡΘΡΩΣΕΙΣ-ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ

-Πύελος-κατ'ισχίον άρθρωση

Αδιαμφισβήτητη η απλή ακτινογραφία αποτελεί την αρχική εξέταση που διενεργείται σε βλάβες της πυέλου και της κατ'ισχίον άρθρωσης. Ωστόσο η MRI είναι μια πολύ ευαίσθητη μη επεμβατική μέθοδος για τη διερεύνηση των ανατομικών διαταραχών της περιοχής της πυέλου και του ισχίου. Η υπεροχή της έναντι της CT αφορά κυρίως τη διάγνωση της πρώιμης ιερολαγονίτιδας και της νέκρωσης της κεφαλής του μηριαίου. Επίσης ενδείκνυται στη διάγνωση τραυματικών κακώσεων που δεν αναδεικνύονται με τις απλές ακτινογραφίες αλλά και στη μελέτη κακώσεων και διαταραχών των μαλακών μορίων της άρθρωσης όπως οι τένοντες, ο αρθρικός θύλακας, οι μύες της περιοχής και βλάβες του ιερού πλέγματος.

-Κατά γόνυ άρθρωση

Η MRI της κατά γόνυ άρθρωσης αποτελεί χρήσιμη εξέταση όχι μόνο για τη διάγνωση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων αλλά και για το θεραπευτικό σχεδιασμό και τον καθορισμό της πρόγνωσης. Οι περιπτώσεις που η MRI υπερέχει της CT αφορούν τη μελέτη των μαλακών μορίων της άρθρωσης όπως σύνδεσμοι, μηνίσκοι, τένοντες, αρθρικός θύλακος. Επίσης σημαντική είναι η συνδρομή της MRI στη διάγνωση της οστεονέκρωσης, των διαταραχών του χόνδρινου τμήματος των αρθρικών επιφανειών και στις περιπτώσεις λοίμωξης και νεοπλασμάτων.

-Ποδοκνημική άρθρωση

Η MRI ενδείκνυται κυρίως για τη μελέτη και τη διάγνωση των παθήσεων των μαλακών μορίων της άρθρωσης. Αποτελεί απόλυτη ένδειξη σε κάταγμα άκρου ποδός από καταπόνηση καθώς συνεισφέρει στην πρώιμη διάγνωση του κατάγματος και τη μελέτη της εμβιομηχανικής του οστού. Ακόμη αποτελεί ενδεδειγμένη εξέταση σε υπόνοια πελματιαίας απονευρωσίτιδας για την ανάδειξη των φλεγμονωδών αλλοιώσεων του πέλματος.

-Κατ'ώμον άρθρωση

Η MRI έχει ρόλο στις κακώσεις του ώμου όταν υπάρχει ένδειξη βλάβης των μαλακών μορίων και σε μείζονα τραύματα για την αξιολόγηση σύνθετων κακώσεων και οστικών ανωμαλιών. Σε ασταθεια ώμου η MRI ώμου και η MRI αρthroγραφία μπορούν να αναδείξουν τον επιχείλιο χόνδρο της ωμογλήνης και τις συνδεσμικές κακώσεις. Τέλος σε πρόσκρουση ώμου η απεικονιστική διερεύνηση με MRI ενδείκνυται όταν απαιτείται ανατομική λεπτομέρεια συνήθως στα πλαίσια προεγχειρητικού σχεδιασμού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wardlaw, JM, Seymour, J, Cairns, J, et al. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004; 35:2477.
2. Patel, MR, Edelman, RR, Warach, S. Detection of hyperacute primary intraparenchymal hemorrhage by magnetic resonance imaging. *Stroke* 1996; 27:2321.
3. Fiebach, JB, Schellinger, PD, Gass, A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004; 35:502.
4. Kidwell, CS, Chalela, JA, Saver, JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004; 292:1823.
5. Kang, DW, Chalela, JA, Dunn, W, Warach, S, NIH-Suburban Stroke Center Investigators. MRI screening before standard tissue plasminogen activator therapy is feasible and safe. *Stroke* 2005; 36:1939.
6. Ringelstein, EB. Ultrafast magnetic resonance imaging protocols in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:905.
7. U-King-Im, JM, Trivedi, RA, Graves, MJ, et al. Utility of an ultrafast magnetic resonance imaging protocol in recent and semi-recent strokes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1002.
8. Young GS. Advanced MRI of adult brain tumors. *Neurol Clin* 2007;25:947-73
9. Spencer S. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* 1994; 6:S72-89
10. Hamanishi C, Tanaka S. Dorsal root ganglia in the lumbosacral region observed from the axial views of MRI. *Spine* 1993;18:1753-1756.
11. Janssen ME, Bertrand SL, Joe C, et al. Lumbar herniated disc disease: comparison of MRI, myelography, and post-myelographic CT scan with surgical findings. *Orthopedics* 1994;17:121-127.
12. Hanley E, Eskay M. Degenerative lumbar spinal stenosis. *Adv Orthop Surg* 1985;8: 396-403.
13. Kent DL, Haynor D, Larson EB, et al. Diagnosis of lumbar spinal stenosis in adults: a meta-analysis of the accuracy of CT, MR, and myelography. *AJR* 1992;158:1135-1144.
14. Modic MT, Feiglin DH, Piraino DW, et al. Vertebral osteomyelitis: assessment using MR. *Radiology* 1985;157:157-166.
15. Dagirmanjian A, Schils J, McHenry M, et al. MR imaging of vertebral osteomyelitis revisited. *AJR* 1996;167:1539-1543.
16. Halliday AL, Sobel RA, Martuza RL. Benign spinal nerve sheath tumors: their occurrence sporadically and in neurofibromatosis types 1 and 2. *J Neurosurg* 1991;74:248-253
17. McCormick PC, Post KD, Stein BM. Intradural extramedullary tumors in adults. *Neurosurg Clin N Am* 1990;1:591-608.
18. Ortiz O, Flores RA. Clinical and radiologic evaluation of optic pathway lesions. *Semin Ultrasound CT MR* 1998;19:225-239.
19. Chong VF, Fan YF. Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: detection by CT and MRI. *Clin Radiol* 1996;51:625-631.
20. Wiggins RH. SCCa, Oral tongue. In: Harnsberg HR, Hudgins P, Wiggins R, et al, eds. *Diagnostic Imaging: Head and Neck*. Salt Lake City, Utah: Amirsys, Inc.; 2004:III-4-34-37.

