

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΤΟΜΟΣ 68
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ 1
2006

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

VOLUME 68
SUPPLEMENT NUMBER 1
2006



ΠΡΑΚΤΙΚΑ

11ου ΕΤΗΣΙΟΥ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"
ΑΘΗΝΑ 23 - 25 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2006

PROCEEDINGS

11th ANNUAL SEMINAR
OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION
OF EVANGELISMOS GENERAL HOSPITAL
ATHENS 23 - 25 FEBRUARY 2006

NOSOKOMIAKA CHRONIKA
Official publication of the Scientific Society
of Evangelismos Hospital

Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού Νοσοκομείου "Ο Ευαγγελισμός" (ΕΕΠΝΕ)



11^ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΑΘΗΝΑ 23 - 25 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2006

Δώμα Ευαγγελισμού

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. Γ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ: *Πρόεδρος*
Σ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ: *Αντιπρόεδρος*
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ: *Μέλη*
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ
Α. ΚΟΤΣΩΡΗ
Μ. ΠΑΡΑΡΑ
Δ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ
Π. ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. Γ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ: *Πρόεδρος*
Σ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ: *Αντιπρόεδρος*
Ε. ΑΝΔΡΕΑΔΗΣ: *Μέλη*
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ
Ι. ΔΑΤΣΕΡΗΣ
Δ. ΔΙΠΛΑΣ
Ζ. ΖΟΥΛΙΕΝ
Ν. ΘΑΛΑΣΣΙΝΟΣ
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ
Α. ΚΟΤΣΩΡΗ
Γ. ΜΑΝΤΖΑΡΗΣ
Α. ΜΑΝΩΛΗΣ
Ν. ΜΑΤΙΚΑΣ
Γ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ
Μ. ΠΑΡΑΡΑ
Θ. ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ
Γ. ΜΟΥΣΟΥΛΗΣ
Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ
Π. ΠΙΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ
Δ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ
Χ. ΡΟΥΣΣΟΣ
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ
Α. ΣΙΔΕΡΗΣ
Α. ΣΚΟΥΤΕΛΗΣ
Κ. ΣΚΡΕΠΕΤΟΥ
Π. ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ
Β. ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ
Χ. ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΙΔΟΥ

ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Μ. Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ: *Πρόεδρος*
Γ. ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ: *Μέλη*
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ
Μ. ΤΖΑΝΕΛΑ

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Δ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ: *Πρόεδρος*
Ι. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ: *Μέλη*
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟΥ
«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤ/ΚΟΥ
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ****ΠΡΟΕΔΡΟΣ**

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΒΑΣΣΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΤΑΜΙΑΣ

ΚΟΤΣΩΡΗ Αικατερίνη

ΜΕΛΗ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δήμητρα

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχάλης

ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ Παναγιώτα

ISSN 0369-5700

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΜΑΝΩΛΗΣ Αντώνης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΣΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ Ιωάννης

ΠΑΛΟΥΡΗΣ Αθανάσιος

ΔΙΠΛΑΣ Διονύσιος

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΚΟΤΣΩΡΗ Αικατερίνη

ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ Θεόδωρος

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΠΕΠΠΑΣ Χρήστος

ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνα

ΠΛΑΤΣΟΥΚΑ Ευαγγελία

ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δήμητρα

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχάλης

ΣΤΑΜΑΤΗΣ Δημήτριος

ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ Παναγιώτα

ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ Βασιλική

ΧΑΤΖΗΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Βαλασαμάκης

ΕΚΤΥΠΩΣΗ**ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ**

Μ. Αυγέρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή, Αθήνα

Τηλ.: 210.6000.643 - Fax: 210.600.22.95

e-mail: techn@hol.gr

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 20 €

Εταιρείες - Οργανισμοί 30 €

Συνδρομές εξωτερικού 35 €

Φοιτητές 10 €

Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:

Κ.Γ. Αλεξόπουλος, Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

NOSOKOMIACA CHRONIKA

VOLUME 68,
SUPPLEMENT 2006

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**ΤΟΜΟΣ Α΄****ΔΙΑΛΕΞΗ****Η ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΟΥ ΑΡΧΕΓΟΝΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ**

Ι. Μπαλταδάκης _____ 9

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ**ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ**

Συντονιστής: Κ.Γ. Αλεξόπουλος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κ.Γ. Αλεξόπουλος _____ 17

Διαγνωστική προσέγγιση του αρρώστου με σύνδρομο συμπίεσης άνω κοίλης φλέβας (Α.Κ.Φ.)

Χ. Πέππας, Δ. Έξαρχος, Α. Παυλοπούλου, Ι. Παπακωνσταντίνου _____ 25

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης άνω κοίλης φλέβας

Β. Τάραντο _____ 27

Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου της άνω κοίλης φλέβας

Μ.Μ. Βασιλαματζής, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος _____ 29

Ο ρόλος της Επεμβατικής Ακτινολογίας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης της άνω κοίλης φλέβας

Ι.Σ. Κασκαρέλης, Α.Α. Παρλαμένη _____ 34

Κλινική εικόνα του συνδρόμου οξείας συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Ν.Γ. Ματίκας _____ 39

Διαγνωστική προσέγγιση του συνδρόμου της οξείας συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Χ. Πέππας, Ι. Καλογερόπουλος, Ρ. Αναλυτή, Ι. Μαζαράκης, Ι. Παπακωνσταντίνου _____ 44

Η νευροχειρουργική αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Ε.Γ. Συγκούνας _____ 48

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου οξείας συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Β. Τάραντο _____ 49

Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης του νωτιαίου μυελού Μ.Μ. Βασιλαματζής, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος _____	51
Υπονατρίαμια Β. Μαργέλλος _____	56
Υπερασβεσταιμία Γ. Βάσης, Μ. Τζανέλα _____	57
Σύνδρομο οξείας λύσης του όγκου και γαλακτική οξέωση Ι. Φλώρος _____	64
Οξέα θρομβοεμβολικά επεισόδια Ν.Ε. Σταθάκης _____	68
ΔΙΑΛΕΞΗ	
ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΥΣΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ (ΤΕΠ) ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ Θ. Βασιλακόπουλος _____	72
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ	
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ Συντονιστής: Ν. Χαρχαλάκης	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ Ν. Χαρχαλάκης _____	73
Εργαστηριακή διερεύνηση αναιμίας Σ. Αηδονόπουλος _____	74
Σιδηροπενική αναιμία Μ. Τσαντεκίδου _____	81
Αναιμία χρόνιας νόσου (ΑΧΝ) Σ. Γιάντες _____	87
Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες Ε. Βενέτης _____	92
ΔΙΑΛΕΞΗ	
ΑΝΑΛΟΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ Α.Γ. Γιαλούρης _____	99
ΔΙΑΛΕΞΗ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΥ ΟΜΙΛΗΤΟΥ	
ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΥΣΙΚΗ: Ο ΑΥΛΟΣ ΤΟΥ ΠΑΝΑ ΣΤΟ ΦΩΣ ΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ Α. Δρίτσας _____	103
ΔΙΑΛΕΞΗ	
ΓΕΝΕΤΙΚΗ, ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ Α.Σ. Μανώλης _____	109
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ	
ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ: ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ Ή ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ Συντονιστής: Γ. Παπαγεωργίου	
Χειρουργική θεραπεία ηπατικών μεταστάσεων Σ. Καπίρης, Θ. Μαυρομάτης _____	112
Συστηματική Χημειοθεραπεία επί ηπατικών μεταστάσεων Σ. Ξυνόγαλος _____	120
Χημειοεμβολισμός στην αντιμετώπιση ηπατικών μεταστάσεων Ι.Σ. Κασκαρέλης, Ε.Π. Ηλιοπούλου _____	122

ΤΟΜΟΣ Β΄**ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ****ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ****Συντονιστής:** Ε.Α. Βαϊδάκης**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ε.Α. Βαϊδάκης _____ 137

Χημειοπροφύλαξη στην παθολογία

Θ.Δ. Κοντοπούλου _____ 139

Η χημειοπροφύλαξη στη γαστρεντερολογία

Ι. Βλαχογιαννάκος _____ 151

Προφυλακτική χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική

Γ. Χατζηκωνσταντίνου, Χ. Γεωργιάδης _____ 157

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ**ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΙΣ****Συντονιστής:** Α. Σκουτέλης**Εν τω βάθει και συστηματικές μυκητιάσεις - Κλινικές οντότητες**

Π. Φανουργιάκης _____ 171

Μικροβιολογική – ορολογική διάγνωση

Ε.Δ. Πλατσούκα _____ 178

Απεικονιστική διάγνωση

Δ.Ν. Έξαρχος _____ 188

Θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων

Β. Παπασταμόπουλος _____ 198

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ**ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ****Συντονιστής:** Ι. Βλαχογιαννάκος**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ι. Βλαχογιαννάκος _____ 204

Επιδημιολογία ιογενών ηπατίτιδων

Χ. Τριάντος _____ 206

Παθογένεση και φυσική πορεία ιογενών ηπατίτιδων

Ν.Γ. Μάθου _____ 214

Διαγνωστική προσέγγιση ιογενών ηπατίτιδων

Α. Σαβεριάδης _____ 220

Θεραπευτική αντιμετώπιση ιογενών ηπατίτιδων

Α. Σαβεριάδης, Σ. Μανωλακόπουλος _____ 228

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ Ή ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ****Συντονιστής:** Α.Μ. Σιδέρης**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Α.Μ. Σιδέρης _____ 238

Η ασπιρίνη στη πρόληψη των καρδιακών και εγκεφαλικών νοσημάτων. Τα πλεονεκτήματα

Ι. Κουτσουβέλης _____ 239

Τα όρια της ασπιρίνης (ASA) στην πρόληψη των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και της στεφανιαίας νόσου

Α. Ταβερναράκης _____ 244

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Σ. Θεοδωροπούλου _____ 248

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Συντονιστής: Κ.Β. Νούτσης

Δερματικές εκδηλώσεις στο σακχαρώδη διαβήτη (Σ.Δ.)

Κ.Β. Νούτσης _____ 256

Δερματικές εκδηλώσεις σε νοσήματα των νεφρών

Κ.Β. Νούτσης _____ 263

Δερματικές εκδηλώσεις σε καρδιοπνευμονικά νοσήματα

Κ.Β. Νούτσης _____ 266

Παράρτημα

Κ.Β. Νούτσης _____ 270

Δερματικές εκδηλώσεις σε νοσήματα του αναπνευστικού

Κ.Β. Νούτσης _____ 271

Δερματολογικές εκδηλώσεις σε ρευματικά νοσήματα

Κ. Σκρεπετού _____ 275

ΤΟΜΟΣ Γ΄

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Συντονίστριες: Α. Μόνιου, Ό. Πανιάρα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ό. Πανιάρα _____ 291

Πανδημία Γρίππης: Μέτρα πρόληψης – προφύλαξης

Γ. Τουρούκη _____ 292

Στρατηγικές προφύλαξης των εργαζομένων. Συμβάματα - Εμβόλια

Β.Ε. Ντόγκα _____ 301

Πολιτική χρήσης απολυμαντικών - αντισηπτικών στο χώρο του νοσοκομείου

Μ. Γεωργίου _____ 310

Λοιμώσεις από ενδαγγειακούς καθετήρες

Α. Γεωργιάδη _____ 316

Μέτρα προφύλαξης και πρόληψης λοίμωξης από σταφυλόκοκκο χρυσίζοντα ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (MRSA) και εντερόκοκκο ανθεκτικό στη βανκομυκίνη (VRE)

Φ. Μεντή _____ 335

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Συντονιστής: Ε.Α. Ανδρεάδης

Το πρόβλημα της αρτηριακής υπέρτασης σήμερα. Γενικές κατευθυντήριες οδηγίες

Ε.Α. Ανδρεάδης _____ 340

Αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε άτομα με δυσλιπιδαιμία

Γ.Κ. Υφαντή _____ 345

Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Γ. Ιωαννίδης _____ 352

Θεραπεία υπερτασικών ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο Ν. Χατζής _____	357
Θεραπεία υπέρτασης επί νεφρικής νόσου Θ. Αποστόλου _____	365
ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ	
Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΗΜΕΡΑ	
Συντονίστρια: Β. Φιλαδιτάκη	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ Β. Φιλαδιτάκη _____	369
Νεότερες εργαστηριακές τεχνικές στη διάγνωση και στον έλεγχο της φυματίωσης Ζ. Ψαρουδάκη _____	371
Φυματίωση πνευμόνων Α. Μπαλτούκα, Δ. Έξαρχος, Χ. Πέππας _____	378
Διαγνωστική προσέγγιση και ρόλος της βρογχοσκόπησης Γ. Στρατάκος _____	386
Θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης Ε. Μαρκοζάννης, Ι. Καλομενίδης _____	387
Θεραπεία της φυματίωσης Ι.Γ. Μπαραμπούτης _____	398

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

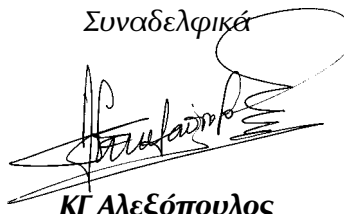
Αγαπητή/έ συνάδελφε,

Η Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού του Νοσοκομείου "Ο Ευαγγελισμός" (ΕΕΠΝΕ), συνεπής στις υποσχέσεις της, πέτυχε να εκδώσει και εφέτος τα πρακτικά του ετήσιου σεμιναρίου Σ.Ι.Ε. εγκαίρως ώστε να είναι στα χέρια των συνέδρων κατά τις ημέρες των εργασιών του σεμιναρίου. Ως πρόεδρος της ΕΕΠΝΕ, νοιώθω ιδιαίτερα υπερήφανος που βρίσκομαι στην ευχάριστη θέση να προλογίζω τα πρακτικά του 11ου, κατά σειράν, σεμιναρίου. Αποτέλεσμα των επίπονων προσπαθειών της Εκδοτικής Γραμματείας (Ε.Γ.) είναι οι τρεις τόμοι των πρακτικών που κρατάς να φθάσουν εγκαίρως σε σένα. Έχει καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια ώστε να αποφευχθούν λάθη κατά τη συγγραφή, διόρθωση και βιβλιοδεσία των τόμων και ελπίζω στην επιείκιά σου για τις ελάχιστες παραλείψεις που τυχόν θα διαπιστώσεις. Προσωπικά, πιστεύω ότι οι τρεις τόμοι των πρακτικών θα σου φανούν χρήσιμοι στην ενημέρωσή σου πάνω σε θέματα ευρέος ιατρικού ενδιαφέροντος. Χάρης στη σκληρή δουλειά της Επιστημονικής Επιτροπής (Ε.Ε.), το περιεχόμενο των πρακτικών είναι πράγματι πολυθεματικό, πολύ υψηλού επιστημονικού επιπέδου και απολύτως ανταποκρινόμενο στις ανάγκες ενός προγράμματος συνεχιζόμενης εκπαίδευσης. Επιθυμώ να εκφράσω κι από τη θέση αυτή τις ευχαριστίες και τα συγχαρητήριά μου προς τα μέλη της Ε.Ε. του 11ου σεμιναρίου για την επιτυχία τους.

Ο κ. Μανώλης Στεφανάκης, με το γνωστό του ζήλο και την αγάπη του για την ΕΕΠΝΕ, πέτυχε και εφέτος το ακατόρθωτο. Να παραδώσει έγκαιρα και σε άριστη εκτύπωση τους τρεις τόμους των πρακτικών παρά τα σφικτά χρονικά όρια που, εξ αντικειμένου, του επιβλήθηκαν. Τον ευχαριστώ ειλικρινά.

Αγαπητή/έ συνάδελφε ελπίζω ότι θα εκτιμήσεις τις προσπάθειές μας διαβάζοντας τα πρακτικά του σεμιναρίου.

Συναδελφικά



ΚΓ Αλεξόπουλος

Πρόεδρος της Ε.Ε.Π.Ν.Ε.

Η ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΟΥ ΑΡΧΕΓΟΝΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

I. Μπαλταδάκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα απέκτησαν αρχικά ενδιαφέρον λόγω της δυνατότητας τους να αποκαθιστούν το αιμοποιητικό σύστημα, μετά από χορήγηση μυελοαφανιστικής θεραπείας και μεταμόσχευση. Σύμφωνα με το παραδοσιακό δόγμα της κυτταρικής βιολογίας, τα αρχέγονα κύτταρα ή βλαστοκύτταρα (stem cells) που απομονώνονται από κάποιο συγκεκριμένο ιστό έχουν ικανότητα ανανέωσης και διαφοροποίησης προς τύπους κυττάρων αποκλειστικά του ιστού στον οποίο εδράζονται. Τα τελευταία χρόνια, διάφορες μελέτες έχουν κλονίσει αυτήν την αντίληψη δείχνοντας ότι βλαστοκύτταρα με ιστική ειδικότητα παρουσιάζουν αξιόλογη πλαστικότητα, μπορούν δηλαδή να υπερβούν το φραγμό της ιστικής τους προέλευσης και να δώσουν γένεση σε κύτταρα άλλων ιστών. Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα ή αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (HSC, hematopoietic stem cells) HSC έχουν πρωτεύουσα θέση στις μελέτες αυτές λόγω της δυνατότητας απομόνωσής τους από το μυελό των οστών. Οι αναφορές για την πλαστικότητα των βλαστοκυττάρων έχουν προκαλέσει μεγάλο ενθουσιασμό αλλά και έντονη αμφισβήτηση. Η έννοια της πλαστικότητας αντιβαίνει στις βασικές αρχές της αναπτυξιακής βιολογίας ως προς τον περιορισμό της ιστικής διαφοροποίησης. Εάν αληθεύει, όμως, η ικανότητα των βλαστοκυττάρων του ενήλικα να αλλάζουν προορισμό έχει τεράστιες δυνητικές εφαρμογές στη θεραπεία γενετικών ή εκφυλιστικών νοσημάτων.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΙΔΗ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τρία κριτήρια απαιτούνται για το χαρακτηρισμό ενός κυττάρου ως βλαστοκυττάρου: α. η αυτοανανέωση, β. η δυνατότητα διαφοροποίησης προς πολλαπλούς τύπους κυττάρων και γ. η ικανότητα απο-

κατάστασης ενός ιστού *in vivo*. Η ιεραρχική διάκριση των βλαστοκυττάρων γίνεται με αναφορά στην ικανότητά τους να διαφοροποιούνται προς έναν ή περισσότερους τύπους ιστών. Ο ζυγώτης και τα πρώτα θυγατρικά του κύτταρα θεωρούνται ότι είναι τα μόνα κύτταρα που μπορούν να δώσουν γένεση σε όλα τα είδη κυττάρων που προέρχονται από τα τρία βλαστικά δέρματα (μεσόδερμα, ενδόδερμα και εξώδερμα), στα γεννητικά κύτταρα, αλλά και σε εξωεμβρυϊκούς ιστούς όπως ο πλακούντας. Τα κύτταρα αυτά καλούνται ολοδύναμα (totipotent) βλαστοκύτταρα. Τα εμβρυϊκά (ES) και τα γεννητικά (EG) βλαστοκύτταρα, που απομονώνονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης ή από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα του πρώιμου εμβρύου δίνουν γένεση σε μεσόδερμα, ενδόδερμα, εξώδερμα και γεννητικά κύτταρα, αλλά όχι σε εξωεμβρυϊκούς ιστούς, και ονομάζονται πλειοδύναμα (pluripotent) βλαστοκύτταρα. Τα σωματικά βλαστοκύτταρα που βρίσκονται σε διάφορους ιστούς του ενήλικα παρουσιάζουν ικανότητα αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης προς διάφορα είδη κυττάρων ενός ιστού ή οργάνου και χαρακτηρίζονται ως πολυδύναμα (multipotent). Σε αντιδιαστολή, τα δεσμευμένα κύτταρα, που έχουν περιορισμένη ή καθόλου δυνατότητα αυτοανανέωσης και διαφοροποιούνται προς ορισμένο μόνο τύπο κυττάρου, καλούνται προγονικά (progenitor) ή πρόδρομα (precursor) κύτταρα.

ΣΩΜΑΤΙΚΑ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Παραδοσιακά, τα βλαστοκύτταρα του ενήλικου θεωρείται ότι έχουν δεσμευθεί σε συγκεκριμένο κυτταρικό προορισμό, στην παραγωγή δηλαδή ώριμων κυττάρων του ιστού προέλευσης και όχι άλλων ιστών. Έτσι τα νευρικά βλαστοκύτταρα (NSC) δίνουν γένεση στους τρεις κύριους τύπους κυττάρων του εγκεφάλου, τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (HSC) στα κύτταρα του αίματος, τα επιδερμικά βλαστοκύτταρα στην επιδερμίδα, στα τριχοθυλάκια και στους σμηγματογόνους αδένες, τα ωοειδή ηπατικά βλαστο-

κύτταρα αναγεννούν το ήπαρ και τα μυϊκά δορυφορικά βλαστοκύτταρα τους σκελετικούς μυς.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων έξι ετών, το βασικό αυτό δόγμα έχει αναθεωρηθεί από διάφορα πειραματικά δεδομένα, που αποδεικνύουν ότι, υπό ορισμένες συνθήκες του μικροπεριβάλλοντος, τα σωματικά βλαστοκύτταρα δίνουν γένεση σε τύπους κυττάρων διαφορετικούς από τον ιστό προέλευσής τους και πιθανολογούν ότι αυτά έχουν τη δυνατότητα να αλλάζουν κυτταρικό προορισμό. Για παράδειγμα, τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα εκτός από την παραγωγή των κυττάρων του αίματος δίνουν γένεση και σε ηπατικά κύτταρα, τα δε νευρικά βλαστοκύτταρα παράγουν όχι μόνο νευρικά κύτταρα αλλά και πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα. Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν κωδικοποιηθεί με τον όρο "πλαστικότητα των βλαστοκυττάρων" (stem cell plasticity).

Η πλαστικότητα, όμως, δεν έχει ακόμη οριστεί με αυστηρά κριτήρια ώστε να τεκμηριώνεται πειραματικά. Οι περισσότερες μελέτες μέχρι σήμερα δεν έχουν αποδείξει ότι η μη αναμενόμενη διαφοροποίηση προέρχεται από το ίδιο μοναδικό κύτταρο που διαφοροποιείται και προς τον αναμενόμενο τύπο κυττάρου. Ακόμη και όταν αυτό συμβαίνει, η αλλαγή κυτταρικής σειράς παρατηρείται κατά κανόνα σε πολύ χαμηλή συχνότητα. Ως κριτήρια απόδειξης της πλαστικότητας, χρησιμοποιούνται συνήθως η μορφολογία και η έκφραση αντιγονικών δεικτών και σπάνια η λειτουργικότητα των κυττάρων. Η διαφοροποίηση βασίζεται κατά κανόνα στη διαπίστωση της συνέκφρασης συγκεκριμένων δεικτών των μεταμοσχευμένων βλαστοκυττάρων (χρωμόσωμα Υ ή διαγονίδια, όπως η GFP και η β-gal) με ένα ειδικό αντιγόνο του διαφοροποιημένου τύπου κυττάρου. Οι μέθοδοι αυτές επηρεάζονται, όμως, από τεχνικά προβλήματα. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες της πλαστικότητας δεν έχουν ακόμη επιβεβαιωθεί από ανεξάρτητα εργαστήρια. Δεν έχουν συνεπώς καθορισθεί επακριβείς παράμετροι για την αποδοχή ή την απόρριψη της πλαστικότητας. Τελευταία προτείνονται τα ακόλουθα κριτήρια για την τεκμηρίωση της πλαστικότητας των βλαστοκυττάρων (1):

1. ένα μοναδικό κύτταρο να διαφοροποιείται προς πολλαπλές κυτταρικές σειρές,
2. τα διαφοροποιημένα κύτταρα να είναι λειτουργικά *in vitro* και *in vivo* και
3. να παρατηρείται άφθονη και σταθερή εγκατάσταση των διαφοροποιημένων κυττάρων στους αντίστοιχους ιστούς.

ΤΥΠΟΙ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (HSC) είναι τα καλύτερα μελετημένα βλαστοκύτταρα και στην ενήλικη ζωή εντοπίζονται στο μυελό των οστών. Η ύπαρξη των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων αποδεικνύεται από την ικανότητά τους να αποκαθιστούν εκ νέου το αιμοποιητικό σύστημα μετά από θανατηφόρο δόση μυελοαφανιστικής θεραπείας. Τα HSC του ποντικού απομονώνονται από το μυελό των οστών ως κύτταρα αρνητικά για δείκτες κυτταρικής σειράς (Lin⁻), εκφράζουν δε αντιγόνα βλαστοκυττάρων, δηλαδή το Sca1 και χαμηλά επίπεδα των cKit και Thy1 (Lin⁻Sca1⁺cKit^{low}Thy1^{low}). Στον άνθρωπο, τα HSC είναι επίσης αρνητικά για δείκτες κυτταρικής σειράς και επιλέγονται σε ψηλότερο ποσοστό στον υποπληθυσμό των CD34⁺CD38⁻ κυττάρων. Τόσο στον ποντικό όσο και στον άνθρωπο, τα HSC μπορούν επίσης να απομονωθούν με βάση την ιδιότητα ότι εκφράζουν το μεταφορικό μόριο ABCG2 και έτσι αποβάλλουν τη χρωστική ουσία Hoechst. Τα κύτταρα που επιλέγονται με βάση αυτή την αρχή μέσω φθορισμού με κυτταρομετρία ροής (FACS) ονομάζονται "παραπλευρος πληθυσμός" (SP, side-population). SP κύτταρα βρίσκονται και σε άλλους ιστούς, όπως τους σκελετικούς μυς. Δεν υπάρχει ομοφωνία εάν τα SP κύτταρα είναι πράγματι βλαστοκύτταρα με ιστική ειδικότητα ή αποτελούν κύτταρα προερχόμενα από το μυελό των οστών, που έχουν εγκατασταθεί σε άλλους ιστούς.

Εκτός από τα HSC, διάφορα άλλα είδη βλαστοκυττάρων υπάρχουν στο μυελό των οστών. Τα μεσεγχυματικά κύτταρα (MSC, mesenchymal stem cells) απομονώνονται από το μυελό των οστών, καθώς και από λιπώδη ιστό ή εμβρυϊκό πνεύμονα. Είναι αρνητικά για το επιφανειακό αντιγόνο CD45 των αιμοποιητικών κυττάρων, αλλά εκφράζουν τους δείκτες CD105 (SH2), SH3, Stro-1 και CD13. Είναι δυνατή η έκπτυξή τους με καλλιέργεια *ex vivo* για πεπερασμένο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων (20-50 διπλασιασμοί κυτταρικού πληθυσμού). Διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες, λιποκύτταρα και χονδροβλάστες, καθώς και σε λεία ή σκελετικά μυϊκά κύτταρα. Μετά από μεταμόσχευση, μπορούν να εγκατασταθούν *in vivo* σε χαμηλή αναλογία σε πολλαπλούς ιστούς (2).

Ο μυελός των οστών περιέχει επίσης ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPS, endothelial progenitor cells). Τα κύτταρα αυτά μπορούν να εκπτυχθούν για μεγάλο χρόνο *in vitro* και κινητοποιούνται σε περιοχές ιστικής βλάβης συμβάλλοντας στην αγγειογένεση στη

μετεμβρυϊκή ζωή. Υπάρχουν δεδομένα που πιθανολογούν την ύπαρξη στο μυελό των οστών της “αιμαγγειοβλάστης”, ενός κυττάρου που ταυτοποιήθηκε αρχικά σε καλλιέργειες εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων και μπορεί να δώσει γένεση σε HSC, EPS και λεία μυϊκά κύτταρα.

Ένας άλλος σπάνιος τύπος κυττάρου που μπορεί να απομονωθεί από το μυελό των οστών ή από άλλους ιστούς, όπως ο εγκέφαλος και οι μύες, είναι το πολυδύναμο προγονικό κύτταρο του ενήλικα (MAPC, multipotent adult progenitor cell). Τα MAPC εκπύσσονται *in vitro* με καλλιέργεια για παρατεταμένο ή απεριόριστο χρόνο. Μπορούν να διαφοροποιούνται *in vitro* και *in vivo* προς κύτταρα όλων σχεδόν των σωματικών ιστών, όπως ενδοθήλια, αιμοποιητικά κύτταρα, ενδοδερμικής προέλευσης κύτταρα καθώς και νευρικά κύτταρα (3). Δεν έχει ακόμη διαλευκανθεί εάν τα MAPC αποτελούν ένα ξεχωριστό σπάνιο υποπληθυσμό κυττάρων που υπάρχει υπό φυσιολογικές συνθήκες *in vivo* ή εάν η δυναμική τους είναι ένα φαινόμενο που επάγεται από την παρατεταμένη καλλιέργειά τους *in vitro*.

Πρόσφατα, απομονώθηκε ένας άλλος υποπληθυσμός εξαιρετικά πολυδύναμων κυττάρων, που ονομάστηκαν ανθρώπινα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών (hBMSC, human bone marrow-derived multipotent stem cells). Σε αντίθεση με τα άλλα βλαστοκύτταρα που θεωρείται ότι βρίσκονται κατά κανόνα σε φάση ηρεμίας, τα hBMSC επιλέχθηκαν ως τα ταχύτερα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα σε ολικές καλλιέργειες μυελού των οστών. Τα hBMSC διαφοροποιούνται *in vitro* και *in vivo* προς κύτταρα που προέρχονται και από τα τρία βλαστικά δέρματα. Μετά από απευθείας ένεσή τους στο μυοκάρδιο σε πειραματικό μοντέλο εμφράγματος, βρέθηκε ότι συμβάλλουν στη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, όπως αποδείχθηκε σε ιστολογικό και σε φυσιολογικό επίπεδο (4).

Στη βιβλιογραφία χρησιμοποιείται συχνά ο όρος “βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών” (BMSC, bone marrow-derived stem cells) BMSC (5). Κάποιες πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι επιλεγμένοι υποπληθυσμοί αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSC) είναι ταυτόχρονα εμπλουτισμένοι σε ιδιαίτερα πολυδύναμα BMSC. Δεν έχει διευκρινισθεί εάν οι πληθυσμοί των BMSC περιέχουν πρόδρομα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα που είναι περισσότερο πολυδύναμα από τα HSC ή εάν τα ίδια τα HSC έχουν τη δυνατότητα να αλλάζουν κυτταρικό προορισμό. Το ερώτημα αυτό αποτελεί κύριο αντικείμενο των μελετών για τους μηχανισμούς της πλαστικότητας των βλαστοκυττάρων. Επί του παρόντος, ο όρος BMSC ανα-

φέρεται γενικά σε πολυδύναμα βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών, ενώ ο όρος HSC χρησιμοποιείται για βλαστοκύτταρα που έχουν ήδη αποκτήσει αιμοποιητικό φαινότυπο (ανεξάρτητα από τη δυνατότητα ή μη αναστροφής αυτής της δέσμευσης).

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ BMSC

A. ΑΠΟ ΜΥΕΛΟ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΠΡΟΣ ΜΕΣΟΔΕΡΜΑ

1. Προς οστεοβλάστη, χονδροβλάστη, λιποκύτταρο:

Τα κύτταρα του μυελού που δίνουν γένεση σε οστό, χόνδρο και λίπος είναι τα MSC, που διαφοροποιούνται κλωνικά και προς τις τρεις κυτταρικές σειρές. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η διαφοροποίηση συμβαίνει όχι μόνο *in vitro*, αλλά και ότι τα MSC συμβάλλουν στο σχηματισμό του χόνδρου, του οστού και των μυών όταν μεταμοσχεύονται ενδομητρίως ή σε κατάγματα ή σε ελλείμματα του χόνδρου των αρθρώσεων. Τελευταία, πιθανολογείται η ύπαρξη κυττάρων με αιμοποιητική καθώς και οστεοβλαστική δυναμική *in vivo*, τα οποία μπορούν να απομονωθούν από μυελό ποντικού με βάση το φαινότυπο SP. Άλλοι υποπληθυσμοί κυττάρων, όπως η “μεσαγγειοβλάστη” και τα MAPC, διαφοροποιούνται προς όλα τα είδη μεσεγχυματικών κυττάρων. Η δυνατότητα όμως των MSC ή άλλων περισσότερο πολυδύναμων BMSC να διαφοροποιούνται προς κυτταρικές σειρές μεσεγχυματικής μόνο προέλευσης δε μπορεί να θεωρηθεί ως πλαστικότητα.

2. Προς σκελετικούς μυς:

Η πρώτη ένδειξη για πιθανή συμμετοχή των BMSC στο σχηματισμό σκελετικού μυϊκού ιστού προήλθε από μελέτες των Ferrari και συν. (6), σύμφωνα με τις οποίες μη επιλεγμένα μονοπύρνα κύτταρα του μυελού, που μεταμοσχεύονταν σε ποντίκια με ανοσοανεπάρκεια, φάνηκε να μεταναστεύουν σε περιοχές μυϊκής βλάβης όπου συμμετείχαν στην αναγέννηση των κατεστραμμένων μυϊκών ινών. Επόμενες μελέτες έδειξαν ότι η μεταμόσχευση επιλεγμένων HSC από μυελό των οστών σε ακτινοβολημένα mdx ποντίκια (δηλαδή ποντίκια με έλλειψη του γονιδίου της δυστροφίνης, που αποτελούν πειραματικό μοντέλο μυϊκής δυστροφίας) έχει ως αποτέλεσμα τη συμμετοχή σε μικρό βαθμό στο σχηματισμό νέων μυϊκών ινών και τη μερική αποκατάσταση της έκφρασης της δυστροφίνης στους προσβεβλημένους μυς (7). Ο μηχανισμός αυτού του φαινομένου δεν έχει διευκρινισθεί, εάν δηλαδή οφείλεται σε εξαρχής δέσμευση των HSC

προς μυϊκά δορυφορικά κύτταρα ή εάν συμβαίνει απλώς σύντηξη των HSC ή άλλων κυττάρων του μυελού με τις μυϊκές ίνες. Σε μια μελέτη παρατηρήθηκε προοδευτική εξέλιξη μη επιλεγμένων κυττάρων του μυελού προς μονοπύρρηνα μυϊκά δορυφορικά βλαστοκύτταρα και στη συνέχεια προς πολυπύρρηνες μυϊκές ίνες (8). Η σταδιακή αυτή διαφοροποίηση δεν επιβεβαιώθηκε από μίαν άλλη μελέτη, στην οποία φάνηκε ότι τα HSC διαφοροποιούνται αρχικά σε ώριμα μυελικά κύτταρα που υφίστανται σύντηξη με μυϊκές ίνες, αλλά δε συμμετέχουν στον πληθυσμό των δορυφορικών κυττάρων (9). Οι διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ των δύο μελετών υποδηλώνουν ότι το κύτταρο που συμβάλλει στο μυϊκό διαμέρισμα στην πρώτη μελέτη δεν είναι μάλλον HSC. Είναι γνωστό ότι τα MSC (καθώς και η μεσαγγειοβλάστη και τα MAPC) διαφοροποιούνται *in vitro* προς σκελετικούς μυοβλάστες. Η μεσαγγειοβλάστη και τα MAPC συμβάλλουν στην παραγωγή σκελετικών μυϊκών ινών *in vivo*, όπως προκύπτει από τη χορήγησή τους σε πειραματικά μοντέλα. Όμως, δεν έχει μελετηθεί εάν η εγκατάστασή τους στο μυϊκό ιστό γίνεται μέσω διαφοροποίησης προς δορυφορικά κύτταρα ή με απευθείας σύντηξή τους με μυϊκές ίνες.

3. Προς μυοκαρδιακά κύτταρα:

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι κύτταρα από το μυελό των οστών μπορούν να διαφοροποιηθούν *in vitro* ή *in vivo* προς μυοκάρδιο. Οι περισσότερες βασίστηκαν απλά σε μορφολογικά ή περιορισμένα ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά για να χαρακτηρίσουν τα εγκατεστημένα στην καρδιά κύτταρα του δότη ως μυοκαρδιακά κύτταρα. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η έγχυση κυττάρων από μυελό των οστών μέσα στην καρδιά μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργική βελτίωση του μυοκαρδίου. Μετά από ενδομυοκαρδιακή ένεση Lin⁻Ckit⁺ κυττάρων μυελού σε ποντίκια με πειραματικό έμφραγμα μυοκαρδίου, διαπιστώθηκε μεγάλος αριθμός μυοκαρδιακού τύπου κυττάρων στην περιοχή του εμφράγματος και σημαντική λειτουργική βελτίωση (10). Παρόμοια μελέτη έδειξε ότι ο αυξητικός παράγοντας των βλαστοκυττάρων (SCF) και ο αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων (G-CSF), που αυξάνουν τον αριθμό των κυκλοφορούντων BMSC κατά 40 φορές, μπορούν να βελτιώσουν την τελική έκβαση της καρδιακής λειτουργίας μετά από πειραματικό έμφραγμα, όταν χορηγούνται κατά την οξεία φάση του εμφράγματος (11). Όμως, άλλες μελέτες, που χρησιμοποίησαν παρόμοια επιλεγμένους πληθυσμούς κυττάρων, διαπίστωσαν πολύ χαμηλό βαθμό εγκατάστασης των μυελι-

κών κυττάρων και λειτουργικής βελτίωσης του μυοκαρδίου. Δεν έχει εξάλλου αποδειχθεί από καμιά μελέτη ότι τα μυοκαρδιακού τύπου κύτταρα, που ανιχνεύονται *in vivo*, έχουν ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά καρδιακών μυϊκών κυττάρων. Είναι πιθανό ότι η βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας με μεταμόσχευση BMSC μετά από έμφραγμα δεν οφείλεται στη διαφοροποίηση των BMSC προς μυοκαρδιακά κύτταρα, αλλά σε άλλους μηχανισμούς, όπως στην αυξημένη αγγείωση του μυοκαρδίου λόγω διαφοροποίησης των BMSC προς ενδοθηλιακά κύτταρα ή στην παραγωγή κυτταροκινών που διεγείρουν την αναγέννηση του μυοκαρδίου και αναστέλλουν την ίνωση.

Κλινικές μελέτες, κυρίως φάσης I, έχουν εκτιμήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ενδοστεφανιαίας, ενδομυοκαρδιακής ή διενδοκαρδιακής ένεσης αυτόλογων BMSC για τη θεραπεία της χρόνιας ισχαιμικής καρδιοπάθειας ή του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα υποδηλώνουν βελτίωση κάποιων παραμέτρων της καρδιακής λειτουργίας, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι αυτή οφείλεται στη διαφοροποίηση των BMSC σε λειτουργικά μυοκαρδιακά κύτταρα. Απαιτείται δε μεγαλύτερη κατανόηση της δυνατότητας διαφοροποίησης των ειδικών πληθυσμών των βλαστοκυττάρων, πριν από το σχεδιασμό μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (12).

4. Προς ενδοθήλιο:

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, ενδοθηλιακά βλαστοκύτταρα παραμένουν στο μυελό των οστών και στο περιφερικό αίμα και στην ενήλικη ζωή, συμβάλλουν δε στο σχηματισμό νέων αγγείων. Έτσι, δεν είναι παράδοξο ότι μετά από μεταμόσχευση μη επιλεγμένων κυττάρων του μυελού διαπιστώνεται συμμετοχή των κυττάρων του δότη στις δομές των αγγείων. Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα και τα HSC προέρχονται από ένα κοινό πρόδρομο κύτταρο, την αιμαγγειοβλάστη, που απομονώνεται από την αορτο-γοναδο-μεσονεφρική (AGM) περιοχή και μπορεί επίσης να επιλεγεί από διαφοροποιούμενα εμβρυϊκά σωματίδια *in vitro*, με βάση την έκφραση του υποδοχέα 2 του VEGF, Flk1. Παρόμοια κύτταρα υπάρχουν πιθανώς στον ανθρώπινο μυελό των οστών και στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα. Επιπλέον, η μεσαγγειοβλάστη και τα MAPC δίνουν γένεση σε ενδοθήλιο *in vitro* και *in vivo*. Η ενδεχόμενη, λοιπόν, παραμονή πολυδύναμων κυττάρων, που μπορούν να διαφοροποιηθούν όχι μόνο προς ενδοθήλιο αλλά και προς

άλλους τύπους κυττάρων, δεν μπορεί να ερμηνευθεί υποχρεωτικά ως πλαστικότητα. Μια πρόσφατη, όμως, μελέτη έδειξε ότι, μετά από μεταμόσχευση ενός μοναδικού HSC σε ακτινοβολημένα με θανατηφόρο δόση ποντίκια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδή, μετά από πρόκληση αγγειακής βλάβης, προέρχονταν εν μέρει από τον κλώνο του μοναδικού HSC (13). Η πιθανότητα να οφείλεται το εύρημα αυτό σε κυτταρική σύντηξη δεν εξετάστηκε σε αυτή τη μελέτη.

B. ΑΠΟ ΜΥΕΛΟ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΠΡΟΣ ΝΕΥΡΟΕΞΩΔΕΡΜΑ

Κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, οι νευρώνες, τα αστροκύτταρα και τα ολιγοδενδροκύτταρα προέρχονται από τα NSC, ενώ τα μικρογλοιακά κύτταρα προέρχονται από τα HSC. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι κύτταρα από το μυελό των οστών μπορούν να δώσουν γένεση σε ποικίλους τύπους κυττάρων του εγκεφάλου. Σε ακτινοβολημένα με θανατηφόρο δόση ενήλικα ποντίκια, στα οποία χορηγήθηκαν ενδοφλέβια σημασμένα κύτταρα ολικού μυελού των οστών, ανιχνεύθηκαν εγκεφαλικά κύτταρα προέλευσης δότη που εξέφραζαν τα αντιγόνα του νευρικού ιστού NeuN και β-tubulin-III (14). Σε διαφορετικού τύπου μελέτη, κύτταρα μυελού των οστών, που χορηγήθηκαν σε μη ακτινοβολημένα νεογέννητα ποντίκια, μετανάστευαν στον εγκέφαλο όπου εξέφραζαν NeuN (15). Τα HSC, επίσης, φάνηκε ότι συμβάλλουν στη λειτουργική αποκατάσταση της κινητικότητας των οπισθίων άκρων σε πειραματικό μοντέλο βλάβης του νωτιαίου μυελού σε ποντίκια (16). Σε νεκροτομικά δείγματα εγκεφάλου ανθρώπων που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών από δότη διαφορετικού φύλου, αποκαλύφθηκε η ύπαρξη νευρικών κυττάρων προέλευσης δότη (17). Παρότι οι ανωτέρω μελέτες υποδηλώνουν την πλαστικότητα με βάση τη συνέκφραση δεικτών του δότη και ειδικών αντιγόνων του νευρικού ιστού, η κλωνικότητα και η λειτουργικότητα των διαφοροποιημένων κυττάρων δεν έχουν μελετηθεί. Επιπρόσθετα, τα ευρήματα αυτά δεν κατέστη δυνατό να αναπαραχθούν σε άλλες μελέτες, που διαπίστωσαν ελάχιστες ενδείξεις συμμετοχής των HSC στη δημιουργία κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος (18,19).

Σύμφωνα με κάποιες μελέτες, τα MSC μπορούν να διαφοροποιηθούν προς νευρώνες *in vitro* ή *in vivo*. Σε δύο μοντέλα νόσων, η μεταμόσχευση MSC από το μυελό των οστών προκάλεσε μερική αποκατάσταση της διαταραχής, δηλαδή βελτίωση της απομυελίνωσης σε απομυελινωτική νόσο του νωτιαίου

μυελού (20) και ελάττωση της απώλειας των κυττάρων Purkinje σε ζωϊκό μοντέλο νόσου Niemann-Pick (21). Οι μελέτες αυτές δεν απέδειξαν ότι τα ίδια τα MSC συνέβαλαν στον πληθυσμό των κυττάρων Schwan ή Purkinje, και τα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στη δράση τροφικών παραγόντων που εκκρίνονται από τα MSC.

Γ. ΑΠΟ ΜΥΕΛΟ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΠΡΟΣ ΕΝΔΟΔΕΡΜΑ

Αρκετές μελέτες έχουν προτείνει ότι κύτταρα από το μυελό των οστών διαφοροποιούνται προς επιθηλιακά κύτταρα. Οι Krause και συν. έδειξαν ότι ένα μοναδικό ειδικά επιλεγμένο HSC του μυελού των οστών όχι μόνο αποκαθιστά το αιμοποιητικό σύστημα, όταν μεταμοσχεύεται σε ακτινοβολημένο με θανατηφόρο δόση ξενιστή, αλλά επίσης κύτταρα προερχόμενα από το HSC ανιχνεύονται με ποικίλη συχνότητα (1-15%) στα επιθήλια του ήπατος, πνεύμονα, γαστρεντερικού σωλήνα και δέρματος, όπου αποκτούν φαινοτυπικούς χαρακτήρες με ιστική ειδικότητα (22).

Τα ώριμα ηπατοκύτταρα υφίστανται μεγάλο αριθμό κυτταρικών διαίρέσεων και είναι υπεύθυνα για την αντικατάσταση των ηπατοκυττάρων. Κατά την εκτενή ηπατική νέκρωση που προκαλείται από χημική βλάβη ή μετά από έκθεση σε παράγοντες που εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των ηπατοκυττάρων, ένας πληθυσμός μικρότερων σε μέγεθος κυττάρων, τα ωοειδή κύτταρα, αναδύονται και πολλαπλασιάζονται. Τα ωοειδή αυτά κύτταρα αποτελούν πιθανώς τα βλαστοκύτταρα του ήπατος. Σημαντικός αριθμός μελετών έχουν διαπιστώσει την παραγωγή ηπατοκυττάρων από κύτταρα του μυελού των οστών. Μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών, τα ωοειδή κύτταρα του ήπατος προέρχονται από το μυελό του δότη (23), αν και αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες. Έχουν ανιχνευθεί κύτταρα προέλευσης δότη με χαρακτήρες ηπατοκυττάρων στο ήπαρ ασθενών μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών, καθώς και κύτταρα προέλευσης ξενιστή με ηπατοκυτταρικούς δείκτες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος. Η μεταμόσχευση επιλεγμένων HSC σε ποντίκια με ομόζυγο έλλειψη του ενζύμου FAH (fumarylacetoacetate hydrolase), που είναι μοντέλο τυροσιναιμίας τύπου I, είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μεγάλου αριθμού ηπατοκυττάρων με δείκτες δότη καθώς και την αποκατάσταση της βιοχημικής λειτουργίας του ήπατος στα πάσχοντα ζώα, που θεωρήθηκε ως απόδειξη της πλαστικότητας των βλαστοκυττάρων (24).

Δύο ανεξάρτητες μελέτες έδειξαν τη συμμετοχή κυττάρων του μυελού των οστών στην αναπαραγω-

γή των κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος. Σε χρονικό διάστημα 4-6 εβδομάδων μετά μεταμόσχευση μυελού των οστών από αρσενικά ποντίκια, που εξέφραζαν τη φθορίζουσα πρωτεΐνη eGFP (όταν συνυπήρχε ενεργός μεταγραφά του γονιδίου της ινσουλίνης), σε θηλυκά ποντίκια, ανιχνεύθηκαν στο πάγκρεας GFP⁺, ινσουλίνη⁺ κύτταρα προέλευσης δότη σε ποσοστό 1,7-3,5% (25). Σε άλλη μελέτη, η μεταμόσχευση μυελού των οστών σε ποντίκια με σακχαρώδη διαβήτη, που είχε προκληθεί από πρόσφατη χορήγηση στρεπτοζωτοκίνης, είχε ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση των επιπέδων της γλυκόζης και της ινσουλίνης, πριν ακόμη ανιχνευθούν στο πάγκρεας ινσουλινοπαραγωγικά κύτταρα δότη (26). Φαίνεται, λοιπόν, ότι τα κύτταρα του μυελού συμβάλλουν έμμεσα στη διατήρηση της παραγωγής ινσουλίνης (και στην επιβίωση των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος). Η έμμεση αυτή δράση αποδίδεται στη διαφοροποίηση των BMSC σε ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία προστατεύουν τους ενδογενείς ιστούς από τοξική βλάβη.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΗΣ ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η έννοια της πλαστικότητας σημαίνει τη δυνατότητα μετατροπής του βλαστοκυττάρου ενός ιστού προς βλαστοκύτταρα εντελώς διαφορετικών ιστών, με ταυτόχρονη απώλεια των ειδικών ιστικών δεικτών και της λειτουργίας του αρχικού κυττάρου και απόκτηση των δεικτών και της λειτουργίας άλλων διαφοροποιημένων τύπων κυττάρων. Το θέμα αυτό έχει προκαλέσει έντονη αντιπαράθεση στην επιστημονική κοινότητα αναφορικά με τη δυνατότητα χρήσης των HSC ως εναλλακτική πηγή κυττάρων για αναγεννητική θεραπεία ιστών ή οργάνων έναντι των εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων. Μάλιστα, η θεωρία της πλαστικότητας έχει χρησιμοποιηθεί από ορισμένους ως επιχείρημα με στόχο την καθυστέρηση ή ακόμη και την απαγόρευση της έρευνας των ανθρώπινων εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων.

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία του φαινομένου της πλαστικότητας των βλαστοκυττάρων. Δεδομένου ότι αρκετές μελέτες βασίστηκαν σε μεταμόσχευση μη επιλεγμένων κυτταρικών πληθυσμών, μια προφανής εξήγηση είναι ότι ο μυελός των οστών περιέχει ποικιλία διαφορετικών τύπων βλαστοκυττάρων, στην οποία μπορεί να αποδοθεί η εγκατάσταση των κυττάρων σε πολλαπλούς ιστούς. Τελευταία, αναγνωρίζεται η παρουσία στο μυελό των οστών "ιστικά δεσμευμένων βλαστοκυττάρων" (TCSC, tissue-committed stem cells) διάφορων

άλλων ιστών κατά την ενήλικη ζωή. Τα βλαστοκύτταρα αυτά εκφράζουν τον υποδοχέα CXCR4 και προσελκύονται στο μυελό μέσω της χημειοκίνης SDF-1 (stromal-derived factor-1), που είναι ο προσδέτης του CXCR4. Έτσι, ο μυελός των οστών αποτελεί προνομιακή θέση εγκατάστασης όχι μόνο των HSC, αλλά και άλλων ήδη διαφοροποιημένων TCSC. Τα TCSC κινητοποιούνται στο περιφερικό αίμα σε συνθήκες stress ή ιστικής βλάβης και στη συνέχεια μεταναστεύουν χημειοτακτικά (λόγω αυξημένης συγκέντρωσης του SDF-1 ή άλλων χημειοκινών) στους προσβεβλημένους ιστούς, όπου συμβάλλουν στην κυτταρική αναγέννηση (27).

Η φαινομενική πλαστικότητα ενδέχεται, επίσης, να οφείλεται στην παραμονή στο μυελό των οστών πολυδύναμων βλαστοκυττάρων που μπορούν να δώσουν γένεση σε πολλούς ιστούς, όπως η μεσαγγειοβλάστη, τα MSC και τα MAPC. Το πρόβλημα είναι ότι τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν τέτοια δυναμική μετά από καλλιέργεια *ex vivo*, η οποία ενδέχεται να προκαλεί αποδιαφοροποίηση ή να επιμολύνεται από την παρουσία TCSC. Απαιτούνται, επομένως, περαιτέρω μελέτες για να εκτιμηθεί εάν πράγματι υφίστανται τέτοια κύτταρα *in vivo* και ότι η δυναμική τους δεν επάγεται από τις συνθήκες της καλλιέργειας. Ακόμη και εάν αποδειχθεί η ύπαρξη τέτοιων κυττάρων, δε θα μπορεί να θεωρηθεί ως πλαστικότητα των βλαστοκυττάρων, αλλά απλά ως υπολειμματική παρουσία πολυδύναμων ή πλειοδύναμων κυττάρων.

Μια τρίτη ερμηνεία της πλαστικότητας είναι η θεωρία της μεταδιαφοροποίησης (transdifferentiation), η οποία αναφέρεται στην ικανότητα ενός δεσμευμένου κυττάρου να αλλάζει τύπο γονιδιακής έκφρασης προς αυτόν ενός εντελώς διαφορετικού κυττάρου. Οι υποθετικοί μηχανισμοί της αλλαγής αυτής είναι: α. η έμμεση μεταδιαφοροποίηση, που συμβαίνει αρχικά με αποδιαφοροποίηση (dedifferentiation) προς ένα ενδιάμεσο τύπο κυττάρου και εν συνεχεία με αναδιαφοροποίηση (redifferentiation) προς εναλλακτικό τύπο κυττάρου και β. η άμεση μεταδιαφοροποίηση. Η μεταδιαφοροποίηση παρατηρείται σε ορισμένες περιπτώσεις στη φύση, όπως κατά την αναγέννηση ενός άκρου σε αμφίβια (σαλαμάνδρα). Η τεχνική της κλωνοποίησης (cloning), κατά την οποία ο πυρήνας ενός σωματικού κυττάρου εισάγεται στο κυτταρόπλασμα ενός μη γονιμοποιημένου ωαρίου με σκοπό την αναδημιουργία ενός ολόκληρου ζωικού οργανισμού, εκμεταλλεύεται ένα παρόμοιο φαινόμενο. Επί του παρόντος, όμως, δεν υπάρχει ισχυρή απόδειξη ότι η πλαστικότητα των βλαστοκυττάρων που παρατηρείται *in vitro* ή *in vivo* μπορεί να αποδοθεί σε

ένα τέτοιο φαινόμενο. Η απομόνωση φαινομενικά περισσότερο πολυδύναμων κυττάρων, δηλαδή του MAPC και της μεσαγγειοβλάστης, που προϋποθέτει γενικά καλλιέργεια *ex vivo*, ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα της αποδιαφοροποίησης δεσμευμένων βλαστοκυττάρων, όπως των MSC, HSC και EPC.

Ένας άλλος μηχανισμός, που προκαλεί μερικές φορές φαινομενική αλλαγή κυτταρικής σειράς των BMSC και HSC, είναι η κυτταρική σύντηξη. Σχετικά με προηγούμενες αναφορές, κατά τις οποίες τα ποντίκια FAH-/- διασώζονται από την ηπατική ανεπάρκεια με μεταμόσχευση επιλεγμένων HSC (24), μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι τα αναγεννητικά οζίδια του ήπατος αποτελούνται από τετραπλοειδικά κύτταρα που παράγονται από τη σύντηξη κυττάρων προερχόμενων από τα HSC με τα ηπατοκύτταρα (28). Το φαινόμενο της σύντηξης είναι γενικά σπάνιο τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* (1/100.000 κύτταρα) και συμβαίνει ευκολότερα σε είδη κυττάρων που παρουσιάζουν συχνά πολυπλοειδισμό, όπως ηπατοκύτταρα, σκελετικά μυϊκά κύτταρα, καρδιακά μυϊκά κύτταρα και κύτταρα Purkinje. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η σύντηξη δε συμβαίνει μεταξύ του ίδιου του HSC και του κυττάρου-στόχου, αλλά μεταξύ ενός απογόνου του HSC, όπως είναι τα μονοκύτταρα, και του κυττάρου-στόχου. Για το λόγο αυτό, η σύντηξη αν και συνοδεύεται από αλλαγή γενετικού προγράμματος του κυττάρου, δε μπορεί συνήθως να θεωρηθεί ως πλαστικότητα του βλαστοκυττάρου.

ΔΥΝΗΤΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Ανεξάρτητα από τους υποκείμενους μηχανισμούς της πλαστικότητας, τα βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών (BMSC) έχουν προοπτική σημαντικών κλινικών εφαρμογών, όπως:

1. Μεταμόσχευση ή εντοπισμένη χορήγηση αυτόλογων BMSC για τη θεραπεία ιστικών βλαβών ή εκφυλιστικών παθήσεων διαφόρων οργάνων
2. Έκπτυξη ή κινητοποίηση των ενδογενών BMSC για τη θεραπεία οξέων νοσημάτων που συνοδεύονται από ιστική βλάβη οργάνων
3. Μεταμόσχευση γενετικά τροποποιημένων αυτόλογων BMSC για τη θεραπεία γενετικών νοσημάτων διαφόρων οργάνων
4. Μεταμόσχευση αλλογενών BMSC για τη θεραπεία συστηματικών νοσημάτων.

Τα HSC χρησιμοποιούνται ευρέως στις μεταμοσχεύσεις για αιματολογικά νοσήματα και, εάν επιβεβαιωθεί η πλαστικότητα, η εφαρμογή τους θα επεκταθεί σε διαταραχές άλλων ιστών. Τα MSC χρησιμοποιούνται ήδη και ενδέχεται να αποτελέσουν πηγή κυττάρων

για τη θεραπεία νοσημάτων των οστών ή των μυών. Η βελτίωση των μεθόδων απομόνωσης και έκπτυξης των πλέον πολυδύναμων κυττάρων (MAPC, μεσαγγειοβλάστη) μπορεί να προσφέρει τη δυνατότητα θεραπευτικών εφαρμογών σε νευρικές, μεσευματικές ή επιθηλιακές διαταραχές.

Η εκμετάλλευση των τεράστιων θεραπευτικών δυνατοτήτων των βλαστοκυττάρων απαιτεί ακόμη μακρά ερευνητική μελέτη με σκοπό:

1. την κατανόηση των διαφόρων πληθυσμών, των μεθόδων απομόνωσης και της πλαστικότητας των βλαστοκυττάρων του ενήλικα,
2. τον αποκλεισμό της πιθανότητας ογκογένεσης από τη χρήση των βλαστοκυττάρων *in vivo* και
3. τη μελέτη των μηχανισμών της μετανάστευσης και της εγκατάστασης των βλαστοκυττάρων στις περιοχές της ιστικής βλάβης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lakshminpathy U, Verfaillie C. Stem cell plasticity. *Blood Rev* 2005;19:29-38.
2. Devine SM, Cobbs C, Jennings M, et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood* 2003;101:2999-3001.
3. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from bone marrow. *Nature* 2002;418:41-49.
4. Yoon YS, Wecker A, Heyd L, et al. Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after myocardial infarction. *J Clin Invest* 2005;115:326-338.
5. Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood* 2003;102:3483-3493.
6. Ferrari G, Gusella-De Angelis MG, Coletta G, et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998;279:1528-1530.
7. Gussoni E, Soneoka CD, Buzney EA, et al. Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 1999;401:390-394.
8. LaBarge MA, Blau HM. Biological progression from adult bone marrow to mononucleate muscle fiber in response to injury. *Cell* 2002;111:589-601.
9. Camargo FD, Green R, Capetenaki Y, et al. Single hematopoietic stem cells generate skeletal muscle through myeloid intermediates. *Nat Med* 2003;9:1520-1527.
10. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Transplanted adult bone marrow cells repair myocardial infarcts in mice. *Ann NY Acad Sci* 2001;938:221-229.
11. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10344-10349.

12. Davani S, Deschaseaux F, Chalmers D, et al. Can stem cells mend a broken heart? *Cardiovas Res* 2005;65:305-316.
13. Grant MB, May WS, Cabellero S, et al. Adult hematopoietic stem cells provide hemangioblast activity during retinal neovascularization. *Nat Med* 2002;8:607-612.
14. Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, et al. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 2000;290:1775-1779.
15. Mezey E, Chandross KJ, Harta G, et al. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 2000;290:1779-1782.
16. Koshizuka S, Okada S, Okawa A, et al. Transplanted hematopoietic stem cells from bone marrow differentiate into neural lineage cells and promote functional recovery after spinal cord injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:672-674.
17. Mezey E, Key S, Vogelsang G, et al. Transplanted bone marrow generated new neurons in human brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1364-1369.
18. Castro RF, Jackson KA, Goodell MA, et al. Failure of bone marrow cells to transdifferentiate into neural cells in vivo. *Science* 2002;297:1299.
19. Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, et al. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002;297:2256-2259.
20. Akiyama Y, Radtke C, Kosci JD, et al. Remyelination of the rat spinal cord by transplantation of identified bone marrow stromal cells. *J Neurosci* 2002;22:6623-6630.
21. Jin HK, Carter JE, Huntley GW, et al. Intracerebral transplantation of mesenchymal stem cells into acid sphingomyelinase-deficient mice delays the onset of neurological abnormalities and extends their life span. *J Clin Invest* 2002;109:1183-1191.
22. Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow derived stem cell. *Cell* 2001;105:369-377.
23. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999;284:1168-1170.
24. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 2000;6:1229-1234.
25. Janus A, Holz GG, Theise ND, et al. In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J Clin Invest* 2003;111:843-850.
26. Hess D, Li L, Martin M, et al. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat Biotechnol* 2003;21:763-770.
27. Kucia M, Ratajczak J, Ratajczak M. Are bone marrow cells plastic or heterogenous-That is the question. *Exp Hematol* 2005;33:613-623.
28. Wang X, Foster M, Al-Dhalimy M, et al. The origin and liver repopulating capacity of murine oval cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(Suppl 1):11881-11888.

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Συντονιστής: **Κ.Γ. Αλεξόπουλος**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως επείγον ογκολογικό σύμβαμα ορίζεται κάθε οξεία, δυνητικά επικίνδυνη για τη ζωή του αρρώστου, κατάσταση, συνδεδεμένη άμεσα ή έμμεσα με το κακόηθες νεόπλασμα ή την εφαρμοσθείσα αντινεοπλασματική θεραπεία. Η μεγάλη κλινική σημασία της αναγνώρισης των οξέων ογκολογικών συμβαμάτων έγκειται στο γεγονός ότι η μη έγκαιρη διάγνωση και η μη ταχεία αντιμετώπισή τους μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη αναπηρία ή και το θάνατο του αρρώστου. Δεν χρειάζεται να τονισθεί ιδιαίτερα ότι οι ογκολογικοί άρρωστοι δεν είναι άνοσοι έναντι σειράς άλλων μη ογκολογικών επειγουσών καταστάσεων γι' αυτό ο κλινικός ογκολόγος πρέπει να έχει συγκροτημένη κι ευρεία γνώση εσωτερικής παθολογίας.

Οι μηχανισμοί πρόκλησης των επειγόντων ογκολογικών συμβαμάτων είναι πολλοί και μερικές φορές πολύπλοκοι και είναι αποτέλεσμα της ιδιότητας των νεοπλασμάτων να επεκτείνονται διηθητικά, να μεθίστανται σε απομακρυσμένες θέσεις, να προκαλούν σοβαρές διαταραχές της πήξης, να παράγουν ποικιλία δραστικών για τον οργανισμό ουσιών και να συνοδεύονται από σοβαρές μεταβολικές διαταραχές και βαρειές οργανικές ανεπάρκειες.

Ο κλινικός ογκολόγος πρέπει να έχει πάντοτε κατά νούν ότι το επείγον ογκολογικό σύμβαμα μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του νεοπλάσματος, σ' ένα, φαινομενικά, υγιές άτομο κι αν δεν διαγνωσθεί κι αντιμετωπισθεί ταχέως, μπορεί να στερήσει τον άρρωστο από την δυνατότητα εφαρμογής μιας αποτελεσματικής αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Απαξ και το επείγον ογκολογικό σύμβαμα αναγνωρισθεί, το επόμενο βήμα, στην κλινική πράξη, είναι η λήψη ορθής απόφασης σε ό,τι αφορά στην αναγκαιότητα της διεξοδικής διαγνωστικής διερεύνησης και την επιθετικότητα της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η απόφαση αυτή πρέπει να λαμβάνεται με

βάση σειρά παραμέτρων, σπουδαιότερες των οποίων είναι:

- Το αναστρέψιμο του επείγοντος συμβάματος.
- Οι πιθανότητες ίασης του υποκείμενου νεοπλάσματος.
- Οι πιθανότητες μακράς επιβίωσης.
- Οι πιθανότητες αποτελεσματικής ανακούφισης εκ του συμβάματος.

Μολονότι η ακριβής εκτίμηση της πρόγνωσης δεν είναι πάντα δυνατή, ιδίως σε πολύ επείγοντα ογκολογικά συμβάματα, ο κλινικός ογκολόγος δεν πρέπει να ξεχνά ότι, ακόμα και σε αρρώστους με "απελπιστικά" βαρεία κλινική εικόνα, η σταθεροποίηση της γενικής κατάστασης και η χορήγηση της, κατά τεκμήριον ορθής θεραπείας μπορεί να ακολουθηθεί από σημαντική βελτίωση.

Τα απαντώντα, στην κλινική πράξη, επείγοντα ογκολογικά συμβάματα είναι πολλά. Περιεκτική αναφορά τους γίνεται στον πίνακα 1.

1. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΥΜΠΙΕΣΗΣ ΑΝΩ ΚΟΙΛΗΣ ΦΛΕΒΑΣ (σ. ΣΑΚΦ)

1.1. Εισαγωγικά στοιχεία: Η πρώτη περιγραφή σ. ΣΑΚΦ, το 1757, αναφερόταν σε άρρωστο με συφιλιδικό ανεύρυσμα της ανιούσας αορτής (1). Σε πρόσφατες σειρές, τα κακόηθη νεοπλάσματα ευθύνονται για το 78 έως 97% των περιπτώσεων (2-4) κι εξ αυτών το βρογχογενές καρκίνωμα ευθύνεται για το 52 με 81% με 2^η αιτία τα λεμφώματα σ' ένα 2 έως 20%. Από τα μεταστατικά νεοπλάσματα, το συνηθέστερο είναι το αδενοκαρκίνωμα του μαστού (5). Αλλα νεοπλασματικά αίτια σ. ΣΑΚΦ φαίνονται στον πίνακα 2.

Από παθοφυσιολογικής πλευράς, το σ. ΣΑΚΦ μπορεί να προκληθεί από εξωτερική πίεση, διήθηση ή θρόμβωση της άνω κοίλης φλέβας. Η τελευταία είναι δευτεροπαθής σε ποσοστό 30-50% (6). Σύνδρομο ΣΑΚΦ μπορεί να παρατηρηθεί μετά από ακτινοθεραπεία, λόγω ίνωσης και απόφραξης του αυλού. Υπενθυμίζεται ότι τα λεμφικά αγγεία του ανώ μεσοθωρακίου αποχετεύουν τη λέμφο του δεξιού ημιθωρακίου

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Απαντώντα στην Κλινική Πράξη επείγοντα ογκολογικά συμβλήματα**Σύνδρομο Συμπίεσης Άνω Κοίλης Φλέβας****Σύνδρομο Συμπίεσης Νωτιαίου Μυελού**

Επείγοντα Μεταβολικά Συμβλήματα: Υπονατρίαμια, Υπερασβεστιαμία, Σύνδρομο οξείας λύσης του όγκου-Γαλακτική οξύωση, Οξεία θρομβοεμβολικά επεισόδια

Επείγοντα Συμβλήματα εκ του Αναπνευστικού: Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, ARDS, Κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές, Απόφραξη αεροφόρων οδών, Πνευμονίτιδα από εισρόφηση

Καρδιακός Επιπωματισμός

Μεγάλη Αιμορραγία: Οξεία αιμορραγία εκ του ΓΕΣ, Μαζική αιμόπτυση, Ρήξη καρωτίδας, Μαζική αιμορραγία από το στόμα, Μαζική αιματουρία

Αιφνίδιος Θάνατος: Σχετιζόμενος με το νεόπλασμα Σχετιζόμενος με τη θεραπεία (ανθρακυκλίνες, κυκλοφωσφαμίδη, 5-Φλουοροουρακίλη, Σισπλατίνη, Ταξάνες, Βιολογικές θεραπείες)

Σύνδρομο έκλυσης κυτοκινών: Χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων Σύνδρομο μετά χορήγηση αντι-CD3 (OKT3) αντισώματος Σύνδρομο μετά χορήγηση αντι-CD20 (MabThera) αντισώματος

Εξαγωγή καυστικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων Συγκοπικά επεισόδια**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Αίτια συνδρόμου άνω κοίλης φλέγας

1. Βρογχογενή καρκινώματα (50-81%)
 - a. Μικροκυτταρικό (27-50%)
 - b. Πλακώδους επιθηλίου (18-31%)
2. Κακοήθη λεμφώματα (2-20%)
 - a. Διάχυτα εκ μεγάλων κυττάρων
 - b. Λεμφοβλαστικά
 - c. Νόσος του Hodgkin (σπανίως)
3. Μεταστατικά νεοπλάσματα
 - a. Αδενοκαρκίνωμα μαστού
 - b. καρκινώματα του Γ.Ε.Σ.
4. Εξωγοναδικά νεοπλάσματα εκ γεννητικών κυττάρων
5. Θυμώματα
6. Νευροβλάστωμα
7. Λευκαίμιες

και του αριστερού κάτω λοβού κι έτσι η συχνότητα παθολογίας στον δεξιό πνεύμονα σε περιπτώσεις σ. ΣΑΚΦ είναι 4 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι του αριστερού.

Το κυριότερο χαρακτηριστικό του σ. ΣΑΚΦ είναι η αυξημένη φλεβική πίεση στο ανώτερο ήμισυ του σώ-

ματος και στην κεφαλή που μπορεί να φθάνει μέχρι 200–500 cm H₂O⁶. Η βαρύτητα του συνδρόμου εξαρτάται από:

- Την υποκείμενη αιτία
 - Την ταχύτητα της απόφραξης
 - Την ανάπτυξη θρόμβωσης
 - Τη θέση της απόφραξης
 - Την παρουσία ικανής παράπλευρης κυκλοφορίας
- Τα κλινικά σημεία του συνδρόμου είναι:
- Διόγκωση φλεβών τραχήλου και προσθίου θωρακικού τοιχώματος και οίδημα προσώπου (>50% των περιπτώσεων)
 - Κυάνωση
 - Οίδημα άνω άκρων
 - Τηλαγγειεκτασίες θώρακα
 - Ταχύπνοια
 - Νευρολογικές διαταραχές (2-22%)
 - Οίδημα οπτικών θηλών κ.α.

Συνοδά ευρήματα του σ. ΣΑΚΦ μπορεί να αποτελούν:

- Μεγάλη διάταση των φλεβων
- Αναπνευστικός συριγμός
- Οίδημα λάρυγγα
- Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση
- Εγκεφαλικό οίδημα κ.α.

Τα κυριότερα συμπτώματα είναι η δύσπνοια και το οίδημα του προσώπου. Αλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν (2-4):

- Αίσθημα πληρότητας κεφαλής προσώπου
- Πονοκέφαλο
- Ζάλη
- Διαταραχές όρασης
- Βήχα
- Θωρακικό πόνο
- Δυσφαγία
- Υπνηλία κ.ά.

Τα συμπτώματα του σ. ΣΑΚΦ χαρακτηριστικά επιδεινώνονται κατά την επίκουση.

1.2. Διαγνωστική προσέγγιση του αρρώστου με σ. ΣΑΚΦ: βλέπε εισήγηση κ. Χρ. Πέππα στις σελίδες 25-26

1.3. Θεραπευτική προσέγγιση του αρρώστου με σ. ΣΑΚΦ:

1.3.1. Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας: βλέπε εισήγηση κ. Β. Τάραντο στις σελίδες 27-28

1.3.2. Ο ρόλος της χημειοθεραπείας: βλέπε εισήγηση κ. Μ. Βασιλαματζίη στις σελίδες 29-33

1.3.3. Ο ρόλος της επεμβατικής ακτινολογίας στην αντιμετώπιση του σ. ΣΑΚΦ: βλέπε εισήγηση κ. Ι. Κασκαρέλη στις σελίδες 34-38

2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ ΣΥΜΠΙΕΣΗΣ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ (σ. ΣΝΜ)

2.1. Εισαγωγικά στοιχεία: Το σ. ΣΝΜ αποτελεί συχνή επιπλοκή των κακοήθων νεοπλασμάτων που συνοδεύεται από πόνους και μπορεί να προκαλέσει μόνιμη νευρολογική αναπηρία. Παρά τους διάφορους ορισμούς του συνδρόμου, πρακτικά, οποιαδήποτε απεικονιστική πίεση και παραμόρφωση του νωτιαίου σάκκου είναι ανδεικτική συνδρόμου ΣΝΜ (7,8). Παρά το γεγονός ότι η απόληξη του νωτιαίου μυελού φθάνει στο ύψος του Ο₁, η συμπίεση της ιππουρίδος εμπεριέχεται στο σ. ΣΝΜ.

Η ακριβής συχνότητα του σ. ΣΝΜ δεν είναι γνωστή γιατί πολλοί άρρωστοι είναι ασυμπτωματικοί. Τοποθετείται κάπου μεταξύ 4,4 και 6% αλλά πιστεύεται ότι τούτο αποτελεί υπεκτίμηση της πραγματικής συχνότητας (9).

Είναι ενδιαφέρον, πάντως, ότι περίπου 20% των περιπτώσεων σ. ΣΝΜ αποτελούν την πρώτη εκδήλωση νεοπλάσματος (10) και στις περιπτώσεις αυτές η ανατομική κατανομή των νεοπλασμάτων διαφέρει εκείνης όπου το σ. ΣΝΜ παρουσιάζεται σε έδαφος διαγνωσμένου νεοπλάσματος. Έτσι, το καρκίνωμα του πνεύμονα, ο καρκίνος άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας, το πολλαπλούν μυέλωμα και τα μη-Hodgkin λεμφώματα ήταν υπεύθυνα για το 78% των περιπτώσεων σ. ΣΝΜ που παρουσιάστηκε ως πρώτη εκδήλωση νεοπλασματικής νόσου έναντι 26% επί υπάρχοντος ήδη νεοπλάσματος. Από την άλλη μεριά, το αδενοκαρκίνωμα του μαστού και το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη ευθύνονταν μόνο για το 12% των περιπτώσεων σ. ΣΝΜ ως πρώτης εκδήλωσης του νεοπλάσματος (10).

2.2. Κλινική εικόνα του σ. ΣΝΜ: βλέπε εισήγηση κ. Ν. Ματίκα στις σελίδες 39-43

2.3. Διαγνωστική προσέγγιση του σ. ΣΝΜ: βλέπε εισήγηση κ. Χρ. Πέππα στις σελίδες 44-47

2.4. Θεραπευτική προσέγγιση του σ. ΣΝΜ:

2.4.1. Ο ρόλος της νευροχειρουργικής: βλέπε εισήγηση κ. Ε. Σιγκούνα στη σελίδα 48

2.4.2. Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας: βλέπε εισήγηση κ. Β. Τάραντο στις σελίδες 49-50

2.4.3. Ο ρόλος της χημειο/ορμονοθεραπείας: βλέπε εισήγηση κ. Μ. Βασλαματζή στις σελίδες 51-55

3. ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

3.1. Εισαγωγικά στοιχεία: Μεταξύ των επειγόντων ογκολογικών συμβαμάτων που καλείται να αντιμετωπίσει ο κλινικός ογκολόγος, προέχουσα θέση κατέχουν τα μεταβολικά σύνδρομα γιατί:

• Αποτελούν συχνά δυσδιάγνωστες κλινικές καταστάσεις και απαιτούν μεγάλη εγρήγορση εκ μέρους του κλινικού για να αναγνωρισθούν έγκαιρα

• Η αδυναμία αναγνώρισής τους και εφαρμογής της δέουσας θεραπείας μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες για τον άρρωστο

• Απαιτούν, στις περισσότερες περιπτώσεις, ταχεία ιατρική παρέμβαση

• Μπορεί να καθορίζουν την τελική έκβαση ανεξάρτητα με την πρόγνωση του υποκείμενου νεοπλάσματος

• Μπορεί να υποδύονται μεταστατική νόσο π.χ. βαρεία υπερασβεστιαϊμία ή υπονατρίαϊμία

• Μπορεί να προληφθούν με την εφαρμογή κατάλληλης αγωγής π.χ. υπερουρικαιμία, σύνδρομο οξείας λύσης του όγκου

Αναφέρονται παρακάτω τα συνηθέστερα και σπουδαιότερα επείγοντα ογκολογικά μεταβολικά σύνδρομα.

3.1.1. Υπονατρίαϊμία: βλέπε εισήγηση κ. Μαργέλου στη σελίδα 56

3.1.2. Υπερασβεστιαϊμία: βλέπε εισήγηση κ. Μ. Τζανέλα στις σελίδες 57-63

3.1.3. Σύνδρομο οξείας λύσης του όγκου – Γαλακτική οξέωση: βλέπε εισήγηση κ. Ι. Φλώρου στις σελίδες 64-67

4. ΟΞΕΑ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

βλέπε εισήγηση κ. Ν. Σταθάκη στις σελίδες 68

5. ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΕΚ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

5.1. Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια: αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία εισαγωγής του ογκολογικού αρρώστου στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (11). Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, οφειλόμενη σε λοιμώξεις, είναι η συχνότερη απειλητική για τη ζωή αναπνευστική επιπλοκή. Τελευταία, έχει προστεθεί και η οξεία πνευμονική τοξικότητα από την εφαρμογή αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας ή συνδυασμένης χημειο-ακτινοθεραπείας (12-14). Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια στον ογκολογικό άρρωστο έχει βαρύτερη πρόγνωση με το 76% των αρρώστων που χρειάζονται μηχανική υποστήριξη να αποβιώνουν (15,16). Η επιβίωση των αρρώστων αυτών είναι σημαντικά πτωχότερη παρόμοιων αρρώστων χωρίς υποκείμενη διάγνωση νεοπλάσματος (15,17,18). Εγκαιρη διάγνωση και επιθετική υποστηρικτική αγωγή αποτελούν τη μόνη ελπίδα.

5.2. Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS): συνήθεις αιτίες ARDS στον ογκολογικό άρρωστο αποτελούν η σηψαιμία, η εισρόφηση, η μαζική ιστική νέκρωση, τα νεοπλασματικά έμβολα, η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, οι μαζικές μεταγγίσεις, η τοξικότητα φαρμάκων και ακτινοβολίας και οι ευκαιριακές λοιμώξεις (19,20).

5.3. Κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές: τα νεοπλάσματα αποτελούν τη συνηθέστερη αιτία μαζικών υπεζωκοτικών συλλογών (≥ 2000 ml) που μπρούν να προκαλέσουν αναπνευστική ανεπάρκεια μέσω καρδιοπνευμονικής λειτουργικής διαταραχής (21).

5.4. Απόφραξη αεροφόρων οδών: είναι συχνή επιπλοκή και μπορεί να διακριθεί, για πρακτικούς λόγους, σε απόφραξη ανώτερων ή μεγάλων αεροφόρων οδών και απόφραξη των κατώτερων ή βρογχικών οδών. Η πρώτη συνιστά πραγματικά επείγον σύμβαμα, απειλητικό για τη ζωή του αρρώστου και προκαλείται από καρκινώματα της βάσης της γλώσσας, του υποφάρυγγα, του λάρυγγα, του θυρεοειδούς, του μεσοθωρακίου και λιγότερο συχνά από πρωτοπαθή νεοπλάσματα και σαρκώματα της τραχείας (22,23). Βρογχική ή κατώτερη απόφραξη προκαλείται από τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα του πνεύμονα και σπανιότερα από ενδοβρογχικές μεταστάσεις (καρκινώματα μαστού, νεφρού, εντέρου ή μελάνωμα) (24). Σπανίως απειλεί τη ζωή αλλά συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα.

5.5. Πνευμονίτιδα από εισρόφηση: η συχνότητα της επιπλοκής, ειδικά σε ογκολογικούς αρρώστους, δεν είναι γνωστή αλλά θεωρείται αρκετά συχνή (25). Σε μια ανασκόπηση, η συχνότητά της σε ηλικιωμένους αρρώστους, χειρουργημένους για αδενοκαρκίνωμα στομάχου, υπολογίστηκε στο 17% (26).

6. ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΕΠΙΠΩΜΑΤΙΣΜΟΣ

Περικαρδιακή συλλογή, οφειλόμενη σε μεταστατική περικαρδιακή προσβολή, αποτελεί τη συχνότερη αιτία καρδιακού επιπωματισμού (27). Το καρκίνωμα του πνεύμονος, του μαστού και του οισοφάγου μαζί με τα λεμφώματα και το μελάνωμα ευθύνονται για το 75% και πλέον των περιπτώσεων (28-30). Η κλινική εικόνα εκτείνεται από ήπια δύσπνοια κι ανησυχία μέχρι οξεία κυκλοφορική ανεπάρκεια ακόμα κι αιφνίδιο θάνατο. Το υπερηχογράφημα αποτελεί ταχεία και αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδο.

Απαιτείται άμεση περικαρδιοκέντηση που συνοδεύεται από επιτυχή ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ποσοστό 97% με ελάχιστη θνητότητα (<1%) (31). Η χορήγηση χημειοθεραπείας συνοδεύεται από πολύ

υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης (70-100%) όταν πρόκειται για χημειοευαίσθητα νεοπλάσματα.

7. ΜΕΓΑΛΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Η αιμορραγία αποτελεί την 3η πιο συχνή αιτία θανάτου σε αρρώστους με γενικευμένα συμπαγή νεοπλάσματα (32) και τη 2η σε αρρώστους με αιματολογικές κακοήθειες (33) και μπορεί να οφείλεται σε μία ή πλείονες διαταραχές της αιμόστασης, σε οργανική ανωμαλία ή συνδυασμό των δύο μηχανισμών. Σοβαρή αιμορραγία μπορεί, ωσαύτως, να συνοδεύει διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, απότοκη σηπτικής κατάστασης ή προκαλούμενη από το ίδιο το νεόπλασμα.

7.1. Οξεία αιμορραγία εκ του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ): αιμορραγία από το ΓΕΣ είναι συχνή στους ογκολογικούς αρρώστους πλην οξεία, απειλητική για τη ζωή, αιμορραγία ως άμεση επιπλοκή του νεοπλάσματος είναι σχετικά ασυνήθιστο σύμβαμα.

7.2. Μαζική αιμόπτυση: στην κλινική πράξη, ως μαζική αιμόπτυση ορίζεται η εκ του αναπνευστικού αποβολή ποσότητας αίματος τουλάχιστον 600 ml σε ένα 24ωρο ή ενδοβρογχική αιμορραγία σε ρυθμό που να απειλεί τη ζωή του αρρώστου (34,35). Μολονότι ασυνήθιστη εκδήλωση, η μαζική αιμόπτυση καταλήγει σε θάνατο στο 36% των περιπτώσεων (36) λόγω ασφυξίας. Η πιο συχνή αιτία μαζικής αιμόπτωσης, σε αρρώστους άνω των 40 χρόνων, είναι το βροχογενές καρκίνωμα, ιδίως το επιδερμικό (37).

7.3. Ρήξη της καρωτίδας: ρήξη της καρωτίδας και μεγάλη αιμορραγία δεν είναι τόσο ασυνήθιστο επείγον σύμβαμα σε αρρώστους με καρκίνωμα κεφαλής/λαιμού. Τα συχνότερα αίτια είναι η μετεγχειρητική μόλυνση και διάσπαση του τραύματος, μεγάλη δόση ή επανειλημμένη χορήγηση ακτινοβολίας ή απευθείας διήθηση της καρωτίδας από το νεόπλασμα (38). Η ρήξη της καρωτίδας αποτελεί σύμβαμα που κυριολεκτικά τρομοκρατεί τον άρρωστο αλλά και το μη εξοικειωμένο ιατρικό προσωπικό και χαρακτηρίζεται από την "εν είδει πίδακος" εκτόξευση αίματος σε μεγάλο ύψος. Ο πιο σημαντικός θεραπευτικός χειρισμός συνίσταται στην άσκηση αρκετής πίεσης με τον αντίχειρα στο σημείο ρήξης του αγγείου έως ότου μεταφερθεί ο άρρωστος στο χειρουργείο.

7.4. Μαζική αιμορραγία από το στόμα: είναι δυνατών να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις ιδιαίτερα διηθητικών νεοπλασμάτων της βάσης της γλώσσας που διαβρώνουν κλάδους της εξω καρωτίδας. Η θεραπεία απαιτεί την απολίνωση και των δύο έξω καρωτίδων λόγω ύπαρξης εκτεταμένης διασταυρούμενης κυκλοφορίας στην περιοχή (39).

7.5. Μαζική αιματουρία: η μαζική, απειλητική για τη ζωή, αιματουρία ορίζεται ως αιματουρία που απαιτεί τη χορήγηση τουλάχιστον 6 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών προς διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας. Είναι δυνατόν να εμφανισθεί: α) σε εκτεταμένη προσβολή της ουροδόχου κύστης από ουροθηλιακό νεόπλασμα, β) ως συνέπεια βαρείας κυστίτιδας εξ ακτινοβολίας (συνηθέστερα) ή χημειοθεραπείας και γ) επί βαρείας διαταραχής της πήξης. Τα συνηθέστερα νεοπλάσματα που μπορούν να προκαλέσουν μαζική αιματουρία είναι εκτεταμένα νεοπλάσματα της ουροδόχου και του προστάτη και διηθητικά, κατά συνέχεια ιστών, καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας και του ορθού.

Πλύσεις της κύστης με 1-4% διάλυμα φορμαλίνης ή αραιό διάλυμα φαινόλης έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε περιπτώσεις αιμαρραγικής κυστίτιδας από χημειοθεραπεία. Επιτυχής έλεγχος της μετακινικής αιματουρίας έχει επιτευχθεί με υπερβαρικό οξυγόνο (40). Η ακτινοθεραπεία είναι χρήσιμη μέθοδος σε μεγάλη επίμονη αιματουρία επί προστατικού καρκινώματος ενώ στην αιματουρία από ουροθηλιακό καρκίνωμα έχει δώσει καλά αποτελέσματα ο αγγειακός εμβολισμός. Σε ανεξέλεγκτες αιμορραγίες, μπορεί να απαιτηθεί χειρουργική απολίνωση της υπογαστρικής αρτηρίας ή κυστεκτομή.

8. ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ

Η εμφάνιση αιφνιδίου θανάτου σε ογκολογικό άρρωστο δεν είναι άγνωστη στην κλινική πράξη. Η εφαρμογή ή όχι καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης υπαγορεύεται από τις υπάρχουσες θεραπευτικές δυνατότητες στον συγκεκριμένο άρρωστο και όχι από το γεγονός ότι πάσχει από καρκίνο. Ο αιφνίδιος θάνατος, στον ογκολογικό άρρωστο, μπορεί να οφείλεται σε διάφορα αίτια:

8.1. Αιφνίδιος θάνατος σχετιζόμενος με το υποκείμενο νεόπλασμα: νεκροτομικές μελετες έχουν δείξει ότι απευθείας προσβολή της καρδιάς από νεοπλάσματα είναι συχνή και μπορεί να προκαλέσει θάνατο πιο συχνά απ' ό,τι αναγνωρίζεται (28). Στη μέγιστη πλειονότητα πρόκειται για μεταστάσεις στο περικάρδιο ή μυοκάρδιο και λιγότερο συχνά στις καρδιακές βαλβίδες και το ενδοκάρδιο (41,42). Ένας άλλος μηχανισμός αιφνιδίου θανάτου, σε ογκολογικούς αρρώστους, είναι η ανάπτυξη εμφράγματος του μυοκαρδίου λόγω εμβολής στεφανιαίου αγγείου σε έδαφος μη βακτηριακής θρομβωτικής (μαραντικής) ενδοκαρδίτιδας, αναπτυσσόμενης σε αρρώστους με βλεννοπαραγωγά αδενοκαρκινώματα (43,44). Ασυνηθιστή αλλά προλαμβανόμενη αιτία αιφνιδίου θανά-

του αποτελεί η κρίση του καρκινωειδούς, χαρακτηριζόμενη από ανθεκτική υπόταση, βρογχόσπασμο και σοβαρές αρρυθμίες, κατά τη διάρκεια αναισθησίας, εκτέλεσης βιοψίας, χειρουργικής επέμβασης ή χορήγησης χημειοθεραπείας (45,46). Ενδοφλέβια χορήγηση οκτρεοτιδίου (150-500 mcg) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής και τερματίζει ταχέως την κρίση (47,48).

8.2. Αιφνίδιος θάνατος σχετιζόμενος με τη θεραπεία:

8.2.1. Ακτινοθεραπεία: η ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου μπορεί να προκαλέσει οξεία περικαρδίτιδα, περικαρδιακή ίνωση, περικαρδιακή συλλογή και επιπωματισμό (49,50).

8.2.2. Χημειοθεραπεία: διάφοροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν θανατηφόρα καρδιοτοξικότητα. Οι κυριότεροι είναι:

Ανθρακυκλίνες. Χημειοθεραπευτικά φάρμακα της ομάδας των ανθρακυκλινών (doxorubicin, daunorubicin), των ανθρασενεδιονών (mitoxanthrone) και η mitomycin προκαλούν εγνωσμένα άμεση βλάβη του μυοκαρδίου και μυοκαρδιοπάθεια. Αιφνίδιος θάνατος έχει αναφερθεί σε ποσοστό ανερχόμενο στο 1% των λαμβανόντων doxorubicin (51,52).

Κυκλοφωσφαμίδη. Χορηγούμενη σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσει αιφνίδιο θάνατο, ιδίως χορηγούμενη σε δόση >140 mg/kg ως προπαρασκευαστική θεραπεία κατά την μεταμόσχευση (53).

5-Φλουοροουρακίλη (5-FU). Η χορήγηση 5-FU σε ενδοφλέβια έγχυση συνοδεύεται όχι σπάνια από αγγειόσπασμο των στεφανιαίων, στηθάγχη και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (54-56).

Σισπλατίνη. Σε νεαρά άτομα με καρκινώματα των όρχεων, στα οποία χορηγήθηκε συνδυασμένη χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη, παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός καρδιαγγειακών θανάτων, συμπεριλαμβανομένου και του αιφνιδίου θανάτου (57,58).

Ταξάνες. Η χορήγηση ταξανών συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα καρδιοαγγειακών επεισοδίων όπως στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου και αιφνίδιο θάνατο. Τα συμβάματα αυτά εμφανίζονται συνήθως λίγο μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας χορήγησης.

Βιολογικές θεραπείες. Η χορήγηση ιντερλευκίνης-2, ιντερφερονών και μονοκλωνικών αντισωμάτων μπορεί να προκαλέσει ταχυαρρυθμίες, αρτηριακή υπόταση, στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή και αιφνίδιο θάνατο (59-63).

9. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΚΛΥΣΗΣ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ

Κατά την τελευταία δεκαετία, νέες θεραπευτικές μέθοδοι έχουν εφαρμοσθεί στην άσκηση της κλινικής

ογκολογίας. Μεταξύ αυτών, πρωτεύουσα θέση κατέχουν τα μονοκλωνικά αντισώματα (64-66). Αρκετά από αυτά, παρουσιάζουν αξιόλογες συστηματικές παρενέργειες, οφειλόμενες στη μαζική, εκ μέρους τους, απελευθέρωση κυτοκινών που έχει ως συνέπεια πολύ σοβαρές μεταβολές στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, στην ακεραιότητα του τοιχώματος των αγγείων και στη λειτουργία ζωτικών οργάνων όπως η καρδιά, οι πνεύμονες, το ήπαρ και οι νεφροί (67,68). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το συνοδεύον τη χορήγηση του αντι-CD3 (OKT3) αντισώματος σύνδρομο, χαρακτηριζόμενο από εμφάνιση πυρετού μετά ρίγους, δύσπνοιας και αρτηριακής υπέρτασης (69). Η χορήγηση του αντι-CD3 προκαλεί την απελευθέρωση Tumor Necrosis Factor (TNF), interferon (IFN) interleukin-2, -3, -4 και -6. Άλλο παράδειγμα συνδρόμου μαζικής απελευθέρωσης κυτοκινών αποτελεί το προκαλούμενο από τη χορήγηση Rituximab (αντι-CD20 αντίσωμα) για θεραπεία της χρόνιας λεμφικής λευχαιμίας (ΧΛΛ) και των μη-Hodgkin λεμφωμάτων (62,68). Το σύνδρομο είναι ιδιαίτερα συχνό σε αρρώστους με μεγάλο αριθμό κυκλοφορούμενων ΧΛΛ ή λεμφωματικών λεμφοκυττάρων γι'αυτό και η συχνότητα και βαρύτητά του μετριάζονται μετά προθεραπεία με χημειοθεραπεία ή κορτικοειδή προς ελάττωση του φορτίου νόσου πριν τη χορήγηση του αντι-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος ή με κλασματοποιημένη χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος (70). Η αντιμετώπιση του συνδρόμου μαζικής απελευθέρωσης κυτοκινών μπορεί να απαιτήσει, αναλόγως της βαρύτητας, την υποστήριξη του αρρώστου με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, αγγειοσυσταλτικών ουσιών και μεγάλων δόσεων κορτικοειδών ενίοτε και αναπνευστική υποστήριξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΕΣ

- Hunter W. The history of an aneurysm of the aorta, with some remarks on aneurysms in general. *Med Obs Inq* 1757, 1:323.
- Bell DR, Woods RL, Levi JA. Superior vena caval obstruction: a 10-year experience. *Med J Aust* 1986, 145:566.
- Parish JM, Marschke RFJr, Dines DE, Lee RE. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc* 1981, 56:407.
- Schraufnagel DE, Hill R, Leech JA, Pare JA. Superior venal caval obstruction. Is it a medical emergency? *Am J Med* 1981, 70:1169.
- Parish JM, Marschke RFJr, Dines DE, Lee RE. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc* 1981, 56:407.
- Goodman R. Superior vena cava syndrome. Clinical management. *JAMA* 1975, 231:58.
- Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998, 16(4):1613-24.
- Schiff D, O'Neill BP, Wang CH, O'Fallon JR. Neuroimaging and treatment implications of patients with multiple epidural spinal metastases. *Cancer* 1998, 83(8):1593-601.
- Bach F, Larsen BH, Rohde K et al. Metastatic spinal cord compression. Occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression. *Acta Neurochir* (Wien) 1990, 107:37.
- Schiff D, O'Neill BP, Suman VJ. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: Clinical features and diagnostic approach. *Neurology* 1997, 49:452.
- Sculier JP, Ries F, Verboven A et al. Role of intensive care units in a medical oncology department. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988, 24:513.
- Spain RC, Whittlesey D. Respiratory emergencies in patients with cancer. *Semin Oncol* 1989, 16:471.
- Crawford SW, Hackman RC. Clinical course of idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1393.
- Marruchella A, Tondini M, Vander N Els, Miller V. Gemcitabine toxicity. *Chest* 1999, 116:1491.
- Snow RM, Miller WC, Rice DL, Ali MK. Respiratory failure in cancer patients. *JAMA* 1979, 241:2039.
- Groeger JS, White P, Nierman DM et al. Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation. *J Clin Oncol* 1999, 17:991.
- Cox SC, Norwood SH, Duncan CA. Acute respiratory failure: mortality associated with underlying disease. *Crit Care Med* 1985, 13:1005.
- Hauser MJ, Tabak J, Baier H. Survival of patients with cancer in a medical critical care unit. *Arch Intern Med* 1982, 142:527.
- McGowan MP, Pratter MR, Nash G. Primary testicular choriocarcinoma with pulmonary metastases presenting as ARDS. *Chest* 1990, 97:1258.
- Sahebjami H, Vassallo CL. Rapidly progressive lymphoma of the lung appearing as the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1975, 68:741.
- Maher GG, Berger HW. Massive pleural effusion: malignant and nonmalignant causes in 46 patients. *Am Rev Respir Dis* 1972, 105:458.
- Sise JG, Crichlow RW. Obstruction due to malignant tumors. *Semin Oncol* 1978, 5:213.
- Silver CE. Surgical management of neoplasms of the larynx, hypopharynx and cervical esophagus. *Curr Probl Surg* 1977, 14:2.
- Baumgartner WA, Mark JB. Metastatic malignancies from distant sites to the tracheobronchial tree. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980, 79:499.
- Cameron JH, Zuidema GD. Aspiration pneumonia. Magnitude and frequency of the problem. *JAMA* 1972, 219:1194.
- Fujimoto S, Takahashi M, Ohkubo H, et al. Clinicopathologic characteristics and survival of elderly pa-

- tients with gastric cancer. *Anticancer Res* 1994, 14:1405.
27. Guberman BA, Fowler NO, Engel PJ, *et al.* Cardiac tamponade in medical patients. *Circulation* 1981, 64:633.
 28. Thurber DL, Edwards JB, Achoe RW. Secondary malignant tumors of the pericardium. *Circulation* 1962, 26:228.
 29. Deloach JF, Hayes JW. Secondary tumors of the pericardium and heart: review of the subject and a report of 137 cases. *Arch Intern Med* 1953, 91:224.
 30. Theologides A. Neoplastic pericardial tamponade. *Semin Oncol* 1978, 5:181.
 31. Vaitkus PT, Herrmann HC, LeWinter MM. Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA* 1994, 272:59.
 32. Klastersky J, Daneau D, Verhest A. Causes of death in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1972, 8:149.
 33. Hersh EM, Bodey GP, Nies BA, Freireich EJ. Causes of death in acute leukemia. *JAMA* 1965, 193:99.
 34. Conlan AA, Hurwitz SS, Krige L *et al.* Massive hemoptysis: a review of 123 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983, 85:120.
 35. Spain RC, Whittlesey D. Respiratory emergencies in patients with cancer. *Semin Oncol* 1989, 16:471.
 36. Panos RJ, Barr LF, Walsh TJ, Silverman HJ. Factors associated with fatal hemoptysis in cancer patients. *Chest* 1988, 94:1008.
 37. Miller RR, McGregor DH. Hemorrhage from carcinoma of the lung. *Cancer* 1980, 46:200-205.
 38. Johnson JT, Myers EN. Management of complications of therapeutic intervention. In: Myers EN, Shen JV, editors. *Cancer of the head and neck*. 2nd ed. New York. (NY): Churchill Livingstone Livingstone, 1989, p. 970-972.
 39. Strong EW. Head and neck emergencies. *Curr Probl Cancer* 1979, 4:36.
 40. Mathews R, Rajan N, Josefson L, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1999, 161:435.
 41. Pritchard RW. Tumors of the heart: a review of the subject and a report of 150 cases. *Arch Pathol* 1951, 51:98.
 42. Schoen FJ, Berger BM, Guerina NG. Cardiac effects of noncardiac neoplasms. *Cardiol Clin* 1984, 2:657.
 43. Rosen P, Armstrong D. Nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant neoplastic diseases. *Am J Med* 1973, 54:23.
 44. Wenger NK, Bauer S. Coronary embolism: a review of the literature and a presentation of fifteen cases. *Am J Med* 1958, 25:549.
 45. Bissonnette RT, Gibney RG, Berry BR, Buckley AR. Fatal carcinoid crisis after percutaneous fine-needle biopsy of hepatic metastasis: case report and literature review. *Radiology* 1990, 174:751.
 46. Marsh HM, Martin JK, Kvols LK *et al.* Carcinoid crisis during anesthesia: successful treatment with somatostatin analogue. *Anesthesiology* 1987, 66:89.
 47. C. Darby, M. Sinclair, S. Westaby. Treatment of a malignant bronchial carcinoid affecting the mediastinum and left atrium by radical two stage resection with cardiopulmonary bypass and somatostatin infusion. *Br Heart J* 1990, 63:55.
 48. Kvols LK. Therapy of the malignant carcinoid syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989, 18:557.
 49. Cohn KE, Stewart JR, Fajardo LF, Hancock EW. Heart disease following radiation. *Medicine (Baltimore)* 1967, 46:281.
 50. Taymor-Luria H, Cohn K, Pasternak RC. How to identify radiation heart disease. *J Cardiovasc Med* 1983, 8:113.
 51. O'Bryan RM, Luce JK, Talley RW *et al.* Phase II evaluation of Adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 1973, 32:1.
 52. Wortman JE, Lucas VS Jr, Schuster E *et al.* Sudden death during doxorubicin administration. *Cancer* 1979, 44:1588.
 53. von Hoff DD, Rozenzweig M, Piccart M. The cardiotoxicity of anticancer agents. *Semin Oncol* 1982, 9:23.
 54. Clavel M, Simeone P, Grivet B. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: review of the literature and 5 new cases. *Presse Med* 1988, 17:1675.
 55. Ensley JF, Patel B, Kloner R *et al.* The clinical syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. *Invest New Drugs* 1989, 7:101.
 56. Freeman NJ, Costanza ME. 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Cancer* 1988, 61:36.
 57. Doll DC, List AF, Greco FA *et al.* Acute vascular ischemic events after cis-platin based combination therapy for germ cell tumors of the testes. *Ann Intern Med* 1986, 105:48.
 58. Edwards GS, Lane M, Smith FE. Long term treatment with *cis*-dichlorodiammineplatinum(II)-vinblastine-bleomycin: possible association with severe coronary artery disease. *Cancer Treat Rep* 1979, 63:551.
 59. Crum E. Biological-response modifier induced emergencies. *Semin Oncol* 1989, 16:579.
 60. Lee RE, Lotze MT, Skibber JM *et al.* Cardio-respiratory effects of immunotherapy with interleukin-2. *J Clin Oncol* 1989, 7:7.
 61. Margolin KA, Rayner AA, Hawkins MJ *et al.* Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guidelines. *J Clin Oncol* 1989, 7:486.
 62. Lim L-C, Koh L-P, Tan P. Fatal cytokine release syndrome with chimeric anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab in a 71-year-old patient with chronic lymphocytic leukemia [letter]. *J Clin Oncol* 1999, 17:1962.
 63. Quesada JR, Talpaz M, Rios A *et al.* Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986, 4:234.
 64. Waldmann TA, White JD, Carrasquillo JA *et al.* Radioimmunotherapy of interleukin-2R alpha-expressing adult T-cell leukemia with Yttrium-90-labeled anti-Tac. *Blood* 1995, 86:4063.
 65. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA *et al.* IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997, 90:2188.

66. Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Herceptin Multinational Investigator Study Group. *Semin Oncol* 1999, 26:71.
67. Hank JA, Albertini M, Wesly OH *et al.* Clinical and immunological effects of treatment with murine anti-CD3 monoclonal antibody along with interleukin-2 in patients with cancer. *Clin Cancer Res* 1995, 1:481.
68. Winkler U, Jensen M, Manzke O *et al.* Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 1999, 94:2217.
69. Jeyarajah DR, Thistlewaite JR. General aspects of cytokine-release syndrome: timing and incidence of symptoms. *Transplant Proc* 1993, 25:16.
70. Radhakrishnan J, Cohen DJ. Cytokine-release syndrome: general risk-factor modification-preparation of high-risk patients for use of OKT3. *Transplant Proc* 1993, 25:60.

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Διαγνωστική προσέγγιση του αρρώστου με σύνδρομο συμπίεσης άνω κοίλης φλέβας (Α.Κ.Φ.)

Χ. Πέππας¹, Δ. Έξαρχος², Α. Παυλοπούλου², Ι. Παπακωνσταντίνου²

Συνήθως η διάγνωση τίθεται από το ιστορικό και τα κλινικά ευρήματα και επιβεβαιώνεται με τις απεικονιστικές μεθόδους.

Απλή Ακτινογραφία

Η απλή ακτινογραφία θώρακα είναι συνήθως παθολογική και αναδεικνύει διεύρυνση του μεσοθωρακίου ή υπεζωκοτική συλλογή ή διόγκωση της δεξιάς πνευμονικής πύλης.

Η φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα δεν αποκλείει θρόμβωση της άνω κοίλης.

Υπερηχογράφημα (U/S)

Με τον U/S έλεγχο, μπορεί να εκτιμηθεί η κατάσταση των έσω σφαγιτιδίων, να αναδειχθεί παράπλευρο δίκτυο ενώ μπορεί να γίνει έμμεσα εκτίμηση από τη ροή στις υποκλειδίες φλέβες και τη μεταβλητότητα της ροής από τις αναπνευστικές κινήσεις.

Αξονική Τομογραφία (Α.Τ.)

Η Α.Τ. και η Μαγνητική Τομογραφία είναι οι εξετάσεις εκλογής, γιατί μπορεί να αναδείξουν τόσο φλεβικές ανωμαλίες όσο και τα αίτια που τις προκαλούν.

Με την Α.Τ. αναδεικνύεται η θέση και ο βαθμός απόφραξης.

Το πλεονέκτημα της Α.Τ. σε σχέση με τη φλεβογραφία σχετίζεται με τη δυνατότητα της μεθόδου να αναδεικνύει τόσο την απόφραξη όσο και το αίτιο που την προκαλεί (Εικ. 1).

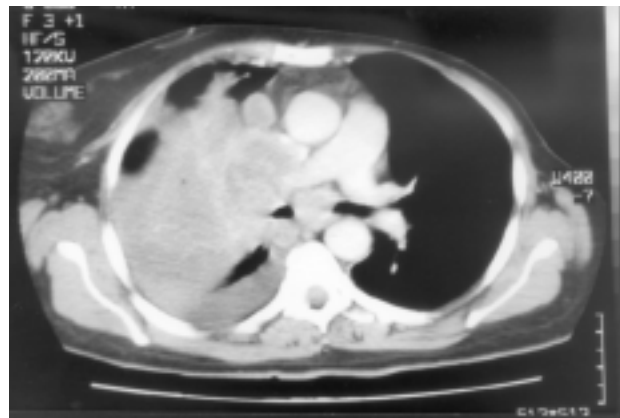
Στα άμεσα διαγνωστικά σημεία φλεβικής απόφραξης περιλαμβάνονται:

- Η μη σκιαγράφηση της φλέβας ή το έλλειμμα σκιαγράφησης, συχνά συνδυαζόμενα με συμπίεση από τα έξω ή περιβροχισμό του αγγείου.
- Η σκιαγράφηση παράπλευρου φλεβικού δικτύου που αποτελεί έμμεσα διαγνωστικό σημείο (Εικ. 2). Οι πέντε μεγαλύτερες οδοί παράπλευρης κυκλοφορίας σε απόφραξη φλεβών του μεσοθωρακίου είναι:

- Άζυγος – ημιάζυγος
- Έσω μαστικές
- Πλάγια θωρακική και θωρακοεπιγαστρική
- Παρασπονδυλική
- Έσω σφαγιτιδικό σύστημα

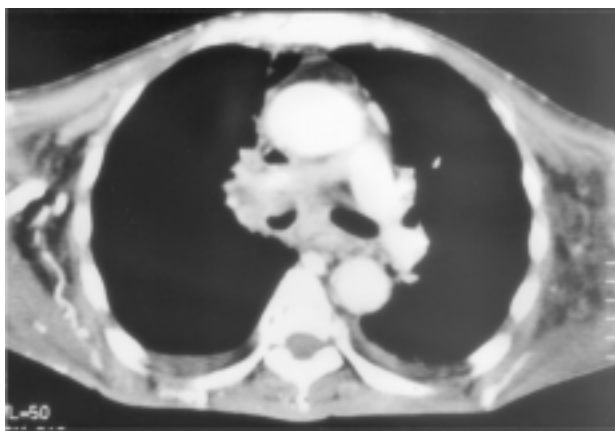
Ποιες παράπλευρες φλέβες θα σκιαγραφηθούν εξαρτάται όχι μόνο από τη θέση και την έκταση της απόφραξης, αλλά και από την επιλογή του αγγείου στο οποίο θα εγχυθεί το σκιαστικό μέσο.

Ορισμένες φορές, οι κατώτερες παράπλευρες θωρακικές αναδεικνύονται σε έλεγχο της άνω κοιλίας με Α.Τ.



Εικόνα 1. Μεγάλη μάζα του δεξιού άνω λοβού διηθεί το μεσοθωράκιο και προκαλεί θρόμβωση της Α.Κ.Φ. Συνυπάρχει ατελεκτασία του παρακείμενου πνευμονικού παρεγχύματος.

¹Επιμελητής Α', ²Επιμελητής Β' Τμήμα Αξονικού και Μαγνητικού Τομογράφου Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»



Εικόνα 2. Παράπλευρο δίκτυο φλεβικής κυκλοφορίας με διάταση – έντονη σκιαγράφηση της πλάγιας θωρακικής φλέβας λόγω απόφραξης της Α.Κ.Φ.

Η διαδοχική εξέταση του θώρακα είναι απαραίτητη για αναζήτηση της θέσης και του αιτίου της φλεβικής απόφραξης.

Σε ορισμένες περιπτώσεις θρόμβωσης της Α.Κ.Φ., μπορεί να παρατηρηθεί έντονη εστιακή πρόσληψη του σκιαστικού μέσου από το ηπατικό παρέγχυμα.

Αν και η απεικόνιση παράπλευρης κυκλοφορίας μπορεί να βοηθήσει ως έμμεσο σημείο στη διάγνωση φλεβικής απόφραξης, η απομονωμένη σκιαγράφηση φλεβών και κυρίως της οπίσθιας υποδορίου και υποπλάτιας φλέβας μπορεί να βρεθεί και σε φυσιολογικές εξετάσεις.

Η υπεραπαγωγή του άνω άκρου κατά τη διάρκεια της έγχυσης του σκιαγραφικού μπορεί να προκαλέσει τη συμπίεση της υποκλείδιας, με αποτέλεσμα τη σκιαγράφηση του παράπλευρου φλεβικού δικτύου.

Άλλοι παράγοντες ψευδώς θετικών σκιαγραφήσεων αγγείων είναι η χρήση ισχυρού εγχυτή, η εγχυόμενη ποσότητα και η χρονική λήψη των τομών μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού.

Artifacts, σχετιζόμενα με τη ροή, δίνουν επίσης ψευδώς θετικά ευρήματα φλεβικής θρόμβωσης.

Η επανεξέταση της περιοχής αποσαφηνίζει αν

πρόκειται για artifacts ή για ενδοαυλικό θρόμβο.

Μαγνητική Τομογραφία (Μ.Τ.)

Η Μ.Τ. είναι επίσης ακριβής απεικονιστική μέθοδος για αξιολόγηση της φλεβικής απόφραξης.

Η μέθοδος είναι πολύ χρήσιμη κυρίως στις περιπτώσεις ασθενών με αντενδείξεις στα ιωδιούχα σκευάσματα.

Με τη χρησιμοποίηση τεχνικών του Spin Echo και Gradient Echo γίνεται ακριβής μελέτη των δομών του μεσοθωρακίου όσο και του φλεβικού συστήματος της άνω κοίλης, βραχιονοκεφαλικών, υποκλειδίων και έσω σφαγιτιδίων.

Η μέθοδος προσδιορίζει ακριβώς το επίπεδο απόφραξης του αγγείου και αναδεικνύει το αίτιο που το προκαλεί, απεικονίζοντας ταυτόχρονα με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με την Α.Τ. τις σχέσεις με το καρδιαγγειακό σύστημα.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bechtold RE, Wolfman NT, Karstaedt N, Choplin RH. Superior vena cava obstruction: detection using CT. *Radiology* 1985, 157:485-487.
2. Engel IA, Auh YH, Rubenstein WA, Sniderman K, Whalen JP, Kazam E. CT diagnosis of mediastinal and thoracic inlet venous obstruction. *AJR* 1983, 141:521-526.
3. Finn JP, Zisk JHS, Edelman RR, et al. Central venous occlusion: MR angiography. *Radiology* 1993, 187:245-251.
4. Hartnell GG, Hughes LA, Finn JP, Longmaid HE. Magnetic resonance angiography of the central chest veins. *Chest* 1995, 107:1053-1057.
5. Mendelson DS, Berson BD, Janus CL, Gendal ES, Krellenstein DJ. Computed tomography of mediastinal collaterals in SVC syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 1988, 12:881-884.
6. Moncada R, Cardella R, Demos TC, et al. Evaluation of superior vena cava syndrome by axial CT and CT phlebography. *AJR* 1984, 143:731-736.

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης άνω κοίλης φλέβας

Β. Τάραντο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μερικές κλινικές καταστάσεις ασθενών που πάσχουν από νεοπλάσματα έχουν την ανάγκη – στην πορεία τους – μιας κάποιας επείγουσας ακτινοθεραπευτικής αντιμετώπισης.

Οι δύο πιο συνήθεις κλινικές εικόνες που συγχρόνως θεωρούνται και οι πλέον σοβαρές είναι εκείνες του Συνδρόμου Συμπίεσης της Ανω Κοίλης Φλέβας (ΣΑΚΦ) και του Συνδρόμου οξείας Συμπίεσης του Νωτιαίου Μυελού (ΣΝΜ). Οι καταστάσεις αυτές εάν δεν διαγνωσθούν αμέσως και δεν αντιμετωπισθούν σωστά και το ταχύτερο δυνατόν, μπορεί να οδηγήσουν σε οδυνηρές και ανεπανόρθωτες για τον ασθενή καταστάσεις όπως είναι ο θάνατος από δύσπνοια για τους ασθενείς με σύνδρομο ΣΑΚΦ και η παραπληγία για εκείνους με σύνδρομο οξείας ΣΝΜ.