21. Casselman JW. Temporal bone imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 1996;6:265-289.
22. Weissman JL. Hearing loss. *Radiology* 1996;199:593-611.
23. Oliveira AM, Nascimento AG. Grading in soft tissue tumors: principles and problems. *Skeletal Radiol* 2001; 30:543-559.
24. Tehranzadeh J, Mnaymneh W, Ghavam C et al. Comparison of CT and MR imaging in musculoskeletal neoplasms. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13:466-472.
25. Frank JA, Ling A, Patronas NJ, et al. Detection of malignant bone tumors: MR imaging vs scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155:1043-1048.
26. Gouliamos A, Vlahos L. Bone lesions with soft-tissue mass: magnetic resonance imaging diagnosis of lymphomatous involvement of the bone marrow versus multiple myeloma and bone metastases. *Leuk Lymphoma* 1999; 34:179-184.
27. Kemper J, Jung G, Poll LW et al. CT and MRI findings of multifocal hepatic steatosis mimicking malignancy. *Abdom Imaging* 2002;27(6):708-10
28. Carneiro AA, Fernandes JP, de Araujo DB, et al. Liver iron concentration evaluated by two magnetic methods: magnetic resonance imaging and magnetic susceptibility. *Magn Reson Med* 2005;54(1):122-8.
29. Krinsky GA, Israel G. Nondysplastic nodules that are hyperintense on T1-weighted gradient-echo MR imaging: frequency in cirrhotic patients undergoing transplantation. *Am J Roentgenol* 2003;180(4):1023-7.
30. Kim T, Federle MP, Baron RL et al. Discrimination of small hepatic hemangiomas from hypervascular malignant tumors smaller than 3 cm with three-phase helical CT. *Radiology* 2001;219(3):699-706.
31. Jaegere TD, Van Hoe L, Van Steenberg W, et al. Screening applications for MRI in the detection of upper abdominal disease: comparative study of non-contrast-enhanced single-shot MRI and contrast-enhanced helical CT. *Eur Radiol* 1999;9(5):853-61.
32. Hussain HK, Syed I, Nghiem HV, et al. T2-weighted MR imaging in the assessment of cirrhotic liver. *Radiology* 2004;230(3):637-44.
33. Makary MA, Duncan MD, Harmon JW, et al. The role of magnetic resonance cholangiography in the management of patients with gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 2005;241(1):119-24.
34. Kondo S, Isayama H, Akahane M, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol* 2005;54(2):271-5.
35. Dusunceli E, Erden A, Erden I et al. Primary sclerosing cholangitis: MRcholangiopancreatography and T2-weightedMRimaging findings. *Diagn Interv Radiol* 2005;11(4):213-8.
36. Schima W, Ba-Ssalamah A, Plank C, et al. Pancreas. Part II. Tumors. *Radiologe* 2006;28 [Epub ahead of print].
37. Ho VB, Allen SF, Hood MN et al. Renal masses: quantitative assessment of enhancement with dynamic MR imaging. *Radiology* 2002;224(3):695-700.
38. Fujiyoshi F, Nakajo M, Fukukura Y et al. Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging: comparison of four methods of quantitative evaluation. *Am J Roentgenol* 2003;180(6):1649-57.
39. Rieber A, Wruk D, Potthast S, et al. Diagnostic imaging in Crohn's disease: comparison of magnetic resonance imaging and conventional imaging methods. *Int J Colorectal Dis* 2000;15(3):176-81
40. Blomqvist L, Machado M, Rubio C, et al. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils versus endoscopic ultrasonography. *Eur Radiol* 2000;10(4):653-60.
41. Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR et al. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? A decision analytic approach. *Radiology* 2000;215(2):445-51.
42. Bertschinger KM, Hetzer FH, Roos JE et al. DynamicMRimaging of the pelvic floor performed with patient sitting in an open-magnet unit versus with patient supine in a closed-magnet unit. *Radiology* 2002;223(2):501-8
43. ACR PRACTICE GUIDELINE FOR THE PERFORMANCE AND INTERPRETATION OF CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI), 2006 (Res. 9,16g,34,35,36)
44. Partain CL, Kulkarni MV, Price RR et al. Magnetic resonance imaging of the breast: functional T1 and three-dimensional imaging. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1986;8:292-299
45. Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED et al. Physiologic changes in breast magnetic resonance imaging during the menstrual cycle: perfusion imaging, signal enhancement, and influence of the T1 relaxation time of breast tissue. *Breast J* 2005;11:236-241
46. D Saslow, C Boetes, W Burke et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75-89

Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας χωρίς προηγούμενη αξονική τομογραφία: Κατά

Ε. Τεστέμπαση

Διευθύντρια, Τμήμα Αξονικού και Μαγνητικού Τομογράφου, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

SUMMARY

TESTEMBASI E. MRI examination without previous CT examination. Imaging accounts for a large and growing portion of health care expenditures. For that reason appropriate use of imaging modalities is very important in our medical practice. Clinicians must be aware of advantages and limitations of MRI and order MRI examinations according to appropriateness criteria and evidence-based guidelines. We must follow the appropriate diagnostic algorithms according to the clinical problem and choose the most appropriate and cost-effective examination in cases of diagnostic dilemmas and the only use of MRI examination must be limited in absolutely indicated cases. **Nosokomiaka Chronika, 73, Supplement 546-550, 2011.**

Key words: CT, MRI, Imaging Utilization, appropriate criteria

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαγνωστική απεικόνιση αποτελεί ένα μεγάλο τμήμα των δαπανών για την υγεία. Ως εκ τούτου η ορθολογιστική χρήση των απεικονιστικών μεθόδων είναι πολύ σημαντική στην άσκηση της ιατρικής. Οι κλινικοί ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για τα πλεονεκτήματα και τα όρια διάγνωσης της Μαγνητικής Τομογραφίας και να ζητούν εξετάσεις μαγνητικής Τομογραφίας βάσει κριτηρίων και βάσει ενδείξεων. Πρέπει να ακολουθούμε τους ενδεικνυόμενους αλγόριθμους διαγνωστικών εξετάσεων ανάλογα με το κλινικό ερώτημα και να χρησιμοποιούμε την κατάλληλότερη και αποτελεσματικότερη εξέταση σε περιπτώσεις διαγνωστικών διλημάτων και η αποκλειστικής χρήση της Μαγνητικής Τομογραφίας να περιορίζεται μόνο στις περιπτώσεις απόλυτης ένδειξης. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, Συμπλήρωμα, 546-550, 2011.**

Λέξεις κλειδιά: υπολογιστική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, χρήση απεικόνισης, κατάλληλα κριτήρια

Ο τομέας της απεικόνισης έχει παρουσιάσει αλματώδη εξέλιξη τα τελευταία χρόνια με αποτέλεσμα τόσο τον εντυπωσιασμό των ασθενών από τις νέες απεικονιστικές εξετάσεις αλλά ταυτόχρονα και έναν φόβο για την άγνωστη εξέταση.

Η ενημέρωση των ασθενών από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης και το διαδίκτυο για τις νεώτερες απεικονιστικές μεθόδους, η ενημέρωση για τους κινδύνους της ιονίζουσας ακτινοβολίας έχει σαν αποτέλεσμα ο ασθενής να επιθυμεί τη διερεύνηση ενός διαγνωστικού προβλήματος με τη Μαγνητική Τομογραφία.

Είναι επίσης γνωστό ότι το συνολικό κόστος των απεικονιστικών εξετάσεων αποτελεί ένα μεγάλο κομμάτι των δαπανών για την υγεία. Η χρήση περισσότε-

ρων της μιας εξέτασης έχει σαν αποτέλεσμα όχι μόνο την αύξηση των δαπανών για την υγεία(1) αλλά ταυτόχρονα αυξάνει και την ανασφάλεια του ασθενούς.

Έτσι ο ρόλος του Ακτινολόγου είναι να ελέγξει όσο το δυνατόν καλύτερα όλη αυτή την τεχνολογία και ταυτόχρονα να εξασφαλίσει την όσο το δυνατόν ασφαλέστερη και σωστή χρήση βάσει ενδείξεων και σωστών κατευθυντήριων γραμμών κάθε εξέτασης και να προστατέψει τον ασθενή από την κατάχρηση των εξετάσεων όταν αυτές δεν έχουν απόλυτη ένδειξη μειώνοντας έτσι τη δαπάνη των εξετάσεων(2).