Α. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΥΜΠΙΕΣΗΣ ΑΝΩ ΚΟΙΛΗΣ ΦΛΕΒΑΣ

Η θεραπεία του συνδρόμου ΣΑΚΦ αποσκοπεί αφ' ενός στη βελτίωση των δραματικών, συνήθως, συμπτωμάτων και αφ' ετέρου στην αντιμετώπιση και ίαση της πρωτοπαθούς νόσου. Μερικά από τα κακοήγη νεοπλάσματα όπως το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονος, τα μη Hodgkin's λεμφώματα και οι όγκοι από εμβρυογενή κύτταρα είναι, δυνητικά, ιάσιμα ακόμη και εάν παρουσιάζονται με την εικόνα ενός ΣΑΚΦ. Η επιθετικότητα, επομένως, της θεραπείας πρέπει να επιλέγεται κυρίως ανάλογα με την ιστολογική εικόνα και το στάδιο της πρωτοπαθούς νόσου.

Σπάνια η κατάσταση του ασθενούς είναι τέτοια που δεν προσφέρεται για τεκμηρίωση της διάγνωσης.

Εν τούτοις, εάν υπάρχει έντονο ΣΑΚΦ και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, τότε πρέπει να γίνει έναρξη επείγουσας θεραπείας χωρίς διαγνωστική προσπέλαση.

Αν και επικρατεί γενικώς η γνώμη ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν πολύ χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης, εν τούτοις ένα ποσοστό 10-20% μπορεί να ζήσει πλέον των 2 ετών (1). Για τον λόγο αυτό σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις, επιθετική αντιμετώπιση με σύγχρονη υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν.

Για πολλά χρόνια, η ακτινοθεραπεία υπήρξε η πρώτη εκλογή αντιμετώπισης αρρώστου με ΣΑΚΦ. Πριν την δεκαετία του 60, οι ακτινοθεραπευτές, έχοντας τον φόβο επιπρόσθετου ακτινικού οιδήματος σε έναν ήδη επιβαρυσμένο ασθενή, χορηγούσαν μικρές ημερήσιες δόσεις ακτινοθεραπείας, της τάξεως των 50-100 cGy. Στην πραγματικότητα η επιδείνωση που παρουσίαζε ο ασθενής κατά τη διάρκεια της ΑΚΦ οφείλετο στην αύξηση της συμπίεσης λόγω ανάπτυξης μεγαλύτερου όγκου λόγω ακριβώς της ανεπαρκούς θεραπείας (χαμηλές ημερήσιες δόσεις ακτινοβολίας). Εκείνοι που πρώτοι χρησιμοποίησαν υψηλές δόσεις όπως 450 cGy την ημέρα ήσαν οι Robin και συν.(2). Όταν το οίδημα και η μάζα άρχιζαν να υποχωρούν τότε χορηγούσαν την κλασική ημερήσια δόση των 200 cGy. Στη σύγκρισή που έκαναν με ασθενείς που έλαβαν από την αρχή χαμηλές δόσεις παρατήρησαν ότι σχεδόν ίδιος αριθμός ασθενών είχε βελτίωση, όμως η εμφάνιση της βελτίωσης, λόγω υποχώρησης των συμπτωμάτων, ήταν σαφώς ταχύτερη σε εκείνους τους ασθενείς που είχαν λάβει ημερήσια δόση 400 cGy.

Η παρατήρησή τους αυτή επιβεβαιώθηκε αργότερο και από άλλα κέντρα (3,4).

Ασθενείς που δεν παρουσιάζουν οξεία μορφή ΣΑΚΦ και στους οποίους προβλέπεται ριζική αντιμετώπιση και θεραπεία θα πρέπει να ακτινοβολούνται με την κλασική ημερήσια δόση των 200 cGy καθ'

όλη τη διάρκεια της θεραπείας τους. Οι παρενέργειες από τους γειτονικούς φυσιολογικούς ιστούς είναι οι αναμενόμενες και εύκολα αντιμετωπίσιμες. Εάν ο ασθενής παρουσιάζει ξαφνική επιδείνωση λόγω ταχείας ανάπτυξης του όγκου, τότε χορήγηση 400 cGy την ημέρα για 3 ημέρες, είναι απόλυτα δικαιολογημένη. Η ημερήσια δόση κατόπιν επιστρέφει στην συνήθη δόση των 200 cGy. Η συνολική δόση θα πρέπει να είναι ανάλογη της ανεκτικότητας των φυσιολογικών ιστών και κυρίως του νωτιαίου μυελού. Η χρησιμοποίηση πλαγίων ή λοξών πεδίων για να αποφευχθεί η ακτινοβόληση του νωτιαίου μυελού είναι απαραίτητη προς το τέλος της θεραπείας. Εάν η θεραπεία του ασθενούς προβλέπεται να είναι ανακουφιστική, τότε ημερήσιες δόσεις των 300 cGy και συνολική δόση χαμηλότερη του συνήθους είναι λογική αντιμετώπιση.

Η *lege artis* ακτινοθεραπεία (σχεδιασμός, εξομοίωση, θεραπεία) είναι πολλές φορές ανέφικτος. Λόγω της έντονης δύσπνοιας και της ανησυχίας του ασθενούς είναι εντελώς αδύνατο να γίνει εξομοίωση και πολλές φορές η θεραπεία γίνεται σε καθιστή θέση ή ακόμη και σε ορθία ενώ ο ασθενής υποβαστάζεται μηχανικά. Σε ομαλές συνθήκες τα ακτινοθεραπευτικά πεδία θεραπείας θα πρέπει να περιλαμβάνουν το μεσοθωράκιο, τις πνευμονικές πύλες και κάθε παρακείμενη πνευμονική εστία, όπως θα πρέπει να περιλαμβάνουν επίσης και τις υπερκλειδίες χώρες. Στην ουσία η τεχνική είναι παρόμοια με εκείνη της ακτινοβόλησης βρογχογενούς καρκίνου.

Σημαντική έως θεαματική βελτίωση των συμπτωμάτων παρατηρήθηκε στο 20% των ασθενών με βρογχογενές καρκίνωμα και στο 75% των ασθενών με κακώθες λέμφωμα (5). Η εξάλειψη της δύσπνοιας και του οιδήματος του προσώπου όπως και της διάτασης των φλεβών του τραχήλου και του θωρακικού τοιχώματος ήταν τα κύρια χαρακτηριστικά της βελτίωσης. Αξιόλογη υποχώρηση των συμπτωμάτων είναι δυνατόν να παρατηρηθεί σε ένα επί πλέον 50%

των ασθενών με βρογχογενές καρκίνωμα και σε 20% σε ασθενείς με κακώθες λέμφωμα. Μόνον 15% των ασθενών με βρογχογενές καρκίνωμα είχαν μικρή βελτίωση και το υπόλοιπο 15% δεν παρουσίασε οιαδήποτε βελτίωση (5).

Ο Armstrong και συν. (6) αναφέρουν ποσοστά επιβίωσης 25% σε 1 χρόνο και 10% στα 3 χρόνια σε 184 ασθενείς. Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αρχικές υψηλές δόσεις ακτινοθεραπείας και εν συνεχεία με κλασική θεραπεία παρουσίασαν ταχύτερα και μεγαλύτερης διάρκειας βελτίωση των συμπτωμάτων τους απ' ό,τι οι ασθενείς που υπεβλήθησαν από την αρχή με κλασικές δόσεις ακτινοβολίας (70% έναντι 56%). Μάλιστα, οι ασθενείς που παρουσίασαν βελτίωση σε χρονικό διάστημα 30 ημερών είχαν μια αξιωματικότερη καλύτερη επιβίωση από εκείνους που δεν είχαν γρήγορη βελτίωση ($P=0,002$). Γενικώς, ασθενείς με λέμφωμα έχουν μια καλύτερη πρόγνωση από εκείνους με μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Οι τελευταίοι έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα (6).

Κατά τη διάρκεια της διαγνωστικής προσπέλασης της νόσου, αλλά και κατά την ακτινοθεραπεία, ο ασθενής έχει άμεση ανάγκη υποστηρικτικής θεραπείας. Θα πρέπει να είναι κλινήρης με το κεφάλι αρκετά υψηλά και με συνεχή χορήγηση οξυγόνου. Χορήγηση διουρητικών και άναλος δίαιτα μπορεί να ελαττώσουν το οίδημα και να εμφανίσουν σαφή βελτίωση όμως υπάρχει κίνδυνος να παρουσιασθεί θρόμβωση λόγω της αφυδάτωσης ή να επιδεινωθεί προϋπάρχουσα. Χορήγηση αντιπηκτικών δεν έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει αξιόλογα, αντιθέτως μπορεί να παρεμποδίσει το διαγνωστικό έλεγχο της νόσου.

Η χρήση των κορτικοστεροειδών είναι μάλλον ευνοϊκή τουλάχιστον για τις πρώτες ημέρες. Η δράση τους πιθανώς οφείλεται στο ότι ελαττώνουν την φλεγμονή και το οίδημα που συνυπάρχουν με τον όγκο και χορηγούνται συνήθως με την έναρξη της ακτινοθεραπείας.

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου της άνω κοίλης φλέβας

Μ.Μ. Βασιλαματζής¹, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος²

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεραπεία του ΣΣΑΚΦ εξαρτάται αφ ενός από την αιτιολογία & την σοβαρότητα της αποφράξεως & αφ ετέρου από την γενικότερη πρόγνωση του ασθενούς & περιλαμβάνει γενικώς την εφαρμογή γενικών μέτρων τα οποία έχουν στόχο την ανακούφιση του ασθενούς & την αντιμετώπιση της υποκείμενης κακοήθους νόσου (12).

ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Προ της χορηγήσεως οποιασδήποτε ειδικής θεραπείας, είτε λόγω ελλείψεως ακριβούς διαγνώσεως, είτε λόγω της έντονης συμπτωματολογίας από το ΣΣΑΚΦ, εφαρμόζονται ορισμένα μη ειδικά μέτρα, στα οποία περιλαμβάνονται η ανύψωση του θώρακα & κυρίως της κεφαλής κατά την κατάκλιση & η χορήγηση οξυγόνου με ρινικό καθετήρα ή μάσκα. Στο πλείστον των περιπτώσεων χρησιμοποιούνται κορτικοστεροειδή & διουρητικά τα οποία μπορεί να ανακουφίσουν σε πρώτη φάση τον ασθενή, αλλά προφανώς δεν συνιστούν μακροπρόθεσμη λύση. Τα διουρητικά έχουν αποιδηματική δράση, ενώ τα κορτικοστεροειδή δρουν κυρίως μέσω αντιφλεγμονώδους & λεμφολυτικού μηχανισμού. Υπενθυμίζεται ότι (κυρίως) επί χημειοθεραπείας για ΣΣΑΚΦ από χημειοευαίσθητο καρκίνωμα όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτικά υγρά ενδοφλεβίως, allorurinol & να επιχειρείται αλκαλοποίηση των ούρων, για προφύλαξη από την καθίζηση κρυστάλλων ουρικού οξέος στα νεφρικά σωληνάρια. Τελευταία, κατά την χημειοθεραπεία ΣΣΑΚΦ από ιδιαίτερος ευαίσθητα νεοπλάσματα, όπως είναι τα λεμφώματα, συνιστάται η προφυλακτική χρήση rasburic

case (Fasturtec), η οποία μετατρέπει το ουρικό οξύ στην πλέον διαλυτή αλλαντοΐνη. Τέλος όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται συνεχώς για αποκλεισμό ή πρόληψη θρομβώσεως & επί ενδείξεων να αντιμετωπίζονται αναλόγως.

ΕΙΔΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Περισσότερο από το 50% των περιπτώσεων ΣΣΑΚΦ οφείλονται σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα (ΜΚΠ), λεμφώματα & εξωγοναδικά καρκινώματα από γεννητικά κύτταρα. Το ενδιαφέρον των συγκεκριμένων νοσημάτων έγκειται στην μεγάλη ευαισθησία τους στη χημειοθεραπεία, η οποία λαμβάνει κυρίαρχη θέση στην αντιμετώπιση του συνόλου των συγκεκριμένων ασθενών. Δεδομένων αυτών, επί κλινικού ΣΣΑΚΦ, ο ιστολογικός τύπος & η σταδιοεκτίμηση της υποκειμένης κακοήθους νόσου έχουν κριτική σημασία στην θεραπευτική προσέγγιση & την πρόγνωση των ασθενών.

ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Το καρκίνωμα του πνεύμονα αποτελεί το συχνότερο αίτιο ΣΣΑΚΦ. Το σύνδρομο αποτελεί επείγον ογκολογικό πρόβλημα, κυρίως επί συμπίεσεως της τραχείας & δημιουργίας σοβαρού κωλύματος στην αναπνευστική λειτουργία (20).

Η εμφάνιση ΣΣΑΚΦ σε ασθενείς με βροχογενές καρκίνωμα αποτελεί απόδειξη προχωρημένης νόσου σε περιοχικό επίπεδο. Εκδηλώσεις του συνδρόμου μεταξύ των πρώτων εκδηλώσεων της νόσου παρατηρούνται στο 10% των ασθενών με ΜΚΠ (21). Επανελημμένα έχει αποδειχθεί η χρησιμότητα της χημειοθεραπείας ± ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου στην αντιμετώπιση & ανακούφιση ασθενών με ΜΚΠ & εμφάνιση ΣΣΑΚΦ ώστε, η συγκεκριμένη προσέγγιση, θεωρείται ήδη κλασσική θεραπεία (22,23). Σε μελέτη

¹Αναπληρωτής Διευθυντής Ογκολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός", ²Ειδικευόμενος

50 περιπτώσεων ασθενών με ΜΚΠ & σύγχρονη εμφάνιση ΣΣΑΚΦ, στο Ontario Canada τα ποσοστά ανταποκρίσεως ήταν 93% & 94%, με χορήγηση μόνον χημειοθεραπείας & ακτινοθεραπείας αντιστοίχως (23). Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι ποσοστό ασθενών περί το 70%, μετά από πρώτη ριζική αντιμετώπιση του συνδρόμου, δεν εμφανίζουν υποτροπή του στο υπόλοιπο του βίου των. Σε πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας τα ποσοστά ασθενών με ΜΚΠ οι οποίοι ανταποκρίθηκαν & παρέμειναν ελεύθεροι συμπτωματολογίας ΣΣΑΚΦ επί μακρόν ήταν 77% & 60% αντιστοίχως (21). Συγκριτικά αποτελέσματα αντιμετώπισεως ασθενών με ΜΜΚΠ & ΣΣΑΚΦ με χημειοθεραπεία ± ακτινοθεραπεία άρχισαν να δημοσιεύονται από την 10ετία του 1970. Σε μια από τις πρώτες σχετικές μελέτες, τα θεραπευτικά αποτελέσματα του συνδυασμού δεν απεδείχθησαν υπέρτερα της, μόνης, χημειοθεραπείας (8). Εντούτοις, με την πάροδο των ετών, την εισαγωγή στην κλινική πράξη πλέον δραστικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων & σχημάτων & καλύτερων μεθόδων & τεχνικών ακτινοθεραπείας, ή έκβαση των ασθενών οι οποίοι αντιμετωπίζονταν με τον συνδυασμό φαίνεται (σε κυρίως αναδρομικές ή μελέτες χωρίς τυχαία κατανομή) ότι είναι καλύτερη σε σχέση με όσους αντιμετωπίζονται μόνον με χημειοθεραπεία (23). Μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών με περιορισμένης εκτάσεως ΜΚΠ & ΣΣΑΚΦ δεν απέδειξαν υπεροχή του συνδυασμού χημειοθεραπείας & ακτινοθεραπείας έναντι μόνον χημειοθεραπείας στην επίτευξη τοπικού ελέγχου της νόσου & αυξημένης συνολικής επιβιώσεως, αλλά μετα-αναλύσεις των σχετικών μελετών κατέληξαν σε στατιστικά σημαντική υπεροχή του συνδυασμού (24,25). Εν προκειμένω αξίζει να σημειωθεί ότι η πρώτη, μικρή μελέτη με τυχαία κατανομή στις αρχές της 10ετίας του 1980 είχε δείξει αντίθετα αποτελέσματα (8). Η ιδεατή χρονική εφαρμογή των σκελών του συνδυασμού, το είδος & η ακριβής δόση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, η ημερήσια & η συνολική δόση ακτινοθεραπείας δεν έχουν καθορισθεί με ακρίβεια εισέτι (1).

Σε μελέτη επί 643 ασθενών με ΜΚΠ, κατεγράφησαν 55(8.5%) περιπτώσεις ΣΣΑΚΦ, μεταξύ των αρχικών εκδηλώσεων της νόσου. Συμπτωματική ανταπόκριση σε χρονικό διάστημα 7-10 ημερών, παρατηρήθηκε σε 35 από τους 48 ασθενείς αρχικά αντιμετωπισθέντες με χημειοθεραπεία & σε 3 από 7 οι οποίοι αρχικά έλαβαν ακτινοθεραπεία (7). Σε ασθενείς με ΣΣΑΚΦ το οποίο υποτροπίασε ή δεν ανταποκρίθηκε σε αρχική χημειοθεραπεία, η απόφραξη απάντησε σε 5 από τους 7 ασθενείς με συνέχιση της χημειοθεραπείας & σε 25 από τους 32 με επιπρόσθετη ακτι-

νοθεραπεία. Οι συγγραφείς σχολιάζοντας τα αποτελέσματα σημειώνουν την πιθανότητα καθυστερημένης ανταποκρίσεως του συνδρόμου στην χημειοθεραπεία (23).

Σε άλλη σειρά 724 ασθενών με ΜΚΠ, οι 87 εμφάνιζαν εκδηλώσεις ΣΣΑΚΦ κατά την πρώτη διάγνωση της νόσου. Όλοι οι 87 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με επιθετική χημειοθεραπεία ± ηπαρίνη. Πλήρης ύφεση παρατηρήθηκε σε ποσοστό 81(%), ενώ μόνον το 12(% των ασθενών δεν ανταποκρίθηκε στην θεραπεία. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών της ομάδας με ή χωρίς ΣΣΑΚΦ ήταν 42 & 40 εβδομάδες & τα ποσοστά διαιτούς επιβιώσεως 3% & 9% αντίστοιχα (9).

Σε ορισμένες σειρές της περιόδου 1983-85 σε ασθενείς με ΜΚΠ, η ύπαρξη του ΣΣΑΚΦ απεδείχθη ευνοϊκό προγνωστικό σημείο τελικής εκβάσεως (7,8), αλλά αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε μετέπειτα μελέτες (6). Η συσχέτιση ΣΣΑΚΦ & ευνοϊκής προγνώσεως σε ασθενείς με ΜΚΠ ετέθη εκ νέου το 1995, όταν κυρίως οι Wurschmidt et al σε μελέτη με 408 ασθενείς κατέληξαν σε θετική συσχέτιση των δύο παραμέτρων αν & χωρίς προφανή εξήγηση (1,25).

Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχουν μελέτες οι οποίες καταλήγουν σε θετική συσχέτιση ΣΣΑΚΦ & εγκεφαλικών μεταστάσεων κατά τον χρόνο εκδηλώσεως του συνδρόμου (22,25). Σε προοπτική μελέτη επί 724 ασθενών με ΜΚΠ, η συχνότητα εγκεφαλικών μεταστάσεων ήταν 22% & 11% στις ομάδες ασθενών με & χωρίς ΣΣΑΚΦ (9).

ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Σύνδρομο συμπίεσης της άνω κοίλης φλέβας μεταξύ των πρώτων εκδηλώσεων μη μικροκυτταρικού καρκινώματος πνεύμονα (ΜΜΚΠ), παρατηρείται στο 1.7% των περιπτώσεων (21). Η θεραπεία εκλογής είναι η ακτινοθεραπεία, η οποία παρέχει ανακούφιση στο 90% των ασθενών εντός 3 εβδομάδων & διάμεση επιβίωση 5 μήνες (26). Επί ασθενών με ΜΜΚΠ, σχετικά πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε ανταπόκριση του ΣΣΑΚΦ σε ποσοστά 60% & 63%, στην χημειοθεραπεία & ακτινοθεραπεία αντιστοίχως. Εντούτοις, στο 19% παρατηρείται υποτροπή του συνδρόμου σε, συνήθως, σύντομο χρονικό διάστημα. Είναι ενδιαφέρον ότι η ανταπόκριση στην ακτινοθεραπεία είναι υψηλότερη σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως είχαν λάβει επιτυχώς χημειοθεραπεία. Τα ποσοστά είναι αντιστοίχως 94% έναντι 70% (21). Άλλη μελέτη κατέγραψε ότι η διάμεση επιβίωση σε ασθενείς με ΜΜΚΠ ήταν 6 & 9 μήνες σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΣΑΚΦ αντιστοίχως (27).

NON-HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Η εκτενέστερη καταγραφή ασθενών με NHL & ΣΣΑΚΦ έχει γίνει από το M.D. Anderson Cancer Center. Τριάντα έξι από 915 ασθενείς με λέμφωμα εμφάνισαν εκδηλώσεις ΣΣΑΚΦ, μεταξύ των πρώτων εκδηλώσεων της νόσου των. Στην ομάδα υπήρχαν 23 ασθενείς με διάχυτο λέμφωμα εκ μεγάλων κυττάρων, 12 ασθενείς με λεμφοβλαστικό λέμφωμα & ένας με οζώδες λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα. Από τους ασθενείς αυτούς οι 30 (22 με διάχυτο λέμφωμα εκ μεγάλων κυττάρων, 8 με λεμφοβλαστικό λέμφωμα) εκτιμήθηκαν ως προς το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν είτε με μόνον χημειοθεραπεία, είτε με μόνον ακτινοθεραπεία είτε με συνδυασμό των δύο θεραπευτικών μεθόδων & όλοι ανακουφίστηκαν από την συμπτωματολογία συμπίεσως εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Καμιά θεραπευτική μέθοδος δεν απεδείχθη υπέρτερη των άλλων στην επίτευξη κλινικής βελτίωσης. Η παρουσία δυσφαγίας, βράγχους φωνής, συριγμού & διάρκειας συμπτωμάτων ΣΣΑΚΦ <2 εβδομάδων κατά την διάγνωση της βασικής νόσου, συνιστούν τους κυριότερους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες τελικής εκβάσεως. Οι 18 από τους 22 ασθενείς με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα εμφάνισαν πλήρη ύφεση. Οι 6 ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν μόνο με ακτινοθεραπεία, οι 4 από τους 7 του σκέλους της μόνον χημειοθεραπείας & οι 5 από τους 9 του σκέλους της συνδυασμένης θεραπείας, εμφάνισαν υποτροπή. Η διάμεση επιβίωση του συνόλου των ασθενών ήταν 21 μήνες. Οι 8 ασθενείς με λεμφοβλαστικό λέμφωμα εμφάνισαν πλήρη ύφεση με την θεραπεία, αλλά έξι από αυτούς υποτροπίασαν, όλοι σε πεδία εκτός της αρχικής εντοπίσεως. Η διάμεση επιβίωση της ομάδας ήταν 19 μήνες. Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, οι ερευνητές κατέληξαν ότι το ΣΣΑΚΦ απότοκο υποκειμένου λεμφώματος συνιστά σπάνιως επείγον ογκολογικό πρόβλημα & συνήθως δεν απαιτεί άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση προ της ιστολογικής τεκμηριώσεως (28). Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγει μελέτη από το Ισραήλ σε 9 παιδιά με T κυτταρικά λεμφώματα ή λευχαιμία & 2 με νόσο του Hodgkin, στα οποία εκδηλώσεις ΣΣΑΚΦ παρουσιάστηκαν μεταξύ των αρχικών εκδηλώσεων της βασικής των νόσου. Η ιστολογική διάγνωση είχε τεθεί σε όλες τις περιπτώσεις προ της θεραπείας. Το ΣΣΑΚΦ ανταποκρίθηκε εντός 2-10 ημερών & το συνολικό ζετές ελεύθερο νόσου διάστημα ήταν 78% (29). Τα αποτελέσματα των συγκεκριμένων μελετών ασπάζονται οι περισσότεροι ειδικοί, ώστε η σύγχρονη τοποθέτηση είναι ότι για την λήψη θεραπευτικής αποφά-

σεως επί ΣΣΑΚΦ επί κακοήθους νόσου του λεμφικού, είναι απαραίτητες η ακριβής ιστολογική διάγνωση & σταδιακίτιση του ασθενούς. Σχεδόν όλοι συμφωνούν ότι η συστηματική χημειοθεραπεία αποτελεί την πλέον κατάλληλη θεραπευτική επιλογή. Η τοπική ακτινοθεραπεία ενδείκνυται στα πλαίσια θεραπείας συντηρήσεως μετά την χημειοθεραπεία, σε ασθενείς με λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα & λεμφαδενικές μεσοθωρακικές μάζες μεγαλύτερες από 10 εκ (1).

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΑΠΟ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Τυπικά αφορούν νέους ενήλικες άνδρες, εντοπίζονται στο πρόσθιο μεσοθωράκιο & εκδηλώνονται με σημειολογία ΣΣΑΚΦ στην πλειοψηφία τους. Μολονότι η πλειοψηφία των όγκων αυτής της κατηγορίας, είναι καλοήγητα τερατώματα τα οποία αντιμετωπίζονται μόνον με εγχείρηση, ενίοτε παρατηρούνται κακοήθεις όγκοι με στοιχεία (σε άλλοτε άλλη αναλογία) λεκιθικού ιστού ή χοριοκαρκινώματος (30). Χορήγηση χημειοθεραπείας με βάση την cisplatin επάγει 5ετή ελεύθερη νόσου επιβίωση περί το 80% (31,32,33).

Σε εξωγοναδικούς σεμινωματοειδείς όγκους του μεσοθωρακίου, η χορήγηση χημειοθεραπείας με βάση την cisplatin, προκάλεσε πλήρη ύφεση σε 12 από 13 ασθενείς με την νόσο (34). Σε άλλη μελέτη με 51 ασθενείς με μεσοθωρακικούς σεμινωματοειδείς όγκους, αποδείχθηκε θεραπευτική υπεροχή της carboplatin έναντι της cisplatin (35). Υψηλά ποσοστά ανταποκρίσεως, περί το 85% & λιγότερη τοξικότητα σε σχέση με θεραπείες βασισμένες στην cisplatin, παρατηρήθηκε με χορήγηση συνδυασμού cyclophosphamide, vinblastine, bleomycin ή etoposide (36).

Ασθενείς με εξωγοναδικούς μη σεμινωματοειδείς όγκους του μεσοθωρακίου, έχουν γενικώς χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με πάσχοντες από εξωγοναδικό σεμίνωμα μεσοθωρακίου. Η χρησιμοποίηση συνδυασμών βασισμένων στην cisplatin, βελτίωσε τα θεραπευτικά αποτελέσματα σε ασθενείς της συγκεκριμένης ομάδας. Περισσότερο χρησιμοποιείται χημειοθεραπευτικό σχήμα με συνδυασμό cisplatin, bleomycin & etoposide ανά 3 εβδομάδες. Σε ανασκόπηση με 154 ασθενείς με μη σεμινωματοειδείς όγκους του μεσοθωρακίου, πλήρης ύφεση με χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής βασισμένη στην cisplatin παρατηρήθηκε σε ποσοστό 54% & μακρά επιβίωση χωρίς νόσο στο 42% (36). Σε άλλη πολυκεντρική αναδρομική ανάλυση των αποτελεσμάτων 287 ασθενών, από τους οποίους οι 178 αντιμετωπίστηκαν με μόνον χημειοθεραπεία, ελεύθερο νόσου διάστημα & 5ετή συνολική επιβίωση εμφάνισε το 45% & το 44% αντιστοίχως (35).

Οι συμβατικές θεραπείες δεύτερης γραμμής, βασίζονται σε συνδυασμούς επιλεγμένων (με βάση κριτήρια) χημειοθεραπευτικών, όπως είναι η cisplatin η vinblastine & η ifosfamide & έχουν συνήθως πενιχρά αποτελέσματα (35,37). Μεγαθεραπεία με υποστήριξη με αυτόλογο μυελικό μόσχευμα ή αρχέγονα περιφερικά κύτταρα του αίματος έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε λίγους, επιλεγμένους ασθενείς (38).

ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ WILMS

Είναι σπάνια νοσολογική οντότητα & αφορά κυρίως παιδιά & νεαρούς ενήλικες. Περιπτώσεις ΣΣΑΚΦ επί της νόσου είναι ανεκδοτικές & αντιμετωπίζονται κυρίως με ακτινοθεραπεία. Τελευταία & λόγω της μεγάλης χημειοευαισθησίας του νεοπλασματος, υπάρχουν μεμονωμένες περιπτώσεις επιτυχούς αντιμετώπισης του συνδρόμου με (τους κλασικούς για την νόσο) χημειοθεραπευτικούς συνδυασμούς (39).

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η έκβαση ασθενών με ΣΣΑΚΦ από κακοήθη νόσο με την χημειοθεραπεία ± γενικά μέτρα, εξαρτάται από το είδος της πρωτοπαθούς νόσου & την ανταπόκριση στη θεραπεία. Ασθενείς με λέμφωμα, μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα ή εξωγοναδικό καρκίνωμα από γεννητικά κύτταρα ανταποκρίνονται συνήθως πολύ καλά έως εξαιρετικά, στην χημειοθεραπεία. Ταχεία έναρξη χημειοθεραπείας μπορεί να προκαλέσει πλήρεις & μερικές υφέσεις ΣΣΑΚΦ από μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα, σε περισσότερες από το 80% των περιπτώσεων (40). Καλή έως άριστη ανταπόκριση των συμπτωμάτων του συνδρόμου επιτυγχάνεται ταχέως σε ποσοστό μεγαλύτερο του 70% γενικώς των ασθενών με ΜΚΠ. Μόνο το 15% των ασθενών δείχνει περιορισμένη & το 15% ελάχιστη ανακούφιση (41).

Γενικά οι ασθενείς με λέμφωμα έχουν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους με ΜΚΠ. Τα ποσοστά ανακούφισης από τις εκδηλώσεις του συνδρόμου, με χορήγηση συνδυασμένης χημειοθεραπείας κυμαίνονται περί το 95% (8,41).

Από τους ασθενείς με ΣΣΑΚΦ από σύνηθες νεόπλασμα, την χειρότερη πρόγνωση έχουν οι πάσχοντες από ΜΜΚΠ. Μολοντί υπάρχουν μελέτες χορηγήσεως χημειοθεραπείας, οι περισσότεροι προτείνουν την ριζική ακτινοθεραπεία, ως την βασική θεραπευτική λύση. Υπενθυμίζεται σχετικώς η μελέτη των Armstrong και συν., οι οποίοι το 1987 επί 84 ασθενών με ΜΜΚΠ & ΣΣΑΚΦ, αναφέρουν ετήσια επιβίωση 25% & τριετή 10%, ποσοστά ιδιαίτερω ικανοποιητικά & στις μέρες μας (38,42).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yahalom J. Superior vena cava syndrome. In De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology, 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2005, p 2273-2280.
2. Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman Y. Superior vena cava syndrome. The myth the fact. Am Rev Respir Dis 1990, 141: 1114-1118.
3. Parish JM, Marschke RF, Dines DE, Lee RE: Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. Mayo Clin Proc 1981, 56: 407-413.
4. Bell DR, Woods RL, Levi JA: Superior vena caval obstruction: a 10-year experience. Med J Aust 1986, 145: 566-568.
5. Schraufnagel DE, Hill R, Leech JA, Pare JAP: Superior vena caval obstruction. Is it an emergency? Am J Med 1981, 70: 1169-1174.
6. Dombrowsky P, Hansen HH: Combination chemotherapy in the management of superior vena caval obstruction in small-cell anaplastic of the lung. Acta Med Scand, 1978 204: 513-516.
7. Sculier JP, Evans WK, Feld R, et al: Superior vena caval obstruction in small cell lung cancer. Cancer 1986, 57: 847-851.
8. Spiro SG, Shah S, Harper PG, et al: Treatment of obstruction of the superior vena cava by combination chemotherapy with and without irradiation in small-cell carcinoma of the bronchus. Thorax 1983, 38: 501-505.
9. Urban T, Lebeau B, Chastang C, et al: Superior vena cava syndrome in small-cell lung cancer. Arch Intern Med 1993, 153 (3): 384-387.
10. Chen JC, Bongard F, Klein SR: A contemporary perspective on superior vena cava syndrome. Am. J. Surg 1990, 160(2): 207-211.
11. Thirlwell Chr, Brock CS. Emergencies in Oncology. Clin Med 2003, 3(4): 306-310.
12. Ostler PJ, Clarke DP, Watkinson AF, Gaze MN. Superior vena cava obstruction: a modern management strategy. Review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1977, 9: 83-89.
13. Fine DG, Shepherd RF, Welch TJ: Thrombolytic therapy for superior vena cava syndrome [Letter]. Lancet 1: 1989, 1200.
14. Bigsby R, Greengrass R, Unruh H. Diagnostic algorithm for acute superior vena cava obstruction (SVCO). J Cardiovasc Surg 1993, 34: 347-350.
15. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood 2001, 97: 2998-3003.
16. Marcy PY, Magne N, Bentolila F, et al. Superior vena cava obstruction: is stenting necessary? Prim Care 2001, 28(2): 317-328.
17. Schindler N, Vogelzang RL. Superior vena cava syndrome

- experience with endovascular stents and surgical therapy. *Surg Clin North Am* 1999; 79 (3): 683-94.
18. Bierdrager E, Lampmann LEH, Lohle PNM, et al. Endovascular stenting in neoplastic superior vena cava syndrome prior to chemotherapy or radiotherapy. *The Nether J Med* 2005, 63(1): 20-23.
 19. Dempke W, Behrmann C, Schober C, et al. Diagnostic and therapeutic management of the superior vena cava syndrome. *Semin Oncol Nurs* 1999, 15(3): 183-189.
 20. Wudel LJ Jr, Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome. *Curr Treat Options Oncol* 2001, 2(1): 77-91.
 21. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol* 2002, 14(5): 338-351.
 22. Seifter EJ, Ihde DC. Therapy of small cell lung cancer: a perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988, 15: 278-299.
 23. Chan RH, Dar AR, Yu A, et al. Superior vena cava obstruction in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 38(3): 513-520.
 24. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited stage small cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992, 10: 890-895.
 25. Wurschmidt F, Bunemann H, Heilmann HP. Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome: a multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 33: 77-82.
 26. Chong JT, Wu JC, Chang CH and Hsueh EJ. Non small cell lung cancer with superior vena cava syndrome effectively treated with implantation of intravascular stent and chemotherapy – A case report and review of the literature. *Acta Cardiol Sin* 2005, 21: 49-53.
 27. Chen Y-M, Yang S, Perng R-P, Tsai S-M. Superior vena cava syndrome revisited. *Jpn J Clin Oncol* 1995; 25: 32-36.
 28. Perez-Soler R, McLaughlin P, Velasquez WS et al. Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J Clin Oncol* 1984, 2: 260-266.
 29. Yellin A, Mandel M, Rechavi G, et al. Superior vena cava syndrome associated with lymphoma. *Am J Dis Child* 1992, 146: 1060-1063.
 30. Norohna PA, Norohna R, Rao DS. Primary anterior mediastinal endodermal sinus tumors in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985, 7: 312-316.
 31. Marina NM, Cushing R, Giller R, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: a Pediatric Oncology Group/ Children's Cancer Group Intergroup study. *J Clin Oncol* 1999, 17: 2137-2143.
 32. Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents results of the German Cooperative Protocols MAKEI 83/86, 89 and 96. *J Clin Oncol* 2000, 18: 832-839.
 33. Billmire D, Vinocur G, Rescorla F, et al. Malignant retroperitoneal and abdominal germ cell tumors: an Intergroup trial. *J Pediatr Surg* 2003, 38: 315-318.
 34. Lemarie E, Assouline PS, Diot P, et al. Primary mediastinal germ cell tumors: results of a French retrospective study. *Chest* 1992, 102: 1477-1483.
 35. Bokemeyer C, Nichols CR, Draz J, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002, 20: 1864-1873.
 36. Hainsworth JD, Greco FA. Extragonadal germ cell tumors and unrecognized germ cell tumors. *Semin Oncol* 1992, 19: 119-127.
 37. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998, 16: 2500-2504.
 38. Cameron R, Loehrer PJ, Thomas CR Jr. Neoplasms of the mediastinum. In De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2005, p 843-860.
 39. Fong KW, Lee ACW, Wong YC, et al. Wilm tumor presenting as superior vena cava syndrome. *Med Pediatr Oncol* 2002, 38: 135-136.
 40. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena cava obstruction in carcinoma of the bronchus. *Cochrane database Syst Rev* 2001, (4): CD 001316.
 41. Simpson J, Perez C, Presant C: Superior vena cava syndrome. In Yarbro J, Bornstein R, eds: *Oncologic Emergencies*. New York, Grune and Stratton, 1980.
 42. Armstrong BA, Perez CA, Simpson JR, Hederman MA: Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987, 13: 531-539.

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Ο ρόλος της Επεμβατικής Ακτινολογίας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης της ανω κοίλης φλέβας

Ι.Σ. Κασκαρέλης¹, Α.Α. Παρλαμένη²

Το σύνδρομο συμπίεσης Άνω Κοίλης Φλέβας (ΣΣΑΚΦ) περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον William Hunter το 1757, προκαλείται από απόφραξη της Άνω Κοίλης Φλέβας (ΑΚΦ) και οφείλεται σε ένα σύνολο κακοήθων (αφορά το 95% των περιπτώσεων) και καλοήθων αιτιών (αφορά το 5% των περιπτώσεων). Τα κυριότερα κακοήθη αίτια φαίνονται στον πίνακα 1.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Στην αντιμετώπιση του ΣΣΑΚΦ ένα σύνολο θεραπευτικών ενεργειών έχουν θέση.

- A) **Συντηρητικά μέτρα**
- B) **Συστηματική αγωγή**
- Γ) **Χημειοθεραπεία**
- Δ) **Ακτινοθεραπεία**
- E) **Χημειοθεραπεία και Ακτινοθεραπεία**
- Στ) **Χειρουργική αποκατάσταση**
- Z) **Τεχνικές Επεμβατικής Ακτινολογίας:**
 - α) Διακαθετηριακή (τοπική) θρομβόλυση
 - β) Απόσπαση θρόμβου (θρομβεκτομή)
 - γ) Διαδερμική εμφύτευση μεταλλικής ενδοπρόθεσης (stent) με ή χωρίς προηγούμενη θρομβολυτική θεραπεία.

Στην παρούσα εισήγηση αναπτύσσονται διεξοδικά οι ενδείξεις και τεχνικές της επεμβατικής ακτινολογίας.

Οι ασθενείς με ΣΣΑΚΦ σύνδρομο που πρόκειται να αντιμετωπισθούν με τεχνικές Επεμβατικής Ακτινολογίας υποβάλλονται κατ' αρχήν σε φλεβογραφία (κλασική ή ψηφιακή αφαιρετική) με σκοπό την απεικόνιση των φλεβών των άνω άκρων, των υποκλει-

δίων φλεβών και της ΑΚΦ. Κατά τη φλεβογραφία ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση. Η φλεβογραφία εκτελείται αμφοτερόπλευρα στα άνω άκρα από τις βασιλικές φλέβες, ώστε να εκτιμηθεί ο βαθμός και η έκταση της απόφραξης ή της στένωσης της ΑΚΦ.

1) ΔΙΑΚΑΘΕΤΗΡΙΑΚΗ (ΤΟΠΙΚΗ) ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ:

Αν από το ιστορικό του ασθενούς, την προηγηθείσα spiral CT και τη φλεβογραφία διαπιστωθεί η ύπαρξη σχετικά φρέσκου θρόμβου εντός του φλεβικού δικτύου, τότε συνήθως γίνεται τοπική θρομβόλυση (εφόσον δεν υπάρχουν οι σχετικές αντενδείξεις για τη χορήγησή της) μέσω καθετήρα εκλεκτικά τοποθετημένου εντός ή πλησίον του (-των) θρόμβου. Η τοπική (διακαθετηριακή) θρομβόλυση εφαρμόζεται συνήθως προ της τοποθέτησης stent σε ασθενείς με εκτεταμένη απόφραξη του συστήματος της ΑΚΦ (1,2).

Τα χρησιμοποιούμενα θρομβολυτικά φάρμακα στα διάφορα πρωτόκολλα τοπικής θρομβόλυσης είναι συνήθως η ουροκινάση (Abbokinase, - Abbott Laboratories, υπάρχει διεθνώς έλλειψή της την τελευταία 5ετία) και το TPA-tissue plasminogen activator (alteplase: Ac-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κακοήθους Αιτιολογίας ΣΣΑΚΦ σύνδρομο (95% του συνόλου των περιπτώσεων ΣΣΑΚΦ)

1. Ca πνεύμονα (80%) η κυρίαρχη αιτία του ΣΣΑΚΦ (SCLC, NSCLC).
2. Non- Hodgkin's λέμφωμα (ενώ το Hodgkin που συχνά εμπλέκει το μεσοθωράκιο, σπάνια προκαλεί ΣΣΑΚΦ).
3. Πρωτοπαθείς όγκοι μεσοθωρακίου: θύμωμα και germ cells tumors <2% ΣΣΑΚΦ.
4. ΣΣΑΚΦ οφειλόμενο σε μεταστατική νόσο από κακοήθεια πνεύμονος, μεσοθωρακίου, μαστού, όρχεων, ΓΕΣ, προστάτη, σαρκώματος, μελανώματος.

¹Αν. Διευθυντής, ²Ειδικεύομενη, Μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας, Ακτινολογικό τμήμα Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

tilyse – Boehringer Ingelheim). Σήμερα τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα τοπικής θρομβόλυσης αναφέρουν σαν θρομβολυτική ουσία την alteplase και αναφέρονται αναλυτικότερα στον πίνακα 2.

Οι αντενδείξεις της τοπικής θρομβόλυσης είναι οι ίδιες με τις αντενδείξεις για συστηματική θρομβόλυση και αναφέρονται εκτενώς στον πίνακα 3.

Κατά τη διαδικασία της τοπικής θρομβόλυσης πρέπει να γίνονται: α) συστηματική χορήγηση ηπαρίνης από περιφερικό φλεβοκαθετήρα και β) μέτρηση επιπέδων ινωδογόνου και μερικής θρομβοπλαστίνης ανά 4ωρο.

Συνήθως η τοπική θρομβόλυση διαρκεί 24-48 ώρες και η παρακολούθηση του αποτελέσματός της πρέπει να παρακολουθείται με φλεβογραφία σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Η θρομβόλυση διακόπτεται όταν: α) υπάρχει λύση του θρόμβου β) εμφανίζεται επιπλοκή και γ) τα επίπεδα ινωδογόνου <100ml/dl (10gr/l).

Οι πιθανές επιπλοκές κατά τη θρομβόλυση είναι: α) Μαζική ενδοκράνια αιμορραγία, β) Σοβαρή αιμορραγία από το ΓΕΣ και γ) Αιμάτωμα.

2) ΘΡΟΜΒΕΚΤΟΜΗ (ΑΠΟΣΠΑΣΗ ΘΡΟΜΒΟΥ)

Συμπληρωματικά της τοπικής θρομβόλυσης ή εναλλακτικά αυτής είναι η θρομβεκτομή με χρήση ειδικών συσκευών όπως ο Amplatz aspiration thrombectomy catheter. Επίσης η θρομβεκτομή χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ανάπτυξη του όγκου εντός του αυλού της άνω κοίλης φλέβας: Εν γένει, η μέθοδος της θρομβεκτομής δεν είναι ιδιαίτερα δημοφιλής λόγω του αυξημένου ποσοστού επιπλοκών της, που κυρίως οφείλονται στην δυσχρηστία και το μεγάλο εύρος των υπαρχουσών συσκευών (1).

3) ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΜΕΤΑΛΛΙΚΗΣ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΗΣ (STENT) ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η διαδερμική εμφύτευση μεταλλικών stents στην

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Αντενδείξεις Θρομβόλυσης

1. Αντενδείξεις αντιαιμοπεταλιακής αγωγής
2. Διαταραχές πήξης
3. Εγκυμοσύνη, πρόσφατος τοκετός (<2 εβδομάδες)
4. Μεταστατικός κακοήθης όγκος με συμμετοχή του εγκεφάλου ή του νωτιαίου μυελού
5. Ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου

ΑΚΦ είναι η πλέον χρησιμοποιούμενη και ιδιαίτερα αποδοτική μέθοδος για την ταχεία και ασφαλή αντιμετώπιση του ΣΣΑΚΦ (3,4). Τα χρησιμοποιούμενα stents είναι είτε αυτοδιατενόμενα είτε διατενόμενα με τη χρήση μπαλονιού (καθετήρας-μπαλόνι)

Οι ενδείξεις για διαδερμική εμφύτευση μεταλλικής ενδοπρόθεσης είναι:

- 1) Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά ή ταχέως επιδεινούμενα συμπτώματα ΑΚΦ συνδρόμου.
- 2) Ανεπιτυχής ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία ή εμφάνιση υποτροπής.
- 3) Ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε περαιτέρω ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία.
- 4) Απόφραξη καλοήθους αιτιολογίας.
- 5) Παράλληλα με ακτινοθεραπεία – χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ικανοποιητικό προσδόκιμο επιβίωσης προς ανακούφιση των συμπτωμάτων τους.

Τα σπουδαιότερα στοιχεία της τεχνικής για διαδερμική εμφύτευση μεταλλικής ενδοπρόθεσης (stent) στην ΑΚΦ (3-6) είναι:

- 1) Τοποθέτηση ασθενούς σε ύπτια θέση
- 2) Φλεβογραφία αμφοτερόπλευρα στα άνω άκρα από τις βασιλικές φλέβες, ώστε να εκτιμηθεί ο βαθμός και η έκταση της απόφραξης ή της στένωσης της άνω κοίλης φλέβας (εικόνα 1).
- 3) Επιλογή της οδού προσέγγισης της ΑΚΦ, συνήθως μηριαία φλέβα (εναλλακτικά μπορούν να

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Πρωτόκολλα Θρομβόλυσης σε περιπτώσεις ΣΣΑΚΦ συνδρόμου (1)

	<i>Alteplase (Actilyse)</i>	<i>Ηπαρίνη</i>
1. Weight-based high-dose regimen	Συνεχής έγχυση με ρυθμό 0.025-0.05 mg/kg/h	400-500 IU/h
2. Non weight-based high-dose regimen	Συνεχής έγχυση με ρυθμό 3-4 mg/h	400-500 IU/h
3. High-volume low-dose regimen	Συνεχής έγχυση με ρυθμό 0.5 mg/h (διάλυμα 5 mg alteplase σε 500 ml φυσιολογικού όρου –0.01 mg/ml- και ρυθμός έγχυσης του διαλύματος 50ml/h	400-500 IU/h

χρησιμοποιηθούν η έσω σφαγίτιδα, η υποκλείδια, η βραχιόνια ή η βασιλική φλέβα).

- 4) Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρο οξύ θρόμβο στις βραχιονοκεφαλικές φλέβες, εκάστη πρέπει να διαπεραστεί με σύρμα και καθετήρα μέχρι το δεξιό κόλπο.
- 5) Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη εμπλοκή των ανώνυμων φλεβών προτιμάται η μηριαία φλέβα.
- 6) Η περιοχή της στένωσης διασχίζεται με οδηγό σύρμα.



Εικόνα 1. Φλεβογραφία δεξιάς υποκλείδιου & ΑΚΦ. Παρακέντηση της δεξιάς βασιλικής φλέβας και έγχυση μη ιονικής ιωδιούχου σκιαγραφικής ουσίας. Σημαντική στένωσης της άνω κοίλης φλέβας στην μεσότητά της (ασθενής πάσχον από μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα).



Εικόνα 2. Διακαθετηριακή έγχυση σκιαγραφικής ουσίας στο άνω τμήμα της ΑΚΦ, με σκοπό την ορθή εκτίμηση της απόφραξης. Έχει προηγηθεί διέλευση της στένωσης με οδηγό σύρμα και τοποθέτηση καθετήρα περιφερικότερα της στένωσης.

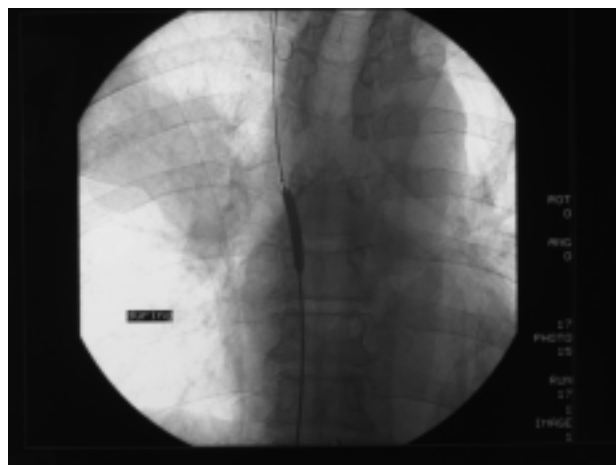
7) Εισαγωγή βαθμονομημένου rig-tail για μέτρηση της διαμέτρου της ΑΚΦ.

8) Έγχυση σκιαγραφικού στο εγγύς και άπω τμήμα της φλέβας, απεικονιζόμενη σε δύο τουλάχιστον προβολές, χρησιμοποιώντας ταχείες λήψεις για ορθή εκτίμηση της απόφραξης (**εικόνα 2**).

9) Σε ασθενείς με ανάπτυξη του όγκου εντός του αυλού της άνω κοίλης φλέβας: κατευθυνόμενη ενδοαυλική λήψη ιστού (atherectomy device) από το αθήρωμα με σκοπό την ιστολογική διάγνωση.

10) Χρήση μπαλονιού για διαστολή της στένωσης προ της τοποθέτησης της μεταλλικής ενδοπρόθεσης. (**εικόνα 3**).

11) Διαδικασία διάνοιξης του stent (**εικόνα 4**) και αν χρειάζεται τοποθετούνται δύο συγκεντρικά (δη-



Εικόνα 3. Χρήση μπαλονιού για διαστολή της στένωσης της ΑΚΦ προ της τοποθέτησης της μεταλλικής ενδοπρόθεσης.



Εικόνα 4. Μερική διάνοιξη του άνω τμήματος της μεταλλικής ενδοπρόθεσης.

λαδή εν μέρει επικαλυπτόμενα) stents με σκοπό την αποφυγή μετανάστευσης.

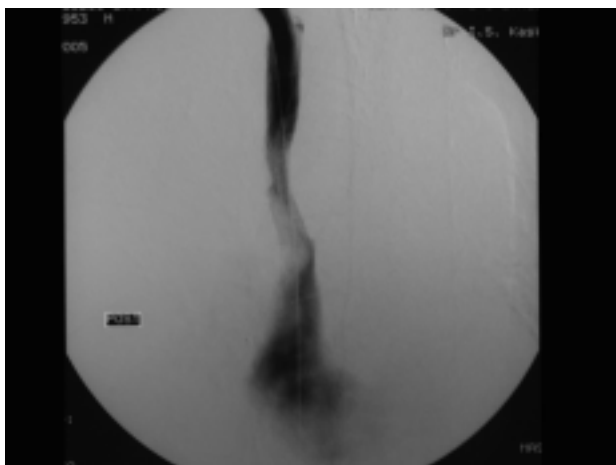
- 12) Μετά το πέρας της τοποθέτησης της ενδοπρόσθεσης (εικόνα 5, εικόνα 6) ο ασθενής τίθεται σε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ασπιρίνης για τουλάχιστον 6 μήνες. Αν δεν υπάρχει αντένδειξη, εναλλακτικά ο ασθενής τίθεται σε αγωγή με ουαρφαρίνη, ώστε το INR να είναι 2-3.

Οι επιπλοκές της διαδερμικής εμφύτευσης μεταλλικού stent στην ΑΚΦ είναι:

- 1) Θρόμβωση του stent αναφέρεται μεταξύ 0%–21,4% (5,6).



Εικόνα 5. Πλήρης διάνοιξη της μεταλλικής ενδοπρόσθεσης στον αυλό την ΑΚΦ (πρόκειται για μεταλλική αυτοδιατεινόμενη ενδοπρόσθεση με θερμική μνήμη, τύπου Memotherm και διαμέτρου 18 mm).



Εικόνα 6. Φλεβογραφία ΑΚΦ μετά το πέρας της διαδερμικής εμφύτευσης του μεταλλικού stent και ανάδειξη της βατότητας.

- 2) Μετανάστευση του stent (καρδιά, πνευμονική αρτηρία): συνεπώς αποφυγή υπερδιάτασης >80% με μπαλόνι πριν το stent και επιλογή μεγάλου μήκους αυτοδιατεινόμενου stent (7,8).
- 3) Πνευμονικό οίδημα (9) οφειλόμενο σε αύξηση της φλεβικής επαναφοράς (αντιμετωπίζεται με διουρητικά, οξυγόνο, ινóτροπα)
- 4) Επιμόλυνση του stent είναι σπάνια, λόγω της ταχείας επιθηλιοποίησής του (10).
- 5) Παροδική άνοδος του ημιδιαφράγματος (μάλλον δευτεροπαθής σε συμπίεση του φρενικού νεύρου από τον όγκο) και πλευριτικού τύπου άλγος που διαρκεί περίπου 48 ώρες (11).

Βατότητα των μεταλλικών ενδοπρόσθεσεων στην ΑΚΦ

Η βατότητα των stents στο εξάμηνο κυμαίνεται στις διάφορες σειρές από 74% ως 79%. Στο έτος η βατότητα των stents (μετά επανεπέμβαση) είναι στο 93% (12,13).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Sharafuddin MJ, Sun S, Hoballah JJ. Endovascular management of venous thrombotic diseases of the upper torso and extremities. *J Vasc Interv Radiol* 2002, 13:975-990.
- Kee ST, Kinoshita L, Ravazi M et al. Superior vena cava syndrome: treatment with catheter directed thrombolysis and endovascular stent placement. *Radiology* 1998, 206:187-193.
- Kim YI, Kim KS, Ko YC et al. Endovascular stenting as a first choice for the superior vena cava syndrome. *J Korean Med Sci* 2004, 19:519-522.
- Young N, Yeghian-Alvandi R, Chin YS. Use of endovascular metal stents to alleviate malignant superior vena cava syndrome. *Intern Med J* 2003, 33:542-547.
- Stock KW, Jakob AL, Proske M et al. Treatment of malignant obstruction of the superior vena cava with self-expanding Wallstent. *Thorax* 1995, 50:1151-1156.
- Urruticoechea A, Mesia R, Domiguez J et al. Treatment of malignant superior vena cava syndrome by endovascular stent insertion. Experience on 52 patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2004, 43:209-214.
- Furui S, Sawada S, Kuramoto K et al. Gianturco stent placement in malignant caval obstruction: analysis of factors for predicting the outcome. *Radiology* 1995, 195:147-152.
- Schifferdecker B, Shaw JA, Piemonte TC et al. Nonmalignant superior vena cava syndrome: pathophysiology and management *Cathet and Cardiovasc Interv* 2005, 65:416-423.
- Marcy PY, Magne N, Bentolila F et al. Superior vena cava obstruction: is stenting necessary? *Support Care*

- Cancer* 2001, 9:103-107.
10. Therasse E, Soulez G, Cartier P et al. Infection with fatal outcome after endovascular metallic stent placement *Radiology* 1994, 192:363-365.
 11. Irving JD, Dondelinger RF, Reidy JF et al. Gianturco self-expanding stents: clinical experience in the vena cava and large veins *Cardiovasc Interv Radiol* 1992, 15:328-333.
 12. Kee ST, Kinoshita L, Ravazi M et al. Superior vena cava syndrome: treatment with catheter directed thrombolysis and endovascular stent placement. *Radiology* 1998, 206:187-193.
 13. Smayra T, Otal P, Chabbert V et al. Results of endovascular stent placement in the superior caval venous system *Cardiovasc Interv Radiol* 2001, 24:394.

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Κλινική εικόνα του συνδρόμου οξείας συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Ν.Γ. Ματίκας

Η δυσλειτουργία του νωτιαίου μυελού, λόγω συμπίεσής του από νεοπλασία, αποτελεί μία καταστροφική νευρολογική επιπλοκή των νεοπλασμάτων. Τα κοινότερα αίτια συμπίεσης του νωτιαίου μυελού σε ασθενείς με νεοπλάσματα είναι οι επισκληρίδιες και οι ενδομυελικές μεταστάσεις. Λιγότερο συχνές είναι οι λεπτομηνιγγικές μεταστάσεις και σπανιότερες οι μη μεταστατικές βλάβες όπως το επισκληρίδιο απόστημα και η αιμορραγία.

ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΑ ΣΥΜΠΙΕΣΗ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Ως Επισκληρίδια Συμπίεση του Νωτιαίου Μυελού – (ΕΣΝΜ) έχει ορισθεί η συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή των νευρικών ριζών της ιππουρίδας, η οποία προκαλείται από βλάβη που βρίσκεται εκτός των ορίων της νωτιαίας σκληράς μήνιγγας. Στην πλειονότητα (80%) των περιπτώσεων η ΕΣΝΜ προέρχεται από μετάσταση στο σώμα των σπονδύλων και ανάπτυξη του όγκου εντός του νωτιαίου σωλήνα. Λιγότερο συχνά (10%–15%) οφείλεται σε παρασπονδυλικούς όγκους, που επεκτείνονται εντός του νωτιαίου σωλήνα μέσω των μεσοσπονδυλίων τρημάτων (1).

Επιδημιολογία

Η ΕΣΝΜ από μεταστάσεις, αποτελεί κοινό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με νεοπλάσματα (~18000 περιπτώσεις/έτος, στις ΗΠΑ) (2). Στο 10% των περιπτώσεων ΕΣΝΜ δεν είναι δυνατόν να αναγνωρισθεί ο πρωτοπαθής υποκείμενος όγκος (3).

Παθογενετικός Μηχανισμός

Υπάρχουν τουλάχιστον τρεις, γενικά αποδεκτοί μηχανισμοί, με τους οποίους θεωρείται ότι συμβαίνει η ΕΣΝΜ: (1) επέκταση μέσω του αρτηριακού συστήματος, από την πρωταρχική εντόπιση στον πλούσια αιματούμενο μυελό των οστών. Φαίνεται από πειραματικές μελέτες ότι αποτελεί τον κοινότερο μηχανισμό, (2) άμεση επέκταση του όγκου μέσω των μεσοσπονδυλίων τρημάτων. Άμεση επέκταση συμβαίνει στο 75% των ασθενών με ΕΣΝΜ, που οφείλεται σε λέμφωμα και στο 15% των ασθενών με άλλους συμπαγείς όγκους (4,5), 3) αντίδρομη επέκταση καρκινικών κυττάρων μέσω του σπονδυλικού φλεβικού πλέγματος του Batson, το οποίο στερείται βαλβίδων και αποτελεί σύστημα χαμηλής πίεσης (6,7).

Παθοφυσιολογία

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι επισκληρίδιοι όγκοι προκαλούν τη δυσλειτουργία του νωτιαίου μυελού είναι πολύπλοκος και εν μέρει μόνο κατανοητός. Όπως φαίνεται, η άμεση συμπίεση, η ισχαιμία και το οίδημα έχουν αποφασιστική συμμετοχή. Η απόφραξη του επισκληρίδιου φλεβικού πλέγματος και η αντισταθμιστική διαστολή των αρτηριολίων συμμετέχουν στο αγγειογενές οίδημα του νωτιαίου μυελού. Το οίδημα, σε συνδυασμό με την προσδευτική άμεση φυσική πίεση επί του νωτιαίου μυελού, από την αναπτυσσόμενη μάζα, οδηγεί τελικά σε ισχαιμία της λευκής ουσίας και αν δεν αρθεί, σε έμφρακτο του νωτιαίου μυελού (8,9). Η ισχαιμία του μυελού μπορεί επίσης να προκληθεί από συμπίεση της πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας ή μιάς από τις 7-10 μονήρεις ριζομυελικές αρτηρίες, που συμμετέχουν στο αρτηριακό σύστημα της πρόσθιας νωτιαίας. Στα αρχικά στάδια της συμπίεσης του νωτιαίου μυελού, φαίνεται ότι συμμετέχει και η απομυελίνωση, εξηγώντας έτσι την

αποκατάσταση της λειτουργίας μετά από έγκαιρη αποσυμπίεση (10).

Τοπογραφική εντόπιση

Περίπου το 70% των μεταστάσεων εντοπίζονται στη Θωρακική μοίρα, 20% στην Οσφυοϊερά περιοχή και 10% στην Αυχενική (3,11,12). Στο 1/3 των ασθενών με ΕΣΝΜ, υπάρχει προσβολή από επισκληρίδιες μεταστάσεις σε πολλά επίπεδα (13). Η επίπτωση των πολλαπλών εντοπίσεων είναι ιδιαίτερα υψηλή σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του προστάτη και του μαστού. Αντίθετα, στο καρκίνωμα του πνεύμονα η προσβολή σε περισσότερες από μία θέσεις είναι σπάνια (3).

Κλινικά Χαρακτηριστικά

Το πρώιμοτερο και συχνότερο σύμπτωμα της ΕΣΝΜ είναι ο **πόνος**. Στις περισσότερες σειρές, ο πόνος αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα σε ποσοστό άνω του 90% (11). Η μέση διάρκεια του πόνου πριν από την εμφάνιση των μυελικών συμπτωμάτων εξαρτάται από το ρυθμό αύξησης του πρωτοπαθούς όγκου. Έτσι, προηγείται του αδενοκαρκινώματος του μαστού ή του προστάτη κατά 12 περίπου μήνες, του μυελώματος 10 μήνες, του πνεύμονα 4 μήνες, του λεμφώματος 3 μήνες και του νεφρού 2 μήνες (14). Σε άλλες σειρές, η μέση διάρκεια του πόνου πριν παρουσιασθούν τα νευρολογικά σημεία κυμαίνεται από 7 μέχρι 23 εβδομάδες (3,10). Ενώ ο πόνος απουσιάζει στο 5% περίπου, των ενηλίκων με μυελοπάθεια από ΕΣΝΜ, στα παιδιά δεν αναφέρεται πόνος σε ποσοστό που ανέρχεται στο 20% (15). Ο πόνος μπορεί να εμφανισθεί με διάφορες μορφές και διακρίνεται σε εντοπισμένο (local), ριζικό (radicular) και προβαλλόμενο και δεσμιδικό (referred and funicular). Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν εντοπισμένο πόνο. Ο μυελός των οστών είναι αναισθητός στον πόνο. Ο πόνος προκαλείται όταν αυξηθεί ο όγκος, διασπάσει το φλοιό του οστού και προσβάλει το περιόστεο, τους παρασπονδυλικούς μαλακούς ιστούς ή άλλες ευαίσθητες στον πόνο δομές, όπως τα νεύρα της σκληράς μήνιγγας. Ο πόνος είναι σταθερός, προσδευτικά επειδυνούμενος και επιτείνεται με το βήχα, το φύσημα της μύτης και την άσκηση. Στο 32%-74% των ασθενών, αναφέρεται πόνος που συνδυάζεται με ευαισθησία στην επίκρουση των σπονδύλων (3,11). Το ειδικότερο χαρακτηριστικό του πόνου αποτελεί η επιδείνωση του με την κατάκλιση (16). Αυτό πιθανώς σχετίζεται με μεγαλύτερη συμφόρηση του φλεβικού συστήματος του Batson σε αυτή τη θέση.

Ο ριζικός πόνος είναι συνήθως αμφοτερόπλευρος στη Θωρακική περιοχή ή ετερόπλευρος στην Οσφυοϊερή ή την Αυχενική περιοχή και αποτελεί χρήσιμο εντοπιστικό σημείο της ΕΣΝΜ. Αναφέρεται στο 90% των ασθενών με Οσφυοϊερή εντόπιση της ΕΣΝΜ, στο 79% εκείνων με Αυχενική και στο 55% με Θωρακική εντόπιση (11). Ο όρος προβαλλόμενος πόνος αναφέρεται στον πόνο που γίνεται αντιληπτός σε κάποια απόσταση από τη βλάβη, χωρίς όμως δερματοτομική (ριζική) κατανομή - π.χ. πόνος στην ιερολαγόνιο άρθρωση από μετάσταση στον Ο1 σπόνδυλο. Ο δεσμιδικός πόνος προκαλείται από τη συμπίεση των ανερχόμενων δεσμών του νωτιαίου μυελού. Πρόκειται για πόνο συνεχή, αμβλύ, μη επηρεαζόμενο από τις κινήσεις. Μπορεί να προβάλλει στο μισό του κορμού ή στα άκρα και να προκαλέσει διαγνωστική σύγχυση. Αναφέρεται συμπίεση του αυχενικού μυελού, που προκάλεσε δεσμιδικό πόνο στο κάτω άκρο, ο οποίος προσομοίαζε με ισχιαλγία (17). Η **αδυναμία** είναι το δεύτερο κοινότερο εύρημα (11). Κατά τη διάγνωση της ΕΣΝΜ, εμφανίζεται ως υποκειμενική αδυναμία στο 76% των ασθενών και ως αντικειμενική αδυναμία στο 84% (11). Η προκαλούμενη πάρεση είναι αμφοτερόπλευρη και συμμετρική στο 86% των περιπτώσεων. Όταν τεθεί η διάγνωση, το 50% των ασθενών είναι περιπατητικοί, 35% είναι παραπαρετικοί και 15% είναι παραπληγικοί (11). Η γρήγορη εξέλιξη της αδυναμίας, είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστική στα καρκινώματα του πνεύμονα και του νεφρού και στα λεμφώματα (18). Στα αδενοκαρκινώματα μαστού και προστάτη, η αδυναμία εξελίσσεται συνήθως με βραδύτερο ρυθμό. Η πάρεση, συνήθως, προκαλείται από δυσλειτουργία της φλοιονωτιαίας οδού και έχει τα χαρακτηριστικά της πυραμιδικής συνδρομής. Στο αρχικό στάδιο, η αδυναμία επικρατεί κεντρομελικά στα κάτω άκρα, με προσβολή των λαγονοψοϊτών και των οπίσθιων μηριαίων, χωρίς την ύπαρξη σπαστικότητας και αύξησης των αντανακλάσεων. Με την πρόοδο της νόσου, η αδυναμία αυξάνεται και αναδύονται τα χαρακτηριστικά της πυραμιδικής συνδρομής (αύξηση αντανακλαστικών, σπαστικότητα, σημείο Babinski). Αν η έναρξη της συνδρομής είναι αιφνίδια υπάρχει χαλαρή παραπληγία με κατάργηση των αντανακλάσεων. Η αδυναμία μπορεί να πάρει τον τύπο της δυσλειτουργίας του κατώτερου κινητικού νευρώνα (με τη χαρακτηριστική υποτονία, ατροφία, δεσμιδώσεις και κατάργηση αντανακλάσεων). Οφείλεται μάλλον σε αγγειακή διαταραχή παρά σε άμεση πίεση των προσθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού. Στις περιπτώσεις συμπίεσης της ιππουρίδας, η αδυναμία επικρατεί στα περιφερικά τμήματα των άκρων με πτώση των άκρων

ποδών. Προοδευτικά εξελίσσεται σε χαλαρή πάρεση κάτω από το γόνατο. Αρχικά καταργούνται τα ακίληα και κατόπιν τα επιγονάτια αντανακλαστικά ενώ τα πελματιαία αντανακλαστικά απουσιάζουν ή είναι καμπτικά.

Αισθητικές διαταραχές συνήθως αναπτύσσονται παράλληλα με την εμφάνιση της αδυναμίας ή λίγο μετά την εκδήλωσή της στην πλειονότητα των ασθενών. Αντικειμενοποιούμενες αισθητικές διαταραχές ανευρίσκονται στο 78% των ασθενών. Παίρνουν τη μορφή των παραισθησιών, της κατάργησης της αισθητικότητας και εμφάνισης αιμωδιών ή και των δύο, στα κάτω άκρα. Αισθητικές διαταραχές χωρίς πόνο είναι σπάνιες στη συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή της ιππουρίδας. Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι μόνο 1 από 83 ασθενείς παρουσίασε αισθητικά συμπτώματα χωρίς πόνο, αδυναμία ή αταξία (19). Το επίπεδο υπαισθησίας έχει μικρή εντοπιστική αξία για τον εντοπισμό του επισκληρίδιου όγκου. Η υπαισθησία με ριζική κατανομή έχει μεγαλύτερη εντοπιστική αξία για την ΕΣΝΜ της οσφυοϊεράς περιοχής (20). Η υπαισθησία στο νυγμό με καρφίτσα στα πόδια και τον κορμό με διατήρησή της στην περιπρωκτική περιοχή και τους γλουτούς, αρχικά θεωρήθηκε χαρακτηριστικό των ενδομυελικών βλαβών, όμως συναντάται και στην ΕΣΝΜ. Περίπου το 20% των ασθενών με εξωμυελική συμπίεση παρουσιάζει κάποιο βαθμό διατήρησης της αισθητικότητας στην περιοχή των ιερών μυελοτομιών (15).

Δυσλειτουργία του Αυτόνομου ΝΣ: Η μεμονωμένη διαταραχή του Αυτόνομου είναι σπάνια στην ΕΣΝΜ. Κανείς από τους ασθενείς που μελετήθηκαν στο Memorial Sloan-Kettering Cancer Center-MSKCC δεν εμφάνιζε δυσλειτουργία του αυτόνομου ως μοναδικό σύμπτωμα εμφάνισης του συνδρόμου. Ο Constans και συν. αναφέρουν μεμονωμένες σφιγκτηριακές διαταραχές στο 2% των ασθενών που μελέτησαν (21). Όμως, άνω του 50% των ασθενών, όταν έχει τεθεί η διάγνωση, παρουσιάζουν δυσλειτουργία του εντέρου και της κύστης (15). Τα τυπικά ευρήματα είναι η κατακράτηση ούρων και η ακράτεια εξ υπερπληρώσεως της κύστης. Επιπρόσθετα, στη συμπίεση της ιππουρίδας, συνυπάρχουν υπαισθησία τύπου σέλλας και μείωση του τόνου του σφιγκτήρα του πρωκτού.

Διαφορική διάγνωση

Η διάγνωση της ΕΣΝΜ δεν είναι πάντοτε προφανής. Σε μία επιδημιολογική μελέτη για την οξεία εγκάρσια μυελίτιδα σε ενήλικες, η μεταστατική ΕΣΝΜ ήταν το αίτιο στο 50% των ασθενών (22). Ο πόνος ήταν ένα κλινικό χαρακτηριστικό παρουσίασης της νόσου

και από άλλα αίτια: άνω του 80% σε προβολή δίσκου, απόστημα και ΑΦΔ και στο 33% της οξείας εγκάρσιας μυελίτιδας (22). Διάφορα αίτια μυελοπάθειας όπως οι ενδομυελικοί ή οι εξωμυελικοί-ενδοσκληρίδιοι όγκοι, οι λεπτομηνιγγικές μεταστάσεις, η ΑΦΔ και η υποξεία εγκάρσια μυελοπάθεια δύσκολα συγχέονται με την ΕΣΝΜ και μπορεί να αποκλεισθούν με τη MRI και τη μυελογραφία. Περισσότερο δύσκολη είναι η διάκριση της ΕΣΝΜ από το επισκληρίδιο αιμάτωμα ή το απόστημα και την κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου.

Επισκληρίδια αιμορραγία: Τα επισκληρίδια αιμάτωμα, σε ογκολογικούς ασθενείς, συμβαίνουν συνήθως σε εκείνους που έχουν θρομβοκυτταροπενία (18). Η εγκατάστασή τους είναι οξεία και είναι επώδυνα εξ αρχής. Τα συμπτώματα εμφανίζονται μέσα σε λεπτά-ώρες και όχι σε ημέρες-εβδομάδες. Στο σπινθηρογράφημα δεν υπάρχουν ενδείξεις προσβολής του σπονδύλου από τον όγκο και το επισκληρίδιο block συνήθως επεκτείνεται σε αρκετά διαστήματα και όχι σε ένα ή δύο όπως χαρακτηριστικά συμβαίνει στην ΕΣΝΜ. Στη MRI η αιμορραγία παρουσιάζει διαφορετική πυκνότητα από εκείνη του όγκου.

Επισκληρίδιο απόστημα: Είναι σπάνιο στους ασθενείς με νεόπλασμα. Προέρχεται από οστεομυελίτιδα του σώματος του σπονδύλου. Είναι αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς σε σηπτικό ασθενή ή άμεσης προσβολή από ανοικτό τραύμα. Η κλινική του εικόνα είναι παρόμοια με της ΕΣΝΜ. Ο εντοπισμένος πόνος αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα και συνήθως προηγείται των νευρολογικών σημείων ημέρες ή εβδομάδες. Το επισκληρίδιο απόστημα εντοπίζεται συχνότερα στο οπίσθιο τμήμα του σπονδύλου και καλύπτει συνήθως έκταση αρκετών σπονδυλικών σωμάτων. Ακτινολογικά διαπιστώνεται καταστροφή του σπονδύλου εκατέρωθεν δύο σπονδυλικών σωμάτων. Αν υπάρξει καθίζηση του σπονδύλου, λόγω της φλεγμονής, καταστρέφεται και ο δίσκος, σε αντίθεση με τη διατήρησή του στην προσβολή του σπονδύλου από μετάσταση. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν πυρετό. Στη γενική αίματος υπάρχει λευκοκυττάρωση, ενώ η καλλιέργεια αίματος μπορεί να είναι θετική. Το ENY δείχνει πλειοκυττάρωση με αρνητικές καλλιέργειες. Αν υπάρχει αμφιβολία για τη διάγνωση, μπορεί να χρειασθεί βιοψία με βελόνα.

Κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου: Μπορεί να μιμηθεί την ΕΣΝΜ ή την πίεση της ιππουρίδας. Χαρακτηριστικά σημεία είναι ο τοπικός και ο ριζικού τύπου πόνος. Επιπρόσθετα μπορεί να υπάρχει αισθητική διαταραχή με δερματοτομική κατανομή και κινητικό έλλειμμα. Ο πόνος εμφανίζεται όταν οι ασθενείς κάθονται ή περπατούν και είναι χαρακτηριστική η εξά-

λειψη του πόνου με την κατάκλιση σε αντίθεση με την ΕΣΝΜ (15). Η διάγνωση τίθεται με τη MRI. Επιπλέον, αναγνωρίζονται οι περιπτώσεις εκείνες που η κήλη του δίσκου προκαλείται από τον όγκο του σπονδύλου.

Ενδομυελικές μεταστάσεις του νωτιαίου μυελού

Οι ενδομυελικές μεταστάσεις εξορμούνται από ενδοσκληρίδιους όγκους, που αναπτύσσονται μέσα στον υπαραχνοειδή χώρο και διά των νευρικών ριζών καταλαμβάνουν άμεσα το νωτιαίο μυελό ή προέρχονται από άμεση αιματογενή διασπορά στο παρέγχυμα του νωτιαίου μυελού. Σχεδόν το 50% των περιπτώσεων συνδυάζεται με το καρκίνωμα του πνεύμονα (εξ ίσου στο μικροκυτταρικό και το μη-μικροκυτταρικό) (23). Λιγότερο κοινά αίτια είναι: το αδενοκαρκίνωμα του μαστού (15%), το λέμφωμα (10%), (24), το μελάνωμα και το αδενοκαρκίνωμα του νεφρού. Συνήθως οι ασθενείς έχουν γενικευμένη μεταστατική νόσο. Στην πλειοψηφία τους έχουν εγκεφαλικές και πνευμονικές μεταστάσεις, ενώ λεπτομηνιγγικές μεταστάσεις παρουσιάζει το ¼ των ασθενών. Τα αρχικά συμπτώματα είναι: αισθητικές διαταραχές (43%), πόνος (30%), αδυναμία (30%), αστάθεια βάδισης (5%), σφιγκτηριακές διαταραχές (3%) (25). Όταν έχει τεθεί η διάγνωση, το 93% παρουσιάζει κινητικό έλλειμμα και το 63% ακράτεια ούρων (25). Κανένα από τα συμπτώματα ή τα σημεία δεν είναι παθογνωμονικό, ώστε να μπορεί να διακριθούν οι ενδομυελικές μεταστάσεις από την ΕΣΝΜ. Εν τούτοις, ενδεικτικά ενδομυελικής βλάβης είναι: υπαισθησία με διατήρηση της αισθητικότητας στην περιοχή των ιερών μυελοτομιών, η πρώιμη δυσλειτουργία του αυτονόμου και το σύνδρομο ημιδιατομής του νωτιαίου μυελού (Brown-Séquard). Σύνδρομο ημιδιατομής παρουσιάζει μόνο το 1%-8% των ασθενών με ΕΣΝΜ. Οι ενδομυελικές μεταστάσεις εντοπίζονται κατά 45% στο μυελικό κώνο, 34% στον αυχενικό και μόνο 21% στο θωρακικό μυελό, σε αντίθεση με την προτίμηση της εντόπισης της ΕΣΝΜ στη θωρακική μοίρα (25).

Λεπτομηνιγγικές μεταστάσεις: Προέρχονται από την είσοδο καρκινικών κυττάρων στο ΕΝΥ. Προκαλείται μια πολυεστιακή ή διάχυτη διήθηση του υπαραχνοειδούς χώρου του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Η ολική επίπτωση των Λεπτομηνιγγικών Μεταστάσεων (ΛΜ), στους ασθενείς με νεοπλάσματα, φθάνει το 8% (26). Παρ' όλο ότι οι ΛΜ μπορεί καμιά φορά να αποτελούν το πρώτο σημείο του νεοπλάσματος συνήθως είναι όψιμη εκδήλωση και συχνά

συνοδεύουν υποτροπή σε άλλο σημείο του σώματος (27-29). Οι ΛΜ είναι ιδιαίτερα συχνές στο αδενοκαρκίνωμα του μαστού και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, στο λέμφωμα και στη λευχαιμία (26). Το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό των ΛΜ είναι η εμφάνιση, σε ασθενή με νεόπλασμα, πολυεστιακής νευρολογικής δυσλειτουργίας. Νωτιαία συμπτώματα παρουσιάζει άνω του 50% των ασθενών με ΛΜ (27,30). Οι ΛΜ προσβάλλουν συχνά τις νευρικές ρίζες της ιππουρίδας και μερικές φορές σχηματίζουν μάζα που πιέζει την ιππουρίδα ή ψηλότερα το νωτιαίο μυελό. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με την αποκάλυψη καρκινικών κυττάρων στο ΕΝΥ και τη MRI με σκιαγραφικό. Στη MRI φαίνονται ενδοσκληρίδια ενισχυόμενα ογκόμορφα οζίδια, κυρίως στην περιοχή της ιππουρίδας (29,30).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shiff D. Metastatic spinal cord disease. *Continuum, Neurooncology* 2005, 11(5):30-46.
2. Black P. Spinal metastasis: Current status and recommended guidelines for management. *Neurosurgery* 1979, 5:726.
3. Haddad P, Thael JF, Kiely JM, et al. Lymphoma of the spinal extradural space. *Cancer* 1976, 38:1862.
4. Wright RL. Malignant tumors in the spinal epidural space: Results of surgical treatment. *Ann Surg* 1963,157:227.
5. Coleman DR, DeLong RP. The role of the vertebral venous system in metastases of cancer to the spinal column:Experiments with tumor-cell suspension in rats and rabbits. *Cancer* 1951,4:610.
6. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1589 patients. *Hum Pathol* 2000, 31:578-583.
7. Feldenzer JA, McKeever PE, Schaberg DR, et al. The pathogenesis of spinal dural abscess: Microangiographic studies in an experimental model. *J Neurosurg* 1988, 69:110-114.
8. Kato A, Ushio Y, Hayakawa T, et al. Circulatory disturbance of the spinal cord with epidural neoplasm in rats. *J Neurosurg* 1985, 63:260-265
9. Gledhill RF, Harrison BM, McDonald WI. Demyelination and remyelination after acute spinal cord compression. *Exp Neurol* 1973, 38:472
10. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor:Diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1978, 3:40
11. Torma T. Malignant tumors of the spine and the spinal epidural space. *Acta Clin Scand* 1957, 225:1
12. Chamberlain MC, Kormanic PA. Epidural spinal cord compression: a single institution's retrospective experience. *Neuro-oncol* 1999, 1:120-123
13. Posner JB. Spinal metastases. *In: Neurologic complications of cancer*, Jerom B Posner. (Contemporary neurology series; 45) F.A. Davis Co, Philadelphia, 1995.
14. Loblaw DA, Lapperiere NJ, Mackillop WJ. A population

- based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003, 15:211-217.
15. Christy WC and Powell DL. Knee pain exacerbated by recubency: An unusual manifestation of spinal cord involvement by diffuse histiolytic lymphoma. *Arthritis Reum* 1984, 27(3):341-343.
 16. Scott M. Lower extremity pain simulating sciatica. Tumors of the high thoracic and cervical cord as causes. *JAMA* 1956, 160:528-534.
 17. Greenberg HS, Kim J-H, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: Results with a new treatment protocol. *Ann-Neurol* 1980, 8:361-366.
 18. Stark RJ, Henson RA, Evans SJW. Spinal metastasis: A retrospective survey from a general hospital. *Brain* 1982, 105:189.
 19. Helweg-Larsen S. Clinical outcome in metastatic spinal cord compression. A prospective study of 153 patients. *Acta Neurol Scand* 1996, 94:269-275.
 20. Costans JP, de Divitiis E, Donzelli R, et al. Spinal metastases with neurological manifestations. Review of 600 cases. *J Neurosurg* 1983, 59:111-118.
 21. Graus F, Krol G, Foley KM. Early diagnosis of spinal epidural metastases (SEM): Correlation with clinical and radiological findings. Abstract No C-1047, Program/Proceedings American Society of Clinical Oncology 1985, 4:269.
 22. Lyding JM, Tseng A, Newman A, et al. Intramedullary spinal cord metastases in Hodgkin's disease. Rapid diagnosis and treatment resulting in neurologic recovery. *Cancer* 1987, 60:1741-1744.
 23. Shiff D, O'Neil BP. Intramedullary spinal cord metastases: clinical features and treatment outcome. *Neurology* 1996, 47:906-912.
 24. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978, 19:575-587.
 25. Olson ME, Chernik NL, Posner JB. Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. A clinical and pathologic study. *Arch Neurol* 1974, 130:122-137.
 26. Rosen ST, Aisner J, Makuch RW, et al. Carcinomatous leptomeningitis in small cell lung cancer: A clinicopathologic review of the NCI experience. *Medicine* 1982, 61:45-53.
 27. Yap H-Y, Yap B-S, Tashima CK, et al. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. *Cancer* 1978, 42:283-286.
 28. Wasserstrom W, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases. Experience with 90 patients. *Cancer* 1982, 49:759-772.
 29. Yousem DM, Patrone PM, Grossman RI. Leptomeningeal metastases: MR evaluation. *J Comput Assist Tomogr* 1990, 14:255-261.
 30. Rodesch G, Van Bogaert P, Mavroudakis N, et al. Neuroradiologic findings in leptomeningeal carcinomatosis: the value of interest Gadolinium-enhanced MRI. *Neuroradiology* 1990, 32:26-32.

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Διαγνωστική προσέγγιση του συνδρόμου της οξείας συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Χ. Πέππας¹, Ι. Καλογερόπουλος², Ρ. Αναλυτή³, Ι. Μαζαράκης⁴, Ι. Παπακωνσταντίνου³

Ο Νωτιαίος μυελός περιβάλεται, εντός του σπονδυλικού σωλήνα, από τη σκληρά μήνιγγα.

Η σκληρά μήνιγγα της Σ.Σ., σε αντίθεση με την κρανιακή, δε συμφύεται στο σκελετό.

Υπάρχει ένας επισκληρίδιος χώρος που περιέχει λιπώδη ιστό και φλέβες, στον οποίο μπορούν να αναπτυχθούν χωροκατακτητικές εξεργασίες με επακόλουθο τη στένωση του σπονδυλικού σωλήνα και τη συμπίεση του νωτιαίου μυελού.

Ο νωτιαίος μυελός καταλαμβάνει ένα μόνο τμήμα του σπονδυλικού σωλήνα και του μηνιγγικού σάκου. Το κατώτερο άκρο του νωτιαίου μυελού (ο μυελικός κώνος) δεν επεκτείνεται πέραν της κάτω επιφάνειας του Ο1.

Κάτω από αυτό το επίπεδο ο μηνιγγικός σάκος (ΜΣ) περιέχει τις νευρικές ρίζες της ιππουρίδας και το τελικό νημάτιο, το οποίο επεκτείνεται μέχρι τον πυθμένα του ΜΣ ή και μπορεί να τον προσπεράσει και να καταλήξει στον κόκκυγα, ενώ ο σάκος φθάνει μέχρι το επίπεδο του I₂.

Εντοπιζόμενος στο σπονδυλικό σωλήνα ο Ν.Μ. είναι πολύ ευαίσθητος σε παθολογικές καταστάσεις που περιορίζουν το εύρος του σωλήνα.

ΑΙΤΙΑ

Τα συνηθέστερα αίτια οξείας συμπίεσης του Ν.Μ. σχετίζονται με κακώσεις της Σ.Σ. και τα κατάγματα των σπονδύλων, επισκληρίδια ή υποσκληρίδια αιματώματα και κήλες μεσοσπονδυλίων δίσκων.

Λιγότερο συνήθη αίτια είναι οι νεοπλασματικής αιτιολογίας αλλοιώσεις, πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς, οι λοιμώξεις στα πλαίσια σπονδυλοδισκίτιδας με δη-

μιουργία επισκληρίδιων αποστημάτων και σπανιότατα οι υπερτροφικές, εκφυλιστικού τύπου, αλλοιώσεις στα πλαίσια εκφυλιστικής σπονδυλοαρθροπάθειας

ΟΓΚΟΙ

Η ταξινόμηση των όγκων της Σπονδυλικής Στήλης (Σ.Σ.) γίνεται με τοπογραφικά κριτήρια και ταξινομούνται σε ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΥΣ, ΥΠΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟΥΣ, ΕΞΩΜΥΕΛΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΜΥΕΛΙΚΟΥΣ

ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΙ

Οι συνηθέστεροι κακοήθεις επισκληρίδιοι όγκοι της Σ.Σ. είναι:

Μεταστάσεις οστεολυτικού ή οστεοβλαστικού τύπου

Πολλαπλούν μύελωμα
Πλασματοκύττωμα
Λέμφωμα
Οστεοσάρκωμα
Χονδροσάρκωμα
Χόρδωμα
σάρκωμα του EWING

ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

ΟΣΤΕΟΛΥΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ. Διαγνωστική προσέγγιση. Συνήθως προκαλούν καταστροφή των σπονδυλικών σωμάτων αλλά και των οπίσθιων δομών.

Οι διαστάσεις τους ποικίλουν και μπορεί να υπερβούν και τα 10cm.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

ΑΠΛΕΣ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΕΣ F/P

Οι αλλοιώσεις πρέπει να είναι μεγαλύτερες του

¹Επιμελητής Α', Τμήμα Αξονικού και Μαγνητικού Τομογράφου,

²Επιμελητής Α' Ακτινολογικού, ³Επιμελητής Β', Τμήμα Αξονικού και Μαγνητικού Τομογράφου, ⁴Ειδικευόμενος, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

1cm για να αναδειχθούν και να υπάρχει οστική καταστροφή σε βαθμό 50 με 70%.

ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ Α.Τ.

Η Α.Τ. έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Αναδεικνύονται ευκρινώς λυτικές εστίες σε έναν η περισσότερους σπονδύλους, στα σπονδυλικά σώματα ή και στις οπίσθιες δομές. Μη σύνηθες εύρημα είναι, λυτική εστία με σκληρυντική άλω.

Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις προσβάλλεται η οπίσθια κολόνα του σπονδυλικού σώματος, κατά 80% περίπου η πρόσθια κολώνα κατά 60% περίπου οι αυχένες και κατά 20% τα τόξα και οι αποφύσεις.

Συνηθέστερα εντοπίζονται στην Ο.Μ.Σ.Σ., λιγότερο συχνά στη Θ.Μ.Σ.Σ. και σπανιότερα στην Α.Μ.Σ.Σ.

Μπορεί να επεκταθούν στον παρασπονδυλικό και επισκληρίδιο χώρο με συνοδό συμπίεση του Νωτιαίου μυελού (Ν.Μ.).

Στην ανάδειξη της συμπίεσης του Ν.Μ. η ευαισθησία της μεθόδου είναι σχετικά χαμηλή.

Σπανιότερα οι μεταστάσεις εντοπίζονται στα μαλακά μόρια του παρασπονδυλικού και επισκληρίδιου χώρου καταστρέφοντας σε δεύτερο χρόνο τις οστικές δομές.

Η Α.Τ. είναι η μέθοδος εκλογής για κατευθυνόμενη διαδερμική βιοψία και λήψη υλικού για ιστολογική μελέτη.

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Πρέπει να λαμβάνονται οβελιαίες τομές T1WI και T2WI σ'όλη την έκταση της Σ.Σ., συμπληρωματικές STIR η fat-suppressed T2WI και εγκάρσιες T1 και T2 στα επίπεδα πιθανής συμπίεσης του Ν.Μ.

Στις T1 ακολουθίες οι αλλοιώσεις παρουσιάζουν χαμηλής έντασης σήμα, χαμηλότερο από το μη διηθημένο μυελό.

Διάχυτη διήθηση - αντικατάσταση του οστικού μυελού προκαλεί γενικευμένο χαμηλό σήμα του σπονδύλου με αποτέλεσμα ο μεσοσπονδύλιος δίσκος να έχει υψηλότερο μαγνητικό σήμα απ'ότι ο σπόνδυλος.

Στις T2 ακολουθίες οι αλλοιώσεις απεικονίζονται με σχετικά χαμηλότερης έντασης σήμα σε σχέση με το φυσιολογικό μυελό, οριοθετούμενες από άλω με σχετικά υψηλής έντασης σήμα.

Στις εικόνες STIR οι αλλοιώσεις παρουσιάζουν σχετικά υψηλής έντασης σήμα με ασαφή όρια.

ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΟΣΤΩΝ

Με Tc 99m το SPECT έχει υψηλή ευαισθησία στις

μεγάλες αλλοιώσεις και στη διήθηση του φλοιού.

PET

Το FDG-PET έχει μεγαλύτερη ειδικότητα αλλά χαμηλότερη ευαισθησία συγκριτικά με το σπινθηρογράφημα.

Ενώ το FDG-PET/CT έχει καλύτερη ειδικότητα στην ανάδειξη κακοήθους διήθησης του μυελού απ'ότι το FDG- PET.

ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΚΛΟΓΗΣ

Η Μ.Τ. αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για μελέτη συνολικά της Σ.Σ. και το σπινθηρογράφημα για το σύνολο του σκελετού.

ΟΣΤΕΟΒΛΑΣΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Προκαλούν σπανιότερα συμπίεση του Ν.Μ. απ'ότι οι οστεολυτικού τύπου.

Στις απλές ακτινογραφίες παρουσιάζουν οστεοσκληρυντικούς χαρακτήρες και μπορεί να παρατηρηθούν πολλαπλές εστίες σε πολλούς σπονδύλους.

Με την Α.Τ. αναδεικνύονται σκληρυντικές εστίες με σαφή συνήθως όρια, ενώ σπανιότερα τα όρια είναι ασαφή.

Σ'όλες σχεδόν τις περιπτώσεις διηθείται η οπίσθια μοίρα του σπονδυλικού σώματος, στο 80% περίπου η πρόσθια μοίρα, κατά 60% περίπου οι αυχένες και κατά 20% περίπου οι αποφύσεις και τα τόξα.

Στη Μ.Τ. οι αλλοιώσεις παρουσιάζουν διαφορετικής έντασης σήμα συγκριτικά με το μη διηθημένο μυελό, χαμηλό στις T1 και T2 ακολουθίες και σχετικά υψηλό στις εικόνες STIR.

Μπορεί να αναδειχθούν μία ή περισσότερες εστίες και σε πολλούς σπονδύλους.

Ο φλοιός και κύρια της οπίσθιας επιφάνειας του σπονδύλου είναι σκληρυντικός.

Μπορεί να προηγηθεί παθολογικό κάταγμα με συνοδό παρασπονδυλική επισκληρίδια μάζα.

Οι αλλοιώσεις προσλαμβάνουν διαφορετικά το σκιαστικό μέσο, ανάλογα με το βαθμό σκλήρυνσης.

Το σπινθηρογράφημα με Tc 99m SPECT έχει υψηλή ευαισθησία.

Το FDG-PET έχει καλύτερη ειδικότητα αλλά χαμηλότερη ευαισθησία συγκριτικά με το σπινθηρογράφημα και το FDG PET/CT καλύτερη ειδικότητα απ'ότι μόνο του το FDG- PET.

Η Μ.Τ. αποτελεί τη ΜΕΘΟΔΟ ΕΚΛΟΓΗΣ

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

Στις απλές ακτινογραφίες παρατηρείται οστεοπενία διάχυτα, περίπου 85% και διακρίνονται πολλαπλές λυτικές εστίες.

Στο 1% περίπου των περιπτώσεων οι αλλοιώσεις είναι σκληρυντικές.

Μπορεί να παρατηρηθεί μαλακός ιστός στον παρασπονδυλικό χώρο.

ΕΥΡΗΜΑΤΑ Α.Τ.

Σε οστικό αλγόριθμο, αναδεικνύονται πολλαπλές λυτικές εστίες, καταστροφή των σπονδύλων και κατάγματα με ανάπτυξη μαλακού ιστού παρασπονδυλικά.

ΕΥΡΗΜΑΤΑ Μ.Τ.

Στις T1 ακολουθίες οι αλλοιώσεις παρουσιάζουν σήμα χαμηλής προς ενδιάμεση έντασης συγκριτικά με το μη διηθημένο μυελό και υψηλό σήμα στις T2 ακολουθίες.

Προσλαμβάνουν το σκιαστικό μέσο.

Το σπινθηρογράφημα τυπικά είναι αρνητικό.

Το PET όταν οι αλλοιώσεις έχουν μεταβολική δραστηριότητα έχει ευαισθησία 84 – 92 % και ειδικότητα 83-100%.

ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΚΛΟΓΗΣ

Η Μ.Τ. και η πολυτομική Α.Τ. αποτελούν τις μεθόδους εκλογής.

Προτεινόμενες ακολουθίες στη Μ.Τ. FSE T2, Fat-Saturation, STIR, η T1 WI, Fat suppression, μετά ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού.

Ανασύνθεση των εικόνων της Α.Τ. σε οβελιαίο και στεφανιαίο επίπεδο.

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΩΜΑ

Οι απλές ακτινογραφίες σε πρώιμο στάδιο μπορεί να είναι αρνητικές.

Συνήθως παρατηρούνται λυτικές εστίες και παθολογική συμπίεση του σπονδυλικού σώματος.

ΕΥΡΗΜΑΤΑ Α.Τ.

Αναδεικνύεται λυτική εστία με καταστροφή του σπονδυλικού σώματος και μπορεί να συνδυάζεται με ανάπτυξη μαλακού ιστού.

Ασύνηθες εύρημα η οστεοσκληρόνωση στο 3% των

περιπτώσεων.

Σπάνια μπορεί να διηθηθεί ο μεσοσπονδύλιος δίσκος, και η αλλοίωση να επεκταθεί σε παρακείμενο σπόνδυλο.

ΕΥΡΗΜΑΤΑ Μ.Τ.

Μονήρης αλλοίωση σπονδυλικού σώματος με σήμα χαμηλής προς ενδιάμεση έντασης με κυρτές εστίες χαμηλού σήματος στις T1 ακολουθίες.

Συχνή είναι η διήθηση των οπίσθιων δομών.

Ανάπτυξη μαλακού ιστού στον παρασπονδυλικό και επισκληρίδιο χώρο.

Στις T2 ακολουθίες η αλλοίωση παρουσιάζει ανομοιογένεια υφής με ανάδειξη εστιών με υψηλό σήμα συγκριτικά με το λίπος και κυρτές εστίες με έντονα χαμηλό σήμα.

Στις εικόνες STIR οι εστίες που αντιστοιχούν στις λυτικές εστίες σε Α.Τ. παρουσιάζουν υψηλό σήμα.

ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Έντονη καθήλωση του ραδιοφαρμάκου εκτός από το πρώιμο στάδιο που μπορεί να είναι αρνητικό.

Η Μ.Τ. και η διαδερμική λήψη υλικού είναι η εξετάσεις εκλογής.

ΑΛΛΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Τα άλλα πρωτοπαθή νεοπλάσματα, όπως το Οστεοσάρκωμα, Χονδροσάρκωμα, Χόρδωμα, προκαλούν εκτεταμένες οστικές καταστροφές στένωση του σπονδυλικού σωλήνα και συμπίεση του νωτιαίου μυελού.

ΥΠΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟΙ ΕΞΩΜΥΕΛΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

Οι συνηθέστεροι όπως το Μηνιγγεϊώμα, Σβάνωμα, Νευρίνωμα, είναι καλοήθεις, ενώ σπάνιοι είναι οι κακοήθεις, όπως ο κακοήθης όγκος των νευρικών ελύτρων και η μηνιγγική διασπορά.

Η Μ.Τ. αποτελεί τη μέθοδο εκλογής τόσο για τη μελέτη του βαθμού στένωσης του Σ.Σ. όσο και στην ανάδειξη εστιακής μυελοπάθειας.

Όταν η μυελοπάθεια οφείλεται σε οίδημα, στις T2 ακολουθίες αναδεικνύεται εστία με υψηλό σήμα και σχετικά χαμηλό στις T1 ακολουθίες.

Όταν η συμπίεση του Ν.Μ. είναι παρατεταμένη ο Ν.Μ. παρουσιάζει ατροφία, με μείωση του πάχους του και γλοίωση με σχετικά υψηλό σήμα στις T2 ακολουθίες.

Επιπρόσθετα, με τη Μ.Τ. μπορεί να ανδειχθούν

μηνιγγικές διηθήσεις στα πλαίσια διασποράς ή δευτεροπαθείς εντοπίσεις του Ν.Μ.

Στις περιπτώσεις αυτές η εξέταση γίνεται με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού και αναδεικνύονται στις T1 ακολουθίες εστίες με παθολογική προσληψη του σκιαστικού μέσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schirrmester H et al: Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002, 29(3):361-6
2. Mahnken AH et al: Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography. *AJR Am Roentgenol.* 2002, 178(6): 1429-36
3. Vanel D et al: MRI of bone metastases. *Eur Radiol.* 8: 1345-51, 1998
4. Aebi M. Spinal metastases in the elderly. *Eur Spine J.* 2003, 12 Suppl 2:S202-13
5. Lipton A. Bone metastases in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2003, 4(2): 151-8
6. Ilaslan Het al: Primary vertebral osteosarcoma: imaging findings. *Radiology.* 2004, 230(3):697-702
7. Diagnostic Imaging. Spine. Ross- Brant- Zawadzki-Moore: IV:1: 1-101. Amirsys 2004

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Η νευροχειρουργική αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Ε.Γ. Συγκούνας

Ποσοστό μεγαλύτερο του 70% των ασθενών οι οποίοι κατέληξαν από κακοήθη νεοπλασματική νόσο είχαν διασπορά της νόσου στη Σπονδυλική Στήλη (Σ.Σ.), ενώ κλινικά εμφανή νόσο αναπτύσσει περίπου το 20% εξ αυτών.

Οι τύποι όγκων με τη μεγαλύτερη συχνότητα μεταστάσεων στη Σ.Σ. είναι το καρκίνωμα του πνεύμονα, του μαστού, του προστάτη, του νεφρού, της ουροδόχου κύστεως, της μήτρας, του εντέρου και τα μελανώματα.

Η μεγάλη συχνότητα εντόπισης στη Σ.Σ. οφείλεται στην ευρύτατη φλεβική επικοινωνία ανάμεσα στο σύστημα των κοίλων φλεβών και στο πλούσιο παρασπονδυλικό φλεβικό δίκτυο, το οποίο στερείται βαλβίδων.

Σε ασθενείς με πόνο, χωρίς νευρολογικό έλλειμμα και χωρίς καθίζηση ή σπονδυλική αστάθεια, δεν ενδείκνυται νευροχειρουργική παρέμβαση. Ωσαύτως, δεν απαιτείται, συνήθως, νευροχειρουργική αντιμετώπιση ασθενών με νευρολογικό έλλειμμα αλλά χωρίς μεγάλη οστική καταστροφή ή αστάθεια.

Νευροχειρουργική αντιμετώπιση ενδείκνυται:

1. Σε περιπτώσεις με καθίζηση του σπονδυλικού σώματος με ή χωρίς νευρολογικό έλλειμμα
2. σε περιπτώσεις με κατάληψη του σπονδυλικού σωλήνα από κατάλοιπα οστού ή μαλακά μόρια

3. σε περιπτώσεις με συνεχή πόνο μηχανικής ή ριζικής αιτιολογίας και σε ήδη ακτινοβολημένη περιοχή.

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν το προσδόκιμο της επιβίωσης και να εκτιμηθεί ορθά το αναμενόμενο όφελος από την επέμβαση.

Η πλήρης πρόσθια–οπίσθια αποσυμπίεση και σταθεροποίηση, ενώ είναι χειρουργικά ορθή, αποτελεί βαρύ χειρουργείο για τον ογκολογικό ασθενή. Η οπίσθια αποσυμπίεση δια πεταλεκτομής είναι χειρουργικά ευκολότερη αλλά συχνά επιδεινώνει το νευρολογικό έλλειμμα και δεν είναι περισσότερο αποτελεσματική απ' ό,τι η τοπική ακτινοθεραπεία.

Η διαδερμική κυφοπλαστική και σπονδυλοπλαστική είναι σχετικά νέα μορφή θεραπείας, η οποία αφορά στην έγχυση πολυμερούς ουσίας στο σπονδυλικό σώμα με μεταστατική νόσο. Το υλικό σταθεροποιεί τα μικροκατάγματα και με την εξώθερμη αντίδραση κατά τον πολυμερισμό του δρά συμπληρωματικά στην ακτινοθεραπεία. Η μέθοδος είναι δυνατόν να αποκαταστήσει την πρόσθια σταθεροποίηση και ο ασθενής να αντιμετωπισθεί με οπίσθια αποσυμπίεση, σταθεροποίηση και ακτινοθεραπεία.

Συμπερασματικά, η αντιμετώπιση των σπονδυλικών μεταστάσεων απαιτεί συνεργασία ειδικοτήτων, γνώση και ευαισθησία ώστε να προσφερθεί ποιότητα ζωής σε ασθενή με διάχυτη, συχνά, νεοπλασματική νόσο.

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου οξείας συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

B. Τάραντο

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ ΣΥΜΠΙΕΣΗΣ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Το σύνδρομο της οξείας συμπίεσης του νωτιαίου μυελού (ΣΝΜ) ή της ιππουρίδας οφείλεται σε επισκληρίδιο πίεση από μεταστατική εστία κάποιου σπονδύλου ή σε απ'ευθείας πίεση παρασπονδυλικής μάζας από πρωτοπαθές ή μεταστατικό νεόπλασμα.

Η επισκληρίδιος πίεση του νωτιαίου σωλήνα (ΝΣ) είναι ίσως η πλέον επείγουσα σε θεραπεία νευροογκολογική κατάσταση.

Μόλις τεθεί η διάγνωση επισκληριδίου όγκου και συνδρόμου ΣΝΜ, η αντιμετώπιση του ασθενή θα πρέπει να είναι ταχύτατη. Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης είναι αναγκαία, τόσο για την βελτίωση των νευρολογικών συμπτωμάτων, όσο και για την υποχώρηση του πόνου. Η δόση εξαρτάται από τον βαθμό της κλινικής εικόνας της πίεσης. Σε απλή ριζίτιδα η συνήθης δόση είναι 16 mg ενδοφλεβίως που ακολουθείται από 4-6 mg ενδοφλεβίως ή από το στόμα κάθε 6 ώρες. Για νόσο όμως με ταχεία εξέλιξη και κίνδυνο μυελοπάθειας τότε θα πρέπει να χορηγούμε υψηλή δόση ίσως και 100 mg ενδοφλεβίως που θα ακολουθούνται από 24 mg κάθε 6 ώρες. Μετά τις πρώτες 48 ώρες ή το πολύ 3 ημέρες η δόση θα πρέπει να ελαττώνεται σημαντικά και σταδιακά. Η ακτινοθεραπεία υπήρξε και είναι ακόμη η θεραπεία εκλογής για σύνδρομο ΣΝΜ και τούτο διότι όχι μόνο παρεμποδίζει την ανάπτυξη του όγκου και σε δεύτερο στάδιο προκαλεί σμίκρυνση αυτού, αλλά και διότι επιτυγχάνει βελτίωση και υποχώρηση του πόνου. Είναι κυρίως μη αιματηρή θεραπεία χρήσιμη και αποτελεσματική, ιδίως σε όγκους που είναι ευαίσθητοι όπως τα λεμφώματα, ο καρκί-

νος του μαστού, το πολλαπλούν μέλωμα και το Μικροκυτταρικό Καρκίνωμα του Πνεύμονα (ΜΚΠ).

Επιλεγμένοι ασθενείς που παρουσιάζουν καθίζηση σπονδύλου και αστάθεια μπορούν να αντιμετωπισθούν ίσως καλύτερα με προσθία χειρουργική (κοιλιακή) προσπέλαση απ' ότι με ΑΚΘ. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε ορισμένες χειρουργικές σειρές όπως των Siegal(7) και Moore και συν.(8).

Για τους υπόλοιπους ασθενείς, εν τούτοις, η χειρουργική επέμβαση δεν παρουσιάζει κανένα προτέρημα απέναντι στην ΑΚΘ και η τοπική ακτινοβολήση είναι πολύ πιθανόν να είναι η θεραπεία εκλογής (9). Όσον αφορά την τεχνική και τη δοσολογία της ΑΚΘ ατυχώς δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να συγκρίνουν διαφορετικά σχήματα ημερήσιας δοσολογίας. Τα περισσότερα κέντρα χρησιμοποιούν κλασικές κλασματοποιήσεις για να χορηγήσουν δόση η οποία είναι εντός των ορίων της ανοχής του ΝΣ. Οι δόσεις αυτές συνήθως κυμαίνονται από 20 Gy σε πέντε συνεδρίες έως 40 Gy σε είκοσι συνεδρίες. Στο Christie Hospital του Manchester υπάρχει σημαντική εμπειρία στην χορήγηση υψηλών ημερήσιων δόσεων για την αντιμετώπιση του συνδρόμου ΣΝΜ. Σε μια σειρά 125 ασθενών που έλαβαν ΑΚΘ (οι 25 μετεγχειρητικά) οι 104 υπεβλήθησαν σε μία μόνο συνεδρία των 12,5-15 Gy, 10 έλαβαν σε μία μόνο συνεδρία δόση 5-10 Gy και οι υπόλοιποι έλαβαν 17,5-30 Gy σε τέσσερες με οκτώ συνεδρίες.

Επί των 125 ασθενών οι 100 που έλαβαν μόνον ΑΚΘ παρουσίασαν τα εξής αποτελέσματα. Από τους 9 ασθενείς που ήσαν περιπατητικοί, οι 8 διετήρησαν την κινητικότητά τους. 14 από τους 25 ασθενείς με έντονα κινητικά προβλήματα ήσαν ικανοί να περπατούν αρκετά καλά με το τέλος της θεραπείας τους και τέλος 7 από τους 66 ήδη παραπληγικούς ασθενείς κατόρθωσαν να βελτιωθούν και να γίνουν περι-

πατητικοί ασθενείς. Ο μόνος αξιόλογος προγνωστικός παράγων, με πρόβλεψη το καλό αποτέλεσμα, υπήρξε η προθεραπευτική νευρολογική κατάσταση του ασθενούς(10).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ackerly w, Choy H: Concurrent paclitaxel and thoracic radiation for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995, 12 (suppl): 107-115.
2. Rubin P, Green J και συν.: Superior vena cava syndrome : slow low-dose versus rapid high-dose schedule. *Radiology* 1963, 81:388-401.
3. Fisherman WH, Bradfield JS: Superior vena cava syndrome: response with initially high daily dose irradiation. *South Med. J* 1973, 66:677-680.
4. Davenport D, Ferree C και συν.: Response of superior vena cava syndrome to radiation therapy. *Cancer* 1976, 38:1577-1580.
5. Simpson J, Perez L και συν. Superior vena cava syndrome In Yarbro J, Bornstein R. eds: *Oncologic Emergencies*. New York, Grune and Stratton 1980.
6. Armstrong B, Perez C, και συν.: Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 1987, 13:531-539.
7. Siegal T. Surgical decompression of anterior and posterior malignant epidural tumors compressing the spinal cord: a prospective study. *Neurosurgery*. 1989, 17, 424-432
8. Moore AJ, Uttley D. Anterior decompression and stabilisation of the spine in malignant disease. *Neurosurgery* 1989, 24, 713-17
9. Findlay GF. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1987, 50, 151-54.
10. Makin WP. Management of spinal cord compression due to metastatic cancer. First International Consensus Workshop on Rad. Therapy in the treatment of Metastatic and Locally Advanced Cancer 1990, Abstract 3A-7

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Μ.Μ. Βασιλαματζής¹, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος²

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Εφόσον ασθενείς με κακοήθη νεοπλασμάτα έχουν υπαινικτικές συμπτωματολογία ή/ & σημειολογία για ΣΣΝΜ, θα πρέπει ταχέως να υποβάλλονται σε διαγνωστικές εξετάσεις με κύριο σκοπό τον σαφή καθορισμό της εκτάσεως της ενδοσπονδυλικής βλάβης, κυρίως με χρησιμοποίηση MRI.

Σε συμπτωματικούς ασθενείς με παθολογική νευρολογική εξέταση για ΣΣΝΜ, η θεραπεία θα πρέπει να έχει τρεις κύριους στόχους:

Την ανακούφιση του πόνου.

Τη διατήρηση ή βελτίωση της νευρολογικής λειτουργίας.

Την αποφυγή επιπλοκών.

Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να συνιστάται κλινοστατισμός, ώστε να αποφεύγονται κινήσεις οι οποίες εκλύουν πόνο & να προστίθεται κορτιζόνη, στα επιλεγόμενα σχήματα. Επί μη υποχωρήσεως του πόνου, να χορηγούνται μείζονα αναλγητικά του τύπου των οπιοειδών (1,10,11). Πρέπει να σημειωθεί ότι το 25% των ασθενών με ΣΣΝΜ είναι υποψήφιοι μόνον για ανακουφιστική αντιμετώπιση λόγω της κακής γενικής καταστάσεώς των ή της γενικευμένης νόσου των (10).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΝΗΣ

Επί υπονοίας ΣΣΝΜ, στον ασθενή θα πρέπει αμέσως να χορηγείται dexamethasone (DXM) 10mg IV x 4, με προσοδευτική μείωση.

Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί DXM αρχικά σε αυξημένη δόση 100mg IV, με ταχεία μείωση στην συνέχεια 4mg IV x 4. Ο τρόπος αυτός πρέπει να επιλέγεται με βάση κλινικά κριτήρια (7,13).

Το όφελος από την χρησιμοποίηση κορτικοστεροειδών στο ΣΣΝΜ, συνίσταται στην αντιμετώπιση του αγγειογενετικού οιδήματος & του εξ αυτού πόνου. Έχει παρατηρηθεί αύξηση των προσταγλανδινών & της σεροτονίνης στο επίπεδο της συμπίεσης & το δεδομένο αυτό εξηγεί τα ευεργετικά αποτελέσματα της ινδομεθακίνης & των ανταγωνιστών της σεροτονίνης σε πειραματικά πρότυπα πειραματοζώων (7). Είναι συζητήσιμο εάν η χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοστεροειδών επάγει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τις ενδιάμεσες, στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων & των συνεπειών του ΣΣΝΜ (13). Εντούτοις, πολλοί συγγραφείς σε ασθενείς με μεγάλες μη σαφούς ιστολογικής προελεύσεως επισκληρίδιες νεοπλασματικές μάζες, συνιστούν την προ της βιοψίας χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοστεροειδών, για την εκμετάλλευση της λεμφολυτικής τους ικανότητας, ώστε να αποκομισθεί όφελος επί ενδεχομένων κακοήθων νεοπλασμάτων του λεμφικού ιστού ή του θύμου (5). Οι παρενέργειες εκ των κορτικοστεροειδών είναι γνωστές, πιθανότερο συμβαίνουν σε παρατεταμένη χρήση μεγάλων δόσεων & περιλαμβάνουν αίσθημα εξάψεως, αιμορραγία από γαστρικό/ δωδεκαδακτυλικό έλκος, ψυχικές εκδηλώσεις, ευφορία, κ.λ.π. (13). Γενικώς μολονότι υπάρχουν διάφορα πρωτόκολλα χορηγήσεως διαφορετικών δόσεων DXM με σκοπό τον καλύτερο έλεγχο του πόνου, παραμένει αδιευκρίνιστο ακόμη αν η χρήση της οδηγεί τελικώς σε σταθεροποίηση ή αναστροφή της διαταραγμένης λειτουργίας του νευράξονα & των σφιγκτηριακών μηχανισμών (2,14,15,16,17).