Ο Κλινικός Ιατρός από την πλευρά του, εξετάζοντας την αποτελεσματικότητα και τη σχέση όφελος κόστος της Μαγνητικής Τομογραφίας να μη χρησι-

μπορεί αυτή ως πρώτη εξέταση χωρίς προηγούμενη Αξονική Τομογραφία ή άλλη απεικόνιση(3). Για το λόγο αυτό πρέπει οποιαδήποτε εξέταση να γίνεται βάσει ενδείξεων και να είναι σίγουρος ο Κλινικός Ιατρός όσο και ο Ακτινολόγος που χρησιμοποιεί την νεότερη απεικόνιση ότι η εξέταση είναι απαραίτητη και θα συμβάλει στη διάγνωση του αρρώστου και δεν θα είναι μια εξέταση για εντυπωσιασμό του αρρώστου.

Οι Ακτινολόγοι έχουμε αναπτύξει αυστηρά κριτήρια και κατευθυντήριες οδηγίες τόσο σε Διεθνές, Ευρωπαϊκό και Ελληνικό επίπεδο(4). Παρά τα αυστηρά κριτήρια που υπάρχουν οι Κλινικοί Ιατροί αιτούνται πολλαπλές απεικονιστικές εξετάσεις και δείχνουν ότι δεν αντιλαμβάνονται το τεράστιο κόστος των εξετάσεων παρόλο που οι δαπάνες για την υγεία φαίνεται να μειώνονται σημαντικά σε ελληνικό, ευρωπαϊκό και παγκόσμιο επίπεδο.

Από την άλλη ο Κλινικός Ιατρός βρίσκεται στη δύσκολη θέση ότι πρέπει να θέσει διάγνωση για τον κάθε ασθενή και ταυτόχρονα να μη χάσει κάποια σοβαρή νοσολογική οντότητα. Αυτό μαζί με την αμυντική ιατρική που είναι η συνήθης καθημερινή πράξη έχει σαν αποτέλεσμα οι Κλινικοί Ιατροί να αιτούνται μη αναγκαίες εξετάσεις ιδιαίτερα όταν προηγούμενες απεικονιστικές εξετάσεις είναι αρνητικές ή αμφίβολες. Πολλές φορές επίσης μια απεικονιστική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει τυχαία ευρήματα που έχουν σαν αποτέλεσμα να θέσουν τον ασθενή σε άλλες περαιτέρω εξετάσεις που δεν έχουν ιδιαίτερο λόγο.

Ο κλινικός Ιατρός πρέπει να ακολουθεί τους ενδεικνυόμενους αλγόριθμους διαγνωστικών εξετάσεων ανάλογα με το κλινικό ερώτημα (4) και να κουβεντιάζει με τον ακτινολόγο για τη χρήση της καταλληλότερης και αποτελεσματικότερης εξέτασης σε περιπτώσεις διαγνωστικών διλημάτων ή αμφίβολων απεικονιστικών εξετάσεων.

Η Μαγνητική Τομογραφία μειονεκτεί όσον αφορά τη διαθεσιμότητα, το μεγάλο χρόνο της εξέτασης, απαιτεί απόλυτη συνεργασία του ασθενούς (να παραμείνει ακίνητος σε όλη τη διάρκεια της εξέτασης)(5) για αποφυγή τεχνητών σφαλμάτων (artifacts) κίνησης και αναπνοής.

Βηματοδότες, μεταλλικά σώματα μη συμβατά με το Μαγνητικό Τομογράφο αποτελούν απόλυτες αντενδείξεις ενώ κλειστοφοβία και ασυνεργασία του ασθενούς αποτελούν σχετικές αντενδείξεις.

Έτσι το μεγαλύτερο μέρος των κλινικών ερωτημάτων λύνεται με την Υπολογιστική Τομογραφία καθώς και την Υπερηχογραφία που είναι εξετάσεις άμεσα δι-

αθέσιμες και ταχύτερες.

Οι λόγοι για τους οποίους ο κλινικός Ιατρός ζητάει μια Μαγνητική Τομογραφία μπορεί να είναι οι ακόλουθοι.

Προληπτικός έλεγχος(screening), διαγνωστική απεικόνιση, και τέλος σταδιοποίηση και επανασταδιοποίηση συνήθως κακοήθων νόσων.

Η μαγνητική Τομογραφία δεν έχει θέση σαν εξέταση προληπτικού ελέγχου (screening), (μαστού, αγγείων τραχήλου και εγκεφάλου, στεφανιαίων αγγείων)για το λόγο ότι η διερεύνηση ασθενών χωρίς κλινικά συμπτώματα και όταν ακόμη ανακαλύπτεται νόσος είναι σε πρώιμο στάδιο και δεν επηρεάζει ιδιαίτερα το θεραπευτικό αποτέλεσμα και το προσδόκιμο επιβίωσης του αρρώστου.