Πέραν των γενικών μέτρων & της χορηγήσεως κορτιζόνης, ασθενείς με ΣΣΝΜ από κακοήθη νεοπλασμάτα είναι υποψήφιοι να αντιμετωπισθούν με ειδικά θεραπευτικά μέσα, στα οποία κυρίως περιλαμβάνονται η αποσυμπίεστική εγχείρηση, η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία & οι συνδυασμοί τους.

Η επιλογή ακτινοθεραπείας (ΑΚΤΘ) ή αποσυμπίε-

¹Αναπληρωτής Διευθυντής Ογκολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός", ²Ειδικευόμενος

στικής εγχειρήσεως (πεταλεκτομή) θα πρέπει να γίνεται με συγκεκριμένα κριτήρια & τα οποία έχουν ανεπτυχθεί αλλαχού.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η εξέλιξη & οι γενικότεροι πρόοδοι στις γνώσεις μας σχετικά με την χημειοθεραπεία (ΧΘΠ) & η εισαγωγή νέων δραστικών φαρμάκων στην κλινική πράξη, οδήγησαν στην χρησιμοποίηση της συγκεκριμένης θεραπείας στην αντιμετώπιση ασθενών με ΣΣΝΜ. Εξ αρχής πρέπει να τονισθεί ότι η ανταπόκριση στην ΧΘΠ εξαρτάται από το χρονικό διάστημα στο οποίο εφαρμόζεται σε σχέση με την εμφάνιση της νευρολογικής σημειολογίας. Είναι ενδιαφέρον ότι η διάμεση καθυστέρηση από την έναρξη των σχετικών συμπτωμάτων μέχρι την τεκμηρίωση της διαγνώσεως του ΣΣΝΜ είναι 14 (0-840) ημέρες. Από αυτήν, οι 3 (0-300) ημέρες οφείλονται στους γενικούς ιατρούς & οι 4 (0-794) στις μονάδες των επαρχιακών Νοσοκομείων στις οποίες παραπέμφθηκαν οι ασθενείς (18). Εφόσον, το νευρολογικό έλλειμμα δεν είναι σοβαρό, μπορεί να παρατηρηθεί πλήρης ανταπόκριση του πόνου & νευρολογική αποκατάσταση (8,17).

Περίπου το 1/3 των ασθενών με αρχόμενη παραπάρεση, επανακτούν την ικανότητα της βαδίσσεως μετά από ΧΘΠ, έναντι του 2%-6% των παραπληγικών ασθενών. Η πιθανότητα επανακτήσεως της κινητικότητας είναι υψηλότερη όταν το νευρολογικό έλλειμμα αναπτύσσεται βραδέως (σε ≥ 2 εβδομάδων έναντι < 1 εβδομάδας) προ της ενάρξεως της θεραπείας & σε όσους από τους μη περιπατητικούς ασθενείς η θεραπεία άρχισε σε διάστημα ≤ 12 ωρών από την απώλεια της κινητικότητας (19,20).

Από τους ασθενείς με χημειοευαίσθητα νεοπλάσματα, στους οποίους απαιτήθηκε τοποθέτηση ουροκαθετήρα περίπου το 20% επανακτά την ικανότητα ελέγχου του σφιγκτήρα της ουροδόχου κύστεως, μετά την ΧΘΠ (8).

Η ΧΘΠ ενδείκνυται σε χημειοευαίσθητους όγκους (λεμφώματα, νόσος Hodgkin, μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, πολλαπλούν μύελωμα, καρκινώματα εκ γεννητικών κυττάρων, μαστού, προστάτου, νευροβλάστωμα, Ewing's sarcoma - PNET) & σε ασθενείς οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για ΑΚΤΘ ή εγχείρηση (1,5,7).

Εντούτοις, το σύνολο σχεδόν των σχετικών δημοσιεύσεων χορηγήσεως ΧΘΠ σε ασθενείς με χημειοευαίσθητα κακοήθη νεοπλάσματα & ΣΣΝΜ στην διεθνή βιβλιογραφία, αφορά σε μεμονωμένες περιπτώσεις ή σειρές με πολύ μικρούς αριθμούς ασθενών & οι εξηγήσεις για το γεγονός αυτό, φαίνεται ότι είναι δύο: Η

συνήθης εμφάνιση του ΣΣΝΜ κατά την διάρκεια της εξελίξεως των κακοήθων νεοπλασμάτων, αφού έχουν χορηγηθεί ποικίλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, ώστε η εντόπιση να θεωρείται εξαρχής χημειοανθεκτική αφ' ενός & αφ' ετέρου η αίσθηση ψευδούς ασφαλείας την οποία παρέχει στους θεράποντες η εφαρμογή αποσυμπιεστικής εγχειρήσεως ή η χορήγηση ακτινοθεραπείας.

Πλήρης νευρολογική αποκατάσταση μετά την χορήγηση μόνον συστηματικής χημειοθεραπείας σε δύο ασθενείς με ΣΣΝΜ από νόσο του Hodgkin στο Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, δημοσιεύθηκε το 1988. Οι συγγραφείς προχώρησαν στην σχετική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας & συνέλεξαν άλλους επτά ασθενείς με ΣΣΝΜ από νόσο του Hodgkin & 15 με ποικίλα άλλα χημειοευαίσθητα νεοπλάσματα οι οποίοι ανταποκρίθηκαν εντυπωσιακά σε συστηματική χημειοθεραπεία (21,22).

Γενικώς η προσβολή του επισκληριδίου χώρου θεωρείται σπάνια εκδήλωση στην νόσο του Hodgkin με υπολογιζόμενη συχνότητα περί το 5% στο σύνολο των ασθενών σε όλη την διάρκεια της νόσου. Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι η χορήγηση χημειοθεραπείας \pm επικουρική τοπικοπεριοχική ακτινοθεραπεία επάγει λειτουργική νευρολογική αποκατάσταση στο 86% των περιπτώσεων & πλήρη ύφεση στο 61% των ασθενών, με μακρά επιβίωση (23).

Στα μέσα της 10ετίας του 1990 ανακοινώθηκε η εμπειρία από 18 ασθενείς με κακοήθη νοσήματα του λεμφικού (16 με λεμφώματα, 2 με νόσο του Hodgkin) & πρώτη εκδήλωση ΣΣΝΜ οι οποίοι νοσηλεύθηκαν μεταξύ 1976-1991, στο St Michael's Hospital του Toronto. Σύμφωνα με τα κρατούντα την εποχή εκείνη & δεδομένης της ελλείψεως διαγνώσεως, όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε πεταλεκτομή & οι περισσότεροι έλαβαν ακτινοθεραπεία \pm χημειοθεραπεία. Εντούτοις τρεις ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με μόνον χημειοθεραπεία μετά την πεταλεκτομή είχαν πολύ καλά αποτελέσματα & απολύτως συγκρίσιμα με τα αντίστοιχα των ασθενών της πρώτης ομάδας (24). Οι Wong et al. ανακοίνωσαν επτά περιπτώσεις ασθενών με κακοήθη λεμφώματα, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν μόνο με χημειοθεραπεία χωρίς κανείς να υποτροπιάσει (25). Σε ενδιαφέρουσα μελέτη επί 22 ασθενών με λέμφωμα & ΣΣΝΜ οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ακτινοθεραπεία (12 ασθενείς) ή χημειοθεραπεία (10 ασθενείς), παρατηρήθηκε ότι μολονότι ο τοπικός έλεγχος ήταν ικανοποιητικός στην πρώτη ομάδα η υποτροπή ήταν συχνή (7 ασθενείς υποτροπιάσαν). Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι συνδυασμένη θεραπεία, ενδεχομένως, εγγυάται καλύτερη εξέλιξη, πιθανώς επειδή μικροσκοπική ενδοκανα-

λική νόσος υποεκτιμάται κατά την σταδιακή εξέλιξη & ως εκ τούτου υποτροπή μπορεί να συμβαίνει εκτός της ανατομικής περιοχής η οποία περιελήφθη στο ακτινοθεραπευτικό πεδίο (26).

Σε πρόσφατη ανακοίνωση, 10 ασθενείς με αρχικά στάδια λεμφωμάτων & ΣΣΝΜ το οποίο παρουσίασαν μεταξύ των πρώτων εκδηλώσεων της νόσου των, αντιμετωπίστηκαν με ΧΘΠ πρώτης γραμμής (26). Παρατηρήθηκαν 7 πλήρεις υφέσεις, ενώ μόνον 2 ασθενείς υποτροπίασαν & οι συγγραφείς καταλήγουν ότι το ΣΣΝΜ υποδηλώνει συμπεριφορά επιθετικής νόσου ακόμη & όταν οφείλεται σε λέμφωμα αρχικού σταδίου (4).

Σε αναδρομική μελέτη στο Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, από 140 ασθενείς με ενδιάμεσης – υψηλής κακοήθειας NHL, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμένη χημειοθεραπεία με doxorubicin, vincristine & υψηλές δόσεις cyclophosphamide, παρατηρήθηκαν 7 επεισόδια ΣΣΝΜ στους 6 (4.3%) από αυτούς. Τα 5 επεισόδια ήταν ασυμπτωματικά κατά την πρώτη εμφάνιση, ένας ασθενής είχε ραχιαλγία, αιμωδίες & διαξιφιστικούς πόνους των κάτω άκρων & ένας είχε ριζικό πόνο & μέτρια έκπτωση της μυικής ισχύος των κάτω άκρων. Σε κανένα ασθενή δεν τεκμηριώθηκε η ύπαρξη κακοήθων νεοπλασματικών κυττάρων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Ένας ασθενής αντιμετωπίστηκε με υψηλές δόσεις dexamethasone μετά από διαγνωστική πεταλεκτομή, ενώ σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις η κορτιζόνη χρησιμοποιήθηκε μόνον στα πλαίσια της αντιεμετικής αγωγής. Τα επεισόδια του ΣΣΝΜ αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό ifosfamide, carboplatin & etoposide (ICE) & σε 5 περιπτώσεις παρατηρήθηκε ακτινολογική πλήρης ύφεση. Σε ένα ασθενή χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία σταθεροποίησης στον νωτιαίο μυελό με 2.700 cGy & επιτεύχθηκε πλήρης ύφεση, ενώ ο τελευταίος ασθενής εμφάνισε γενικευμένη πρόοδο νόσου παρά την συστηματική χημειοθεραπεία. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η ΧΘΠ μπορεί να αποτελέσει δραστική αρχική θεραπεία σε περιπτώσεις ΣΣΝΜ & να χρησιμοποιείται αντί αποσυμπιεστικής εγχείρησης ή/ & ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με κακοήθη λεμφώματα (25,26).

Στην βιβλιογραφία οι πρώτες περιπτώσεις ευμενών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με επισκληρίδιες μεταστάσεις από καρκινώματα εκ γεννητικών κυττάρων μετά χορήγηση ΧΘΠ, αναφέρονται από τις αρχές της δεκαετίας του 1980. Σε πολύ ενδιαφέρουσα ανακοίνωση ασθενής με παραπληγία από ΣΣΝΜ ο οποίος πήρε τοπικοπεριοχικά ακτινοθεραπεία σε πολύ χαμηλή δόση (6Gy) εμφάνισε πλήρη απεικονιστική & κλινική ύφεση με εξαφάνιση κάθε νευρολογι-

κής σημειολογίας μετά από την χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας. Οι συγγραφείς σημειώνουν ότι η δόση ακτινοθεραπείας ήταν λίαν ανεπαρκής για επίτευξη του θεραπευτικού αποτελέσματος, το οποίο αποδίδουν στην χορήγηση της χημειοθεραπείας (27).

Στις αρχές της προηγούμενης 10ετίας δημοσιεύθηκαν τρεις περιπτώσεις ασθενών με κακοήθεις όγκους από γεννητικά κύτταρα & μεταστάσεις στον επισκληρίδιο χώρο, με εκείθεν συμπτωματολογία, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμένη χημειοθεραπεία βασισμένη στο cisplatinum. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν ταχύτατα, πλήρη νευρολογική αποκατάσταση (28). Τέσσερις ασθενείς με καρκινώματα από γεννητικά κύτταρα & ΣΣΝΜ σε φάση υποτροπής της νόσου των, αντιμετωπίστηκαν στο Wessex Medical Oncology Unit στο Southampton μόνον με συστηματική ΧΘΠ, με εξαιρετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα & πλήρη νευρολογική αποκατάσταση (29).

Η ορμονική θεραπεία έχει επιλεκτικά δοκιμασθεί σε ασθενείς με καρκινώματα μαστού & προστάτου (8).

Τρίτος, δυσμενής, προβλεπτικός παράγων ανταποκρίσεως στην ΧΘΠ είναι η ύπαρξη πλήρους ενδοσπονδυλικής αποφράξεως (30).

Το 10% των ασθενών με ΣΣΝΜ οι οποίοι έλαβαν ΑΚΤΘ, εμφανίζουν ενδοκαναλική υποτροπή. Το ποσοστό αυξάνει με την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών & είναι 50% & σχεδόν 100% για τους επιζώντες επί 2 & 3 έτη αντιστοίχως (31).

Επί υποτροπής ΣΣΝΜ μετά ΑΚΤΘ, η χημειοθεραπεία & η εγχείρηση έχουν προτεραιότητα. Η αθροιστική τοξικότητα της ΑΚΤΘ στο Ν.Μ. εκδηλώνεται με (σοβαρή έως θανατηφόρο) μυελοπάθεια & ξεκινά από συνολική δόση 45–60Gy (32,33).

Την τελευταία 10ετία, σε επιλεγμένους ασθενείς με καρκινώματα υψηλής αγγειώσεως, γίνεται προσπάθεια διαρτηριακού εμβολισμού & εγχείρησης. Η πρώτη περίπτωση δημοσιεύθηκε το 1996, αφορούσε ΣΣΝΜ εκ καρκινώματος του νεφρού & για τον εμβολισμό χρησιμοποιήθηκαν αλκοολούχο διάλυμα & μικροσφαιρίδια (34). Μεμονωμένες περιπτώσεις αντιμετώπισης του ΣΣΝΜ με ΧΘΠ & στερεοτακτική ακτινοχειρουργική έχουν ήδη δημοσιευθεί. Η δόση ΑΚΤΘ του Ν.Μ. πρέπει να είναι ≤ 3 Gy (35).

Στην συνολική θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με κακοήθη νεοπλασμάτα & ΣΣΝΜ θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη:

Η υπερπηκτικότητα πολλών εξ αυτών & η επίταση του κινδύνου εξ αυτής από την κατάκλιση στην οποία πρέπει να βρίσκονται.

Η μειωμένη κινητικότητα του εντέρου λόγω διαταραχής του Α.Ν.Σ. από την ενδοκαναλική βλάβη & την χρήση μειζόνων παυσίπονων & δη οπιοειδών.

Η αναγκαιότητα για κατάλληλη φυσικοθεραπεία με σκοπό την αποφυγή ή την μείωση της πιθανότητας μόνιμων νευρικών βλαβών (8).

Το όφελος στην αποφυγή καταγμάτων των σπονδυλικών σωμάτων & εκείθεν μυελικής βλάβης, το οποίο προσφέρουν τα διφωσφονικά, ιδίως επί ασθενών με αιμικές ή κατ' εξοχήν οστεολογικές βλάβες όπως επί πολλαπλού μυλώματος ή νεοπλασμάτων μαστού & νεφρού (5,36,37,38,39).

Μελέτες με μικρούς αριθμούς ασθενών δείχνουν ευεργετική επίδραση των διφωσφονικών & ακτινοθεραπευτικών παραγόντων όπως το strontium & το samarium σε ασθενείς με καρκίνωμα προστάτου (40).

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στην υπόθεση ότι η νευρολογική κατάσταση προ θεραπείας & ο χρόνος έναρξης της θεραπείας αποτελούν σημαντικούς προβλεπτικούς παράγοντες εκβάσεως (3). Περίπου το 70% των ασθενών με κινητικότητα, το 30% όσων εμφανίζουν μόνον πάρεση & το 5% των παραπληγικών φαίνεται ότι διατηρούν την ικανότητα βαδίσεως μετά την θεραπεία (36).

Παραμένει ασαφές αν οι ασυμπτωματικοί ασθενείς κερδίζουν από τυχαία ανίχνευση ενδοκαναλικών μεταστάσεων στον σπονδυλικό σωλήνα. Στις περιπτώσεις αυτές η θεραπευτική στρατηγική & η επιλογή του είδους της, βασίζεται στον τύπο της υποκείμενης κακοήθειας & τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Εντούτοις οι περισσότεροι εκτιμούν, ότι η εντατική παρακολούθηση των ασθενών & ο συχνός έλεγχος με MRI του νωτιαίου σωλήνα επί εμφανίσεως ακόμα & αμβληχρού άλγους ή έναρξεως νευρολογικής σημειολογίας παραμένει η καλύτερη στρατηγική αντιμετώπισεως του συνδρόμου (15).

Όπως ήδη αναφέρθηκε η ΔΕ των ασθενών με ΣΣΝΜ είναι 6 μήνες. Είναι μεγαλύτερη σε περιπατητικούς (>12 μήνες) σε σχέση με παραπληγικούς (2-4 μήνες), σε πάσχοντες από καρκινώματα μαστού, προστάτου, λεμφώματα & πολλαπλόν μυέλωμα σε σχέση με τους έχοντες κακοήθη μελανώματα & καρκινώματα πνεύμονα. Η έκβαση είναι κάκιστη για όσους με παραπληγία, ανεξαρτήτως πρωτοπαθούς νόσου δεν βελτίωσαν την κινητικότητά τους στο τέλος της ΧΘΠ (8).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Βασιλαματζής Μ.Μ. "Το σύνδρομο συμπίεσης του νωτιαίου μυελού σε αρρώστους με κακοήθη νεοπλασμάτα". Νοσοκ Χρονικά 1986, Τόμος 48, Νο 4, Σελ. 295-297.
2. Hardy JR, Huddart R. Spinal cord compression – What are the treatment standards? Clin Oncol 2002, 14: 132-134.
3. Loblaw AD and Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: An evidence - based guidelines. J Clin Oncol 1998, 16: 1613-1624.
4. Schiff D, O'Neill BP, Suman VJ. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: Clinical features and diagnostic approach. Neurology 1997, 49: 452-456.
5. Bilsky MH, Lis E, Raizer J, et al. The diagnosis and treatment of metastatic spinal tumor. The Oncologist 1999, 4: 459-469.
6. Klein SL, Sanford RA, Muhbauer MS. Pediatric spinal epidural metastases. J Neurosurg 1991, 74: 70-75.
7. Messmann RA and Monahan BP. Oncologic emergencies and paraneoplastic syndromes. In: Bethesda Handbook of Clinical Oncology. Eds Abraham J and Allegra CJ, Ed Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2001, pp 483-492.
8. Schiff D. Clinical features and diagnosis of epidural spinal cord compression, including cauda equina syndrome. UptoDate, www.uptodate.com (800) 998-6374 (781) 237-4788, 2003: pp 1-14.
9. Schiff D, O'Neil BP, Wang CH, O'Fallon JR. Neuroimaging and treatment implications of patients with multiple epidural spinal metastases. Cancer 1998, 83:1593-1601.
10. Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000, 46:1163-1169.
11. Constans JP, De Divitiis E, Donzelli R, et al. Spinal metastases with neurological manifestations. Review of 600 cases. J Neurosurg 1983, 59: 111-118.
12. Byrne TN. Spinal cord compression from epidural metastases. N Engl J Med 1992, 327: 614-619.
13. Heimdal K, Hirschberg K, Slettebo H, Watne K, Nome O. High dose incidence of serious side effects of high dose dexamethasone treatment in patient with epidural spinal cord compression. J Neurooncol 1992; 12:141-144.
14. Greenberg HS, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: results with a new protocol treatment. Ann. Neurol 1980; 8:361-366.
15. Bouffet E, Marec Berard P, Thiesse P, et al. Spinal cord compression by secondary epi and intradural metastases in childhood. Childs Neur Syst 1997; 13:383-387.
16. Healey JH, Brown HK. Complications of bone metastases: surgical management. Cancer 2000; 88 [Suppl 12]: 29-40.
17. Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansenn HH. Effect of high dose dexamethasone in carcinoma-tous spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomized trial. Eur.J Cancer 1994; 30A:22-27.
18. Husband DJ. Malignant spinal cord compression: Prospective study of delays in referral and treatment.

- BMJ 1998, 317: 18-21.
19. Rades D, Heidenreich F, Karstens JH. Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 53: 975-979.
 20. Zaidat OO, Ruff RL. Treatment of spinal epidural metastasis improves patients' survival and functional state. *Neurology* 2002, 58: 1360-1366.
 21. Burch PA; Grossman SA SO. Treatment of epidural cord compressions from Hodgkin's disease with chemotherapy. A report of two cases and a review of the literature. *Am J Med* 1988 84 (3 Pt 1): 555-558.
 22. Casciato DA. Metastases of unknown origin. In: Casciato DA Lowitz BB. *Manual of Clinical Oncology* Ed Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2000, pp 381-395.
 23. Higgins SA, Peschel RE. Hodgkin's disease with spinal cord compression. A case report and review of the literature. *Cancer* 1995, 75 (1): 94-98.
 24. Perry JR, Deodhare SS, Bilbao JM, et al. The significance of spinal cord compression as the initial manifestation of lymphoma. *Neurosurgery* 1993, 32 (2): 157-162.
 25. Wong ET, Portlock CS, O'Brien JP, De Angelis LM. Chemosensitive epidural spinal cord disease in Non Hodgkin Lymphoma. *Neurol* 1996; 46:1543-1547.
 26. Rades D, Blach M, Nerreter V, Bremer M, Karstens JH. Metastatic spinal cord compression. Influence of time between onset of motoric deficits and start or irradiation on therapeutic effect. *Strahlenther Onkol* 1999; 175:378-381.
 27. Friedmann HM, Sheetz S, Levine HL, et al. Combination chemotherapy and radiation therapy. The medical management of epidural spinal cord compression from testicular cancer. *Arch Intern Med* 1986, 146 (3): 509-512.
 28. Cooper K, Bajorin D, Shapiro W, et al. Decompression of epidural metastases from germ cell tumors with chemotherapy. *J Neurooncol* 1990, 893: 275-280.
 29. Gale J, Mead GM, Simmonds PD. Management of spinal cord and cauda equina compression secondary to epidural metastatic disease in adults with malignant germ cell tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002, 14 (6): 481-490.
 30. Helweg- Larsen S, Johnsen A, Boesen J, Sorensen PS. Radiologic features compared to clinical findings in a prospective study of 153 patients with metastatic spinal cord compression treated by radiotherapy. *Acta Neurochir (Wien)* 1997, 139: 105-111.
 31. Van der Sande JJ, Boogerd W, Kroger R, Kappelle AC. Recurrent spinal epidural metastases: a prospective study with a complete follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, 66: 623-627.
 32. Schultheiss TE, Stephens LC. Invited review: Permanent radiation myelopathy. *Br J Radiol* 1992, 65: 737-753.
 33. Ang KK, Price RE, Stephens LC, et al. The tolerance of primate spinal cord to reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 25: 459-464.
 34. Kuether TA, Nesbit GM, Barnell SL. Embolization as treatment for spinal cord compression from renal cell carcinoma: Case report. *Neurosurgery* 1996, 39: 1262-1263.
 35. Hamilton AJ, Lulu BA, Fosmire H, et al. Preliminary clinical experience with linear accelerator- based spinal stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 1995, 36: 311-319.
 36. Coukell AJ, Markham A. Pamidronate. A review of its use in the management of osteolytic bone metastases, tumor-induced hypercalcemia and Paget's disease of the bone. *Drugs Aging* 1998, 12: 149-168
 37. Huddart RA, Rajan B, Law M, et al. Spinal cord compression in prostate cancer: treatment outcome and prognostic factors. *Radiother Oncol* 1997, 44(3): 229-236.
 38. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients, reduces skeletal events. *Myeloma Aredia Study Group. J Clin Oncol* 1998, 16: 593-602.
 39. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol* 1998, 16: 2038-2044.
 40. Abraham JL for the ACP-ASIM End-of-Life Care Consensus Panel. Management of pain and spinal cord compression in patients with advanced cancer. *Ann Intern Med* 1999, 131: 37-46.

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Υπερασβεστιαμία

Γ. Βάσης, Μ. Τζανέλα

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Το ασβέστιο είναι τόσο ενδοκυττάριο όσο και εξωκυττάριο ιόν με σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση ποικίλων λειτουργιών (νευρομυϊκή διέγερση, συναπτική μεταβίβαση, συγκόλληση αιμοπεταλίων, πήξη, εξωκύττωση ορμονών και άλλων ουσιών, σύσπαση μυϊκών ινών, κυτταρική διαίρεση και κινητικότητα, διαβατότητα κυτταρικών μεμβρανών, ενδοκυττάρια μετάδοση του μηνύματος πολλών ορμονών μέσω ενεργοποίησης ομάδας φωσφοκινασών).

Το ενδοκυττάριο ασβέστιο αποτελεί το 1% του ολικού ασβεστίου και συμμετέχει στη μυϊκή συστολή, το μεταβολισμό του γλυκογόνου, την έκκριση ορισμένων ορμονών και τη διαίρεση των κυττάρων. Συνδεδεμένο με την ειδική δεσμευτική πρωτεΐνη την καλμοδουλίνη ή ελεύθερο στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων ενεργοποιεί διάφορα ενζυμικά συστήματα. Η συγκέντρωση του ελεύθερου ενδοκυττάριου ασβεστίου αυξάνεται κατά την ενεργοποίηση των κυττάρων, με την πρόσληψη εξωκυττάριου ασβεστίου μέσω αντλιών της μεμβράνης ή με την απελευθέρωση του ιόντος από το ενδοπλασματικό δίκτυο.

Το εξωκυττάριο ασβέστιο διακρίνεται σε:

1) Διαλυτό ή ελεύθερο ασβέστιο, 0,1% του συνόλου και

2) Αδιάλυτο ή σε συμπλέγματα, υπό τη μορφή κρυστάλλων υδροξυαπατίτη ο οποίος αποτελεί την ανόργανη μούρα του οστίτη ιστού

Το εξωκυττάριο ασβέστιο και η ομοιόσταση του είναι οι κύριοι ρυθμιστές της ισορροπίας των υπολοίπων διαμερισμάτων.

1. Το ασβέστιο στην κυκλοφορία

Το ασβέστιο στην κυκλοφορία υπάρχει σε 3 μορφές:

1) ιονισμένο, σε ποσοστό 45%.

2) δεσμευμένο με πρωτεΐνες, σε ποσοστό 46%, κυρίως με λευκωματίνες και λιγότερο με σφαιρίνες.

3) σύμπλοκο, 5-10%, υπό τη μορφή αλάτων φωσφορικών-κιτρικών-διττανθρακικών κ.ά.

Οι δύο τελευταίες μορφές είναι μεταβολικά αδρανείς και δεν υπόκεινται σε ορμονική ρύθμιση. Αντίθετα η συγκέντρωση του ιονισμένου κλάσματος ρυθμίζεται αυστηρά από την παραθορμόνη και τη βιταμίνη D. Έτσι σε φυσιολογικές συνθήκες δεν παρατηρούνται μεταβολές στο ποσοστό του ολικού και ιονισμένου ασβεστίου στη διάρκεια του 24-ώρου, γεγονός που εξασφαλίζεται από τη συνδυασμένη δράση των ορμονών αυτών σε 3 διαφορετικά όργανα: το έντερο, τα οστά και τους νεφρούς.

Παθολογικές ωστόσο καταστάσεις μεταβάλλουν αυτά τα ποσά του ασβεστίου. Τόσο η *υπολευκωματιναιμία* όσο και η *υπερλευκωματιναιμία* ελαττώνουν και αυξάνουν το ποσό του ολικού ασβεστίου αντίστοιχα. Έτσι για κάθε gr λευκωματίνης >4,0 gr/dl το ολικό ασβέστιο αυξάνεται κατά 0,8 mg/dl.

Εκτός από τις λευκωματίνες ένας δεύτερος παράγοντας που τροποποιεί τη δέσμευση του ασβεστίου και κατά αναλογία το ποσό του ιονισμένου ασβεστίου είναι το pH του αίματος. Η *οξέωση* γενικά ελαττώνει τη δέσμευση του ασβεστίου και αυξάνει το ιονισμένο ασβέστιο, ενώ η *αλκάλωση* την αυξάνει με αποτέλεσμα μείωση του ιονισμένου ασβεστίου.

2. Ομοιοστασία του ασβεστίου

Το ισοζύγιο του ασβεστίου εξασφαλίζεται από τη φυσιολογική απορρόφηση από το έντερο και απέκκριση από τους νεφρούς καθώς και τη φυσιολογική διακίνησή του από το εξωκυττάριο διαμέρισμα προς τα οστά και το αντίθετο. Οι φυσιολογικές ανάγκες ενός ατόμου είναι περίπου 1000 mg ασβεστίου ημερησίως και καλύπτονται από την τροφή. Οι ανάγκες είναι αυξημένες στην παιδική ηλικία στην εγκυμοσύνη καθώς και στην εμμηνόπαυση.

Το ασβέστιο απορροφάται στο λεπτό έντερο (300

¹Ειδικευόμενος, ²Επιμελήτρια Β'
Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη, Μεταβολισμού ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός"

mg ημερησίως), ενώ 100mg περίπου απεκκρίνονται επίσης στο έντερο, μέσω των εντερικών εκκρίσεων. Το ποσό που αποβάλλεται στα κόπρανα ανέρχεται σε 800 mg περίπου ημερησίως, ενώ στα ούρα 24-ώρου απεκκρίνονται περίπου 200 mg ασβεστίου. Επίσης περίπου 600 mg ασβεστίου ημερησίως μετακινούνται από και προς τα οστά μέσω της δράσης των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών που είναι τα υπεύθυνα κύτταρα για τον σχηματισμό και την αποδόμηση του οστού αντίστοιχα.

Στη διατήρηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου του αίματος συμμετέχουν η Παραθορμόνη (PTH), η Καλσιτονίνη και η βιταμίνη D που δρουν τόσο στο έντερο όσο και τους νεφρούς και τα οστά με βασική προτεραιότητα τη διατήρηση σταθερού του ποσού του εξωκυττάριου ασβεστίου (πιν. 1). Οι ορμονικοί μηχανισμοί ρύθμισης της ομοιοστασίας του ασβεστίου ενεργοποιούνται από τις μεταβολές της συγκέντρωσης των επιπέδων του ιονισμένου ασβεστίου και χαρακτηρίζονται από παράλληλες συνεργικές ή ανταγωνιστικές επιδράσεις στα όργανα στόχους που δημιουργούν κυκλώματα παλίνδρομης ρύθμισης.

Η ελάχιστη μείωση του ιονισμένου ασβεστίου έως και 0,2 mg/dl ανιχνεύεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες με αποτέλεσμα έκκριση παραθορμόνης η οποία δρα στους νεφρούς προκαλώντας επαναρρόφηση ασβεστίου-φωσφατουρία-αύξηση της παραγωγής $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Η τελευταία διεγείρει την παραγωγή πρωτεϊνών μεταφοράς που προάγουν την απορρόφηση ασβεστίου και φωσφορικών από το έντερο. Η συνεργική δράση των δύο παραπάνω ορμονών στα οστά προκαλεί απελευθέρωση ασβεστίου. Το ασβέστιο από τα οστά και το έντερο μεταφέρεται προς τον εξωκυττάριο χώρο, αποκαθιστώντας τα επίπεδα ασβεστίου και ελαττώνοντας έτσι την έκκριση της PTH. Με αυτόν τον τρόπο ολοκληρώνε-

ται το αρνητικό κύκλωμα αλληλορύθμισης. Ανάλογο αλληλορυθμιστικό κύκλωμα συντελείται μέσω της καλσιτονίνης και του ασβεστίου. Μετά για παράδειγμα τη λήψη ασβεστίου από το στόμα αυξάνεται η έκκριση γαστρίνης η οποία διεγείρει την έκκριση καλσιτονίνης που αναστέλλει την οστεοβλαστική δραστηριότητα.

B. ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

Η υπερασβεστιαίμια μπορεί να συνοδεύει σοβαρή νόσο (π.χ. κακοήθεια) ή να ανευρεθεί τυχαία σε ασυμπτωματικό ασθενή στα πλαίσια εργαστηριακού ελέγχου. Μία αιτιολογική κατάταξη των υπερασβεστιαϊκών φαίνεται στον πίνακα 2. Ως κύριες αιτίες υπερασβεστιαϊκής θεωρούνται σε ποσοστό 90% οι κακοήθειες, (ιδιαίτερα σε νοσοκομειακούς ασθενείς) και ο υπερπαραθυρεοειδισμός. Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερασβεστιαϊκής είναι ίδιες ανεξάρτητα με τη διαταραχή που την προκαλεί, η βαρύτητα δε των εκδηλώσεων είναι συνάρτηση τόσο του χρόνου εγκατάστασης της υπερασβεστιαϊκής όσο και των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό.

Η υπερασβεστιαίμια είναι μια από τις συνηθέστερες μεταβολικές διαταραχές που συνδέονται με την κακοήθεια. Μολονότι παρατηρείται σε ποσοστό περίπου 8-10% σε ασθενείς με κακοήθη νόσο η διάγνωση της είναι συχνά καθυστερημένη. Κακοήθειες που συνδέονται με υπερασβεστιαίμια είναι το καρκίνωμα πνεύμονα (35%), μαστού (25%) και αιματολογικά νεοπλασμάτα, μύελωμα-λέμφωμα (14%).

Η υπερασβεστιαίμια της κακοήθειας διαχωρίζεται σε 4 κατηγορίες ανάλογα με τον παθογενετικό μηχανισμό (πίν. 3). Η βαρύτητα των εκδηλώσεων της υπερασβεστιαϊκής εξαρτάται από τα επίπεδα του ασβεστίου (συνήθως εμφανίζονται όταν το ασβέστιο

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Δράση των ορμονών που συμμετέχουν στην ομοιοστασία του ασβεστίου

	ΕΝΤΕΡΟ	ΝΕΦΡΟΙ	ΟΣΤΑ
Παραθορμόνη	Έμμεση Δράση	↓ επαναρρόφησης φωσφορικών ↑ επαναρρόφησης ασβεστίου. ↑ παραγωγής της $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$. (ενεργοποίηση <i>1α-υδροξυλάσης στο εγγύς ουροφόρο σωληνάριο</i>)	↑ οστεόλυσης (<i>έμμεση δράση στους οστεοκλάστες</i>): Ακίνητοποίησης ασβεστίου προς το εξωκυττάριο διαμέρισμα.
Καλσιτονίνη	-	↓ επαναρρόφησης ασβεστίου ↓ επαναρρόφησης φωσφόρου	↓ λειτουργίας των οστεοκλαστών: ↓ οστικής απορρόφησης.
Βιταμίνη D	↑ της μεταφοράς του ασβεστίου στον αυλό του εντερικού βλεννογόνου	↓ δραστηριότητας της <i>1α-υδροξυλάσης (αυτορύθμιση)</i> . ρύθμιση της απέκκρισης ασβεστίου και φωσφόρου.	↑ παράγωγης της οστεοκαλσίνης ↓ της παραγωγής του κολλαγόνου τύπου I (<i>οστεοβλάστες</i>) ↑ ωρίμανσης οστεοκλαστών. ↑ δραστηριότητας των οστεοκλαστών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αίτια υπερασβεστιαμίας

Διαταραχές της παραθορμόνης	Κακοήθειες	Διαταραχές της βιταμίνης D	Αυξημένος οστικός σχηματισμός	Νεφρική ανεπάρκεια
Υπερπαραθυροειδισμός Α) Σποραδικός Β) Οικογενής-κληρονομούμενος Θεραπεία με Λίθιο	Συμπαγείς όγκοι με μεταστάσεις (π.χ. καρκίνος μαστού) Συμπαγείς όγκοι με χυμική υπερασβεστιαμία (π.χ. πνεύμονας-νεφρός)	Υπερβιταμίνωση D Αύξηση της 1,25(OH) ₂ D: κοκκιωματώδεις νόσοι (π.χ. σαρκοείδωση)	Υπερθυροειδισμός Ακίνητοποίηση	Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειας Τοξικότητα από αλουμίνιο
Οικογενής υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία (Familial Hypocalciuric Hypercalcemia)	Αιματολογικές κακοήθειες (Πολλαπλούν Μυέλωμα-Λέμφωμα-Λευχαιμία)	Ιδιοπαθής υπερασβεστιαμία	Λήψη θειαζιδών Υπερβιταμίνωση A	Δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Τύποι υπερασβεστιαμίας της κακοήθειας

Χυμική	Οστεολυτική υπερασβεστιαμία	Διαταραχές της βιταμίνης D	Άλλες κατηγορίες
Βρογχογενές καρκίνωμα πνευμόνων Καρκίνος νεφρού Καρκίνος ουροδόχου κύστεως	Πολλαπλό μυέλωμα Καρκίνος μαστού Λευχαιμία-Λέμφωμα	T-cell λέμφωμα	Ψευδοϋπερασβεστιαμία Σύνδρομο MEN Σχετιζόμενη με Ταμοξιφαίνη

υπερβεί τα >11mg/100ml, σπάνια όταν το ασβέστιο είναι <12mg/dl), αφ' ετέρου από τον χρόνο εγκατάστασης της υπερασβεστιαμίας. Προέχουν μη ειδικές εκδηλώσεις από το νευρομυϊκό σύστημα, όπως κεφαλαλγίες, κατάθλιψη, διαταραχές της προσωπικότητας, μυϊκή αδυναμία, σύγχυση και κόμα. Από το γαστρεντερικό δυσκοιλιότητα, ανορεξία, ναυτία και έμετοι. Παρατηρείται επίσης πολυουρία η οποία, παρά τη συνοδό πολυδιψία, σε συνδυασμό με τους εμέτους, οδηγεί σε αφυδάτωση και επιδείνωση της υπερασβεστιαμίας. Σύνηθες εύρημα στο καρδιογράφημα είναι η βράχυνση του διαστήματος QT, ενώ μπορεί να υπάρχουν βραδυκαρδία, πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός και άλλες αρρυθμίες.

1. Χυμική υπερασβεστιαμία

Η χυμική υπερασβεστιαμία εμφανίζεται όταν συμπαγείς όγκοι μεταστατικοί ή όχι εκκρίνουν στην κυκλοφορία μια ή περισσότερες ουσίες που προκαλούν υπερασβεστιαμία. Το κυκλοφορούν μόριο σε ποσοστό μεγαλύτερο από 90% είναι ένα πεπτίδιο που μοιάζει με την παραθορμόνη, το PTH-related peptide (PTHrP). Άλλες ουσίες που εκκρίνονται από όγκους και συνεισφέρουν στην εμφάνιση υπερασβεστιαμίας

είναι ο TGFα, ο TNF, διάφορες ιντερλευκίνες και κυταροκίνες.

Η PTHrP είναι πρωτεΐνη με ομόλογα τα 13 πρώτα αμινοξέα με το μόριο της παραθορμόνης και εμφανίζει υψηλή συγγένεια με τον υποδοχέα της με αποτέλεσμα τη διέγερση της οστικής απορρόφησης και αναστολής της απέκκρισης ασβεστίου από τους νεφρούς. Η PTHrP βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα και το αμνιακό υγρό αλλά μπορεί να ανιχνευθεί σε όλους τους ιστούς του σώματος. Η φυσιολογική της λειτουργία είναι η μεταφορά ασβεστίου από το μητρικό σκελετό και τη μητρική κυκλοφορία στο αναπτυσσόμενο έμβryo και στο μητρικό γάλα. Όταν κυκλοφορεί σε υψηλές συγκεντρώσεις όπως στις διάφορες κακοήθειες προκαλεί γενική οστική απορρόφηση και ελαττώνει την απέκκριση του ήδη αυξημένου ασβεστίου αίματος. Η υπερασβεστιαμία με τη σειρά της προκαλεί πολυουρία και αφυδάτωση που οδηγεί σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας με μεγαλύτερη ελάττωση της απέκκρισης του ασβεστίου και επιδείνωση της υπερασβεστιαμίας.

Η υπερασβεστιαμία που ανευρίσκεται σε ασθενή με γνωστό κακοήθη όγκο συνήθως ανήκει στην κατηγορία της χυμικής υπερασβεστιαμίας. Μερικές φο-

ρές συμβαίνει η ανεύρεση υψηλού ασβεστίου ορού να είναι και η πρώτη εκδήλωση ενός όγκου. Στις περιπτώσεις αυτές τα βιοχημικά ευρήματα παρουσιάζουν πολλές ομοιότητες με τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό: Κεντρικό σημείο στη διάγνωση είναι η ελαττωμένη τιμή της PTH του ορού που αποκλείει τη διάγνωση του π-ΥΠΘ. Τα επίπεδα στον ορό της PTHrρ είναι υψηλά αλλά η μέτρηση της δεν κρίνεται σκόπιμη τις περισσότερες φορές.

2. Οστεολυτική υπερασβεστιαμία

Η οστεολυτική υπερασβεστιαμία εμφανίζεται συνήθως σε περιπτώσεις εκτεταμένων οστικών μεταστάσεων συνήθως από Ca μαστού στα οστά, πολλαπλούν μυέλωμα ή λέμφωμα. Τα καρκινικά κύτταρα δρουν είτε απευθείας είτε μέσω μεταβολιτών τους διεγείρωντας την οστική καταστροφή. Παράγοντες που παράγονται τοπικά από τα καρκινικά κύτταρα και δρουν οστεοκλαστικά και είναι η PTHrρ, λεμφοτοξίνες, ιντερλευκίνες, οTGfα, οι προσταγλανδίνες και η προκαθεψίνη D. Και στην περίπτωση αυτή το κλειδί στη διάγνωση είναι η ελαττωμένη τιμή της PTH του ορού. Αυτή η χαμηλή τιμή αποκλείει τη διάγνωση του πΥΠΘ ενώ σε αυτούς τους ασθενείς που δεν είναι γνωστή η κακοήθεια θα χρειαστεί να γίνει πλήρης αιματολογικός έλεγχος, ηλεκτροφόρηση ορού και σπινθηρογράφημα οστών. Τελικά τη διάγνωση μπορεί να δώσει η βιοψία οστού.

3. Υπερασβεστιαμία λόγω διαταραχών της βιταμίνης D

Ορισμένα λεμφώματα, (όπως εκείνα από T-λεμφοκύτταρα) αυξάνουν τη δραστηριότητα της 1α-υδροξυλάσης. Το ένζυμο αυτό μετατρέπει την 25-υδροξυβιταμίνη D σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D. Έτσι διεγείρεται η αύξηση της απορρόφησης ασβεστίου από το έντερο, που σε συνδυασμό με την ελαττωμένη νεφρική απέκκριση ασβεστίου στους ασθενείς αυτούς οδηγούν σε υπερασβεστιαμία.

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Η αρχική αναγνώριση κάποιων από τα συμπτώματα και τα σημεία της υπερασβεστιαμίας όπως για παράδειγμα της κόπωσης είναι σημαντική για την αρχή της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Σε ασθενείς (π.χ. ογκολογικούς) που υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης υπερασβεστιαμίας πρέπει να λαμβάνονται προστατευτικά μέτρα όπως διασφάλιση επαρκούς πρόσλη-

ψης υγρών, κινητοποίησης, περιορισμός φαρμάκων που εμποδίζουν την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα αλλά και ουσιών που περιέχουν ασβέστιο, βιταμίνη D, βιταμίνη A ή ρετινοειδή.

Η συμπτωματική θεραπεία της υπερασβεστιαμίας επικεντρώνεται πρώτα στη διόρθωση της ενυδάτωσης και την αύξηση της απέκκρισης ασβεστίου από τους νεφρούς, ακολουθούμενη από αγωγή που ελαττώνει την οστική απορρόφηση (π.χ καλσιτονίνη, διφωσφονικά, νιτρικό γάλλιο, πλικαμυκίνη). Στο παρελθόν η υπερασβεστιαμία θεραπευόταν σχεδόν αποκλειστικά με επιθετική χορήγηση ισοτονικών υγρών ενδοφλέβια και εν συνεχεία με διουρητικά ώστε να διασφαλιστεί επαρκής νατριούρηση και αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου με συνακόλουθη αύξηση της αιματικής ροής και της απέκκρισης του ασβεστίου.

Η απόφαση για τη θεραπευτική αντιμετώπιση ενός ασθενή με υπερασβεστιαμία εξαρτάται από την παρουσία ή όχι συμπτωμάτων και από τα επίπεδα ασβεστίου. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με επίπεδα ασβεστίου <12mg/dl δεν χρειάζεται θεραπευτική αγωγή. Αντίθετα η αναγνώριση συμπτωμάτων από το Κ.Ν.Σ οφειλομένων στην υπερασβεστιαμία είναι βασικός λόγος έναρξης επιθετικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς. Σε ασθενείς με επίπεδα ασβεστίου >14 mg/100ml χρειάζεται επείγοντως θεραπεία, ακόμα και χωρίς συμπτωματολογία. Η θεραπεία αποσκοπεί: α) στην άμεση ελάττωση των επιπέδων ασβεστίου γιατί κινδυνεύει η ζωή του αρρώστου και β) στη μακροπρόθεσμη διατήρησή τους σε φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί είτε με αύξηση της αποβολής ασβεστίου με τα ούρα, είτε/και με αναστολή της οστεόλυσης.

Η αγωγή βοηθά στον περιορισμό των συμπτωμάτων. Η πολυουρία η πολυδιψία, η ναυτία, ο εμετός, η δυσκοιλιότητα και συμπτώματα από το Κ.Ν.Σ., είναι αυτά που υποχωρούν συνηθέστερα από την ανορεξία, την αδυναμία και την εύκολη κόπωση.

Γ. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕΤΡΙΑΣ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

Διορθωμένο ολικό ασβέστιο ορού 12-14 mg/dL (6-7 mEq/L or 3,0-3,5 mmol/L).

Ενυδάτωση

Πρώτο μέλημα θα πρέπει να είναι η διόρθωση της άλλοτε άλλου βαθμού αφυδάτωσης που σχεδόν πάντοτε συνοδεύει την υπερασβεστιαμία. Πέρα από την πολυουρία, λόγω αναστολής της δράσης της αντιδιουρητικής ορμόνης από την υπερασβεστιαμία, η αφυδάτωση επιτείνεται από τη συνύπαρξη

εμέτων, ανορεξίας και ναυτίας. Η ενυδάτωση με χλωρονατρίουχο ορό αυξάνει και την αποβολή του ασβεστίου στα ούρα μέσω αύξησης της σπειραματικής του διήθησης. Χορήγηση 3-4lt NaCl 0,9% εντός 24-48 ωρών ελαττώνει συνήθως τα επίπεδα ασβεστίου πλάσματος κατά 1,5-2,5 mg/dl. Δεδομένου ότι το η επαναρρόφηση ασβεστίου γίνεται κατά κύριο λόγο στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο παράλληλα με το νάτριο, η επιπλέον χορήγηση διουρητικών της αγκύλης (φουροσεμίδα και εθακρινικό οξύ) μετά την πλήρη ενυδάτωση του ασθενούς, μπορεί να αυξήσει περαιτέρω την αποβολή ασβεστίου και νατρίου στα ούρα. Χορηγούνται μικρές δόσεις φουροσεμίδης 10-20 mg/8ωρο (μεγάλες δόσεις προκαλούν αφυδάτωση). Τέλος η γρήγορη κινητοποίηση του ασθενούς υποβοηθά στην ελάττωση των επιπέδων ασβεστίου.

Γ. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΒΑΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

Διορθωμένο ολικό ασβέστιο ορού >14 mg/dL (>7 mEq/L or >3.5 mmol/L).

1. Αυξηση της απέκκρισης του ασβεστίου

Η ενυδάτωση αποτελεί και στις περιπτώσεις αυτές αρχικό μέλημα. Αν και λιγότεροι από 30% των ασθενών επιτυγχάνουν νορμοασβεστιαίμια μόνο με ενυδάτωση, η αποκατάσταση του εξωκυττάριου όγκου, καθώς και η σωστή διούρηση είναι πρωταρχικοί στόχοι στη θεραπεία. Η επαρκής ενυδάτωση μπορεί να περιλαμβάνει 3 έως 6 L 0,9% φυσιολογικού ορού μέσα στις πρώτες 24 ώρες για την αναπλήρωση του όγκου των υγρών. Αναπληρώνοντας τον εξωκυττάριο όγκο αυξάνεται η ασβεστιουρία κατά 100 έως 300 mg ημερησίως. Βελτίωση της κλινικής συμπτωματολογίας αναμένεται μέσα στο πρώτο 24-ωρο. Απαραίτητη είναι η χορήγηση *διουρητικών της αγκύλης* όπως η φουροσεμίδα και το εθακρινικό οξύ που όπως αναφέρθηκε αναστέλλουν την επαναρρόφηση του ασβεστίου στο παχύ σκέλος της αγκύλης του Henle και ενισχύουν την ασβεστιουρική δράση της έκπτυξης του εξωκυττάριου χώρου με χλωριούχο νάτριο. Η φουροσεμίδα χορηγείται σε δόσεις 20-100 mg και το εθακρινικό οξύ 10-40 mg, κάθε 1-2 ώρες ενδοφλεβίως. Τα θεραπευτικά σχήματα αυτά αποβάλλουν 500-1000 mg ασβεστίου ημερησίως στα ούρα και ελαττώνουν το ασβέστιο του αίματος κατά 2-4 mg/dl. Απαραίτητη είναι ωστόσο η παρακολούθηση άλλων ηλεκτρολυτών γιατί η χορήγηση φουροσεμίδης μπορεί να οδη-

γήσει σε υποκαλιαιμία και υπομαγνησισαιμία. Τα *θειαζιδικά διουρητικά* πρέπει να αποφεύγονται γιατί αυξάνουν τη νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου, επιδεινώνοντας την υπερασβεστιαίμια. Τέλος η ενδοφλέβια χορήγηση φωσφόρου σε δόση 1-2 gr/8ωρο, ελαττώνει γρήγορα το ασβέστιο πλάσματος, είναι όμως δυνατόν να οδηγήσει σε καθίζηση συμπλόκων αλάτων στους ιστούς. Έτσι η προσθήκη συμπτωματικής αγωγής για τη ναυτία και τους εμέτους, η κινητοποίηση του ασθενούς κ.ά. πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

2. Μείωση της έκκρισης ασβεστίου α) καλσιτονίνη

Η καλσιτονίνη δρα αναστέλλοντας την οστική απορρόφηση αλλά και αυξάνοντας την απέκκριση ασβεστίου από τους νεφρούς. Χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια στη μορφή της καλσιτονίνης του σολωμού και σε δόση 4 U/Kg/12ωρο. Έχει ασθενή δράση όσον αφορά την πτώση των επιπέδων του ασβεστίου (1-2 mg/dl), αλλά έχει την πιο ταχεία έναρξη δράσης από όλους τους παράγοντες. Είναι δυνατό κατά το πρώτο 48ωρο από τη χορήγηση της να αναπτυχθεί αντίσταση στη δράση της (φαινόμενο ταχυφυλαξίας). Ωστόσο η ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να εμποδίσει την εμφάνιση του φαινομένου. Σαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση της είναι ναυτία, κοιλιακό άλγος, και flushing.

β) Νιτρικό γάλλιο

Το νιτρικό γάλλιο δημιουργήθηκε σαν αντινεοπλασματικό φάρμακο, βρέθηκε εντούτοις να έχει και υπασβεστιαϊκή δράση, με απευθείας δράση πάνω στη μεμβράνη των οστεοκλαστών με την αναστολή μιας αντλίας πρωτονίων. Βρέθηκε ότι υπερτερεί της ετινδρονάτης στην επίτευξη και τη διατήρηση νορμοασβεστιαίμιας, ωστόσο το μειονέκτημα της 5ήμερης χορήγησης του (200 mg/m² body surface area/day), και η νεφροτοξικότητα που προκαλεί ιδίως σε συγχορήγηση του με αμινογλυκοσίδες, μας απομακρύνουν από τη συνεχή χρησιμοποίησή του.

γ) Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι μη υδρολυόμενα ανάλογα του πυροφωσφορικού, τα οποία απορροφούνται στη επιφάνεια του οστικού υδροξυαπατίτη, ειδικά σε περιοχές με αυξημένο οστικό μεταβολισμό και εμποδίζουν την απελευθέρωση του ασβεστίου εμπλέκοντας στη μεταβολική δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Είναι

σχετικά μη τοξικά, έχουν πιο ισχυρή δραστηριότητα από το φυσιολογικό ορό και την καλσιτονίνη και επομένως προτιμώνται για την αντιμετώπιση της σοβαρής υπερασβεστιαμίας. Η μέγιστη δράση τους επιτυγχάνεται σε 2-4 μέρες και γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ενυδάτωση και καλσιτονίνη. Τα διφωσφονικά που χρησιμοποιούνται σήμερα για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας είναι το ζολενδρονικό οξύ, η παμινδρονάτη, η ετινδρονάτη, η κλονδρονάτη, η ιμπαδρονάτη και η ριζενδρονάτη.

Ζολενδρονικό οξύ

Είναι τρίτης γενιάς διφωσφονικό και αποτελεί σήμερα τη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας του καρκίνου. Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση 4 mg ή 8 mg διαλυμένο σε 100 ml N/S ή Dextrose 5%, σε όχι λιγότερο από 15 λεπτά. Στοιχεία από δύο τυχαίοποιημένες, διπλά-τυφλές μελέτες σε ασθενείς με ιστολογικά ή κυτταρολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο και σοβαρή υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού >14mg/dl), οι οποίοι έλαβαν 4mg ή 8mg ζολενδρονικού οξέως σε 5λεπτη ενδοφλέβια έγχυση ή 90mg παμινδρονάτης σε 2ωρη ενδοφλέβια έγχυση, έδειξαν ότι το ζολενδρονικό οξύ ήταν πιο αποτελεσματικό από την παμινδρονάτη στη μείωση των επιπέδων του ασβεστίου στα φυσιολογικά όρια τη 10η μέρα από τη χορήγηση, στην ταχύτητα επαναφοράς των επιπέδων του ασβεστίου στο φυσιολογικό, στη μέση διάρκεια διατήρησης της νορμοασβεστιαμίας και στο χρόνο υποτροπής (διπλάσιο χρονικό διάστημα για τους ασθενείς που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ). Επίσης ενώ η παμινδρονάτη ήταν πιο αποτελεσματική στους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, το ζολενδρονικό οξύ ήταν το ίδιο αποτελεσματικό και στους χωρίς και στους με οστικές μεταστάσεις και στις δύο δόσεις. Ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν συμπτωματολογία γρίπης (πυρετός, αρθραλγίες, μυαλγίες και οστικά άλγη), κόπωση, γαστρεντερολογικές αντιδράσεις, αναιμία, αδυναμία, δύσπνοια και οίδημα.

Παμινδρονάτη

Αποτελούσε τη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας του καρκίνου πριν την εμφάνιση του ζολενδρονικού οξέος. Έχει πιο ισχυρή και μεγαλύτερης διάρκειας δράσης από την ετινδρονάτη. Χορηγείται σε ενδοφλέβια έγχυση των 30mg, 60mg, 90mg σε διάστημα 2 ωρών. Η μεγαλύτερη απάντηση όσον αφορά την ελάττωση των επιπέδων του ασβεστίου επιτυγχάνεται με τη δόση των 90mg η οποία συνήθως χορηγείται σε επίπεδα ασβεστίου

μεγαλύτερα των 13,5mg/dl. Η δράση της παμινδρονάτης μπορεί να διατηρηθεί από 2 έως 4 εβδομάδες. Η χορήγηση από του στόματος αποφεύγεται λόγω γαστρεντερικών ενοχλήσεων. Ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν περιστασιακός πυρετός, υποφωσφαταιμία, λευκοπενία και μυαλγίες.

Ετινδρονάτη

Διφωσφονικό πρώτης γενιάς. Μπορεί να χορηγηθεί σε ενδοφλέβια έγχυση είτε 7,5 mg/kg σε 250 ml N/S σε διάστημα 4 ωρών για τρεις συνεχόμενες μέρες ή 4,3 mg/kg καθημερινά για 7 συνεχόμενες μέρες ή 30 mg/kg σε μία μοναδική ημερήσια έγχυση. Παρόλο που έχει σχετικά ασθενή δράση, όταν επιτυγχάνονται φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου μπορεί να διατηρηθούν μέχρι και 7 εβδομάδες. Παρατεταμένη χορήγηση σχετίζεται με υπερφωσφαταιμία λόγω αυξημένης σωληναριακής επαναρόφησης του φωσφόρου καθώς επίσης και με οστεομαλακία η οποία όμως δεν παρατηρείται σε χρήση μικρής διάρκειας.

Κλονδρονάτη

Διφωσφονικό πρώτης γενιάς. Προτιμάται η ενδοφλέβια χορήγηση σε δόση 4-6mg/kg σε διάστημα 2-5 ωρών για 3-5 μέρες ή σαν ημερήσια έγχυση σε διάστημα έως 9 ωρών. Έχει ασθενή δράση σε σχέση με τα νεώτερα διφωσφονικά. Ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρεται πιθανή νεφροτοξικότητα η οποία αποφεύγεται με ενδοφλέβια χορήγηση διάρκειας τουλάχιστον 2 ωρών.

Ιβανδρονικό οξύ

Θεωρείται τόσο αποτελεσματικό όσο και η παμινδρονάτη. Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση 2mg, 4mg ή 6mg ημερησίως σε διάστημα 2 ωρών. Σε μία μελέτη σύγκρισης με την παμινδρονάτη βρέθηκε να έχουν τα ίδια ποσοστά ασθενών που ανταποκρίθηκαν, αλλά ο μέσος χρόνος διατήρησης σταθερών των επιπέδων του ασβεστίου ήταν μεγαλύτερος με το ιβανδρονικό οξύ.

Ριζενδρονάτη

Είναι τρίτης γενιάς ισχυρό διφωσφονικό το οποίο χορηγείται από του στόματος και βρίσκεται υπό έρευνα για τη χρήση του στην αντιμετώπιση της σοβαρής υπερασβεστιαμίας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας στον ήπιο πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό.

δ) Γλυκοκορτικοειδή

Δρουν μέσω της ελάττωσης της απορρόφησης

του ασβεστίου από το γαστρεντερικό, της αυξημένης αποβολής του από τους νεφρούς καθώς και μειώνοντας την παραγωγή καλσιτριόλης από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα στους πνεύμονες και τους λεμφαδένες. Για το λόγο αυτό είναι αποτελεσματικά μόνο στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας αιματολογικών καρκίνων όπως μυέλωμα και το λέμφωμα, κοκκιοματωδών νοσημάτων (σαρκοείδωση, φυματίωση) και υπερβιταμίνωσης D. Δεν είναι καθόλου αποτελεσματικά σε μη αιματολογικά νεοπλασμάτα ούτε βεβαίως και στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Μπορεί να χορηγηθούν 200-300 mg υδροκορτιζόνης ενδοφλεβίως για 3-5 μέρες ή 20-40 mg πρεδνιζόνης ημερησίως από του στόματος.

ε) Φώσφορος

Η χορήγηση φωσφόρου από του στόματος οδηγεί στη δημιουργία συμπλεγμάτων ασβεστίου-φωσφόρου στο έντερο περιορίζοντας έτσι την απορρόφηση του ασβεστίου αλλά και στο αίμα οδηγώντας σε μείωση των επιπέδων του ασβεστίου. Η συνηθισμένη δόση είναι 250-500mg τέσσερις φορές ημερησίως. Ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η διάρροια. Αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια και σε αυξημένα ή και φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου. Η ενδοφλέβια χορήγησή του, παρόλο που έχει το πλεονέκτημα της άμεσης έναρξης δράσης, αποφεύγεται, λόγω της εναπόθεσης των σχηματιζομένων συμπλεγμάτων ασβεστίου-φωσφόρου στους ιστούς με πιθανή επακόλουθη βαριά οργανική βλάβη ή ακόμη και μοιραία υπόταση.

3. Αιμοδιάλυση

Η αιμοδιάλυση και η περιτοναϊκή διάλυση αποτελούν αποτελεσματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της σοβαρής υπερασβεστιαμίας αλλά είναι λύσεις εσχάτης ανάγκης. Ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαμία και νεφρική ανεπάρκεια ή καρδιακή ανεπάρκεια, στους οποίους είναι επικίνδυνη η ενυδάτωση. Επίσης σε ασθενείς με επίπεδα ασβεστίου 18-20mg/dl και νευρολογική συμπτωματολογία, πάντα όμως αιμοδυναμικά σταθερούς.

4. Αντιμετώπιση υποκείμενης νόσου

Η θεραπεία της υποκείμενης νόσου αποτελεί τον τελικό στόχο για την αντιμετώπιση όχι μόνο της υπερασβεστιαμίας αλλά και για την ίαση του ασθενούς, όπου είναι εφικτό.

Στην περίπτωση του κλασικού πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού που εκδηλώνεται με τη μορφή συμπτωματικής νόσου (συμπτώματα υπερασβεστιαμίας, νεφρολιθίαση, οστική νόσο, νευρομυοσκελετικές διαταραχές) η παραθυρεοειδεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Στην περίπτωση της οικογενούς υπασβεστιουρικής υπερασβεστιαμίας, η υπερασβεστιαμία συνήθως δεν χρειάζεται αντιμετώπιση. Στην περίπτωση του υπερθυρεοειδισμού εάν η υπερασβεστιαμία δεν υποχωρήσει με την εγκατάσταση ευθυρεοειδισμού, χρειάζεται έλεγχος της ΡΤΗ.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thalassinos N, Joplin GF. Phosphate Treatment of hypercalcemia due to carcinoma. *Brit Med J* 1968, 4:14-19
2. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992, 326:1196-1203
3. Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 2nd edition, Raven press, 1993.
4. Nordin BEC, Need AG, Morris HA. Metabolic bone and stone disease, 3rd edition, Churchill Livingstone, 1993.
5. Becker KL. Principles and practice of endocrinology and metabolism, 2nd edition, J.B. Lippincott Company 1995.
6. Strewler GJ. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: *Endocrinol Metab Clin N Am* 2000, 29(3), W.B. Saunders Company.
7. Deftos LJ. Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002, 31:141-158
8. Strewler GJ. The Physiology of Parathyroid Hormone-Related Peptide. *N Engl J Med* 2003, 342(3):177-185.
9. Χριστοφοράκη Μ, Θαλασσινός Ν. Οξεία υπερασβεστιαμία: Αδαμόπουλος Α. (εκδ) Καταστάσεις Επείγουσας Ιατρικής στην Ενδοκρινολογία, Ιατρικές εκδόσεις Ζήτα, 2003, σελ. 155-172.
10. Ζιαννή Δ, Νίκου Α. Μεταβολισμός ασβεστίου –Παραθυρεοειδείς αδένες. Στο Βασικές αρχές Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού Ν.Χ. Θαλασσινός (εκδ) 2004, σελ 159-192

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Σύνδρομο οξείας λύσης του όγκου και γαλακτική οξέωση

I. Φλώρος

Ορισμός:

Το οξύ **σύνδρομο λύσης όγκων Acute Tumor Lysis Syndrome (ATLS)** είναι μια κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από τους διάφορους συνδυασμούς υπερουριχαιμίας, γαλακτικής οξέωσης, υπερκαλιαιμίας, υπερφωσφαταιμίας και υπασβεστιαϊμίας, αποτέλεσμα της κυτταροτοξικής θεραπείας, που εμφανίζεται γενικά στις επιθετικές, ταχέως εξελισσόμενες λεμφοϋπερπλαστικές παθήσεις. Συχνά, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια που αναπτύσσεται και ο συνδυασμός με τις ανωμαλίες ηλεκτρολυτών, μπορεί γρήγορα να γίνει απειλητική για τη ζωή του ασθενούς.

Ως χαρακτηριστικό παράδειγμα περιγράφεται ένας ασθενής με ένα διάχυτο μέσης διαφοροποίησης λεμφοκυτταρικό λέμφωμα, θεωρούμενο πιο πολύ σαν ένα "αδρανές" non-Hodgkin λέμφωμα β-κυττάρων, στο οποίο εμφανίστηκε σε κλάσματα ATLS μετά από τη θεραπεία κατά την υποτροπή των όγκων μεταξύ των κύκλων της θεραπείας. Το ποσοστό μιώσεων αυτού του λεμφώματος ήταν σχετικά υψηλό (30-80 μιώσεις/ten high-power fields).

Οι λεμφοϋπερπλαστικές νεοπλασίες με υψηλό ποσοστό μιώσεων, και το μεγάλο φορτίο όγκων, ανεξάρτητα από τα ιστολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα, πρέπει να αντιμετωπιστούν προφυλακτικά κατά του ATLS, εάν μεταξύ των κύκλων εμφανίζεται υποτροπή.

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μια σπάνια και ενδεχομένως μοιραία μεταβολική επιπλοκή του καρκίνου. Η γαλακτική οξέωση τύπου Β εμφανίζεται ελλείψει υποξίας ιστών και έχει περιγραφεί σε ασθενείς με λευχαιμία, λέμφωμα, και διάφορους συμπαγείς όγκους. Οι περισσότερες αναφερθείσες περιπτώσεις είχαν τα

στοιχεία της συμμετοχής ήπατος. Η πρόγνωση είναι ανεπαρκής όταν αναπτύσσεται η γαλακτική οξέωση σε συνδυασμό με τους συμπαγείς όγκους, και η χημειοθεραπεία είναι η μόνη αποτελεσματική θεραπεία. Το διττανθρακικό άλας νατρίου πρέπει να προστεθεί εάν η οξέωση είναι σοβαρή ή εάν η οξέωση είναι ανεξέλεγκτη. Πρέπει να δοθεί το μικρότερο απαραίτητο ποσό διττανθρακικού άλατος για να αποτρέψει τη σοβαρή οξέωση.

Σύνδρομο λύσης του όγκου - Tumor Lysis Syndrome (TLS)

Το TLS ορίζεται ως μεταβολική τριάδα υπερουριχαιμίας, υπερκαλιαιμίας, υπερφωσφαταιμίας. Η νεφρική ανεπάρκεια και η συμπτωματική υπασβεστιαϊμία είναι σχετικές δευτερογενείς επιπλοκές. Η αρχική τριάδα προκύπτει από τη γρήγορη απελευθέρωση του ενδοκυτταρικού περιεχομένου στην κυκλοφορία του αίματος και είναι πλέον πιθανή να εμφανιστεί σε νεοπλασίες με μεγάλο φορτίο όγκων, ταχύ πολλαπλασιασμό κυττάρων, και της γρήγορης απάντησης των όγκων στη θεραπεία. Αυτοί οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι συχνά παρόντες στα πλαίσια της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας (ΟΛΑ), της οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας (AML), του υψηλού βαθμού κακοηθούς λεμφώματος (π.χ., λέμφωμα Burkitt) και μετά από την αρχική χημειοθεραπεία για μερικούς μεγάλους συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένου του μικροκυτταρικού καρκίνου πνευμόνων, του καρκίνου του μαστού, του όγκου Merkel, του ηπατοβλαστώματος, και του μυελοβλαστώματος. ATLS περιγράφηκε στους ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία μετά από τη θεραπεία fludarabine και cladribine.

Το ουρικό οξύ προέρχεται από τη διάσπαση του νουκλεϊνικού οξέος και προκύπτει από τον καταβολισμό της υποξανθίνης και ξανθίνης από το ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης. Το κάλιο και το φωσφορικό

άλας είναι παρόντα στο κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών κυττάρων σε συγκεντρώσεις σημαντικά υψηλότερες από ότι στον εξωκυττάριο χώρο. Η υπερουρικαιμία, η υπερκαλιαιμία και η υπερφωσφαταιμία προέρχονται από την απελευθέρωση αυτών των ενδοκυτταρικών ουσιών από το νεοπλασματικό κύτταρο. Επίσης απελευθερώνεται χωρίς να είναι μέρος της τριάδας TLS, η γαλακτική δεδρογενάση (LDH).

Η δευτεροπαθής υπασβεστιαίμια προκύπτει αντιρροπιστικά στα πλαίσια της υπερφωσφαταιμίας. Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος, καλίου, φωσφορικού άλατος, ή της LDH πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας δείχνουν παρόν ή επικείμενο TLS. Η θεραπεία είναι προφυλακτική αλλά και ανάλογη με την οξύτητα του συνδρόμου.

Προφυλακτική θεραπεία σε ασθενείς με σύνδρομο λύσης του όγκου Tumor Lysis Syndrome (TLS)

Η προφυλακτική θεραπεία είναι κατάλληλη για τους ασθενείς με λευχαιμία, λέμφωμα, ή έναν μεγάλο, ιδιαίτερα αναπλαστικό, συμπαγή όγκο, στους οποίους το TLS μπορεί να είναι παρόν κατά τη διάρκεια της διάγνωσης. Η θεραπεία κατευθύνεται στη μεγιστοποίηση της αποβολής του απελευθερωμένου ενδοκυτταρικού περιεχομένου και την ελαχιστοποίηση της παραγωγής του ουρικού οξέος. Η προφυλακτική θεραπεία μπορεί να αρχίσει ώρες ή ημέρες πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας και περιλαμβάνει τον περιορισμό του καλίου και της πρόσληψης φωσφορικού άλατος.

Ενυδάτωση:

Ο σκοπός της ενυδάτωσης είναι να μεγιστοποιηθεί η νεφρική έκκριση του καλίου, του φωσφορικού άλατος, και του ουρικού οξέος. Ο βέλτιστος όγκος ενυδάτωσης για έναν ασθενή είναι δύο φορές οι ημερήσιες ανάγκες και μπορεί να αυξηθεί μέχρι 4 φορές ανάλογα με τις ανάγκες και την ανοχή. Αν και η από το στόμα ενυδάτωση είναι δυνατή, η ενδοφλέβια (iv) θεραπεία είναι πιο αξιόπιστη και προτιμάται. Ένα διάλυμα δεξτρόζης 5% στο H₂O (D5W) με 40 mEq NaCl/L, διττανθρακικό νάτριο, χωρίς κάλιο είναι το κατάλληλο αρχικό IV υγρό. Οι ποσότητες χλωριούχου νατρίου και διττανθρακικού άλατος νατρίου πρέπει να ρυθμιστούν ανάλογα με τις ανάγκες. Ανεπαρκής διούρηση μπορεί να αντιμετωπιστεί με μαννιτόλη ή φουροσεμίδη εάν δεν συνυπάρχει σοβαρή υπασβεστιαίμια.

Αλκαλοποίηση:

Το ουρικό οξύ είναι λιγότερο διαλυτό στο όξινο περιβάλλον και η αλκαλοποίηση εμποδίζει την δημιουργία κρυστάλλων ουρικού οξέος στα νεφρικά σωληνάκια. Το διττανθρακικό νάτριο προστίθεται σε IV υγρά για να διατηρήσει ένα pH ούρων μεταξύ 7,0-8,0. Αρχικά προστίθενται 40-60 mEq/L NaHCO₃ και ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες για να διατηρήσει ένα κατάλληλο pH ούρων. Υπερβολικά εντατική αλκαλοποίηση επιδεινώνει την κατακρήμνιση του φωσφορικού ασβεστίου και της ξανθίνης. Η αλκαλοποίηση μπορεί να διακοπεί όταν το ουρικό οξύ δεν αυξάνεται πλέον και είναι μέσα σε καθορισμένες τιμές.

Μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος:

Η αλλοπουρινόλη αναστέλλει την οξειδάση της ξανθίνης και μειώνει την παραγωγή του ουρικού οξέος. Η δόση της αλλοπουρινόλης είναι 10 mg/kg/d ή 200-300 mg/m²/d PO/IV που χορηγείται σε 2-4 διαιρεμένες δόσεις με μια μέγιστη δόση 800 mg/d. Η πιθανότητα εμφάνισης δερματικού εξανθήματος λόγω της αλλοπουρινόλης μπορεί να αυξηθεί μετά από 7-10 ημέρες της θεραπείας.

Η οξειδάση του ουρικού είναι νέος παράγων που καταλύει τη μετατροπή του ουρικού οξέος στην κατά 5-10 φορές περισσότερο διαλυτή ένωση, την αλλαντοΐνη. Η ρασμπουρικάση (Rasburicase -Elitek) είναι μια ανασυνδυασμένη μορφή του ενζύμου οξειδάσης του ουρικού οξέος. Η δόση για τους ενήλικες ασθενείς είναι 0,15-0,2 mg/kg/d IV χορηγούμενη πάνω από 30 λ. για 5-7 μέρες. Η οξειδάση του ουρικού οξέος είναι γρήγορα ενεργή και ιδιαίτερα αποτελεσματική. Πρόσφατα, περιγράφηκε ένα νέο μοναδικό σύνδρομο που συνδέθηκε με την έγχυση rituximab. Το Rituximab, ένα χειμερινό αντίσωμα ενάντια στο CD 20 (ένας δείκτης β-λεμφοκυττάρων), εγκρίθηκε πρόσφατα για τη χρήση ενάντια στο με υποτροπή ή ανθεκτικό χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα. Αυτό το νέο σύνδρομο χαρακτηρίζεται από τις σοβαρές σχετικές με την έγχυση αντιδράσεις, (θρομβοκυτοπενία, την ταχεία μείωση στην κυκλοφορία του φορτίου κυττάρων όγκων, και ήπιες διαταραχές ηλεκτρολυτών λόγω της λύσης όγκων. Όλοι οι ασθενείς είχαν λεμφαδενοπάθεια ή ηπατοσπληνομεγαλία, καθώς επίσης και υψηλό αριθμό λευκών. Το σύνδρομο λύσης όγκων εμφανίζεται συνήθως κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από (1-5 ημ.) τη χημειοθεραπεία εντούτοις, κορτικοειδή, ιντερφερόνη, ενδορραχιαία methotrexate, και ακτινοβολία προκαλούν επίσης αυτή την επιπλοκή. Η αυξανόμενη χρήση αυτού του πα-

ράγοντα καθώς αυξάνεται η διάθεσή του μπορεί να μειώσει την ανάγκη για αιμοκάθαρση.

Παρακολούθηση:

1. Η γρηγορότερη διάγνωση για συμπτωματική υπερκαλιαιμία επιτυγχάνεται μέσω του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της μορφολογίας του T-κύματος. Οι μετρήσεις καλίου ορού συνήθως λαμβάνονται πολύ πιο γρήγορα μέσω της μέτρησης ηλεκτρολυτών από τα αέρια αίματος.
2. Η εργαστηριακή αξιολόγηση πρέπει να περιλάβει τους ηλεκτρολύτες ορού, το άζωτο της ουρίας αίματος, την κρεατινίνη, την LDH, το φωσφορικό άλας, το μαγνήσιο, το ασβέστιο και τα επίπεδα του ουρικού οξέος.
3. Ελέγξτε τον ασθενή τουλάχιστον κάθε 8 ώρες κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών της θεραπείας. Ο συχνότερος έλεγχος είναι συχνά πρακτικός σε περιβάλλον ΜΕΘ.
4. Η συχνότητα των εργαστηριακών εξετάσεων πρέπει να ρυθμιστεί ανάλογα με τις ανάγκες κατά τη διάρκεια των πρώτων 2-5 ημερών μετά από τη διάγνωση και την έναρξη της θεραπείας. Η πρώι-

μη εργαστηριακή μελέτη περιλαμβάνει έναν έλεγχο πήξης και ακριβές ισοζύγιο υγρών και του σωματικού βάρους.

5. Οι επανηλειμμένη λεπτομερής φυσική εξέταση είναι σημαντική να αξιολογήσει τις αλλαγές στα ζωτικά σημεία, την παρουσία οιδήματος, ή ευρήματα διαταραχών των ηλεκτρολυτών (π.χ σημεία Chvostek ή Trousseau).
6. Παρά την κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία, είναι συχνά απαραίτητες και επείγουσες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Θεραπεία των μεταβολικών διαταραχών των ασθενών με TLS

Η ειδική θεραπεία συγκεκριμένων μεταβολικών ανωμαλιών που παρατηρούνται στους ασθενείς με TLS συνοψίζεται στον πίνακα 1. Η θεραπεία πέρα από τα προφυλακτικά μέτρα που περιγράφονται ανωτέρω στρέφεται στη διατήρηση της ομαλής οργανικής λειτουργίας. Η θεραπευτική παρέμβαση στις μεταβολικές διαταραχές είναι καλύτερα αποτελεσματική όταν εξετάζονται οι απόλυτες τιμές των μεταβολικών προϊόντων του ορού, αλλά και το πο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Θεραπεία μεταβολικών διαταραχών στο σύνδρομο οξείας λύσης του όγκου

πρόβλημα	βαρύτητα	θεραπεία	σημείωση
Υπερκαλιαιμία	Ήπια -μέτρια >5,5 mEq/L ή ταχεία αύξηση, βαριά: >6 mEq/L και ταχεία άνοδος ή ΗΚΓ αλλαγές	1. ΗΚΓ και καρδιακό monitor. 2. Διακοπή Κ IV υγρών. 3. Kayexalate: 1-2 g/kg με 3 mL σορβιτόλη/g ρητίνης PO q6h 4. Διουρητικό αγκύλης: Furosemide 0,5-2 mg/kg IV q6-24h 5. Ινσουλίνη και γλυκόζη: 0,1 U/kg κρυστ ινσουλίνη IV με 2 mL/kg 25% D/W/30-60 min 6. Sodium bicarbonate: 1-2 mEq/kg IV σε 5-10 min 7. ΗΚΓ αλλοιώσεις: 10% calcium gluconate, 100 mg/kg/δόση IV σε 3-5 min, επανάληψη σε 10 min αιμοκάθαρση	Η ρητίνη περιέχει ομάδες θείου –αλλεργία Το γλυκονικό Ca δεν είναι συμβατό με NaHCO ₃ χωριστή έγχυση
Υπερ P+++	Μέτρια-σοβαρή	1. Aluminum hydroxide: 50-150 mg/kg/d ανά q4-6h 2. Nacl 0,9% bolus και IV mannitol 0,25-1,0 g/kg IV ώση 3. αιμοκάθαρση αν >10 mg/dL ή ONA	Μπορεί να συνπάρχει αντιρροπιστική υπό Ca
Αυξημένο ουρικό	Ήπια-σοβαρή	1. υπερυδάτωση: 2-4 ημερήσιες ανάγκες 2. Allopurinol: 300 mg/m ² /d PO/IV 3. αλκαλοποίηση ούρων με NaHCO ₃ 4. αιμοκάθαρση >10 mg/dL ή νεφρική ανεπάρκεια	Βέλτιστη θεραπεία η προφύλαξη

σοστό μεταβολής. Η αντιρροπιστική υπασβεσταιμία είναι συχνά παρούσα στους ασθενείς με υπερφωσφαταιμία. Σε αυτήν τη ρύθμιση, η χορήγηση εξωγενώς ασβεστίου πρέπει να αποφευχθεί, εκτός αν το ιονισμένο ασβέστιο μειώνεται σημαντικά, μια τιμή γινομένου $Ca \times P > 50-60$ μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική σωληναριακή βλάβη. Αυτό επιτείνεται λόγω του αυξημένου pH ούρων που είναι απαραίτητο για να ελαχιστοποιήσει την καθίζηση του ουρικού. Η αποτελεσματική θεραπεία των ασθενών με τις καθορισμένες διαταραχές ηλεκτρολυτών απαιτεί συχνά τις αλλαγές στη σύνθεση των IV-υγρών που απαιτούν αρκετές ώρες προτού να παρατηρηθεί μια επίδραση. Επιπλέον, η διαδικασία εξαρτάται αυστηρά από την επαρκή νεφρική λειτουργία. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια και TLS απαιτούν την πρόωρη έναρξη της νεφρικής αιμοκάθαρσης και της κατάλληλης τροποποίησης των χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bishop MR, Coccia PF. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al, eds. *Clinical Oncology*. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000:750-754.
2. Mahmoud HH, Leverger G, Patte C, et al. Advances in the management of malignancy-associated hyperuricaemia. *Br J Cancer* 1998, 77:18-20.
3. Goldman SC, Holcenberg JS, Finkelstein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk of tumorlysis. *Blood* 2001, 97:2998-3003.
4. Athanasios BT et al. Brit J Hemat Tumor lysis syndrome complicating high-dose treatment in patients with multiple myeloma. *British J Haemat* 1999, 105:938-941.
5. Cheson BD, Frame JN, Vena D, et al. Tumor lysis syndrome: an uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1998, 16:2313-2320.
6. FASTURTEC (rasburicase) Summary of Product Characteristics. Sanofi-Synthelabo, Paris, France.
7. Pui C-H, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2001, 19:697-704.
8. Goldman SC, Holcenberg JS, Finkelstein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk of tumorlysis. *Blood* 2001, 97:2998-3003.
9. Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S, et al. Urate oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukaemia, treated in the SFOP LMB89 protocol. *Ann Oncol* 2002, 10.

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Οξέα θρομβοεμβολικά επεισόδια

N.E. Σταθάκης

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα θρομβωτικά φαινόμενα είναι ίσως η πρώτη παρανεοπλασματική εκδήλωση που αναγνωρίστηκε όταν το 1965 ο Armand Trousseau συνέδεσε τις φλεβικές θρομβώσεις με νεοπλάσματα των ενδοκοιλιακών οργάνων. Εξ' αρχής θεωρήθηκε ότι τα νεοπλάσματα προκαλούν μεταβολές του μηχανισμού της αιμοστασίας που έχουν ως αποτέλεσμα "υπερπηκτικότητα" και σχηματισμό θρόμβων.

Τα θρομβωτικά επεισόδια επηρεάζουν δυσμενώς την αντινεοπλασματική θεραπεία και επιδρούν στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρ' όλα αυτά έχουν υποτιμηθεί ως προς τη σπουδαιότητά τους και το αντικείμενο αυτό δεν παρουσίασε μεγάλη πρόοδο κατά την τελευταία δεκαετία.

Η άμεση σύνδεση των νεοπλασμάτων με τα θρομβωτικά επεισόδια που τα επιπλέκουν στηρίζεται στα ακόλουθα:

- Μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθή φλεβοθρόμβωση, άνω του 10% υποκρύπτουν λανθάνουσα νεοπλασία. Ο σχετικός κίνδυνος έχει υπολογισθεί σε 4-6 φορές υψηλότερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού.
- Περίπου 10-15% των ογκολογικών ασθενών εμφανίζουν θρομβωτικές επιπλοκές στην πορεία της νόσου.
- Ένας στους 7 ογκολογικούς ασθενείς καταλήγει από πνευμονική εμβολή.

Ιδιαίτερα, πρέπει να τονιστούν τα ακόλουθα:

- Οι ογκολογικοί ασθενείς με θρομβώσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής στη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής αλλά και μετά τη διακοπή της. Επίσης η συχνότητα αιμορραγικών επιπλοκών από την αντιπηκτική αγωγή είναι υψηλότερη συγκριτικά με τους μη ογκολογικούς ασθενείς.

- Η επιβίωση των ογκολογικών ασθενών με θρόμβωση είναι δυσμενέστερη συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν θρόμβωση κατά τη διάγνωση (σε μια εργασία η ετήσια επιβίωση ήταν 12% έναντι 36%).

Θρομβωτικές επιπλοκές έχουν αναφερθεί σε όλα τα νεοπλάσματα αν και με πολύ διαφορετική συχνότητα. Πολλαπλές μελέτες τείνουν να καταλήξουν στο συμπέρασμα ότι υψηλότερη συχνότητα παρατηρείται σε κακοήθεις όγκους εγκεφάλου, καρκίνωμα ωοθηκών, παγκρέατος, και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Εν τούτοις, συχνότερα στην κλινική πράξη απαντώνται σε καρκίνωμα του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του μαστού και του προστάτου λόγω του υψηλού επιπολασμού των όγκων αυτών.

2. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

2.1 Θρομβοεμβολική νόσος

Η επιπολής μεταναστευτική θρομβοφλεβίτις (με προσβολή των επιπολής φλεβών των άκρων χειρών, των αντιβραχίων, του θωρακικού τοιχώματος κ.λπ.) αν και σπάνια, θεωρείται χαρακτηριστική εκδήλωση των νεοπλασμάτων. Πολύ συχνότερη είναι η υποτροπιάζουσα μεταναστευτική, εν τω βάθει θρομβοφλεβίτις. Οι αρτηριακές θρομβώσεις είναι σπανιότερες. Πολύ ενδιαφέρον παρουσιάζουν περιπτώσεις νεοπλασμάτων που έχουν ως κύρια και ενίοτε μοναδική εκδήλωση την εμφάνιση θρομβώσεων του φλεβικού και του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας που υποτροπιάζουν συνεχώς. Οι περιπτώσεις αυτές δεν είναι συχνές, δείχνουν όμως πολύ χαρακτηριστικά τη θρομβοφιλική διάθεση ορισμένων μορφών νεοπλασμάτων.

Οι ως άνω τύποι θρομβοεμβολικής νόσου εντυπώνονται και τείνουν να ανακοινώνονται συχνότερα στη βιβλιογραφία. Ο κλινικός ιατρός όμως συναντά συχνότερα περιπτώσεις μεμονωμένων φλεβικών θρομβώσεων καθώς και "ιατρογενείς" θρομβώσεις όπως οι θρομβώσεις από τη χρήση αντινεοπλασματικών φαρμάκων.

Τέλος, θα πρέπει να μνημονευθούν οι φλεβικές θρομβώσεις που εμφανίζονται σε ασυνήθιστες εντοπίσεις όπως οι ηπατικές φλέβες, το πυλαίο σύστημα, οι φλεβώδεις κόλποι του εγκεφάλου κ.λπ.

2.2. Μη-βακτηριακή ενδοκαρδίτις

Τα νεοπλάσματα είναι η συχνότερη υποκείμενη αιτία της μη-βακτηριακής (μαραντικής) ενδοκαρδίτιδος. Εμφανίζεται συνήθως σε μεταστατικούς όγκους. Προσβάλλονται σχεδόν πάντα ήδη παθολογικές βαλβίδες. Χαρακτηρίζεται από άσηπτες ενδοαυλικές εκθλασθήσεις ιδίως των αριστερών κοιλοτήτων. Εκδηλώνεται με συστηματικές αρτηριακές εμβολές στον εγκέφαλο, καρδιά, περιφερικές αρτηρίες, σπλήνα κ.λπ.

2.3. Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ)

Η οξεία ΔΕΠ απαντάται σπάνια σε νεοπλάσματα. Έχει περιγραφεί κυρίως στις οξείες λευχαιμίες και ιδιαίτερα στην οξεία προμυελοκυτταρική, στο καρκίνωμα του προστάτη και πολύ σπάνια σε άλλες μορφές νεοπλασμάτων. Αντίθετα, η χρόνια έκδηλη (εργαστηριακά) ΔΕΠ δεν είναι σπάνια εκδήλωση. Γενικά τα νεοπλάσματα είναι η συνηθέστερη αιτία χρόνιας ΔΕΠ. Ανευρίσκεται ενίοτε και σε αρχικά στάδια της νόσου, είναι όμως συνηθέστερη σε μεταστατικές κακοήθειες. Εργαστηριακά έκδηλη ΔΕΠ μπορεί να είναι ασυμπτωματική. Όταν εκδηλώνεται κλινικά τούτο συμβαίνει με την εμφάνιση υποτροπιάζοντων θρομβωτικών επεισοδίων. Πράγματι στις περιπτώσεις υποτροπιάζουσας επιπολής ή/και εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδος, που ήδη αναφέρθηκαν, όχι σπάνια ανευρίσκονται τα τυπικά εργαστηριακά ευρήματα χρόνιας ΔΕΠ. Άλλα χαρακτηριστικά της χρόνιας ΔΕΠ στα νεοπλάσματα, είναι η δυσανάλογα βαρεία υποϊνωδογονεμία, η μέτρια θρομβοπενία και το γεγονός ότι ανταποκρίνεται στη θεραπεία με ηπαρίνη.

2.4. Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Πρόκειται περί συνδρόμου που χαρακτηρίζεται από βαρεία μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενία. Εμφανίζεται σχεδόν πάντοτε σε μεταστατικά καρκινώματα, συνήθως του στομάχου, του μαστού και του πνεύμονος. Στο 60% υπάρχει διήθηση του μυελού των οστών και στο 60% καρκινικά έμβολα σε διάφορα όργανα, κατεξοχήν στον πνεύμονα. Καίτοι ΔΕΠ ανευρίσκεται στο 50% των περιπτώσεων και θρόμβοι ινικής στο ήμισυ επίσης των περιπτώσεων δεν πρέπει να θεωρείται άμεση συνέπεια διαταραχών του αιμοστατικού μηχανισμού.

3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η ανάπτυξη των νεοπλασμάτων συνδυάζεται με την πρόκληση υπερπηκτικής καταστάσεως, μια διαδικασία που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση και διασπορά των νεοπλασματικών κυττάρων και την ανάπτυξη μεταστάσεων.

Η ενεργοποίηση των μηχανισμών της αιμοστασίας στα νεοπλάσματα έχει τεκμηριωθεί από πολλές μελέτες συμπεριλαμβανομένων και εργαστηριακών ευρημάτων στους ασθενείς. Η εμφάνιση θρομβοεμβολικών φαινομένων στους ογκολογικούς ασθενείς οφείλεται σε παράγοντες που σχετίζονται άμεσα με τον όγκο αλλά και συνοδές καταστάσεις και ιατρογενείς αιτίες.

3.1. Άμεση ενεργοποίηση του αιμοστατικού μηχανισμού από τα νεοπλασματικά κύτταρα

Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν την ιδιότητα να ενεργοποιούν το μηχανισμό της πήξεως της ινωδολύσεως και τα αιμοπετάλια:

Ο ιστικός παράγοντας (ΙΠ) είναι διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη και αποτελεί το φυσικό κυτταρικό ενεργοποιητή του μηχανισμού της πήξεως. Ιστικός παράγοντα διαθέτουν τα επιθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και ποικιλία άλλων κυττάρων. Η έκφραση του ιστικού παράγοντα βρίσκεται υπό ασφυκτικό έλεγχο αλλά εκφράζεται ιδιοσυστασιακά σε όλους τους όγκους που προέρχονται από ιστούς που φυσιολογικά περιέχουν τον παράγοντα. Υπάρχει και διαλυτή μορφή του παράγοντα που αποτελείται από το εξωκυττάριο τμήμα του αλλά η σημασία του είναι ασαφής. Εκτός των νεοπλασματικών κυττάρων στην κυκλοφορία εισέρχονται εκλυόμενα μεμβρανικά κυστίδια που εκφράζουν τον ιστικό παράγοντα και ίσως συμβάλλουν στην ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξεως.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα παράγουν συχνά πηκτική ουσία γνωστή ως “πηκτικό του όγκου” (tumor procoagulant). Πρόκειται περί ενζύμου του τύπου κυστεϊνικής πρωτεάσης και δεν εκφράζεται στα φυσιολογικά διαφοροποιημένα κύτταρα. Έχει βρεθεί σε μεγάλη ποικιλία καρκινωμάτων, σε σαρκώματα, μελανώματα καθώς και θλάστες της οξείας μη λεμφοβλαστικής λευχαιμίας. Το “πηκτικό του όγκου” ενεργοποιεί άμεσα τον παράγοντα Χ χωρίς τη συμμετοχή του παράγοντα VIa.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν όλες τις πρωτεΐνες που ρυθμίζουν το ινωδολυτικό σύστημα. Η αύξηση στο πλάσμα των συγκεντρώσεων των ανασταλτών του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου συμβάλλει στην υπερπηκτική κατάσταση των ογκολογικών ασθενών.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα ενεργοποιούν και τα αιμοπετάλια μέσω άμεσης κυτταρικής επαφής ή εκλύο-

ντας διαλυτούς παράγοντες συμβάλλοντας και αυτά στην ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξεως.

3.2. Έμμεση ενεργοποίηση του αιμοστατικού μηχανισμού από τα νεοπλασματικά κύτταρα

Τα νεοπλασματικά κύτταρα παράγουν και εκκρίνουν κυτοκίνες (TNF α , IL $_{18}$ και VEGF) που δρουν κυρίως στο ενδοθήλιο και τα λευκοκύτταρα με συνέπεια την έκφραση ιστικού παράγοντα και μείωση της έκφρασης της θρομβομοδουλίνης. Οι κυτοκίνες αυτές επίσης διεγείρουν την παραγωγή ανασταλτών του πλασμινογόνου 1 από τον ενδοθήλιο και μεταβάλλουν την έκφραση προσκολλητικών μορίων του ενδοθηλίου, αυξάνοντας έτσι τη δυνατότητά του να ελκύει λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια, να ενισχύει την ενεργοποίηση της πήξεως και το σχηματισμό ινικής. Ενεργοποιούνται επίσης τα μονοκύτταρα είτε άμεσα από τα νεοπλασματικά κύτταρα είτε μέσω προϊόντων τους με αποτέλεσμα αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα, ιδιότητα που έχουν και τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα στους ασθενείς αυτούς. Όλες οι ως άνω έμμεσες δράσεις συμβάλλουν στην υπερπηκτικότητα των ασθενών αυτών.

3.3. Άλλοι παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση θρομβωτικών φαινομένων στα νεοπλάσματα

Καίτοι τα περισσότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια συμβαίνουν αυτομάτως ο κίνδυνος αυξάνεται σε ορισμένες καταστάσεις.

Οι πρώτοι μήνες μετά τη διάγνωση, η παρουσία μεταστάσεων και η ύπαρξη κληρονομικής θρομβοφιλίας (ιστορικό θρομβώσεων στο απώτερο παρελθόν, οικογενειακό ιστορικό, εργαστηριακά ευρήματα κληρονομικής θρομβοφιλίας) είναι τεκμηριωμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες. Ιδιαίτερα πρέπει να μνημονευθούν τα ακόλουθα:

Η ακινητοποίηση του ασθενούς είναι ένας από τους σπουδαιότερους παράγοντες φλεβικών θρομβώσεων: Οι μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις χωρίς προφύλαξη αυξάνουν τον κίνδυνο μετεγχειρητικών θρομβώσεων περίπου δύο φορές συγκριτικά με ασθενείς χωρίς κακοήθεια.

Η θεραπεία των νεοπλασμάτων συνοδεύεται κι αυτή από αυξημένη συχνότητα φλεβικών θρομβώσεων. Η χημειοθεραπεία συνδέεται με θρομβώσεις στο 5-15% των ασθενών και έχει τεκμηριωθεί σε καρκίνωμα του μαστού σταδίου II και σταδίου IV και στα νεοπλάσματα των όρχεων. Η χημειοθεραπεία έχει επίσης ενοχο-

ποιηθεί και για αρτηριακές θρομβώσεις. Αυξημένο κίνδυνο αποτελεί και η θεραπεία με ταμοξιφένη. Από τους νέους θεραπευτικούς παράγοντες σημαντικός κίνδυνος θρομβωτικών επεισοδίων έχει τεκμηριωθεί για τη θαλιδομίδη και τους ανασταλτές της οδού VEGF/VEGFR.

4. ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Η θρομβοπροφύλαξη είναι απαραίτητη σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις όπου χρησιμοποιούνται ευρέως οι Low Molecular Weight Heparin (LMWH) με εξαιρετική αποτελεσματικότητα. Η παρατεταμένη χορήγηση προφύλαξης και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο μειώνει τις θρομβώσεις που αποκαλύπτονται απεικονιστικά αλλά η κλινική σημασία του ευρήματος δεν είναι σαφής. Εξίσου αποτελεσματική με τις LMWH φαίνεται ότι είναι η χορήγηση Fondaparinux. Απεναντίας θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με φλεβοκαθετήρες δεν ενδείκνυται με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία.

Για την προφύλαξη σε ακινητοποιημένους ασθενείς και κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας τα δεδομένα είναι φτωχά για να εξαχθεί συμπέρασμα.

5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ως αρχική θεραπεία χορηγείται Unfractionated Heparin (UFH) ή LMWH. Μολονότι πολλές διπλές τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι οι LMWH είναι εξίσου αποτελεσματικές και ευκολότερα χορηγήσιμες στη θρομβοεμβολική νόσο, τυπικά δεν έχει μελετηθεί σε ογκολογικούς ασθενείς. Υπάρχει η τάση να χρησιμοποιούνται οι LMWH λόγω ευκολίας, ασφάλειας και της δυνατότητας να χορηγείται η θεραπεία στο σπίτι σε σημαντικό αριθμό ασθενών.

Για τη μακροχρονία θεραπεία δίδονται είτε αντιβιταμίνες K είτε LMWH. Η χορήγηση αντιβιταμινών K έχει το μειονέκτημα της δυσκολίας ρυθμίσεως του INR σε θεραπευτικά όρια, απαιτεί φλεβική πρόσβαση για την παρακολούθηση, δυσκολεύει σε περιπτώσεις διακοπής της όταν απαιτούνται αιματηρές επεμβάσεις ή επισυμβαίνει θρομβοκυτταροπενία και συνοδεύεται από σοβαρό κίνδυνο υποτροπών (2-3 φορές) και αιμορραγιών (3-6 φορές) συγκριτικά με μη ογκολογικούς ασθενείς. Απεναντίας οι LMWH χορηγούνται ευκολότερα και έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικότερες και ασφαλέστερες με μόνο μειονέκτημα το κόστος.

Η χρήση αντινωδολυτικών φαρμάκων σε ογκολογικούς ασθενείς είναι συνήθως προβληματική ενώ η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη έχει ένδειξη σε ορισμένες περιπτώσεις.

6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ

Σε περιπτώσεις υποτροπών, δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση και η θεραπεία εξατομικεύεται.

7. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΔΕΠ

Ασυμπτωματική χρόνια ΔΕΠ δεν χρήζει θεραπευτικής αντιμετώπισης πλην της παρακολούθησής. Όταν υπάρχουν θρομβωτικά φαινόμενα -η χορήγηση ηπαρίνης ενδείκνυται και είναι συχνά αποτελεσματική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Prandoni P, Falanga A and Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncology* 2005, 6:401-410.
2. Lee A. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Holmat* 2004, 128:291-302.
3. Prandoni P. How to treat venous thromboembolism in patients with cancer. *Blood* 2005, 106:4027-4033.
4. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thromboembolism in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncology* 2005, 16:696-701.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ

Συντονιστής: **Ν. Χαρχαλάκης**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως αναιμία ορίζεται η μειωμένη μάζα ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στην πράξη η ύπαρξη αναιμίας βασίζεται στην τιμή του αιματοκρίτη ή της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, που θα πρέπει να είναι χαμηλότερα τουλάχιστον δύο σταθερών αποκλίσεων από τη μέση φυσιολογική τους τιμή. Οι τιμές του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης εξαρτώνται από το φύλο και την ηλικία (νεογνά, παιδιά, ενήλικες, ηλικιωμένοι). Για τους ενήλικες άνδρες η ύπαρξη αναιμίας πιστοποιείται όταν ο αιματοκρίτης είναι <41% και η αιμοσφαιρίνη <13.5 g/dL. Οι αντίστοιχες τιμές για τις γυναίκες είναι <36% και <12.0 g/dL. Ενδιαφέρον έχει υπάρξει πρόσφατα για τον ορισμό της αναιμίας στους ηλικιωμένους, μιάς και μικρή ακόμη μείωση των τιμών του αιματοκρίτη ή της αιμοσφαιρίνης είναι δυνατόν να συνοδεύεται από σημαντική βράχυνση της επιβίωσης. Ακόμη, στην εποχή μας που πολλοί ασθενείς φέρουν πληθώρα εξετάσεων, η ύπαρξη αναιμίας μπορεί να τεκμηριωθεί και σε περιπτώσεις που η τιμή του αιματοκρίτη ή της αιμοσφαιρίνης βρίσκονται μέσα στα φυσιολογικά όρια, παρουσιάζουν όμως σαφή πτώση σε σχέση με προηγούμενες μετρήσεις.

Η εμφάνιση αναιμίας υποδηλώνει διαταραχή της ομοιοστασίας του οργανισμού που είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της μάζας των ερυθρών σε σχετικά στενά όρια. Καθοριστικό σημείο για την ομοιοστασία της ερυθροποίησης είναι η παραγωγή ερυθροποιητίνης από το νεφρό. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια παράγονται μετά από πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση διαφόρων προδρόμων μορφών στο μυελό των οστών, απελευθερώνονται στο αίμα ως νεαρά ερυθρά (δικτυοερυθροκύτταρα) και μετά 100-120 ημέρες αποσύρονται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα λόγω γήρανσης. Η μείωση της μάζας των ερυθρών προκαλεί ισχαιμία του νεφρού, παραγωγή ερυθροποιητίνης και διέγερση της παραγωγής ερυθρών στο μυελό.

Αναιμία προκύπτει είτε από μειωμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων, είτε από βράχυνση του χρόνου παραμονής τους στη κυκλοφορία (απώλεια αίματος ή βράχυνση της επιβίωσης τους). Ορισμένες φορές οι μηχανισμοί αυτοί συνυπάρχουν.

Τα αίτια της αναιμίας είναι πολλά. Ορισμένες φορές συνυπάρχουν και διαταραχές (ποσοτικές ή/και ποιοτικές) των άλλων εμμόρφων στοιχείων του αίματος και αυτό μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην αποκάλυψη του αιτίου της αναιμίας.

Τα συμπτώματα του ασθενούς καθώς και η αντικειμενική εξέταση είναι δυνατό να δώσουν πολύτιμες πληροφορίες για τον καθορισμό του αιτίου της αναιμίας καθώς και για την απαιτούμενη ταχύτητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Οι νεότεροι αιματολογικοί αναλυτές παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τον καθορισμό του αιτίου της αναιμίας χωρίς όμως να έχουν πλήρως υποκαταστήσει την αξία της μελέτης των επιχρισμάτων του περιφερικού αίματος.

Η ορθή διάγνωση του αιτίου της αναιμίας με τον ταχύτερο και οικονομικότερο τρόπο αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Στο Εκπαιδευτικό Συμπόσιο θα καλυφθεί κατ' αρχάς το θέμα της συμβολής του εργαστηρίου στον καθορισμό του αιτίου της αναιμίας και στη συνέχεια θα αναπτυχθούν τρεις από τις συχνότερες αναιμίες, δηλ. η σιδηροπενική, η αυτοάνοση αιμολυτική και η αναιμία της χρόνιας νόσου.

Εργαστηριακή διερεύνηση αναιμίας

Σ. Αηδονόπουλος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αναιμία αποτελεί συχνό αιματολογικό πρόβλημα σε ενήλικες και παιδιά. Η συστηματική προσέγγιση του ασθενούς με αναιμία μπορεί να οδηγήσει γρήγορα στη σωστή διάγνωση των συχνότερων αιτιών της με απλές εργαστηριακές εξετάσεις. Το πρώτο βασικό βήμα στην εργαστηριακή διερεύνηση της αναιμίας αποτελεί η εκτίμηση ενός επιχρίσματος περιφερικού αίματος.

Αναλυτικά γίνεται αξιολόγηση του αιμοδιαγράμματος - «γενικής αίματος» (αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, Ht, Hb, αριθμός αιμοπεταλίων, λευκοκυτταρικός τύπος), αξιολόγηση των ερυθροκυτταρικών δεικτών (MCV, MCH, MCHC, RDW), του αριθμού των ΔΕΚ, της μορφολογίας των ερυθροκυττάρων και της ταχύτητας καθιζήσεως των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ). Επίσης γίνεται ανίχνευση αίματος στα ούρα και στα κόπρανα, αξιολόγηση των βιοχημικών εξετάσεων, νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Ειδικές δοκιμασίες αποτελούν ο σίδηρος ορού, η ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (ΤΙΒC), η φερριτίνη ορού, τα επίπεδα B₁₂, φυλλικού οξέος και η δοκιμασία Schilling.

Ακολουθεί η εξέταση του επιχρίσματος του μυελού των οστών και οστεομυελική βιοψία για τη διάπρωση αποδοτικής ή μη αποδοτικής ερυθροποίησης, παρουσίας νεοπλασματικών ή δυσπλαστικών κυττάρων.

Το επίχρισμα του περιφερικού αίματος δίνει χρήσιμες πληροφορίες για την αιτία της αναιμίας, π.χ. υπερκατάτμητα ουδετερόφιλα συνηγορούν υπέρ μεγαλοβλαστικής αναιμίας, βασεόφιλη στίξη χαρακτηρίζει τη δηλητηρίαση από μόλυβδο, αιμοσφαιρινοπάθειες κ.ά., σχιστοκύτταρα αποτελούν ευρήματα θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου, διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ), ενδαγγειακής αιμόλυσης κ.ά. Ο αυξημέ-

νος αριθμός ΔΕΚ υποδηλώνει αποδοτική ερυθροποίηση, ενώ ελαττωμένος υποδηλώνει μη αποδοτική ερυθροποίηση (Πίνακας 1).

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Για την εμφάνιση αναιμίας ευθύνονται οι εξής παράγοντες:

- α) Απώλεια αίματος
- β) Αυξημένη καταστροφή ερυθροκυττάρων
- γ) Μειωμένη παραγωγή ερυθροκυττάρων στο μυελό.

Η διερεύνηση του είδους της αναιμίας περιλαμβάνει:

- λεπτομερή λήψη ιστορικού
- λεπτομερή κλινική εξέταση
- βασικές και ειδικές παρακλινικές εξετάσεις

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΔΕΚ

- Οξεία αιμόλυση
- Οξεία αιμορραγία

ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΑ ΔΕΚ

- Μακροκυτταρικές αναιμίες
 - μεγαλοβλαστικές αναιμίες
 - μη μεγαλοβλαστικές αναιμίες
 - ηπατική ανεπάρκεια
 - υποθυρεοειδισμός
 - υπερθυρεοειδισμός
 - Μ.Δ.Σ.
 - απλαστική αναιμία
- Μικροκυτταρικές αναιμίες
 - σιδηροπενική αναιμία
 - θαλασσαιμίες
 - δηλητηρίαση από μόλυβδο
- Ορθοκυτταρικές αναιμίες
 - Χρόνια φλεγμονή
 - Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
 - διήθηση μυελού (λέμφωμα, λευχαιμία, πολλαπλού μυέλωμα, νεοπλασματικά κύτταρα κ.ά.)

A. ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ

Η συχνότερη μορφή αναιμίας είναι η σιδηροπενική αναιμία (95%), συνέπεια της χρόνιας απώλειας αίματος ή ανεπάρκειας πρόσληψης σιδήρου με την τροφή (αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου) (Πίνακας 2, Εικόνες 1,2).

Η μεγαλοβλαστική αναιμία δυνατόν να συνοδεύεται από διάρροια, αίσθημα καύσου στη γλώσσα, παραισθησίες, δυσχέρεια στο βάδισμα (Εικόνα 3).

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες περιλαμβάνουν τη β-μεσογειακή αναιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία, μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία και α-μεσογειακή αναιμία (Εικόνες 4, 5, 6).

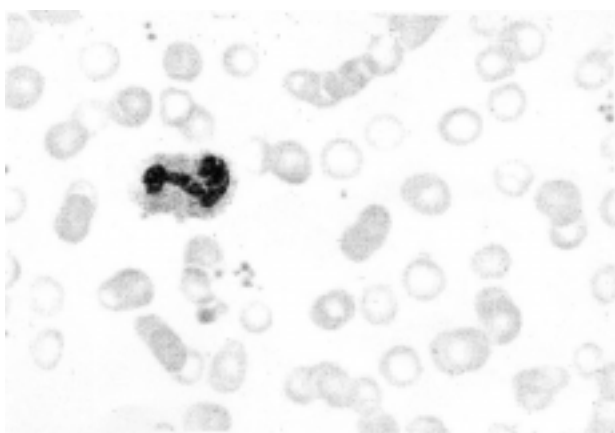
Μια άλλη κατηγορία αφορά αναιμίες που προκαλούνται από τη δράση φυσικών ή χημικών ουσιών, ιονίζουσας ακτινοβολίας και φαρμάκων (Εικόνα 7).

Οι αναιμίες χρόνιων νόσων συνδέονται με χρόνιες λοιμώξεις, νοσήματα κολλαγόνου, νεοπλάσματα, χρόνια ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια (Εικόνες 8, 9).

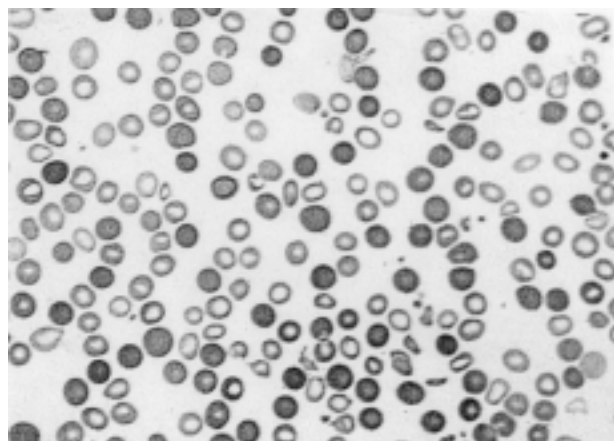
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Απώλεια αίματος από διάφορα όργανα

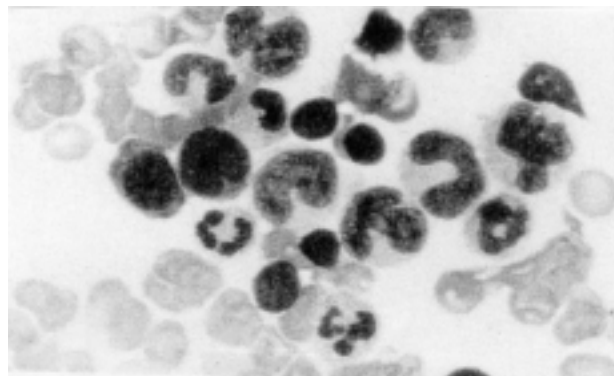
- Γαστρεντερικό σύστημα (πεπτικό έλκος, Ca στομάχου ή εντέρου, πολύποδες συνοδευόμενα με αιματέμηση, μέλαινα, φρέσκο αίμα στα κόπρανα)
- Αναπνευστικό σύστημα (επιστάξεις, αιμοπτύσεις)
- Χειρουργικές επεμβάσεις, τραυματισμοί, τοκετοί
- Ουροποιητικό σύστημα (αιματουρία, αιμοσφαιρινουρία)



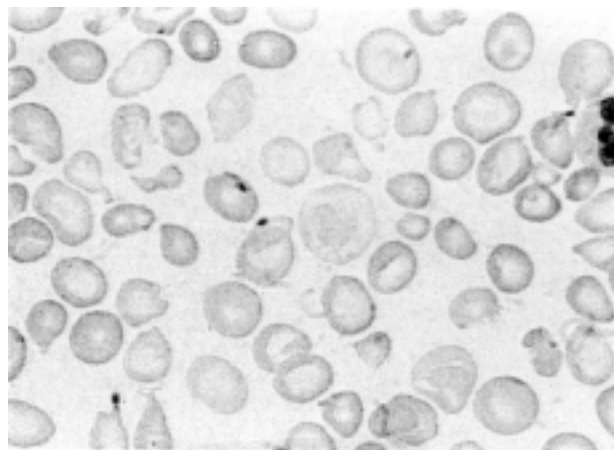
Εικόνα 1. Υποχρωμία, μικροκυττάρωση. Σιδηροπενική αναιμία.