Επίσης υπάρχουν φθηνότερες και αξιόπιστες απεικονιστικές εξετάσεις προληπτικού ελέγχου(screening).

Ακόμη και στις γυναίκες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου μαστού όπως οικογενειακό ιστορικό και γονιδιακή προδιάθεση δεν εκτελούμε Μαγνητική Μαστογραφία ως εξέταση ελέγχου χωρίς προηγούμενη μαστογραφία ή υπερηχογράφημα(6). Οι μικροεπασβετώσεις δεν απεικονίζονται στη Μαγνητική Μαστογραφία ενώ απεικονίζονται στη μαστογραφία(7).

Η χρήση της μαγνητικής Τομογραφίας στη διάγνωση έχει ρόλο όταν άλλες απεικονιστικές εξετάσεις έχουν αμφίβολο αποτέλεσμα ή υπάρχει αμφιβολία για την καλοήθεια ή κακοήθεια της βλάβης.

Αν και ο ρόλος της Μαγνητικής Τομογραφίας είναι αδιαμφισβήτητος στη μελέτη των μαλακών μορίων και του μυοσκελετικού συστήματος και αποτελεί την πυραμίδα της απεικόνισης του μυοσκελετικού συστήματος δεν μπορεί ασθενής να προσέρχεται για διερεύνηση παθολογίας του μυοσκελετικού συστήματος χωρίς απλή ακτινογραφία του πάσχοντος μέλους.

Στην απλή ακτινογραφία θα δούμε επασβετώσεις είτε στα μαλακά μόρια δυστροφικές επασβετώσεις, αβεστοποιό μυοσίτιδα είτε αβεστοτώσεις στους όγκους εύρημα πολύτιμο στη διαφορική διάγνωση των καλοήθων και κακοήθων νεοπλασιών. Στη διάγνωση των επασβετώσεων μειονεκτεί η Μαγνητική Τομογραφία. Στην απλή ακτινογραφία και Υπολογιστική Τομογραφία θα απεικονίσουμε επίσης διάσπαση του φλοιού και περιοστική αντίδραση, σκελετικές δυσπλασίες και θα εκτιμήσουμε την πιθανότητα κατάγματος του παθολογικού οστού.

Σε περιπτώσεις κακώσεων μυοσκελετικού δεν εκτελούμε Μαγνητική Τομογραφία χωρίς προηγούμενη απλή ακτινογραφία ή Υπολογιστική Τομογραφία.

Στο τραύμα πρέπει να προηγείται είτε απλή ακτινογραφία είτε Υπολογιστική Τομογραφία. Ο κίνδυνος από την ακτινοβολία αν και υπάρχει βελτιώνεται με τη χρήση ειδικών απεικονιστικών πρωτοκόλλων και με τους σύγχρονους πολυτομικούς Τομογράφους και τις πολυεπίπεδες ανασυνθέσεις, την τρισδιάστατη ανασύνθεση παρέχονται πολύτιμες πληροφορίες στον κλινικό ιατρό που δεν παρέχονται με τη Μαγνητική Τομογραφία(8).

Δεν εκτελείται Μαγνητική Τομογραφία σε κακώσεις σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς χωρίς νευρολογική σημειολογία και δεν εκτελούμε Μαγνητική Τομογραφία ακόμη και σε αυτούς που έχουν νευρολογική σημειολογία χωρίς να υπάρχει απλή ακτινογραφία ή Υπολογιστική Τομογραφία. Οι ασθενείς με τραυμα σπονδυλικής στήλης συνήθως έχουν και άλλες συνοδές κακώσεις, πονούν, δεν συνεργάζονται και δεν μπορούν να παραμείνουν ακίνητοι σε όλη τη διάρκεια της εξέτασης με αποτέλεσμα η εξέταση να είναι χαμηλής ποιότητας. Αντίθετα η Υπολογιστική Τομογραφία είναι γρήγορη και η δυνατότητα των ανασυνθέσεων μας δίνει πληροφορίες για την κάκωση των οστικών δομών με μεγαλύτερη λεπτομέρεια από την Μαγνητική Τομογραφία(8).

Δεν εκτελούμε Μαγνητική Τομογραφία σε ασθενείς με γοναλγία ή ωμαλγία ως πρώτη εξέταση.

Δεν εκτελούμε Μαγνητική Τομογραφία ΟΜΣΣ ή ΘΜΣΣ σε ασθενείς χωρίς νευρολογική σημειολογία. Όταν υπάρχει υπόνοια φλεγμονής ή νεοπλασίας πρέπει να προηγείται απλή ακτινογραφία ή Υπολογιστική Τομογραφία. Ο ασθενής με νεοπλασία οστών και δευτεροπαθείς εντοπίσεις στο σπόνδυλο, πονάει και ακόμα και με τη χρήση παυσίπων δεν μπορεί να παραμείνει ακίνητος σε όλη τη διάρκεια της εξέτασης. Με την Υπολογιστική Τομογραφία έχουμε γρήγορη εικόνα για τη βλάβη του οστού, την ύπαρξη συνοδών παρασπονδυλικών βλαβών και μόνο για τον έλεγχο της ενδομυελικής βλάβης ο ασθενής χρήζει Μαγνητική Τομογραφία.