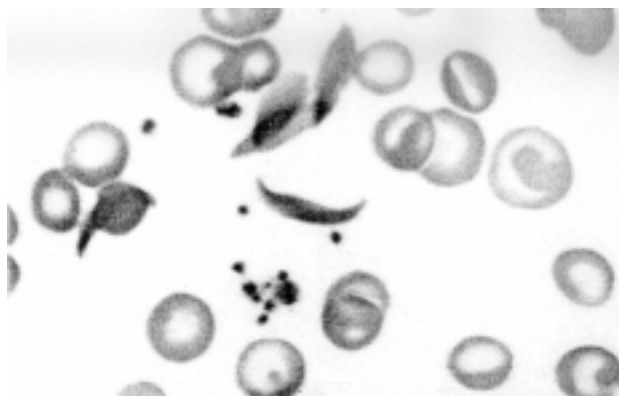
Εικόνα 2. Υποχρωμία, μικροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, ανισοχρωμία. Σιδηροπενική αναιμία μετά 20 ημέρες θεραπεία με σίδηρο και εμφάνιση δικτυοερυθροκυττάρωσης.



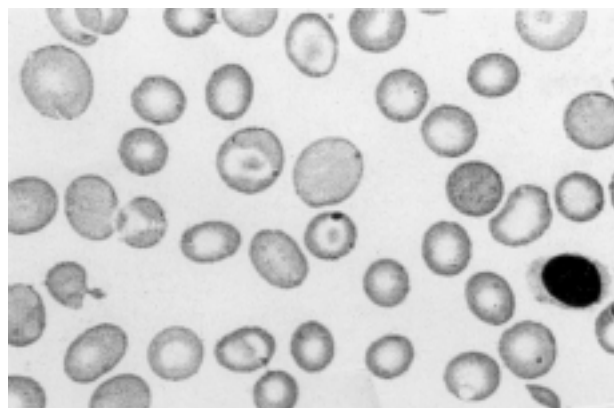
Εικόνα 3. Υπερπλασία κοκκιάδους σειράς, γιγάντια μεταμυελοκύτταρα, δυσκοκκιοποίηση. Μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη βιταμίνης B₁₂.



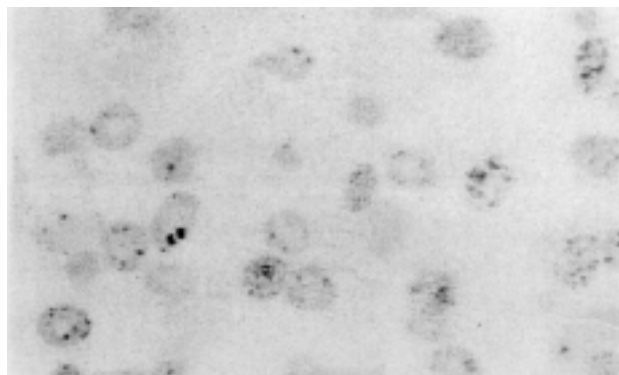
Εικόνα 4. Υποχρωμία, ποικιλοκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, μικροκυττάρωση, στοχοκυττάρωση. Ομόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία.



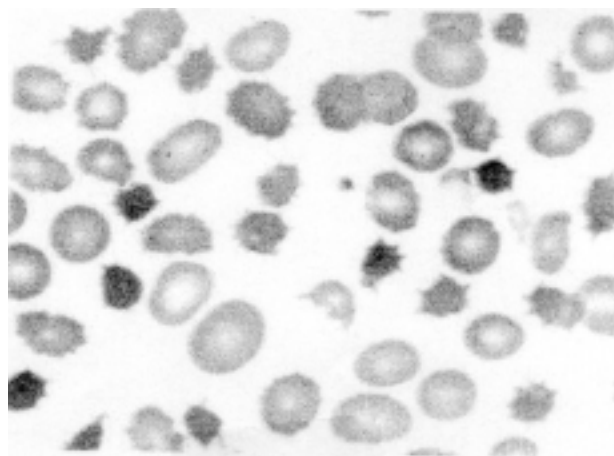
Εικόνα 5. Δρεπανοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, ανισοκυττάρωση. Ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία.



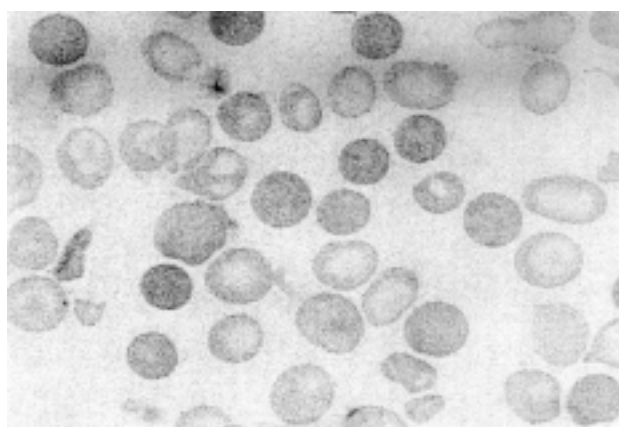
Εικόνα 8. Υποχρωμία, ανισοκυττάρωση, μικροκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, μακροκυττάρωση. Οξεία, μεθαιμορραγική αναιμία.



Εικόνα 6. Έγκλειστα αιμοσφαιρίνης Η.



Εικόνα 9. Υποχρωμία, ανισοκυττάρωση, ακανθοκυττάρωση, μακροκυττάρωση. Αναιμία χρόνιων νόσων.



Εικόνα 7. Υποχρωμία, ανισοκυττάρωση, σφαιροκυττάρωση, μικροκυττάρωση. Αιμολυτική αναιμία που προκαλείται από διάφορες ουσίες, ακτινοβολίες, φάρμακα.

Β. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Αυτή πρέπει να είναι πλήρης, ενώ χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην αναζήτηση ωχρότητας, ικτέρου,

πετεχειών, τόσο στο δέρμα όσο και στους βλεννογόνους.

Ακολουθεί προσεκτική ψηλάφηση όλων των προσιτών λεμφαδένων (τραχηλικών, μασχαλιαίων, βουβωνικών), καθώς και της κοιλίας για ανεύρεση διογκώσεως σπληνός, ήπατος, άλλων μαζών, ασκίτη και προσεκτική ακρόαση πνευμόνων. Τέλος, γίνεται νευρολογική εξέταση για την αναζήτηση τυχόν απώλειας αισθησεως της θέσεως των μελών και της εν τω βάθει αισθητικότητας, σημεία περιφερικής νευρίτιδας.

Γ. ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Σ' αυτές υπάγονται εξετάσεις περιφερικού αίματος, μυελού οστών, βιοψίες, όπου απαιτούνται ακτινολογικός έλεγχος, σπινθηρογραφήματα κ.ά. Από τη γενι-

κή αίματος εκτιμούνται οι αιματολογικές παράμετροι (λευκά, ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, Ht, Hb, MCV, MCH, MCHC, RDW) (Πίνακας 3).

Μια πολύ μεγάλη κατηγορία αναιμιών δεν συνοδεύεται από διαταραχή της μορφολογίας των ερυθροκυττάρων και διαταραχή λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων, ενώ οι τιμές MCV, MCHC, MCH είναι φυσιολογικές. Πρόκειται συνήθως για αναιμίες από περιφερική καταστροφή ερυθροκυττάρων λόγω ενζυμικής διαταραχής ή λόγω ανοσολογικού μηχανισμού.

Η ολοκλήρωση των παρακλινικών εξετάσεων του αναιμικού ασθενούς είναι δυνατόν να απαιτήσει συγκεκριμένο έλεγχο με άλλες εξετάσεις, βιοψία μυελού των οστών (Πίνακας 4), λεμφαδένων, ήπατος, ακτινολογικές εξετάσεις θώρακος, κοιλίας, οστών, αξονική τομογραφία θώρακος, άνω-κάτω κοιλίας, ενδοσκοπικές εξετάσεις.

I. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αναιμία είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής, αποτέλεσμα άλλων νόσων.

Πρωτοπαθείς αναιμίες

Αυτές δυνατόν να περιορίζονται μόνο στην ερυ-

θρά σειρά. Εδώ υπάγονται οι σιδηροπενικές, οι μεγαλοβλαστικές, οι αιμολυτικές, οι οικογενείς σφαιροκυτταρικές, οι αμιγείς απλασίες της ερυθράς σειράς, οι σιδηροβλαστικές και οι συγγενείς δυσερυθροποιητικές.

Δευτεροπαθείς αναιμίες

Νοσήματα όπως η νόσος του Hodgkin, τα μη Hodgkin λεμφώματα, οι πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και τα κακοήθη νεοπλάσματα προκαλούν αναιμία λόγω κατάληψης του μυελού των οστών, με αποτέλεσμα την απώθηση της ερυθράς σειράς, ενώ οι χρόνιες λοιμώξεις οδηγούν σε αναιμία λόγω δεσμευσης του σιδήρου, της φερριτίνης και της αιμοσιδηρίνης από τα μακροφάγα.

II. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

1. Αναιμίες με ακέραια ερυθροποίηση

Σ'αυτή την κατηγορία αναιμιών παρατηρείται περιφερική απώλεια αίματος ή καταστροφή ερυθροκυττάρων, ενώ ο μυελός των οστών είναι φυσιολογικός και η ερυθροβλαστική σειρά γίνεται υπερπλαστική για να ανταπεξέλθει στην απώλεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

Φυσιολογικές τιμές ενηλίκων

	Άνδρες	Γυναίκες
Αριθμός λευκοκυττάρων	4.800-10.800/μl	4.800-10.800/μl
Αριθμός ερυθροκυττάρων	4.5-6.5x10 ¹² /L	3.8-5.8x10 ¹² /L
Αιμοσφαιρίνη (Hb)	13.5-18.0 gr/dl	11.5-16.5 gr/dl
Αιματοκρίτης (Ht)	40-55%	37-47%
MCV	76-96 fl	76-96 fl
MCH	27-34 pg	27-34 pg
MCHC	25-32 g/dl	25-32 g/dl
RDW		
Δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ)	0.2-2%	0.2-2%
Αριθμός Αιμοπεταλίων	150.000-400.000/μl	150.000-400.000/μl
Λευκοκυτταρικός τύπος		
Ουδετερόφιλα	40-75%	40-75%
Λεμφοκύτταρα	20-45%	20-45%
Μονοκύτταρα	2-10%	2-10%
Ηωσινόφιλα	1-6%	1-6%
Βασεόφιλα	<1%	<1%
Απόλυτος αριθμός		
Ουδετερόφιλα	2.500-7.500/μl	2.500-7.500/μl
Λεμφοκύτταρα	1.500-3.500/μl	1.500-3.500/μl
Μονοκύτταρα	200-800/μl	200-800/μl
Ηωσινόφιλα	40-440/μl	40-440/μl
Βασεόφιλα	15-100/μl	15-100/μl

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.**Μυελός των Οστών**

Μεγαλο-βλαστικός μυελός	Πλούσιος μυελός	Πτωχός μυελός	Πλούσιος μυελός με ερυθροειδή υπερπλασία	Φυσιολογικός μυελός με ερυθροειδή υποπλασία
Ανεπάρκεια B ₁₂	Λευχαιμία	Απλαστική αναιμία	Σιδηροβλαστικές αναιμίες	Ερυθροβλαστοπενίες
Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος	Μυέλωμα	Μυελοϊνωση	Δυσερυθροποιητικές αναιμίες	
	Λέμφωμα		Αιμολυτικές αναιμίες	
	ΜΔΣ		Δηλητηρίαση από μόλυβδο	

Η αιμόλυση μπορεί να οφείλεται σε:

- **Εξωερυθροκυτταρικά αίτια:**

Τα κυριότερα είναι ανοσολογικά (π.χ. αυτοάνωση αιμόλυση), μικροβιακά (π.χ. ελονοσία), φυσικά, χημικά (φάρμακα, ακτινοβολία), υπερσπληνισμός.

- **Ενδοερυθροκυτταρικά αίτια:**

Αυτά μπορεί να είναι κληρονομικά (διαταραχές της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, ερυθροποιητικές πορφυρίες, ποσοτικές και ποιοτικές αιμοσφαιρινοπάθειες) ή επίκτητα (δηλητηρίαση με μόλυβδο, νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία).

2. Αναιμίες με ανεπαρκή ερυθροποίηση

Η έλλειψη ορισμένων ουσιών οδηγεί σε μη αποδοτική ερυθροποίηση.

Έλλειψη σιδήρου, βιταμινών B₁₂ και φυλλικού οξέος έχουν σαν αποτέλεσμα την παραγωγή μικρών ή μεγάλων ερυθροκυττάρων αντίστοιχα.

Η απλαστική αναιμία και η μυελική απλασία χαρακτηρίζεται από ελάττωση ή και έλλειψη ερυθροβλαστών. Τα κυριότερα αίτια είναι φυσικοί και χημικοί παράγοντες, διήθηση μυελού, ενδοκρινικές ανωμαλίες, χρόνιες παθήσεις, χρόνιες φλεγμονές και κολλαγνώσεις.

III. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΥΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ

1. Ορθοκυτταρικές αναιμίες

Η οξεία απώλεια αίματος οδηγεί σε πτώση των τιμών του Ht, Hb και του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ οι δείκτες MCV, MCH, MCHC και

RDW παραμένουν φυσιολογικοί.

Η αιμόλυση εξάλλου συνδέεται με ποικίλα εξωγενή ή ενδογενή αίτια (Πίνακας 5).

2. Μικροκυτταρικές αναιμίες

Οι μικροκυτταρικές αναιμίες χαρακτηρίζονται από υποχρωμία, πτώση των τιμών Ht, Hb και πτώση των ερυθροκυτταρικών δεικτών MCV, MCH, MCHC και RDW. Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι σιδηροπενικές αναιμίες, οι αναιμίες χρόνιων νόσων, οι σιδηροβλαστικές αναιμίες και οι θαλασσαιμίες.

Η διαφορική διάγνωση των μικροκυτταρικών αναιμιών συνοψίζεται στον Πίνακα 6:

3. Μακροκυτταρικές αναιμίες

Η μακροκυττάρωση χωρίς αναιμία παρατηρείται φυσιολογικά στα έμβρυα και στα νεογνά.

Οι μακροκυτταρικές αναιμίες χαρακτηρίζονται από

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.

Αίτια αιμόλυσης

Εξωγενή αίτια	Ενδογενή αίτια
• φυσικά	• κληρονομική σφαιροκυττάρωση
• χημικά	• κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση
• ανοσολογικά	• κληρονομική πυροποικιλοκυττάρωση
• μικροβιακά αίτια	• ερυθροποιητικές πορφυρίες
• υπερσπληνισμός	• διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης
	• νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.

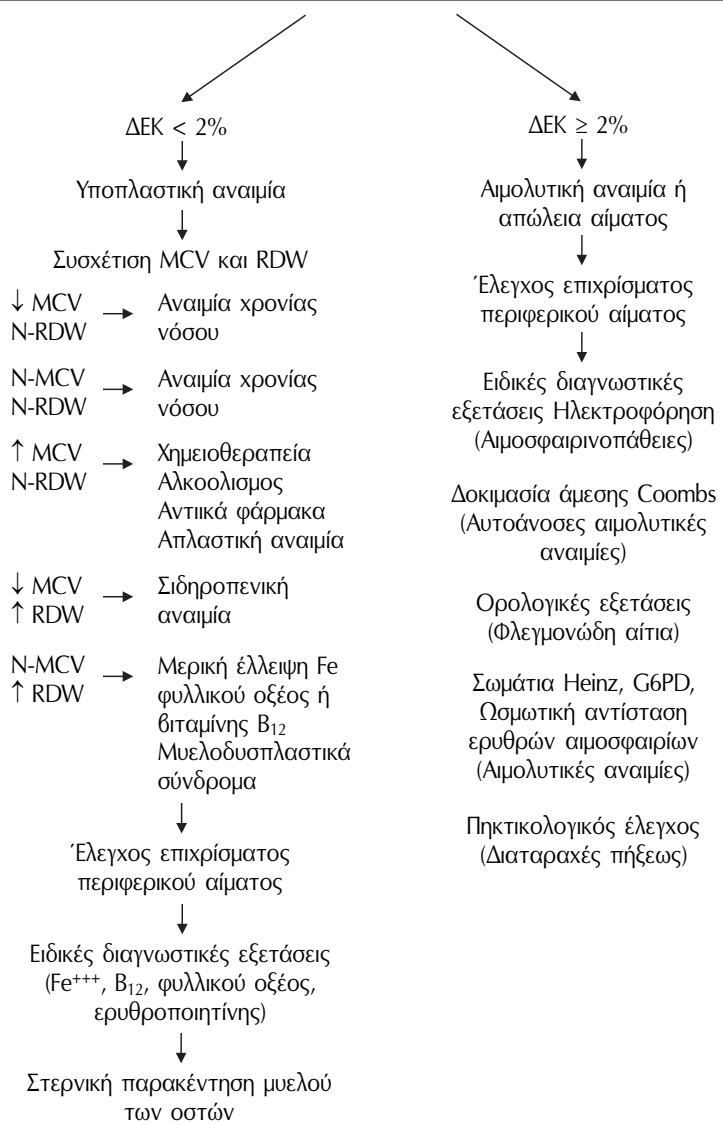
Διαφορική διάγνωση μικροκυτταρικών αναιμιών

Εξέταση	Σιδηροπενική αναιμία	Αναιμία χρονίων νοσημάτων	Σιδηροβλαστική αναιμία	Θαλασσαιμίες
Ιστικός σίδηρος	E	A	Φ ή A	A
Σιδηροβλάστες	E	E	A δακτυλοειδείς	A
Σίδηρος ορού	E	E	Φ ή A	A
Ολική σιδηροφυλλίνη ορού	A	E	Φ	E
Ποσοστό κορεσμού τρανσφερρίνης	E	E	Φ ή A	A
HbA ₂	E ή Φ	Φ	E	A ή Φ ή E

Υπόμνημα: A: Αύξηση, E: Ελάττωση, Φ: Φυσιολογικό

ΠΙΝΑΚΑΣ 7.

Μελέτη επιχρίσματος περιφερικού αίματος με βάση την τιμή των ΔΕΚ



πτώση των τιμών Ht, Hb, του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων και από αύξηση των ερυθροκυτταρικών δεικτών MCV, MCH και MCHC.

Οι μεγαλοβλαστικές αναιμίες προκαλούνται από ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος και λιγότερο από ανεπάρκεια πρόσληψης τροφής, έλλειψη ενδογενή παράγοντα, ολική γαστρεκτομή και δυσασπορόφηση της B₁₂, χρόνια παγκρεατική ανεπάρκεια, νοσήματα του ειλεού και φάρμακα. Δυνατόν να συνυπάρχουν ανεπάρκεια της βιταμίνης B₁₂ και του φυλλικού οξέος.

Τέλος κληρονομικές διαταραχές ενζύμων, μεταβολισμού του φυλλικού οξέος και διαταραχές της σύνδεσης του DNA από φάρμακα-ανταγωνιστές μπορούν να προκαλέσουν μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα που συνδέονται με δυσερυθροποϊά. Η συστηματική προσέγγιση της αναιμίας σε ενήλικες και παιδιά στηρίζεται στον αριθμό των δικτυοερυθροκυττάρων του περιφερικού αίματος και συνοψίζεται στον Πίνακα 7.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η αναιμία μπορεί να οφείλεται σε πρωτοπαθή αιματολογική νόσο ή να είναι εκδήλωση συστηματικού νοσήματος. Στους ενήλικες οφείλεται συχνότερα σε υποκρυπτόμενη νόσο. Η διαγνωστική προσέγγιση της αναιμίας, η οποία περιλαμβάνει λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση, προσδιορισμό των αιματολογικών παραμέτρων και μελέτη του επιχρίσματος περιφερικού αίματος, μπορεί να οδηγήσει στη σωστή διάγνωση υποδεικνύοντας την κατεύθυνση για περαιτέρω εργαστηριακό έλεγχο.

ΒΟΗΘΗΜΑΤΑ

1. Baker WF Jr: Iron deficiency in pregnancy, obstetrics and gynecology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000, 14:1061-1077.
2. Kohli-Kumar M: Screening for anemia in children: AAP recommendations: A critique. *Pediatrics* 2001, 108:ES6.
3. Perry C, Soreq H: Transcriptional regulation of erythropoiesis: Fine tuning of multi-domain elements. *Eur J Biochem* 2002, 269:3607-3618.
4. Tefferi A: Anemia in adults: A contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2003, 78:1274-1280.
5. Fishbaue S: Anemia treatment in chronic renal insufficiency. *Semin Nephrol* 2002, 22:474-478.
6. Roy CN, Weinstein DA, Andrews NC: 2002E. Mead Johnson. Award for research in pediatrics lecture. The molecular biology of the anemia of chronic disease: A hypothesis. *Pediatr Res* 2003 53:507-512.
7. Sieff CA, Nisbet-Brown E, Nathan DJ: Congenital bone marrow failure syndromes. *Br J Haematol* 2000, 111:30-42.
8. Karadimitris A, Luzzatto L: The cellular pathogenesis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Leukemia* 2001, 1148-1152.
9. Gehrs BC, Freidberg RC: Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002, 69:258-271.
10. Ward PCJ: The CBC at the turn of the millennium. An overview. *Clin Chem* 2000, 46:1215-1220.
11. Nilsson-Ehle H, Jagenburg R, Landahl S, Svanborg AL: Blood haemoglobin values in the elderly: Implications for reverence intervals from age 70 to 88. *Eur J Haematol* 2000, 65:297-305.
12. Sullivan P: Associations of anemia treatments for anemia and survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2004, 185(Suppl 2):5138-5142.
13. Chapter 29: Approach to anemia in the adult and child: W Marks and Berhl Glader: part IV Red Blood Cells: 2000, 455-463.
14. Diagnosis from the Blood Smear: Barbara J, Rain, F.R.A., C.R., F.R.C. Path: *The New England Journal of Medicine* 2005, 498-506.
15. Steehsma DP, Gibbons RJ, Higgs DR: Acquired alpha-thalassemia in association with myelodysplastic syndrome and other hematologic malignancies. *Blood* 2005, 105: 443-452.
16. Ohene-Abuakwa Y, Orfals KA, Marius C, Ball SE: Two-phase culture in Diamond Blackfan anemia: localization of erythroid defect. *Blood* 2005, 105:838-846.

Σιδηροπενική αναιμία

Μ. Τσαντεκίδου

Ο σίδηρος είναι ευρύτατα διαδεδομένο μέταλλο στη φύση και παράλληλα αποτελεί απαραίτητο στοιχείο στην κυτταρική λειτουργία συμμετέχοντας σε πολλά στάδια του κυτταρικού μεταβολισμού. Μεταξύ των αναιμιών η σιδηροπενική αποτελεί την πρώτη από άποψη συχνότητας, αν και η επίπτωσή της έχει μειωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Παραμένει όμως ένα σημαντικό πρόβλημα, ειδικά στις οικονομικά φτωχότερες χώρες και οφείλεται συνήθως σε κατανάλωση τροφών που έχουν μικρή περιεκτικότητα σε σίδηρο. Τα τελευταία χρόνια στις ανεπτυγμένες χώρες έχει καθιερωθεί συστηματικός εμπλουτισμός μερικών τροφών με σίδηρο γεγονός που συμβάλλει στην πρόληψη της σιδηροπενίας στις ομάδες αυξημένου κινδύνου (πρώωρα νεογνά, βρέφη, γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εγκυμοσύνη, περίοδος του θηλασμού, τακτικοί αιμοδότες).

Η σιδηροπενική αναιμία αναπτύσσεται όταν: 1) η πρόσληψη σιδήρου υπολείπεται των αναγκών του οργανισμού, 2) όταν υπάρχει δυσαπορρόφηση και 3) όταν οι απώλειες σιδήρου είναι αυξημένες. Η αναιμία εκδηλώνεται αφού ελαττωθούν σημαντικά τα αποθέματα σιδήρου στον μυελό των οστών. Η έλλειψη σιδήρου οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης και στην αύξηση του αριθμού των μιτώσεων των κυττάρων της ερυθράς σειράς, με αποτέλεσμα την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων μικρότερου μεγέθους από τα φυσιολογικά και πτωχών σε αιμοσφαιρίνη. Στον μυελό των οστών παρατηρείται υπερπλασία της ερυθράς σειράς και ελάττωση της παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω ενδομελικής καταστροφής των ερυθροβλαστών.

Ο σίδηρος βρίσκεται στον οργανισμό πάντοτε συνδεδεμένος με διάφορες πρωτεΐνες. Σε πολλές από αυτές είναι ενσωματωμένος σε μόρια αίμης όπως στην αιμοσφαιρίνη, τη μυοσφαιρίνη, τα κυττοχρώματα, τις υπεροξειδάσες και τις καταλάσεις. Σε άλλες πρωτεΐνες φέρεται προσκολλημένος σε ειδικούς υποδοχείς όπως στην τρανσφερρίνη, τη φερριτίνη και την αι-

μοσιδηρίνη. Το συνολικό ποσό του σιδήρου στον οργανισμό υπολογίζεται σε 5 g (3 g στο αίμα με τη μορφή της αιμοσφαιρίνης, 1g στους ερυθροβλάστες στον μυελό των οστών και 1 g στους ιστούς).

Οι μικρές ημερήσιες απώλειες σε σίδηρο αναπληρώνονται με τη λήψη τροφής. Τροφές πλούσιες σε σίδηρο είναι το κόκκινο κρέας, τα πουλερικά, τα ψάρια, το συκώτι, τα αυγά, τα όσπρια, τα καρύδια, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά (ειδικά το σπανάκι) και άλλες. Η συνήθης τροφή που καταναλώνεται το 24ωρο περιέχει περίπου 10–25 mg σιδήρου από τα οποία απορροφώνται 1–3 mg ημερησίως. Στις τροφές ο σίδηρος βρίσκεται συνήθως με την τρισθενή μορφή συνδεδεμένος με τις πρωτεΐνες. Με τη δράση της πεψίνης στο στομάχι γίνεται διάσπαση των πρωτεϊνών και ελευθερώνεται ο σίδηρος ο οποίος ανάγεται σε δισθενή σίδηρο.

Η απορρόφηση του σιδήρου γίνεται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και λιγότερο στην αρχή της νήστιδας και στον πυλωρό. Αρχικά ο σίδηρος περνά από τον εντερικό πόλο στο πρωτόπλασμα των επιθηλιακών κυττάρων και από εκεί αποδίδεται στην αιματική κυκλοφορία για να παραληφθεί από την **τρανσφερρίνη** του πλάσματος. Υπό φυσιολογικές συνθήκες μόνο το 1/3 της ολικής τρανσφερρίνης είναι κορεσμένο. Το ακόρεστο ποσοστό της τρανσφερρίνης αποτελεί τη **σιδηροδεσμευτική ικανότητα** του πλάσματος. Η μείωση της συγκέντρωσης του σιδήρου στο αίμα προκαλεί αύξηση του ποσού της ολικής τρανσφερρίνης στο πλάσμα με αποτέλεσμα την παραλαβή από το αγγειακό πόλο του εντερικού κυττάρου μεγαλύτερων ποσών σιδήρου. Επιπλέον, κάθε μόριο ακόρεστης τρανσφερρίνης δεσμεύει δύο άτομα σιδήρου από την επιφάνεια της **φερριτίνης** και της **αιμοσιδηρίνης** του πλάσματος. Τελικά, η κορεσμένη τρανσφερρίνη στον μυελό των οστών συναντά τους ερυθροβλάστες που έχουν στην επιφάνεια της μεμβράνης τους ειδικούς υποδοχείς που την δεσμεύουν (**transferrin receptors, TfR**). Μετά την αποδέσμευση του σιδήρου η τρανσφερρίνη αποκολλάται από τον υποδοχέα και φέρεται ως ακόρεστη στην κυκλοφορία για να ξαναπάρει αργότερα άλλα άτο-

μα σιδήρου από τη φερριτίνη ή την αιμοσιδηρίνη.

Η αποθήκευση του σιδήρου γίνεται πάνω σε μία πρωτεΐνη, η οποία όταν φορτωθεί με σίδηρο αποκαλείται **φερριτίνη**. Η φερριτίνη βρίσκεται στα μακροφάγα, καθώς και σε άλλα κύτταρα και στο πλάσμα. Η αποθήκευση του σιδήρου γίνεται και με τη μορφή της **αιμοσιδηρίνης** η οποία έχει μεγάλη αποθηκευτική ικανότητα αλλά αποδίδει δύσκολα το σίδηρο και με πολύ βραδύτερο ρυθμό.

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει **σημαντικές προόδους** στην κατανόηση των μηχανισμών που ρυθμίζουν την πρόσληψη, την αποθήκευση και την χρησιμοποίηση του σιδήρου. Έγινε γνωστό ότι η σύνθεση της τρανσφερρίνης, του υποδοχέα της τρανσφερρίνης και της φερριτίνης βρίσκεται υπό τον έλεγχο δύο πρωτεϊνών που ονομάστηκαν **Iron Regulatory Proteins (IRP-1 και IRP-2)**. Όταν μειωθούν οι συγκεντρώσεις του σιδήρου οι IRP-1 και IRP-2 αντιδρούν με ορισμένα στοιχεία του mRNA του **υποδοχέα της τρανσφερρίνης** που βρίσκονται κοντά στο 3' άκρο του μορίου και ονομάζονται **Iron Responsive Elements (IRE)**. Με τη διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται η επιβράδυνση της αποδόμησης του mRNA γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή υποδοχέα της τρανσφερρίνης η οποία θα φέρει περισσότερο σίδηρο από το κύτταρο. Επίσης, οι IRP-1 και IRP-2 αντιδρούν με ένα μοναδικό IRE που βρίσκεται προς το 5' άκρο του mRNA της φερριτίνης και προκαλούν καταστολή της παραγωγής ενδοκυττάριας φερριτίνης. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι στη ρύθμιση του μεταβολισμού του σιδήρου παίζουν σημαντικό ρόλο και άλλες πρωτεΐνες όπως **Divalent Metal Transporter 1 (DMT 1), Heme Oxygenase 1, Fe-ATPase Iron Transporter, Ferroportin, Hephaestin, Stimulator of Iron Transport (SFT), Frataxin** και **ATP-binding Cassette 7 (ABC 7)**. Ιδιαίτερα σημαντική ήταν η ανακάλυψη ενός πεπτιδίου που παράγεται στο ήπαρ και ονομάζεται **Hepcidin**. Έγινε γνωστό ότι **το πεπτίδιο αυτό αποτελεί το βασικό ρυθμιστή όλων των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στο μεταβολισμό του σιδήρου**. Η αύξηση της παραγωγής του οδηγεί στη μείωση της απορρόφησης του σιδήρου από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, καθώς και στην ελάττωση της απελευθέρωσης του σιδήρου από τα μακροφάγα. Αντίθετα, η έλλειψη ή η σημαντική ελάττωση του πεπτιδίου αυτού οδηγεί σε διάφορες καταστάσεις που συνοδεύονται από αυξημένα ποσά σιδήρου στον οργανισμό.

ΑΙΤΙΑ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Απώλεια αίματος: έμμηνος ρύση (απώλεια 1.5 mg σιδήρου ημερησίως), τοκετός (απώλεια 200-800 mg

σιδήρου), μητρορραγίες, ινομώματα και νεοπλάσματα της μήτρας, ενδομητρίωση, διαφραγματοκήλη, κίρσοι οισοφάγου, πεπτικό έλκος, οξεία γαστρίτιδα, λήψη φαρμάκων (ασπιρίνη, κορτικοειδή, αντιπηκτικά, ΜΣΑΦ), αιμορροΐδες, νεοπλάσματα πεπτικού (οισοφάγου, στομάχου, δωδεκαδακτύλου, λεπτού εντέρου, κόλου, ορθού), αγγειοδυσπλασίες, εκκολπωμάτωση, ελκώδης κολίτιδα, νόσος Crohn, Μεκέλειος απόφυση, παρασίτωση, συχνές επιστάξεις (σύνδρομο Rendu-Osler) και ουλορραγίες, αιματοουρία, συχνή αιμοδοσία, χρόνια αιμοκάθαρση, προκλητές αιμορραγίες σε ψυχιατρικούς ασθενείς.

Δυσασπορρόφηση: αχλωρυδρία, ολική γαστρεκτομή, εκτομή στομάχου και δωδεκαδακτύλου, κοιλιοκάκη (συχνά με **μοναδική εκδήλωση** τη σιδηροπενική αναιμία) και σύνδρομο χρόνιας δυσασπορρόφησης, χρόνια γαστρίτιδα από *H. pylori*, αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα ή ατροφία σώματος στομάχου, γεωφαγία (pica), παρατεταμένη χορήγηση τετρακυκλινών, φυτικών οξέων, φωσφορικών αλάτων, αντιόξινων και δεσφερριοξαμίνης.

Ανεπαρκής πρόσληψη ή αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο: παρατεταμένη δίαιτα, κύηση (οι ανάγκες ανέρχονται στα 8-10 mg ημερησίως), θηλασμός, βρεφική ηλικία, ταχεία σωματική ανάπτυξη.

Άλλα αίτια: πνευμονική αιμοσιδήρωση (σε σύνδρομο Goodpasture όταν δεν είναι εφικτή η κινητοποίηση του σιδήρου), νοσήματα που συνοδεύονται από χρόνια ενδοαγγειακή αιμόλυση (παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, νόσος ψυχροσυγκολλητινών, ανεπάρκεια ερυθροκυτταρικών ενζύμων), πολυκυτταραιμία, συγγενής έλλειψη τρανσφερρίνης, χρόνια χορήγηση ερυθροποιητίνης χωρίς προσθήκη σιδήρου. **Προσοχή** στην εξαπάτηση της εύκολης διάγνωσης: αιμορροΐδες κάτω από τις οποίες κρύβεται νεόπλασμα του ορθού και μηνορραγίες λόγω νόσου von Willebrand ή άλλης υποκείμενης διαταραχής του αιμοστατικού μηχανισμού.

Η **εκτίμηση των αποθηκών σιδήρου πρέπει να γίνεται υποχρεωτικά και πριν τη χορήγηση ερυθροποιητίνης** (ειδικά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) αφού η σιδηροπενία μπορεί να αποτελεί ένα από τα αίτια κακής ανταπόκρισης στη χορήγησή της. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται συστηματική παρακολούθηση φερριτίνης ορού ανά 3-6 μήνες και χορήγηση σιδήρου από το στόμα 2-3 εβδομάδες πριν την έναρξη της αγωγής με ερυθροποιητίνη (στόχος: αιμοσφαιρίνη 11-13 g/dl, κορεσμός τρανσφερρίνης >20% και φερριτίνη >100 μg/l).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η αναιμία είναι τις περισσότερες φορές καλά ανε-

κχή λόγω της προοδευτικής εγκατάστασής της και συνοδεύεται από εύκολη κόπωση, ωχρότητα, αδυναμία συγκέντρωσης, αίσθημα παλμών, ευθραυστότητα των νυχιών και των τριχών. Μερικές φορές οι κλινικές εκδηλώσεις είναι εντονότερες με εμφάνιση τάσης προς λιποθυμία, ιλίγγων, δύσπνοιας, ταχυκαρδίας, οιδήματος σφυρών και θωρακαλγίας. Λόγω της ιστικής ανεπάρκειας σιδήρου οι ασθενείς εμφανίζουν γωνιακή χειλίτιδα (15%), κοιλονυχία (30%), ξηρότητα δέρματος, γλωσσίτιδα (40%), δυσφαγία, οισοφαγίτιδα (σύνδρομο Plummer-Vinson σε ποσοστό 5%), καθώς και σύνδρομο δυσαπορρόφησης λόγω ατροφίας του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου. Σε ποσοστό 10% παρατηρείται μικρού βαθμού σπληνομεγαλία.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η πρώιμη ένδειξη σιδηροπενικής αναιμίας είναι η αύξηση του εύρους κατανομής ερυθρών (RDW) η οποία είναι ενδεικτική της ανισοκυττάρωσης που προηγείται της αναιμίας. Κατόπιν σημειώνονται πτώση της MCHC, της MCH, του MCV, της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη.

Πριν εμφανισθούν η ανισοχρωμία, η υποχρωμία και η μικροκυττάρωση προηγείται η ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία με ανισοκυττάρωση. Οι μορφολογικές μεταβολές είναι αξιόλογες όταν η αιμοσφαιρίνη πέσει κάτω από 10-11 g/dl. Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος εμφανίζεται μικροκυττάρωση, υποχρωμία, ανισοκυττάρωση και ποικιλοκυττάρωση. Επίσης, παρατηρούνται ολιγάριθμα στοχοκύτταρα, πολυχρωματόφιλα και υπερκατάτμητα ουδετερόφιλα (αυτό δεν σημαίνει κατ'ανάγκη συνυπάρχουσα έλλειψη βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος). Η μικτή ανεπάρκεια σιδήρου και βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία. Η σιδηροπενία αποκαλύπτεται μετά τη χορήγηση θεραπείας με βιταμίνη B12 ή φυλλικό οξύ και παρουσιάζει πλήρη αποκατάσταση μετά τη χορήγηση σιδήρου. Σε γεωγραφικές περιοχές όπου ενδημούν οι παρασιτώσεις η ανεύρεση ηωσινόφιλων αποτελεί ένδειξη ότι το αίτιο της σιδηροπενικής αναιμίας πιθανόν να είναι μία παρασίτωση. Τα δικτυοερυθροκύτταρα μπορεί να είναι φυσιολογικά ή ελαττωμένα. Οι ασθενείς με σιδηροπενία συχνά παρουσιάζουν αντιδραστική θρομβοκυττάρωση η οποία μπορεί να οφείλεται στην ίδια την έλλειψη σιδήρου, σε απώλεια αίματος ή σε νεοπλασματική νόσο. Σε ποσοστό 10% των ασθενών παρατηρείται λευκοπενία και θρομβοπενία.

Η ανεύρεση χαμηλού σιδήρου ορού (φ.τ. 60-120

μg/dl) δεν είναι πολύ χρήσιμη πληροφορία γιατί παρατηρείται τόσο στη σιδηροπενική όσο και στην αναιμία χρόνιας νόσου. Επίσης, υπάρχει ευρεία ημερήσια διακύμανση του ποσού του σιδήρου. Η φερριτίνη ορού (φ.τ. 20-200 μg/l) αποτελεί το συνηθέστερο δείκτη εκτίμησης της σιδηροπενίας. Στη σιδηροπενική αναιμία βρίσκεται πολύ ελαττωμένη και ως πρωτεΐνη οξείας φάσης **πρέπει να συνεκτιμάται ταυτόχρονα με την ΤΚΕ, τη CRP και το ινωδογόνο**. Τιμή φερριτίνης <12 μg/l υποδηλώνει κενές αποθήκες σιδήρου. Η **ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (TIBC, φ.τ. 150-400 μg/dl)** είναι αυξημένη και αποτελεί δείκτη συγκέντρωσης της τρανσφερρίνης στον ορό. Επίσης, η TIBC βοηθά στη διαφορική διάγνωση της αναιμίας που μπορεί να συνοδεύει διάφορα χρόνια νοσήματα αφού στις περιπτώσεις αυτές είναι συχνά ελαττωμένη. Ο **κορεσμός της τρανσφερρίνης** (φ.τ. 30-35%) είναι ένας άλλος χρήσιμος δείκτης για τη διάγνωση της εξάντλησης των αποθηκών σιδήρου και βρίσκεται ελαττωμένος (<16%) σε περιπτώσεις σιδηροπενικής αναιμίας. Η ανίχνευση της σιδηροπενίας μπορεί να ελέγχεται αρκετά πρώιμα με τη μέτρηση του **διαλυτού υποδοχέα της τρανσφερρίνης στον ορό (Serum Transferrin Receptor, sTfR)** ο οποίος αποτελεί πολύ αξιόπιστο δείκτη σιδηροπενίας και βοηθά στη διαφορική διάγνωση σιδηροπενικής αναιμίας και αναιμίας χρόνιας νόσου. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αύξησης της ΤΚΕ και της CRP η αυξημένη τιμή του sTfR υποδηλώνει σιδηροπενική αναιμία αφού δεν επηρεάζεται από την παρουσία της υποκείμενης νόσου. Ο sTfR στον ορό αντανακλά το σύνολο των υποδοχέων τρανσφερρίνης των ιστών και αυξάνεται σε καταστάσεις ιστικής σιδηροπενίας, καθώς και σε ασθενείς με υπερπλασία της ερυθράς σειράς (ομόζυγος β-μεσογειακή, δρεπανοκυτταρική και χρόνια αιμολυτική αναιμία). Μείωση της τιμής του sTfR παρατηρείται σε ασθενείς με απλαστική αναιμία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Επίσης, με τη βοήθεια των επιλεγμένων ειδικών αιματολογικών αναλυτών μπορεί να γίνει μέτρηση και άλλων δεικτών σιδηροπενίας (**Percentage Hypochromic Erythrocytes, Reticulocyte Hemoglobin Content, Zinc Protoporphirin**). Σε ορισμένες πολύπλοκες περιπτώσεις γίνεται **εξέταση του μυελού των οστών** η οποία δείχνει μέτρια υπερπλασία της ερυθράς σειράς, απουσία σιδηροβλαστών και απουσία σιδήρου στα κύτταρα του δικτύου.

Συμπληρωματικές εξετάσεις: δακτυλική εξέταση, εξετάσεις κοπράνων για έλεγχο απώλειας αίματος από το πεπτικό, γαστροσκόπηση, κολonosκόπηση, απεικονιστικός έλεγχος.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Το πρώτο που πρέπει να γίνει είναι η ανακάλυψη και η αντιμετώπιση της αιτίας που έχει προκαλέσει τη σιδηροπενική αναιμία.

Η σιδηροπενική αναιμία συνήθως απαντά θεαματικά στη χορήγηση σιδήρου από το στόμα. Παράλληλα συνιστάται αύξηση του σιδήρου της διατροφής με την επιλογή των κατάλληλων τροφών. Σε περίπτωση ανάγκης ταχείας αποκατάστασης της αναιμίας χορηγείται μετάγγιση αίματος.

Τα σκευάσματα σιδήρου που χορηγούνται είναι διάφορα άλατα ή σύμπλοκες ενώσεις του που διαφέρουν στην περιεκτικότητα σε στοιχειακό σίδηρο (το στοιχείο αυτό είναι απαραίτητο στο καθορισμό της δόσης). Οι τρισθενείς και ορισμένες σύμπλοκες ενώσεις σιδήρου **απορροφούνται λιγότερο καλά** από τις δισθενείς. Ο θειικός σίδηρος αποτελεί το σκεύασμα πρώτης εκλογής για σιδηροθεραπεία από το στόμα λόγω καλύτερης απορρόφησης σε σύγκριση με τις άλλες μορφές. Αναλόγως με την οδό χορήγησής τους τα σκευάσματα σιδήρου διακρίνονται στα από του στόματος και τα παρεντερικά.

Σιδηροθεραπεία από το στόμα

1. Σίδηρος θειικός
2. Σίδηρος θειικός + φυλλικό οξύ
3. Σίδηρος σουκινυλικός πρωτεϊνικός
4. Σίδηρος πολυμαλτοζικός

Σκευάσματα γλυκονικού, φουμαρικού και ασκορβικού σιδήρου από του στόματος τελευταία δεν χρησιμοποιούνται.

Η χορήγηση 60 mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως είναι η ελάχιστη απαραίτητη δόση για τη μυελική απάντηση. Η συνιστώμενη δόση από του στόματος είναι 100-120 mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως από την οποία απορροφάται περίπου το 20% του σιδήρου που χορηγείται. Το σκεύασμα λαμβάνεται μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά το γεύμα ή μεταξύ των γευμάτων (όχι μαζί με γάλα ή αντιόξινα). Επίσης, η απορρόφηση θυρεοειδικών ορμονών μειώνεται με ταυτόχρονη χορήγηση σιδήρου. Σίδηρος από του στόματος δεν χορηγείται σε ασθενείς με πεπτικό έλκος εν ενεργεία, αιμορραγία πεπτικού, φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου και σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Μετά τη λήψη σιδήρου έχουν αναφερθεί ναυτία, εμετός, κοιλιακά άλγη, καθώς και διάρροια ή δυσκοιλιότητα.

Παρεντερική σιδηροθεραπεία

1. **Σίδηρος δεξτράνη** (iv iron dextran 50 mg/ml). Τα πρώτα 20-30 ml χορηγούνται σε 10 λεπτά (με προετοιμασία) και στη συνέχεια το υπόλοιπο σκεύασμα σε 500 ml N/S 0.9% σε διάστημα 3-4 ωρών.
2. **Σίδηρος γλυκονικός** (iv sodium ferric gluconate, SFG 62.5 mg/5ml). Χορηγούνται 5-10 ml σε 10 λεπτά ή 12.5 mg ανά λεπτό.
3. **Σακχαρούχο οξείδιο σιδήρου** (iv iron sucrose saccharate, 100 mg/5ml). Αρχικά χορηγείται 1 ml σε 100 ml N/S 0.9% σε 30 λεπτά και μετά το υπόλοιπο σκεύασμα (100 mg σε 100 ml N/S 0.9% σε 30 λεπτά ή 200mg σε 200-250 ml N/S 0.9% σε μία ώρα).
4. **Σύμπλοκο σιδήρου-πολυμαλτοζής** (im ferric hydroxide polymaltose complex).

Υπολογισμός ολικής δόσης iv σιδήρου σε mg: φυσιολογική τιμή αιμοσφαιρίνης (13 g/dl για τις γυναίκες και 14 g/dl για τους άνδρες) - τιμή αιμοσφαιρίνης του ασθενούς $\times 0.255 + 500$ mg για τις αποθήκες σιδήρου ή φυσιολογική τιμή αιμοσφαιρίνης - τιμή αιμοσφαιρίνης ασθενούς \times σωματικό βάρος του ασθενούς $\times 3$.

Η παρεντερική χορήγηση σιδήρου περιορίζεται μόνο σε απόλυτες ενδείξεις εξαιτίας του κινδύνου σοβαρών αναφυλακτικών αντιδράσεων που παρατηρούνται σε ποσοστό 0.5-2,5% (πιο συχνά μετά τη χορήγηση σιδήρου δεξτράνης) και εμφανίζονται άμεσα ή μετά από 24-48 ώρες. Οι ενδείξεις για παρεντερική χορήγηση είναι λίγες και σχεδόν μόνο όταν η θεραπεία από του στόματος δεν είναι δυνατή (δυσανεξία, γαστρεκτομή, αχυλία, μη ελεγχόμενη απώλεια αίματος, δυσαπορρόφηση, φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου).

Μετά την παρεντερική χορήγηση σιδήρου έχουν αναφερθεί πυρετός, αρθραλγίες, κνίδωση, αλλεργική πορφύρα, λεμφαδενοπάθεια, δύσπνοια, υπόταση, σπασμοί, εμετός, φλεβίτιδα, περιπτώσεις σπληνίτιδας από Gram αρνητικά μικρόβια, εμφάνιση σαρκώματος στο σημείο των ενδομυϊκών ενέσεων, πνευμονικό οίδημα, καθώς και ανάπτυξη αντισωμάτων μετά τη χορήγηση σιδήρου δεξτράνης. Η χρόνια μη ελεγχόμενη παρεντερική χορήγηση σιδήρου οδηγεί σε δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΣΙΔΗΡΟ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ

Η προοδευτική αύξηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης (τουλάχιστον 2 g/dl μετά από τρεις εβδομάδες

χορήγησης σιδήρου) αποτελεί κριτήριο κατάλληλης θεραπευτικής ανταπόκρισης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας (8-10 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής) παρατηρείται αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων. Η φερριτίνη παραμένει χαμηλή (πολλές φορές <12 µg/l) μέχρι να βελτιωθεί η αναιμία και αυξάνεται αφού γεμίσουν οι αποθήκες σιδήρου. Μετά τη βελτίωση της αναιμίας η χορήγηση σιδήρου θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλους 4-6 μήνες ή μέχρι η φερριτίνη να φτάσει τα 50 µg/l. Επίσης, θα πρέπει να γίνεται επανέλεγχος μερικούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με σκοπό τον αποκλεισμό της υποτροπής της αναιμίας.

ΑΙΤΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Επί αποτυχίας της θεραπείας από το στόμα ως πιθανά αίτια θα πρέπει να αναζητηθούν: παραμονή της αιτίας της σιδηροπενίας, έλλειψη βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος, ο χορηγούμενος σίδηρος να μην απορροφάται ή να μη λαμβάνεται σωστά. Στις τελευταίες περιπτώσεις μπορεί να γίνει αλλαγή σκευάσματος.

Ανθεκτική στη θεραπεία ή υποτροπιάζουσα σιδηροπενική αναιμία παρατηρείται σε ασθενείς με **χρόνια γαστρίτιδα λόγω H. pylori** (20-40%), **αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα ή ατροφία σώματος στομάχου** (20-27%) και **κοιλιοκάκη** (4.7-5%).

Σε μία μελέτη των Hershko και συνεργατών, που περιλαμβάνει 156 γυναίκες, σιδηροπενική αναιμία λόγω **χρόνιας γαστρίτιδας σε έδαφος λοίμωξης από H. pylori** παρατηρήθηκε σε ποσοστό 51% και ανθεκτικότητα στη χορήγηση σιδήρου από το στόμα σε 68-70% των περιπτώσεων. Με σκοπό την επιβεβαίωση της διάγνωσης σε ασθενείς αυτούς συνιστάται έλεγχος πεπτικού με λήψη βιοψιών, προσδιορισμός IgG αντισωμάτων έναντι του H. Pylori και δοκιμασία αναπνοής. Η λήψη σιδήρου από το στόμα ταυτόχρονα ή μετά από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης του H. Pylori έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση της αιματολογικής εικόνας. Ακόμη και χωρίς προσθήκη σιδήρου τα αποτελέσματα της θεραπείας είναι θεαματικά.

Από καιρό έχει παρατηρηθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης **αυτοάνοσης ατροφικής γαστρίτιδας ή ατροφίας σώματος στομάχου** και ακλωρυδρίας (με ή χωρίς έλλειψη βιταμίνης B12) είναι μεγαλύτερη στους αρρώστους με σιδηροπενική αναιμία από ότι στα φυσιολογικά άτομα. Η γαστρική ατροφία είναι ο αιτιολογικός παράγων πρόκλησης της αναιμίας και πιθανότατα η έλλειψη HCl συνεπικουρείται και από

άλλους παράγοντες. Στις περισσότερες περιπτώσεις η γαστρική ατροφία είναι μη αναστρέψιμη βλάβη και δεν αποκαθίσταται στο φυσιολογικό μετά τη θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας. Το 70-75% των ασθενών με ατροφική γαστρίτιδα δεν παρουσιάζουν βελτίωση της αναιμίας αν δεν αντιμετωπισθεί το βασικό νόσημα.

Η **κοιλιοκάκη ή εντεροπάθεια από γλουτένη** μπορεί να εμφανισθεί στα νεογνά ή και στην ενήλικη ζωή, ακόμη και σε προχωρημένες ηλικίες. Σε ασθενείς με περιορισμένη προσβολή του δωδεκαδακτύλου και της εγγύς νήστιδος μπορεί να απουσιάζουν τα γαστρεντερικά ενοχλήματα και να υπάρχει **μόνο αναιμία** οφειλόμενη σε έλλειψη σιδήρου ή και φυλλικού οξέος. Σε αυτές τις περιπτώσεις γίνεται ορολογικός έλεγχος που περιλαμβάνει τα αντιγλιαδινικά αντισώματα (AGA) τα οποία ανευρίσκονται με ανοσοενζυμική μέθοδο, τα αντισώματα έναντι ενδομυσίου (EMA) και τα νεότερα αντισώματα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης (anti-tTG). Ανοσοενζυμικές μέθοδοι μέτρησης των IgA anti-tTG βρέθηκε ότι έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, είναι πλέον ευρέως διαθέσιμες και ευκολότερες από την τεχνική που χρησιμοποιείται για τα EMA. Η εξέταση είναι αρνητική σε εκλεκτική ανεπάρκεια IgA που παρατηρείται σε 2.5% των ασθενών με κοιλιοκάκη. Σε περίπτωση παρουσίας AGA, EMA και anti-tTG στο αίμα απαιτείται ταυτοποίηση της πάθησης με βιοψία δείγματος του λεπτού εντέρου η οποία λαμβάνεται μέσω ενδοσκοπίου από το δωδεκαδάκτυλο. Ασθενείς με κοιλιοκάκη σε ποσοστό 100% εμφανίζουν ανθεκτική στη θεραπεία σιδηροπενική αναιμία. Η αντιμετώπιση της νόσου έγκειται στην δια βίου αποφυγή της κατανάλωσης όλων των προϊόντων που περιέχουν σιτάρι, σίκαλη και κριθάρι. Η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης έχει ως αποτέλεσμα τη θεαματική βελτίωση της σιδηροπενικής αναιμίας.

Συμπερασματικά, σε περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία σιδηροπενικής αναιμίας χωρίς εμφανή αιτία συνιστάται επανάληψη του ενδοσκοπικού ελέγχου ανωτέρου ή και κατωτέρου πεπτικού με ταυτόχρονη λήψη βιοψιών, καθώς και αποκλεισμός πιθανής δυσασπορόφησης του χορηγούμενου σκευάσματος σιδήρου (δοκιμασία αναπνοής, ανίχνευση IgG αντισωμάτων έναντι του H. pylori, προσδιορισμός γαστρίνης ορού, ανίχνευση αντιποικωματικών αντισωμάτων, καθώς και αντισωμάτων έναντι της γλιαδίνης (AGA), του ενδομυσίου (EMA) και της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (anti-tTG).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1769-1778.
2. Ganz T. Heparin in iron metabolism. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 251-254.
3. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090-2093.
4. Cook JD, Baynes RD et al. The physiological significance of circulating transferrin receptors. *Adv Exp Med Biol* 1994; 352: 119-126.
5. Cook JD, Skikne BS et al. Iron deficiency: the global perspective. *Adv Exp Med Biol* 1994; 356: 219-228.
6. Annibale B, Capurso G et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001; 111: 439-445.
7. Dickey W, Kenny BD, McMillan SA et al. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anemia. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 469-472.
8. Hershko C, Roth B, Giladi Z et al. Gastropathic sideropenia: identification of atrophic body gastritis and *H. pylori* as leading causes of treatment-resistant iron deficiency anemia. *Blood* 2003; 102: 156-161.
9. Suerbaum S, Michetti P. *H. pylori* infection. *N Engl J Med* 2002 ; 347: 1175-1186.
10. Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH et al. Randomized placebo-controlled trial of *H. pylori* eradication for iron deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1997; 4: 135-139.
11. Haruma K, Mihara M, Okamoto E et al. Eradication of *H. pylori* increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus: evaluation of 24-h PH monitoring. *Alim Pharmacol Ther* 1999; 13: 155-162.
12. Annibale B, Di Giulio E, Caruana P et al. The long-term effects of cure of *H. pylori* infection on patients with atrophic body gastritis. *Alim Pharmacol Ther* 2002; 16: 1723-1731.
13. McColl KEL, Murray LS, Gillen D et al. Randomised trial of endoscopy with testing for *H. pylori* compared with non-invasive *H. pylori* testing alone in the management of dyspepsia. *Br Med J* 2002; 324: 999-1002.
14. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48: 1066-1076.
15. Brugnara C. Reticulocyte cellular indices: a new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000; 37: 93-130.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M et al. Laboratory Diagnosis of iron deficiency anemia an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145-153.
17. Fishbane S. Intravenous iron therapy: reweighing risk and reward. *Semin Dialysis* 1999; 12: 5-8.
18. Barton JC, Barton EH, Bertoli LF et al. Intravenous iron dextran therapy in patients with iron deficiency and normal renal function who failed to respond to or did not tolerate oral iron supplementation. *Am J Med* 2000; 109: 27-32.
19. Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 464-470.
20. Dickey W, Hughes D. Prevalence of celiac disease and its endoscopic markers among patients having routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2182-2186.
21. Gary MB. Advances in the laboratory evaluation of iron deficiency and iron overload. *Hematology (American Society of Hematology Education Program Book)* 2000; 1: 39-45.
22. James DC. Newer aspects of the diagnosis and treatment of iron deficiency. *Hematology (American Society of Hematology Education Program Book)* 2003; 1: 53-57.
23. Hershko C, Keret D et al. Prevalence and causes of iron deficiency anemia. *Hematology (EHA Educ Program)* 2005; 1: 65-70.