Η Μαγνητική Τομογραφία μειονεκτεί επίσης στους νεαρούς ασθενείς στην εκτίμηση του μυελού των οστών λόγω του μεγάλου εύρους των απεικονιστικών ευρημάτων του φυσιολογικού μυελού των οστών στους νεαρούς ασθενείς.

Ακόμη και στην παρακολούθηση ασθενών με νεοπλασίες όταν υπάρχουν μεταλλικά προθέματα δεν είναι δυνατόν η Μαγνητική Τομογραφία να είναι πρώτη εξέταση διότι τα σφάλματα από το μέταλλο είναι δυνατόν να μην αναδείξουν την τοπική υποτροπή. Επί-

σης με τα καινούργια λογισμικά που χρησιμοποιούνται στους πολυτομικούς αξονικούς Τομογράφους και τεχνικές τρισδιάστατες απεικόνισης ελαχιστοποιούμε τα απεικονιστικά σφάλματα και βελτιστοποιούμε την απεικόνιση.

Δεν εκτελείται Μαγνητική Τομογραφία ως πρώτη εξέταση σε ασθενή που προέρχεται στα επείγοντα με ένδειξη κεφαλαλγία ή παραρινοκολπίτιδα. Η διερεύνηση του ασθενούς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο θα πρέπει να γίνει με Υπολογιστική Τομογραφία. Η υπολογιστική Τομογραφία μας δείχνει άμεσα και έμμεσα σημεία της εντόπισης της βλάβης(9). Η Υπολογιστική Τομογραφία θέτει τη διάγνωση σε ένα μεγάλο αριθμό παθήσεων του ΚΝΣ και αναδεικνύει την αιμορραγία στον εγκέφαλο(10) ενώ η Μαγνητική Τομογραφία αποτελεί συμπληρωματική και απαραίτητη εξέταση σε ασθενείς με παροδικά ισχαιμικά επεισόδια. Αν και ο ρόλος της Μαγνητικής Τομογραφίας στη μελέτη των όγκων του ΚΝΣ είναι απόλυτα ενδεδειγμένος εν τούτοις δεν προχωρούμε σε Μαγνητική Τομογραφία ως πρώτη εξέταση χωρίς να έχουμε Υπολογιστική Τομογραφία.

Η υπολογιστική Τομογραφία είναι εξέταση εκλογής στην κρανιοεγκεφαλική κάκωση(11).

Επίσης στις χωροκατακτητικές εξεργασίες της Σπονδυλικής στήλης πάλι πρέπει να προηγείται Υπολογιστική Τομογραφία για έλεγχο της εξωμυελικής, οστικής προέλευσης της βλάβης.

Ο ασθενής δεν δύναται να προσέρχεται για διερεύνηση παθήσεων κοιλίας με Μαγνητική Τομογραφία χωρίς προηγούμενο Υπερηχογράφημα ή Υπολογιστική Τομογραφία (12, 13).

Όσον αφορά ειδικές εξετάσεις όπως Μαγνητική εντερόκλυση δεν τη χρησιμοποιούμε ως πρώτη εξέταση στη διάγνωση των παθήσεων του λεπτού εντέρου(φλεγμονώδης νόσου του εντέρου). Προηγείται Υπολογιστική Τομογραφία που αναδεικνύει εξωτοιχωματικές βλάβες ή επιπλοκές. Επίσης χρησιμοποιώντας ειδικά πρωτόκολλα εντεροέκλυσης με Υπολογιστική Τομογραφία παίρνουμε πληροφορίες για το έντερο. Η Μαγνητική εντερόκλυση απαιτεί απόλυτη συνεργασία του ασθενούς και ακινησία για 30 λεπτά περίπου ενώ η Υπολογιστική Τομογραφία είναι εξέταση που γίνεται σε λίγα δευτερόλεπτα με μια αναπνοή του αρρώστου. Επίσης μπορεί να έχουμε σφάλματα από τον περισταλτισμό του εντέρου(14).

Ακριβής σταδιοποίηση των όγκων είναι πρωταρχικής σημασίας για την εκτίμηση του ασθενούς και την πρόγνωση του θεραπευτικού αποτελέσματος(15). Στον

Τομέα της ογκολογικής απεικόνισης η Υπολογιστική Τομογραφία έχει σημαντικό ρόλο στην προσέγγιση του νεοπλασματος σαν συστηματική νόσο και στην τοπική σταδιοποίηση ακόμη και των όγκων που εντοπίζονται στο μυοσκελετικό σύστημα, το ΚΝΣ και την ελάσσονα πύελο(γυναικολογικές νεοπλασίες, νεοπλασία προστάτη και νεοεξεργασίες ορθού)(13,14).

Δεν δύναται να γίνεται Μαγνητική Τομογραφία ως πρώτη εξέταση στη σταδιοποίηση του καρκίνου. Πάντοτε όταν υπάρχει υποψία νεοπλασίας η Υπολογιστική Τομογραφία είναι πρώτη και κύρια εξέταση και έτσι ταυτόχρονα με τη διάγνωση προχωρούμε και στη σταδιοποίηση της νόσου(16). Δεν δύναται να γίνεται Μαγνητική Τομογραφία κοιλίας ως πρώτη εξέταση εκλογής σε ασθενή που ελέγχεται για μεταστάσεις. Πρέπει να γίνει έλεγχος με ΥΤ τριών φάσεων και όταν τα αποτελέσματα είναι αμφίβολα τότε μόνο προχωρούμε σε Μαγνητική Τομογραφία η για να καθορίσουμε περισσότερο αν μια βλάβη είναι καλοήθης ή κακοήθης(16,17). Η υπολογιστική Τομογραφία αναδεικνύει την τοπική υποτροπή καθώς και απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Η Μαγνητική Τομογραφία μειονεκτεί της Υπολογιστικής Τομογραφίας διότι είναι εξέταση που απαιτεί μεγάλο χρόνο, απαιτεί απόλυτη συνεργασία του αρρώστου ώστε να μην υπάρχουν σφάλματα αναπνοής και κίνησης. Παρά την ανάπτυξη της Τεχνολογίας στη Μαγνητική Τομογραφία και την ανάπτυξη γρήγορων και μοντέρνων ακολουθιών και εξεαστικών πρωτοκόλλων μειονεκτεί στην ανάδειξη των δευτεροπαθών εντοπίσεων στο πνευμονικό παρέγχυμα και επίσης στην ανάδειξη μικρών δευτεροπαθών εντοπίσεων στις πλευρές(15).

Ακόμη και σε περιπτώσεις που η υπολογιστική Τομογραφία θα έχει αμφίβολο αποτέλεσμα θα πρέπει να γίνεται ως πρώτη και ως εξέταση αναφοράς διότι είναι γρήγορη και φθηνή εξέταση και απαιτεί μικρή συνεργασία του ασθενούς ώστε να έχουμε την καλύτερη δυνατή διάγνωση και σταδιοποίηση.

Η Μαγνητική Τομογραφία είναι μια εξέταση με μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια δεν έχει ιονίζουσα ακτινοβολία για τον ασθενή, έχει μεγάλη διακριτική ικανότητα των διαφόρων ιστών και μπορεί να γίνει χωρίς ιδιαίτερη προετοιμασία του ασθενούς και σε εξωτερική βάση.

Έχει ένδειξη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αλλεργία στα σκιαγραφικά, στα παιδιά και έγκυες γυναίκες για διερεύνηση άλλης παθολογίας.

Στα παραπάνω υπάρχει και ο αντίλογος ότι ήπια

αλλεργία αντιμετωπίζεται με προφυλακτική ή θεραπευτική χρήση στεροειδών ή αντιισταμινικών. Βαρύτερες αλλά δυνητικά μηδαμινές επιπλοκές μπορεί να αντιμετωπισθούν σε νοσοκομειακούς ασθενείς.

Κρεατινίνη πάνω από 1,8ml/DL αποτελεί σχετική αντένδειξη και μπορούμε να εκτελέσουμε είτε Υπολογιστική Τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό είτε υπερηχογράφημα και δεν προχωρούμε σε Μαγνητική Τομογραφία ως πρώτη εξέταση.

Όσον αφορά την ακτινοβολία η ετήσια επιβάρυνση του πληθυσμού από το περιβάλλον ανέρχεται σε 3,6mSv(18). Ο κίνδυνος καρκινογένεσης από την εκτέλεση μιας Υπολογιστικής Τομογραφίας δεν είναι τεκμηριωμένος.

Σε εγκύους κάνουμε υπερηχογράφημα αν μπορεί να λυθεί το διαγνωστικό πρόβλημα.

Όσον αφορά την παθολογία του ΚΝΣ σε εγκύους εκτελούμε Μαγνητική Τομογραφία. Μετά το 1^ο τρίμηνο η ανάπτυξη τερατογένεσης μειώνεται και επίσης δεν είναι τεκμηριωμένες και οι επιδράσεις στο έμβρυο από την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Για το λόγο αυτό πρέπει να είμαστε πολύ φειδωλοί στις απεικονιστικές εξετάσεις στις εγκύους ακόμη και όσον αφορά τα υπερηχογραφήματα παρακολούθησης της εγκύου(19).

Η χρήση της Μαγνητικής Τομογραφίας στα παιδιά και στη διάγνωση της επιληψίας είναι αδιαμφισβήτητη. Η ασυνεργασία των μικρών ασθενών και η ανάγκη αναισθησίας για την εκτέλεση της εξέτασης καθιστούν ευκολότερη τη χρήση της Υπολογιστικής Τομογραφίας ως πρώτης εξέτασης πριν οδηγήσουμε το παιδί στη Μαγνητική Τομογραφία για διερεύνηση χωροκατακτητικών εξεργασιών του εγκεφάλου.

Η μαγνητική Τομογραφία μειονεκτεί σε σχέση με τις υπόλοιπες απεικονιστικές εξετάσεις στο μεγάλο χρόνο της εξέτασης και επίσης στο υψηλό κόστος της εξέτασης. Επίσης η Μαγνητική Τομογραφία απαιτεί καλή συνεργασία του ασθενούς για αποφυγή σφαλμάτων κίνησης και αναπνοής.

Η Μαγνητική Τομογραφία πρέπει να εκτελείται βάσει ενδείξεων και αλγορίθμων και είναι ελάχιστες οι περιπτώσεις όπου εκτελείται Μαγνητική Τομογραφία χωρίς να έχει προηγηθεί άλλη εξέταση ή Υπολογιστική Τομογραφία.

Στόχος μας είναι να επιτύχουμε καλύτερη διάγνωση χρησιμοποιώντας όσο το δυνατό λιγότερες μη επεμβατικές και χαμηλού κόστους εξετάσεις. Φυσικά όπου επιβάλλεται να γίνει Μαγνητική Τομογραφία να γίνεται βάσει ενδείξεων και αφού έχουν ακολουθηθεί οι κατά-

ληλοι αλγόριθμοι απεικονιστικής διερεύνησης που προτείνονται από την Ελληνική Ακτινολογική Εταιρεία .

Δυστυχώς κάτω από την πίεση του κλινικού ιατρού και του ασθενούς βρισκόμαστε πολλές φορές στη δυσάρεστη θέση να εκτελέσουμε μια Μαγνητική Τομογραφία που δεν συμβάλλει περαιτέρω στη διάγνωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Levin D, Rad V., Turf wars in Radiology. Updated evidence on the relationship between the self-referred and the overutilization of Imaging. J Am Coll Radiol 2008,5, 806-810.
2. Lehnert B., Bree R. Analysis and appropriateness of outpatient CT and MRI referred from primary care clinics at an Academic medical Center: How critical is the need for improved Decision Support J Am Coll Radiol 2010, 7192-197
3. Blacher A., Tal S., Mandel A., et al. Preauthorization of CT and MRI. Examination Assessment of a Managed Care Program based on the ACR Appropriateness criteria
4. Διαγνωστικά και θεραπευτικά πρωτόκολλα στην Ακτινολογία. Ελληνική Ακτινολογική Εταιρεία, Αθήνα 2011
5. Ebinger M., De Silva D., Christensen et al. Imaging the penumbra strategies to detect tissue at risk after ischemic stroke J of Clin Neuroscience 2009, 16,178-187 and the Royal College of Radiology Guidelines J Am Coll Radiol 2006, 3, 851-854.
6. Elmore j., Armstrong K., Lehman C., et al Screening for breast cancer JAMA2005, 293, 1245-1256.
7. Berman Claudia. Recent advances in breast specific imaging. Cancer Control 2007, 16(6), 338-348.
8. Fayad L., Bluemke D., Fishman E., Musculoskeletal Imaging with Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. When is Computed Tomography the study of choice Curr Probl Diagn Radiol 2005, 220-243
9. Paciaroni M., Caso V., Agnelli G., The concept of ischemic penumbra in acute stroke and Therapeutic opportunities. Eur Neurol 2009, 61, 321-34.
10. Kidwell C., Chalela J., Saver J. et al Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage JAMA2004, 292, 1823-1836
11. Haacke E., Dohaine A., Gean A., et al Common Data elements in Radiologic Imaging of traumatic brain Injury. J of Mag Res Imaging 2010, 3, 516-543
12. Stoker S., Randen A., LAMeris N., Imaging patients with acute abdominal pain, Radiology 2009, 253, 32-46.
13. Hummand N., Yaghmain V., Miller F., et al MR imaging of acute bowel pathology. A pictorial review Emerg Raadiol 2008, 15, 99-104.
14. Sinhai S., Murphy P., Hawker P., et al. Role of MRI in Crohn's disease. Clinical Radiology 2009, 64, 341-352
15. Schmidt G., Reiser M, Bauer A. Whole body MRI for staging and follow up of patients with metastasis Eur J Radiol 2009, 70, 323-340
16. Schaefer O., Langer M., Detection of recurrent rectal cancer with CT, MRI and PET/CT Eur Radiol 2007, 17, 2044-54
17. Sun L., Hua W., Guam Y. Colonography by CT, MRI and PET/CT, combined with conventional colonoscopy in colorectal screening and staging. World J Gastroenterol 2008, 14(6) 853-863
18. Prat-Conzalez S., Janz J., Garcia M. Cardiac CT: Limitations and Indications. J Nucl Med Technol 2008, 36, 18-24
19. Oto A., Ernst D, Ghulmiyyah L., et al. MR imaging in the triage of pregnant patients with acute abdominal and pelvic pain Abdom Imaging 2009, 43,243-256