Αναιμία χρόνιας νόσου (ΑΧΝ)

Σ. Γιάντες

Η αναιμία της χρόνιας νόσου είναι η δεύτερη σε συχνότητα αιτία αναιμίας μετά την σιδηροπενική. Συνοδεύει όχι μόνο χρόνιες ανοσολογικές διαταραχές, κακοήθειες ή λοιμώξεις, αλλά και οξείες καταστάσεις όπως σοβαρό τραύμα, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οξείες φλεγμονώδεις διαταραχές. Στον πίνακα 1 αναφέρονται τα συνηθέστερα αίτια της ΑΧΝ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η εισβολή ενός μικροοργανισμού, η εμφάνιση νεοπλασίας ή η διαταραχή της αυτοανοσίας οδηγεί σε ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων. Τα κύτταρα αυτά διεγείρουν ανοσολογικούς μηχανισμούς με αποτέλεσμα παραγωγή κυτταροκινών, όπως IFN- γ από τα Τ λεμφοκύτταρα και TNF- α , IL-1, IL-6, και IL-10 από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα.

Αποτέλεσμα της δράσης αυτής των κυτταροκινών είναι η ανάπτυξη της ΑΧΝ. Αυτό επιτυγχάνεται με:

- 1) καταστολή της ερυθροποίησης λόγω απευθείας αναστολής της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού της ερυθράς σειράς από τη δράση του TNF- α και της IFN- γ .
- 2) μειωμένη απάντηση στην ερυθροποιητίνη σε σχέση με την βαρύτητα της αναιμίας, λόγω αναστολής συνθέσεως από τους νεφρούς από τη δράση της IFN- γ και του TNF- α .
- 3) μειωμένη επιβίωση των ερυθρών από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα.
- 4) διαταραχή στην ομοιοστασία του σιδήρου. Η IL-6 και οι λιποπολυσακχαρίτες διεγείρουν την ηπατική σύνθεση της πρωτεΐνης οξείας φάσεως εψιδίνης (hepcidin), η οποία αναστέλλει την απορρόφηση του σιδήρου από το 12δάκτυλο. Η IFN- γ και οι λιποπολυσακχαρίτες αυξάνουν την έκφραση της πρωτεΐνης MDT-1 στα μακροφάγα διεγείροντας έτσι την πρόσληψη του Fe⁺² από αυτά. Η IL-10 διεγείρει την έκφραση των υποδοχέων της τραν-

σφερρίνης με συνέπεια την αύξηση της πρόσληψης του σιδήρου από τα μακροφάγα, η κατακράτηση του οποίου εντός αυτών ενισχύεται από την δράση του TNF- α , της IL-1, IL-6 και IL-10. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η σιδηροπενία, η μειωμένη προσφορά σιδήρου στα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς και παγίδευση του σιδήρου στα κύτταρα του ΔΕΣ.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η αναιμία της χρόνιας νόσου είναι συνήθως ήπιας βαρύτητας με συγκέντρωση Hb 10-11g/dl. Σοβαρότερου βαθμού αναιμία μπορεί να εμφανιστεί στο 20% των περιπτώσεων, με τιμές Hb <8 g/dl. Χαρακτηρίζεται ως ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία (φυσιολογικές τιμές MCV, MCH, MCHC), εκτός εάν συνυπάρχει σιδηροπενική αναιμία ή αιμοσφαιρινοπάθεια.

Ο αριθμός των ΔΕΚ είναι φυσιολογικός, είτε συχνά και ελλοιωμένος <25000/μl, σε σχέση με τη βαρύτητα της αναιμίας, αντανάκλωντας τη συνολική μειωμένη ερυθροποιητική δραστηριότητα. Την αναιμία συνοδεύουν αύξημένη τιμή ΤΚΕ, αυξημένες τιμές κυτταροκινών, IL-6 και πρωτεϊνών οξείας φάσεως όπως ινωδογόνο και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Κύριο χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα στην αναιμία της χρόνιας νόσου, αποτελεί η χαμηλή τιμή σιδήρου στον ορό των ασθενών. Στον πίνακα 2 περιγράφονται τα επίπεδα του σιδήρου στον ορό καθώς και των ουσιών οι οποίες μετέχουν στην ομοιοστασία του σιδήρου, στην περίπτωση της αναιμίας της χρόνιας νόσου και της σιδηροπενικής αναιμίας.

Τα επίπεδα της τρανσφερίνης, τα οποία μπορεί να εκφραστούν και σαν ολική σιδηροδευσμεντική ικανότητα (TIBC), είναι αυξημένα στη σιδηροπενική αναιμία, ενώ στην αναιμία της χρόνιας νόσου είναι φυσιολογικά ή και ελλοιωμένα, με αποτέλεσμα ο κορεσμός της τρανσφερίνης να εμφανίζει σαφώς χαμηλότερες τιμές στη περίπτωση της σιδηροπενικής αναιμίας, σε σχέση με αυτές της αναιμίας της χρόνιας νόσου, στην οποία ο χαμηλός κορεσμός αντιπροσωπεύει μάλλον τα χαμηλά επίπεδα σιδήρου στον ορό.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΑ ΑΙΤΙΑ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Νοσήματα	Εκτιμώμενη Επίπτωση (%)
Λοιμώξεις (οξείες ή χρόνιες) Ιογενείς συμπεριλαμβανομένης και της HIV λοιμώξεως Βακτηριακές Παρασιτικές Μυκητιασικές	18-95
Κακοήθειες Στερεοί όγκοι Αιματολογικές	30-77
Αυτοάνοσα νοσήματα Ρευματοειδής αρθρίτις Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος και νοσήματα συνδετικού ιστού Αγγειίτιδες Σαρκοείδωση Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου	8-71
Χρόνια απόρριψη μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου	8-70
Χρόνια νεφρική νόσος και φλεγμονή	23-50

N Engl J Med 2005

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Ουσία	αναιμία χρόνιας νόσου	σιδηροπενική αναιμία	αναιμία χρόνιας νόσου και σιδηροπενική αναιμία
Σίδηρος	ελλατωμένος	ελλατωμένος	ελλατωμένος
Τρανσφερίνη	ελλατωμένη έως φυσιολογική	αυξημένη	ελλατωμένη
Κορεσμός τρανσφερίνης	ελλατωμένος	ελλατωμένος	ελλατωμένος
Φερριτίνη	φυσιολογική έως αυξημένη	ελλατωμένη	ελλατωμένη έως φυσιολογική
Διαλυτοί υποδοχείς τρανσφερίνης (ΔΥΤ)	φυσιολογικοί	αυξημένοι	φυσιολογικοί έως αυξημένοι
Αναλογία ΔΥΤ/ log φερριτίνης	χαμηλή(<1)	υψηλή(>2)	υψηλή(>2)
Επίπεδα κυτταροκινών	αυξημένα	φυσιολογικά	αυξημένα

N.Engl.J.Med. 2005

Η φερριτίνη του ορού αποτελεί ένα ειδικό δείκτη για την εκτίμηση της κατάστασης του σιδήρου σε αναιμικούς ασθενείς. Τιμή φερριτίνης ορού ≥ 30 ng/ml έχει 92% ευαισθησία και 98% ειδικότητα, για την εκτίμηση έλλειψης σιδήρου.

Στην περίπτωση της χρόνιας νόσου υπάρχει δυσκολία στην εκτίμηση της σιδηροπενίας, επειδή η φερριτίνη ως πρωτεΐνη οξείας φάσεως αυξάνει. Ιδιαίτερα δε σε νοσήματα με καταστροφή ηπατικού και σπληνικού ιστού απελευθερούνται μεγάλα ποσά φερριτίνης. Η ιδανική τιμή της φερριτίνης του ορού για

τη διάκριση μεταξύ σιδηροπενικής και αναιμίας χρόνιας νόσου, έχει μελετηθεί σε μεγάλη μελέτη 259 ασθενών. Στην μελέτη αυτή μόνο 2 από 49 ασθενείς με φερριτίνη < 18 ng/ml δεν είχαν σιδηροπενική αναιμία, και μόνο 8 από 116 ασθενείς με φερριτίνη > 100 ng/ml είχαν σιδηροπενική αναιμία. Μεταξύ της τιμής των 18 ng/ml και των 100 ng/ml, το 40% των ασθενών είχε σιδηροπενική αναιμία. Έτσι μεταξύ της τιμής των 30 και των 100 ng/ml υπάρχει μία περιοχική επικάλυψη μεταξύ της σιδηροπενικής αναιμίας και της αναιμίας χρόνιας νόσου. Οι διαλυτοί υποδοχείς της τραν-

σφαιρίνης (sTfR) συνιστούν το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα της τρανσφερίνης και σχετίζονται με την ολική μάζα των προδρόμων κυττάρων της ερυθράς σειράς. Στην περίπτωση της σιδηροπενικής αναιμίας η συγκέντρωση των sTfR αυξάνει και μάλιστα κατά τρόπο ανάλογο της βαρύτητας της σιδηροπενίας.

Στην αναιμία της χρόνιας νόσου η συγκέντρωση των sTfR είναι φυσιολογική, λόγω καταστολής της έκφρασης των υποδοχέων της τρανσφερίνης από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Η λογαριθμική αναλογία sTfR/φερριτίνη, σχετίζεται ευθέως είτε με το πλεόνασμα των αποθηκών του σιδήρου σε άτομα με επάρκεια σιδήρου, είτε με την έλλειψη του ιστικού σιδήρου σε άτομα με σιδηροπενία. Στον πίνακα 3 περιγράφεται διαγνωστικός αλγόριθμος της σιδηροπενικής αναιμίας, και της αναιμίας της χρόνιας νόσου με βάση τις παραμέτρους της ομοιοστασίας του σιδήρου.

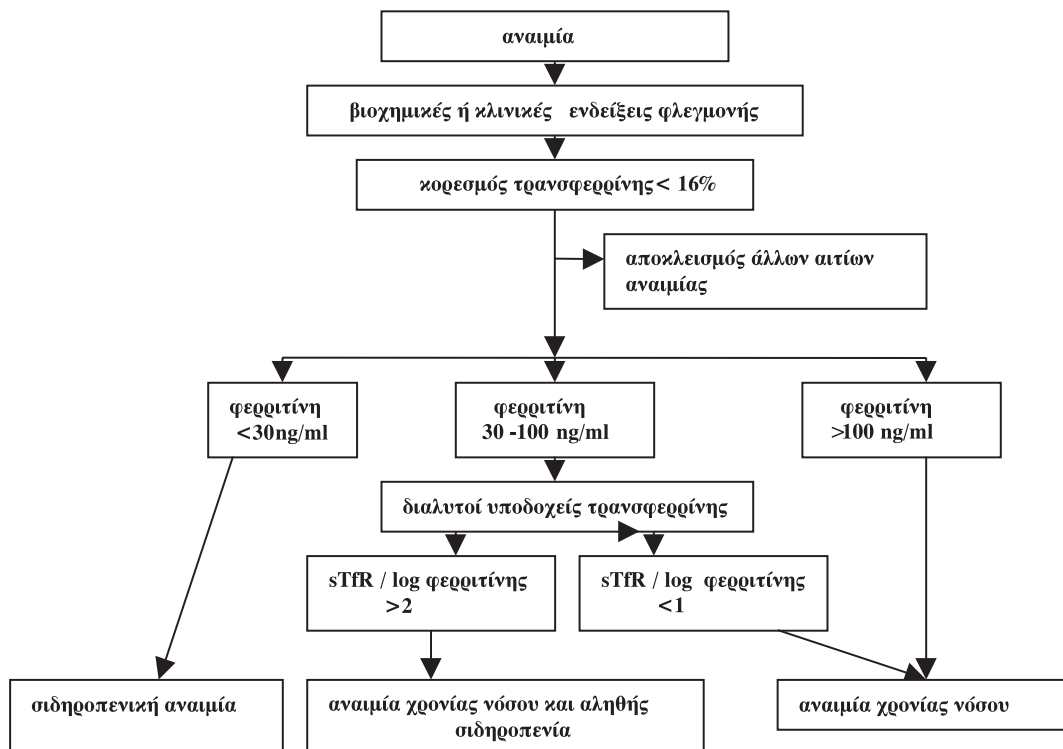
Η εξέταση επιχρίσματος μυελού οστών αποτελεί καλά τεκμηριωμένη εξέταση με υψηλή ειδικότητα για τον έλεγχο των ιστικών αποθεμάτων και την κατανομή του σιδήρου. Παρά ταύτα σε διάφορες μελέτες

έχει διαπιστωθεί η μεγάλη πιθανότητα λάθους όταν αυτή εκτελείται σαν τρέχουσα αιματολογική εργαστηριακή εξέταση. Μελέτη 108 ασθενών με επιχρίσματα μυελού, έδειξε μεγάλο αριθμό λανθασμένων αποτελεσμάτων, λόγω ανεπαρκούς δείγματος, κακής χρώσης του σιδήρου ή λανθασμένης ερμηνείας των παρασκευασμάτων.

Έτσι επειδή η εξέταση μυελού είναι δαπανηρή, επεμβατική και υπόκειται σε τεχνικά λάθη δεν ενδείκνυται ως τρέχουσα εξέταση για τον έλεγχο των αποθεμάτων του σιδήρου. Στην αναιμία της χρόνιας νόσου η κλασική εικόνα της εξέτασης του μυελού είναι τα φυσιολογικά ή αυξημένα ποσά αποθηκευμένου σιδήρου στα μακροφάγα, με ελλάτωση ή και απουσία σιδήρου από τις πρόδρομες μορφές της ερυθράς.

Μία οντότητα η οποία χαρακτηρίζεται από αιφνίδια εγκατάσταση αναιμίας μετά από εγχείρηση, εκτεταμένη ιστική βλάβη ή σοβαρή φλεγμονώδη εξεργασία, αναφέρεται ως <<αναιμία βαρέως πάσχοντος>>, έχει ανάλογα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά και πρότυπο μεταβολισμού του σιδήρου με αυτά της AXN και θεωρείται ως οξεία παραλλαγή της AXN.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.



ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της υποκείμενης νόσου είναι καθοριστικής σημασίας στην αντιμετώπιση της ΑΧΝ. Η βαρύτητα της αναιμίας αντανακλά τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου και παράγοντες οι οποίοι επιτείνουν την σοβαρότητα της αναιμίας, όπως έλλειψη σιδήρου, Β12, φυλλικού ή και άλλων παραγόντων της αιμοποίησης, θα πρέπει να αναπληρούνται αποτελεσματικά. Κατά κανόνα η αναιμία της χρόνιας νόσου είναι ήπιας βαρύτητας με αποτέλεσμα την καλή ανοχή από τους ασθενείς.

Ο καθορισμός του επιθυμητού ορίου αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη εκτός από την υποκείμενη νόσο, την ηλικία του ασθενούς και τις συνυπάρχουσες νοσηρές καταστάσεις, κυρίως αναπνευστικά ή καρδιαγγειακά προβλήματα. Ποιό θα πρέπει να είναι το επιθυμητό όριο της Hb στους ασθενείς με ΑΧΝ. Μεγάλη αναδρομική μελέτη ασθενών σε αιμοδιάλυση, ασθενείς με επίπεδα αιμοσφαιρίνης 8g/dl έχουν διπλάσια πιθανότητα θανάτου σε σχέση με ασθενείς με επίπεδα 10-11g/dl.

Οι οδηγίες της ASH/ASCO 2002 για την χρήση ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με κακοήθειες, προτείνουν ως επιθυμητό όριο αιμοσφαιρίνης τα 11-12 g/dl. Μη τυχαιοποιημένες μελέτες αναφέρουν ότι ασθενείς με κακοήθειες έχουν καλλίτερη συνολική επιβίωση και ανταπόκριση στη θεραπεία με τιμή Hb >12 ή >14,5 g/dl. Παρά ταύτα προοπτική μελέτη ασθενών υπό αιμοδιάλυση και θεραπεία με ερυθροποιητίνη και σίδηρο, έκλεισε λόγω της αυξημένης θνητότητας στην ομάδα των ασθενών με στόχο επίτευξης αιματοκρίτη >42% έναντι των ασθενών με επίπεδα >30%.

Σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, ασθενείς με κακοήθεια υπό θεραπεία με ερυθροποιητίνη και στόχο Hb >14-15 g/dl, είχαν σημαντικά χειρότερο έλεγχο της νόσου και επιβίωση. Μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη γυναικών με εκτεταμένο καρκίνο μαστού, έκλεισε πρόωρα λόγω αυξημένης θνητότητας στην ομάδα εκείνη των γυναικών υπό θεραπεία με ερυθροποιητίνη με στόχο διατήρηση επιπέδων Hb 12-14 g/dl, ωφειλόμενη σε εξέλιξη της νόσου και σε θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Έτσι και σύμφωνα με οδηγία επιτροπής του FDA το όριο της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς υπό θεραπεία με ερυθροποιητίνη δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 12 g/dl. Η δόση έναρξης της θεραπείας με ερυθροποιητίνη είναι 150 U/kg υποδόρια τρεις φορές την εβδομάδα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, με σταδιακή αύξηση της δόσεως σε 300 U/kg τρεις φορές την εβδομάδα για επί πλέον 4-8 εβδομάδες στους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς. Στην κλινική πράξη

χρησιμοποιούνται εναλλακτικά σχήματα ερυθροποιητίνης με 40.000 U υποδόρια άπαξ εβδομαδιαίως, δόσις η οποία μπορεί να αυξηθεί σε 60.000 U σε μη ανταποκρινόμενους ασθενείς (αύξηση Hb <1g/dl σε 4 εβδομάδες).

Η δαρμπεποϊτίνη (darbepoetin) νεώτερη ουσία διεγέρσεως της ερυθροποίησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε δόση 200 μg ανά δύο εβδομάδες σε ασθενείς με κακοήθεια και αναιμία μετά χημειοθεραπεία. Σοβαρό πρόβλημα συνιστά η σωστή χορήγηση σιδήρου στα πλαίσια της ΑΧΝ είτε σε συνδιασμό με θεραπεία με ερυθροποιητίνη, είτε σε συνυπάρχουσα ένδεια σιδήρου. Η επίδραση του σιδήρου στην έκβαση των χρόνιων νοσημάτων είναι πολυσύνθετη.

Ο σίδηρος έχει σημαντικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού. Παρεμβαίνει στην ανάπτυξη και στην διαφοροποίηση των κυττάρων της ανοσίας, επηρεάζει την οδό της κυτταρικής ανοσίας και των κυτταροκινών. Τόσο τα Β και Τ λεμφοκύτταρα, όσο και τα ΝΚ κύτταρα, εξαρτώνται από το σύστημα μεταφοράς σιδήρου, τρανσερρίνη/υποδοχείς τρανσερρίνης. Αποκλεισμός της διαδικασίας αυτής οδηγεί σε καταστολή του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των κυττάρων αυτών.

Η υπερφόρτωση των μακροφάγων με σίδηρο οδηγεί σε αναστολή της οδού της IFN-γ στα μακροφάγα, με αποτέλεσμα την απώλεια της βακτηριοκτόνου ικανότητάς των για ενδοκυττάρια παθογόνα, ενώ έχει ανασταλτική δράση και στην λειτουργικότητα των ουδετεροφίλων. Έτσι τόσο η υπερφόρτωση όσο και η ανεπάρκεια σιδήρου μπορεί να έχουν δυσμενείς ανοσολογικές επιδράσεις στον οργανισμό. Μελέτες σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς έδειξαν ότι η παρεντερική χορήγηση σιδήρου με κορεσμό τρανσερρίνης >20% και επίπεδα φερριτίνης >100 ng/ml, σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση βακτηριαιμίας.

Επίσης μακροχρόνια θεραπεία με σίδηρο σε συνδιασμό με χρόνια ανοσολογική διέγερση, ευνοεί την ανάπτυξη τοξικών ελευθέρων ριζών, με βλαπτική επίδραση στο ενδοθήλιο, και την πρόκληση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η ένδεια σιδήρου στην αναιμία της χρόνιας νόσου μπορεί να είναι είτε αληθής στα πλαίσια κακής απορρόφησης ή απώλειας, όπως σε φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, είτε λειτουργική στην περίπτωση θεραπείας με ερυθροποιητίνη. Αυτές είναι και οι καταστάσεις οι οποίες αποτελούν ένδειξη χορηγήσεως σιδήρου στα πλαίσια της ΑΧΝ, ο δε χορηγούμενος σίδηρος στις περιπτώσεις αυτές φαίνεται ότι χρησιμοποιείται για την ερυθροποίηση, χωρίς να συνδιάζεται με αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων. Σαν γενική παραδοχή δεν θα πρέπει να χορηγείται σίδηρος με επίπεδα φερριτί-

νης ορού >100 ng/ml. Διάφορα πρωτόκολλα ωστόσο έχουν ενσωματώσει την από του στόματος, αλλά κυρίως την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου διατηρώντας επίπεδα φερριτίνης >100 ng/ml και κορεσμό τρανσφερρίνης 25% με ταυτόχρονη χορήγηση της ερυθροποιητίνης.

Η μετάγγιση αίματος θα πρέπει να γίνεται μόνο στη περίπτωση βαρείας αναιμίας, όταν συνυπάρχει απώλεια όγκου, εμφάνιση ή επιδείνωση αναπνευστικών ή καρδιαγγειακών προβλημάτων. Σαν γενικός κανόνας σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, ο ουδός μετάγγισης θα πρέπει να είναι τιμή αιμοσφαιρίνης 7.0- 8.0 g/dl.

Σε ασθενείς >65 ετών ή ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα είναι ασφαλέστερο να διατηρούνται επίπεδα αιμοσφαιρίνης 9.0-10.0 g/dl. **Συμπεράσματα** Η διάγνωση και η θεραπεία της ΑΧΝ απαιτεί προσεκτική εκτίμηση της επάρκειας σιδήρου και διαφοροδιάγνωση από σιδηροπενική αναιμία. Δεν θα πρέπει να χορηγείται σίδηρος, παρά μόνο στα πλαίσια αληθούς σιδηροπενίας ή με χορήγηση ερυθροποιητίνης με καλά σχεδιασμένα πρωτόκολλα παρακολούθησης.

Η αποσαφήνιση των ανοσολογικών και παθοφυσιολογικών μηχανισμών, μπορεί να οδηγήσει σε στοχευμένη θεραπεία, στα διάφορα στάδια του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της νόσου.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Joseph Wetherill Eschbach: Iron requirements in erythropoietin therapy. Best Practice & Research Clinical Haematology 2005; Vol 8, No 2, pp347-361
2. Gónter Weiss Modification of iron regulation by the inflammatory response. Best Practice & Research Clinical Haematology 2005; Vol 8, No 2, pp183-201
3. Auerbach M, Ballard H, Trout JR et al: Intravenous iron optimizes the response to rHuEPO in cancer patients with chemotherapy-related anemia: A multicenter, open label, randomized trial. J Clin Oncol. 2004; 22:1301-1307
4. Guenter Weiss, Lawrence T. Goodnough. Anemia of Chronic Disease N Engl J Med 2005;352:1011-1023
5. Beguin Y, Clemons GK, Pootrakul P, Fillet G. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurement of serum transferrin receptor and erythropoietin. Blood 1993;81:1067-1076
6. Besarab A, Bolton WK, Browne JK et.al. The effect of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoietin. N Engl. J Med 1998;339:584-590
7. Stanley L Schrier. Anemia of chronic disease (anemia of chronic inflammation) Up To Date ; September 2005.
8. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 1999;10:610-619
9. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, et al. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. Clin Chem.1998;44:45-51

Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες

Ε. Βενέτης

Η παρουσία IgG ανοσοσφαιρίνης στην επιφάνεια των ερυθρών, είτε ως αντίσωμα, είτε απλώς προσροφημένη σε αυτήν δεν είναι κατ' ανάγκη παθολογικό φαινόμενο. Κατά μέσον όρον, 39 μόρια IgG ευρίσκονται στην επιφάνεια των ερυθρών φυσιολογικών ατόμων, χωρίς αυτό να επιβεβαιούται εργαστηριακά με άμεσο Coombs (+) θετική και πολύ περισσότερο χωρίς in vivo αιμόλυση. Προϊούσης, μάλιστα, της ηλικίας του ερυθρού, ο αριθμός των αντισωμάτων αυτών αυξάνεται. Πολλοί ερευνητές ερμηνεύουν με τον τρόπο αυτό τον φυσιολογικό θάνατο των ερυθρών, θεωρώντας ότι τα μόρια IgG είναι αυτοαντισώματα έναντι του αντιγόνου γήρανσης των ερυθρών (SCA- senescent cell antigen)

Τα εργαστηριακά όπλα για τη διερεύνηση των αυτοάνοσων αιμολυτικών αναιμιών (Α.Α.Α) είναι:

- 1) άμεσος Coombs – DAT (direct agglutination test)
- 2) έμμεσος Coombs – IAT (indirect agglutination test)
- 3) έκλουσμα των ερυθρών – ELUATE

Τι είναι ο αντιορρός Coombs

Ο αντιορρός Coombs δημιουργείται από ένεση ανθρώπινων ανοσοσφαιρινών σε κονίκλους, ο ορρός των οποίων αναγνωρίζοντας αυτές ως ξένες δημιουργεί αντιορρό (αντί-ανοσοσφαιρίνες ή αντί-αντισώματα). Σε περιπτώσεις ενέσεως πολλών διαφορετικών ειδών ανοσοσφαιρινών παράγεται ο πολυδύναμος αντιορρός Coombs. Σε περίπτωση ενέσεως μιας εκάστης των ανοσοσφαιρινών π.χ. IgG έχουμε δημιουργία μονοδύναμου αντιορρού που περιέχει αντί-αντισώματα IgG μόνο.

Με την DAT αναδεικνύεται η παρουσία αντισώματος στην επιφάνεια του ερυθρού και ακολούθως με τη χρήση των διαφόρων μονοδύναμων αντιορρών διευκρινίζεται και η φύση του αντισώματος.

Τα υπό εξέταση ερυθρά επωάζονται με τον πολυδύναμο και τους μονοδύναμους αντιορρούς διαδοχι-

κά κι αν φέρουν αντισώματα στην επιφάνεια τους, θα συγκολληθούν από τα αντί-αντισώματα του αντιορρού. Οι συγκολλήσεις αυτές μετρώνται σε σταυρούς από + έως +++++, ανάλογα με τον αριθμό και την έκταση των συγκολλήσεων.

Με την IAT ανιχνεύεται η παρουσία αντισωμάτων στον ορρό του ασθενούς.

Συγκεκριμένα ο υπό εξέταση ορρός επωάζεται με "πρότυπα" ερυθρά, δηλ. ερυθρά με πλήρη φαινότυπο που φέρουν όλα τα αντιγόνα επιφάνειας (έτοιμα kit από το εμπόριο), έτσι ώστε σε πιθανή παρουσία αντισωμάτων στον ορρό τα αντισώματα αυτά, αναγνωρίζοντας το αντιγόνο στο οποίο έχουν ειδικότητα, θα καθηλωθούν στη επιφάνεια των ερυθρών. Ακολούθως, τα ερυθρά αυτά υποβάλλονται στη διαδικασία της DAT κατά τον τρόπο που περιγράφεται ανωτέρω.

Σε νοσοκομειακό πληθυσμό ασθενών η DAT ανευρίσκεται θετική σε ποσοστό από 1-15%.

Ευτυχώς η πλειοψηφία των ασθενών αυτών δεν πάσχουν από αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και τούτο διότι οι ανιχνευόμενες με τη DAT ανοσοσφαιρίνες δεν αντιπροσωπεύουν πάντα αντισώματα, αλλά απλή και τυχαία, πολλές φορές, προσρόφηση ανοσοσφαιρινών, όπως π.χ. σε καταστάσεις υπεργαμμασφαιριναιμίας.

Με τη τεχνική ELUATE (έκλουσμα) διευκρινίζεται ποιές από τις DAT (+) σημαίνουν αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και ποιές όχι.

Τα DAT (+) ερυθρά κατεργάζονται με διάφορες ουσίες, συνήθως αιθέρα, με αποτέλεσμα οι μεμβράνες των ερυθρών να σπάνε και να μετατρέπονται σε έκλουσμα (ένα είδος υγρού ή ορρού). Ακολούθως το έκλουσμα υποβάλλεται στη διαδικασία της IAT. Έτσι εάν οι ανοσοσφαιρίνες που βρέθηκαν στην επιφάνεια του ερυθρού τυχαία, λόγω προσροφήσεως, δεν έχουν την ιδιότητα του αντισώματος, η IAT θα είναι αρνητική. Η IAT θα είναι θετική εάν οι ανοσοσφαιρίνες επέχουν θέση αντισώματος.

Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες εκ θερμού αντισώματος

Ταξινομούνται σε ιδιοπαθείς, όταν δεν βρίσκεται

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΟΣΩΝ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΩΝ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

1. Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες
 - α. AAA εκ θερμού αντισώματος
 - β. AAA εκ ψυχρού αντισώματος ή νόσος ψυχρών συγκολλητινών - CAS
 - γ. παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία εκ ψύχους PCH
2. Αλλοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες
 - α. αιμολυτική νόσος νεογνού (ασυμβατότητα μητέρας-εμβρύου)
 - β. αιμολυτικές αναιμίες από ασύμβατη μετάγγιση αίματος
3. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία εκ φάρμακων
4. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία εξ ασυμβατότητας ABO στις μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών.

υποκείμενη νόσος, και δευτεροπαθείς επί συνυπάρξεως υποκείμενου νοσήματος, όπως:

1. NHL χαμηλής κακοήθειας κυρίως ΧΛΛ, και σπανίως σε NHL υψηλής κακοήθειας, όπως π.χ. η T αγγειοανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια.
 2. Νοσήματα κολλαγόνου, κυρίως ΣΕΛ
 3. Σπανιότερα σε άλλα νοσήματα όπως ελκώδης κολίτις, όγκοι ωοθηκών κ.λ.π
- Οι αναιμίες αυτές αντιπροσωπεύουν το 67% των αυτοάνοσων αιμολυτικών αναιμιών.

Το υπεύθυνο αντίσωμα είναι IgG μετά ή άνευ συμπληρώματος:

- IgG + C3, ανευρίσκεται σε ποσοστό 67%
- IgG μόνο, ανευρίσκεται σε ποσοστό 20%
- Συμπλήρωμα μόνο, ανευρίσκεται σε ποσοστό 13%
- Σπανιότατα το εμπλεκόμενο αντίσωμα είναι IgM ή IgA.

Το IgG ως αντίσωμα είναι ατελές δηλ. αναγνωρίζει

μόνο ένα ερυθρό και το “μαρκάρει” για να καταστραφεί αυτό αργότερα εξωαγγειακά στο ΔΕΣ και κυρίως στο σπλήνα

Το αντίσωμα ονομάζεται θερμό διότι το optimum της δράσης του είναι 37° C.

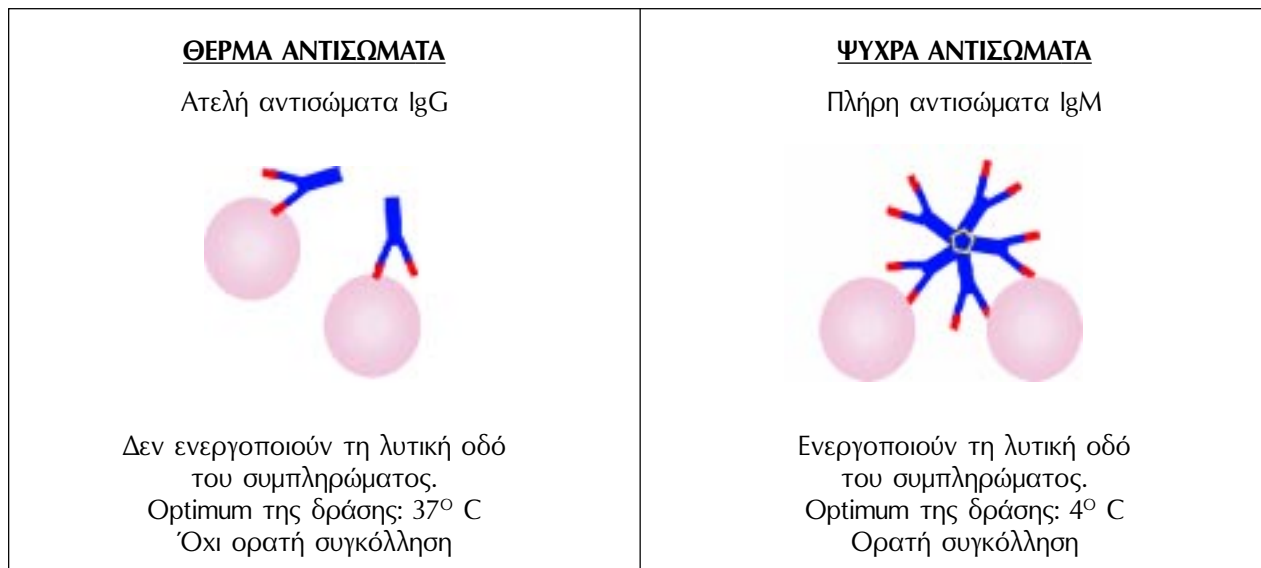
Η DAT είναι θετική σχεδόν στο 100%.

Η IAT είναι θετική στο 50%.

Το ELUATE είναι θετικό σε όλες τις περιπτώσεις με εξαίρεση αυτές στις οποίες είναι καθηλωμένο μόνο συμπλήρωμα (13%).

Εργαστηριακά ευρήματα

Εκτός της DAT (+) χαρακτηριστική είναι η παρουσία των μικροσφαιροκυττάρων κατά τη μελέτη του περιφερικού αίματος. Τα υπόλοιπα εργαστηριακά ευρήματα είναι τα συνήθη ευρήματα που απαντώνται σε όλες τις αιμολυτικές αναιμίες. Δηλαδή: Ht ↓,



Εικόνα 1. Η ειδικότητα του αντισώματος είναι έναντι κάποιου αντιγόνου του συστήματος Rhesus, συνήθως, όμως, είναι αντί-e και δρα σαν πανσυγκολλητίνη.

ΔΕΚ ↑, απτοσφαιρίνες ↓, LDH ↑, έμμεση χολερυθρίνη ↑ και ερυθροβλαστική αντίδραση στο μυελό.

Σχόλιο: Σπανίως τα ΔΕΚ ανευρίσκονται φυσιολογικά ή μειωμένα. Στις περιπτώσεις αυτές το αντίσωμα αναγνωρίζει αντιγόνο που είναι κοινό τόσο στα ώριμα ερυθρά όσο και στα νεαρά (ΔΕΚ) με αποτέλεσμα την καταστροφή τους

Αντικειμενική εξέταση:

Σε 50% των περιπτώσεων ανευρίσκεται ψηλαφητός σπλήν.

Μηχανισμός καταστροφής:

Η καταστροφή των ερυθρών είναι εξωαγγειακή και λαμβάνει χώρα κυρίως στο σπλήνα. Τα μακροφάγα του σπληνός φέρουν υποδοχείς για το Fc κλάσμα της IgG κι έτσι αναγνωρίζουν το ερυθρό που είναι μαρκαρισμένο με την IgG. Η αναγνώριση αυτή έχει ως συνέπεια τα μακροφάγα να “δαγκώσουν” (bite) το ερυθρό και να το μετατρέψουν σε μικροσφαιροκύτταρο. Λόγω της μειωμένης πλέον παραμορφωτικότητας (deformability), το “δαγκωμένο” ερυθρό καταστρέφεται όταν βρεθεί και πάλι σε δυσμενείς μεταβολικές και κυκλοφορικές συνθήκες, όπως αυτές του σπληνός.

Το αίμα κυκλοφορεί στο σπλήνα συμπυκνωμένο με αυξημένο Hct ~70%, κατά συνέπεια το πλάσμα είναι ολιγότερο και κατ’ αναλογία οι ελεύθερες IgG που κυκλοφορούν σ’ αυτό να είναι κι αυτές ολιγότερες. Έτσι τα μακροφάγα αναγνωρίζουν ευκολότερα τα μόρια IgG επί των ερυθρών και δεν “μπερδεύονται” με τις ελεύθερες IgG του πλάσματος.

Η συμμετοχή του συμπληρώματος:

Εάν η πυκνότητα των μορίων IgG επί των ερυθρών είναι μεγάλη, τότε διευκολύνεται η καθήλωση του συμπληρώματος. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος γίνεται με την κλασική οδό και είναι ατελής, με την έννοια ότι σταματά στο επίπεδο του C3b και δεν φτάνει μέχρι τον C8 (λυτική οδός). Όπως είναι γνωστό, τα μακροφάγα του ΔΕΣ διαθέτουν επίσης υποδοχείς για το C3b του συμπληρώματος, διευκολύνοντας περαιτέρω την καταστροφή των ερυθρών.

Στο 13% των περιπτώσεων όπου μόνο συμπλήρωμα ευρίσκεται καθηλωμένο επί των ερυθρών η καταστροφή λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ. Τα ερυθρά εγκλωβίζονται στο ήπαρ και καταστρέφονται από τα μακροφάγα οι υποδοχείς των οποίων

αναγνωρίζουν το C3b. Με την πάροδο του χρόνου το C3b επί της επιφανείας των εγκλωβισμένων ερυθρών μετασχηματίζεται σε C3d, δομή για την οποία δεν υπάρχουν υποδοχείς στα μακροφάγα κι έτσι πολλά από τα ερυθρά διαφεύγουν της καταστροφής.

Στις περιπτώσεις αυτές όπου μόνο το συμπλήρωμα εμπλέκεται, η αιμόλυση είναι μικρή.

Θεραπεία

Μετάγγιση αίματος

Σε λίγες ευτυχώς περιπτώσεις ο Hct ελαττώνεται, φτάνοντας σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα, με κλινικές συνέπειες από την κακή οξυγόνωση.

Στις περιπτώσεις αυτές όπου Hct < 15%, τίθεται θέμα μεταγγίσεως αίματος, διαδικασία η οποία περιπλέκεται από αδικαιολόγητους φόβους, απόρροια επιστημονικών ασαφειών.

Η μετάγγιση αίματος όταν επιβάλλεται πρέπει να γίνεται.

Τα μεταγγιζόμενα ερυθρά στη χειρότερη περίπτωση θα έχουν την ίδια τύχη με αυτά του ασθενούς δηλ. θα αναγνωρισθούν και θα καταστραφούν με τον ίδιο ρυθμό, όπως και τα υπόλοιπα. Όμως, τα εισερχόμενα ερυθρά παρά την πρόωρη καταστροφή τους θα λειτουργήσουν ως προσωρινοί μεταφορείς οξυγόνου και θα επιφέρουν παροδική ανακούφιση μέχρι να αποδώσουν τα άλλα θεραπευτικά μέτρα.

Κίνδυνος από τη μετάγγιση ερυθρών υπάρχει όταν ο ασθενής, εκτός από το αυτοαντίσωμα που ευθύνεται για την αιμόλυση, φέρει στον ορρό του και αλλοαντίσωμα (π.χ. προηγούμενη ασύμβατη μετάγγιση, πολύτοκες γυναίκες). Στην περίπτωση αυτή το αλλοαντίσωμα που συνήθως έχει ειδικότητα αντί-E, εκτός των μεταγγιζόμενων ερυθρών καταστρέφει και τα ερυθρά του ασθενούς με μηχανισμό “αθώου διαβάτου” (innocent bystander), όχι επαρκώς διευκρινισμένου. Αποτέλεσμα, αντί για άνοδο του Hct, να έχουμε κάθοδο. Την παρουσία του αλλοαντισώματος πρέπει να την υποπτευόμαστε όταν η έμμεσος Coombs είναι ισχυρότερα της άμεσου, δηλαδή IAT > DAT.

Φυσικά κατά τη μετάγγιση των ερυθρών θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα προστασίας όπως:

- α. Μετάγγιση αίματος με την καλύτερη δυνατή συμβατότητα.
- β. Μετάγγιση μικρής ποσότητας ερυθρών ~200ml προς αποφυγή ΔΕΠ εκ του ηυξημένου αριθμού καταστρεφόμενων ερυθρών ή οξείας νεφρικής ανεπάρκειας λόγω της ηυξημένης αιμοσφαιρινουρίας.

- γ. Χρήση φίλτρου κατακρατήσεως λευκών.
- δ. Χρήση κορτικοειδών.
- ε. Αργή έγχυση.
- στ. Στενή ιατρική παρακολούθηση

Φαρμακευτική θεραπεία

- 1° Τα κορτικοειδή αποτελούν τον κορμό της θεραπείας. Κατά την έναρξη χορηγούνται 1-2 mg/kg πρεδνιζολόνης, δόση η οποία θα αρχίσει προσηκτικά και προοδευτικά να μειώνεται μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες κι επί ευνοϊκού αποτελέσματος. Η διάρκεια της θεραπείας είναι περίπου 6 μήνες.
- 2° MABTHERA (Rituximab) Το μονοκλωνικό αυτό αντίσωμα αναγνωρίζει και καταστρέφει επιλεκτικά τα CD20(+) B λεμφοκύτταρα που παράγουν τα υπεύθυνα για την αιμόλυση αντισώματα κι εξ' αυτού προκύπτει το ευεργετικό αποτέλεσμα. Βιβλιογραφικά αναφέρονται πολλές και μακρές υφέσεις.
- 3° Ανοσοκατασταλτικά κυρίως κυκλοφωσφαμίδη κι αζαθειοπρίνη. Επί ιδιοπαθούς αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας τα αποτελέσματα είναι αμφίβολα. Επί δευτεροπαθούς, ιδιαίτερα επί υποκείμενου low grade NHL, τα αποτελέσματα είναι ασφαλώς καλύτερα.
- 4° Έχουν δοκιμαστεί ακόμα ενδοφλέβια έγχυση ανοσοσφαιρινών, ανδρογόνα, κυκλοσπορίνη και πλασμαφαίρεση με περιορισμένη επιτυχία.

Σπληνεκτομή

Η σπληνεκτομή είναι σημαντική θεραπευτική πράξη, αφού έτσι απομακρύνεται το κύριο όργανο καταστροφής των ερυθρών. Εν τούτοις, ένα ποσοστό 60% παρουσιάζει πλήρη ύφεση, με τους υπόλοιπους να έχουν μικρά ή καθόλου απάντηση.

Προσπάθειες πρόβλεψης του αποτελέσματος της σπληνεκτομής έχουν γίνει με ραδιοισοτοπικές μελέτες που χρησιμοποιούν σεσημασμένο χρώμιο. Δυστυχώς, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών είναι αμφίβολα, αφού σε πολλές περιπτώσεις όπου οι μελέτες καταδεικνύουν ως κύριο ένοχο το σπλήνα, τα αποτελέσματα της σπληνεκτομής είναι μικρά, πράγμα που σημαίνει ότι η καταστροφή γίνεται και σε άλλα σημεία του ΔΕΣ εκτός του σπληνός.

Αντίθετα, σε άλλες περιπτώσεις που οι μελέτες προέβλεπαν αποτυχία της σπληνεκτομής, η απομάκρυνση του σπληνός είχε θετικά αποτελέσματα.

Το τελευταίο εξηγείται από το γεγονός ότι ο σπλην εκτός από όργανο καταστροφής είναι και όργανο παραγωγής αντισωμάτων και το ευνοϊκό αποτέλε-

σμα οφείλεται στην απομάκρυνση της πηγής παραγωγής αυτών.

Ιεραρχικά η σπληνεκτομή τοποθετείται αμέσως μετά την αποτυχία των κορτικοστεροειδών αν και οι περισσότεροι σήμερα δοκιμάζουν 4-6 κύκλους MABTHERA, κι επί νέας αποτυχίας προχωρούν σε σπληνεκτομή.

Είναι προφανές ότι, στις περιπτώσεις όπου επί των ερυθρών είναι καθηλωμένο μόνο συμπλήρωμα, η σπληνεκτομή δεν έχει θέση, αφού, ως προελέχθη, η καταστροφή λαμβάνει χώρα στο ήπαρ. Αντίθετα, στις περιπτώσεις που είναι καθηλωμένη μόνο η ανοσοσφαιρίνη IgG χωρίς συμπλήρωμα στα ερυθρά η πιθανότητα ύφεσης μετά από σπληνεκτομή είναι μεγαλύτερη.

ΝΟΣΟΣ ΨΥΧΡΩΝ ΣΥΓΚΟΛΛΗΤΙΝΩΝ - CAS (COLD AGGLUTINATION SYNDROME) - ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΕΚ ΨΥΧΡΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Η νόσος των ψυχρών συγκολλητινών αφορά ενήλικες κυρίως. Αντιπροσωπεύει το 16% των αυτοάνοσων αιμολυτικών αναιμιών. Όπως η αντίστοιχη εκθερμών, διακρίνεται σε:

- α. Ιδιοπαθή
- β. Δευτεροπαθή, απότοκος, κυρίως, NHL χαμηλής κακοήθειας

Σπανίως και με παροδικό τρόπο η CAS συνοδεύει λοιμώξεις όπως η λοιμώδης μονοπυρήνωση και το μυκόπλασμα της πνευμονίας

Μηχανισμός

Εδώ το αντίσωμα είναι IgM η ιδιαιτερότητα του οποίου είναι ότι η ιδανική θερμοκρασία δράσης είναι οι 4° C. Το ψυχρό IgM είναι ένα πλήρες αντίσωμα που σημαίνει ότι ένα μόριο μπορεί να αναγνωρίζει το αντιγόνο πολλών ερυθρών μαζί και στους 4° C να τα συγκολλά. (βλεπε Εικ.1). Έτσι λοιπόν, η ενεργοποίηση του αντισώματος στις χαμηλές θερμοκρασίες έχει σαν αποτέλεσμα τη συγκόλληση των ερυθρών, με μικρή ή καθόλου αιμόλυση. Η αιμόλυση στο νόσημα αυτό γίνεται με τον εξής μηχανισμό:

Το IgM ως αντίσωμα έχει πολύ μεγάλη (τη μεγαλύτερη) δυνατότητα να ενεργοποιεί και να καθλώνει το συμπλήρωμα. Όμως στη θερμοκρασία των 4° C, ενώ η συγκολλητική ικανότητα είναι η μεγαλύτερη δυνατή, η αντίστοιχη της ενεργοποίησεως του συμπληρώματος είναι μηδενική. Όσο όμως η θερμοκρασία ανεβαίνει κινούμενη προς τους 37° C λαμβάνουν χώρα κατά τρόπο αντίθετο κι αντιπαράλληλα τα εξής δύο φαινόμενα:

Το μεν IgM προοδευτικά αποκολλάται από τα ερυθρά, αφού βαίνουμε προς θερμοκρασίες δυσμενέστερες για τη δράση του, το δε συμπλήρωμα σιγά-σιγά ενεργοποιείται και καθλώνεται πάνω στα ερυθρά. Επειδή μάλιστα, λόγω του IgM, η ενεργοποίηση είναι ισχυρή, ο καταρράκτης του συμπληρώματος δεν σταματά στο C3b, όπως στην περίπτωση του θερμού IgG, αλλά προχωρά μέχρι τη λυτική οδό του C8, με αποτέλεσμα την ενδαγγειακή, ενίοτε ισχυρή, αιμόλυση.

Βεβαίως, όσο η θερμοκρασία ανεβαίνει, τόσο λιγότερο IgM παραμένει στα ερυθρά και τόσο κατ' ακολουθία λιγότερο συμπλήρωμα ενεργοποιείται. Έτσι μετά τους 30° C το φαινόμενο τείνει να εξασθενήσει και μόνο μικρές ποσότητες συμπληρώματος μάλιστα μέχρι του C3b τώρα πια παραμένουν επί των ερυθρών με αποτέλεσμα μικρή εξωαγγειακή αιμόλυση.

Υπάρχει λοιπόν, μια θερμοκρασιακή περιοχή (θερμικό εύρος) όπου υπάρχει ακόμα ικανός αριθμός μορίων IgM επί των ερυθρών και αντιστοίχως μεγάλη και πλήρης ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Σε αυτή την περιοχή οι συνύπαρξη μορίων IgM και ενεργοποιημένου συμπληρώματος οδηγεί σε μεγάλο βαθμό ενδαγγειακή αιμόλυση.

Έτσι λοιπόν στη CAS σημασία έχει ο τίτλος των ψυχρών συγκολλητινών και το θερμικό εύρος, δηλαδή μέχρι ποιάς θερμοκρασίας προς τα άνω είναι καθλωμένα μόρια IgM επί των ερυθρών.

Η ειδικότητα του IgM αντισώματος είναι έναντι του αντιγόνου I των ερυθρών.

Η DAT, στους 37° C, στις CAS είναι θετική μόνο

για το συμπλήρωμα.

Η ΙΑΤ είναι αρνητική (-).

Το ELUATE ομοίως είναι αρνητικό (-)

Τέλος, να συμπληρώσουμε ότι στις CAS το IgM αντίσωμα είναι μονοκλωνικό, εκτός από τις περιπτώσεις λοίμωξης (Epstein-Bar, μυκοπλασμα) που μπορεί να είναι πολυκλωνικό με ειδικότητα anti-i.

Εργαστηριακά ευρήματα

Υπάρχουν δυο ευρήματα που βοηθούν τον παρατηρητικό ιατρό να θέσει σχεδόν μετά βεβαιότητας τη διάγνωση:

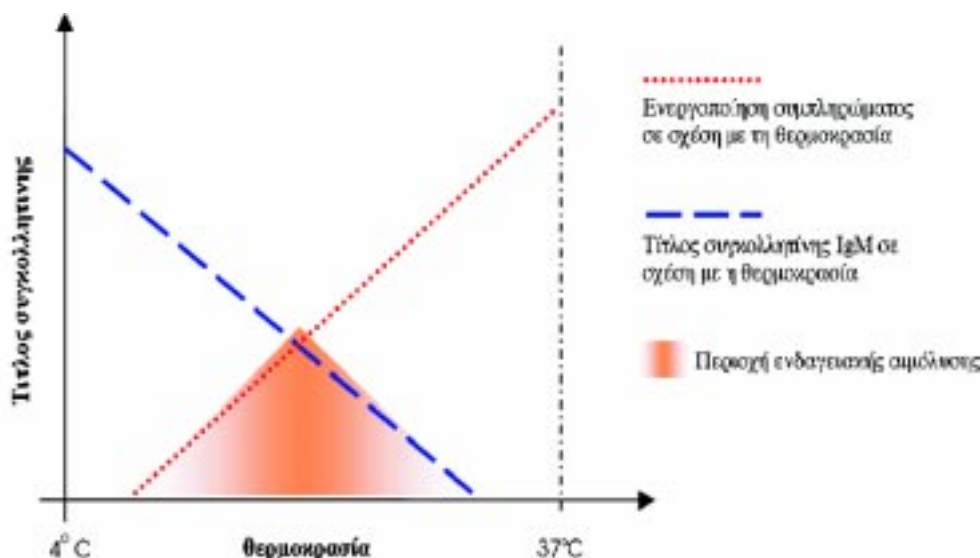
- Η αναντιστοιχία Hct και Hb δηλαδή πολύ χαμηλός Hct (λόγω των συγκολλήσεων) και κανονική Hb.
- Οι ορατές συγκολλήσεις τόσο στο σωλήνα αιμοληψίας όσο και στο πλακάκι.

Αν οι συγκολλήσεις στο σωλήνα αιμοληψίας οφείλονται σε CAS με τη θέρμανση του στους 37° C οι συγκολλήσεις αίρονται.

Αντίθετα, συγκολλήσεις που μπορούν να οφείλονται σε θερμό αντίσωμα (σπάνια) ή σε παραπρωτεϊναιμία δεν αποκαθιστώνται με τη άνοδο της θερμοκρασίας. Ακολουθως, ένας υψηλός τίτλος ψυχρών συγκολλητινών πάνω από 1:1000 θέτει εκ του ασφαλούς τη διάγνωση της CAS.

Κλινική εικόνα

Χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα είναι η ακροκυά-



Εικόνα 2.

νωση (δάκτυλα, μύτη, αυτιά) κατά την έκθεση του ασθενούς στο κρύο. Συχνά γίνεται σύγχυση με το φαινόμενο Reynaud που απαντάται σε άλλες καταστάσεις

Κατά την ακροκυάνωση στη CAS, που οφείλεται σε απόφραξη των τριχοειδών λόγω της συγκόλλησης, τα άκρα γίνονται μπλε κι ακολούθως επανέρχονται στο κανονικό χρώμα με την άνοδο της θεοκρασίας. Χαρακτηριστικό επίσης είναι ότι συμμετέχουν όλα τα δάκτυλα. Σπανίως κι επί περαιτέρω απόφραξης έχουμε γάγγραινα.

Στο Reynaud το φαινόμενο οφείλεται σε αγγειοσπασμό, το χρώμα των δάκτυλων γίνεται πρώτα άσπρο, μετά κόκκινο, για να επανέλθει αργότερα στο κανονικό χρώμα και δεν αφορά όλα τα δάκτυλα, αλλά μερικά εξ' αυτών.

Σπληνομεγαλία απαντάται αρκετές φορές ιδιαίτερα σε συνυπάρχον NHL.

Θεραπεία

Κορμός της θεραπείας είναι η αποφυγή του κρύου. Γάντια, χοντρές κάλτσες, κασκόλ, καπέλο βοηθούν. Επειδή η αιμόλυση, όταν ο ασθενής ευρίσκεται σε υψηλές θερμοκρασίες, είναι μικρή, η αποφυγή του κρύου είναι συνήθως αρκετή.

Τα κορτικοειδή δεν βοηθούν ιδιαίτερα και μάλιστα η μακροχρόνια χρήση τους σε ηλικιωμένα άτομα συνεπάγεται σημαντικές παρενέργειες. Τα ανοσοκατασταλτικά, η σπληνεκτομή και η πλασμαφαίρεση έχουν αμφίβολα αποτελέσματα.

Τα τελευταία χρόνια δοκιμάζεται το MABTHERA με την ίδια λογική ως επί θερμών αντισωμάτων. Περιγράφονται κι εδώ αρκετές και μακρές υφέσεις.

Μετάγγιση: όταν αυτή απαιτηθεί πρέπει όλες οι διαδικασίες συμβατότητας να γίνονται στους 37° C και η μετάγγιση να γίνεται με τη χρήση in line warmers.

Νόσος του Walderstrom και CAS

Σε πολλούς ασθενείς με CAS η οστεομυελική βιοψία αναδεικνύει διαφορετικού βαθμού (ενίοτε μεγάλη) διήθηση από μικρά λεμφοκύτταρα. Επειδή το "ψυχρό" αντίσωμα είναι συνήθως μονοκλωνικό, από πολλούς ερευνητές ετέθη το ερώτημα μήπως η CAS και η νόσος του Walderstrom (που και αυτή χαρακτηρίζεται από διήθηση με μικρά ώριμα λεμφοκύτταρα στο μυελό και μονοκλωνικό IgM) είναι ίδια νόσος.

Φαίνεται πάντως να είναι διαφορετικά νοσήματα, αφού το IgM αντίσωμα στην CAS έχει ειδικότητα anti-I ενώ στη νόσο του Walderstrom, μη όντας αντί-

σωμα, δεν έχει ειδικότητα.

Άλλωστε σε πρόσφατη μελέτη του Λαϊκού Νοσοκομείου (Κυρτσώνης και συν.) μελετήθηκαν 60 ασθενείς με νόσο του Walderstrom και μόνο 5% εξ' αυτών είχαν αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία εκ ψυχρών αντισωμάτων.

Παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία εκ ψυχρούς PCH

Η PCH παλαιότερα ήταν συχνότερη λόγω της σύφιλης της οποίας αποτελούσε χρόνια δευτερογενή εκδήλωση. Σήμερα είναι σπανιότατη, αφορά παιδιά και είναι απότοκος ιογενών λοιμώξεων.

Το αντίσωμα στην PCH έχει ειδικότητα έναντι του αντιγόνου P των ερυθρών.

Διερευνάται η σχέση της με τον ιό B19 και τούτο διότι ο ιός προσβάλλει ερυθρά που φέρουν το αντιγόνο P.

Πρόκειται για καλοήγη κι αυτοπεριοριζόμενη αιμόλυση, η οποία, όμως, συχνά έχει έντονα κι εκρηκτικά χαρακτηριστικά.

Μηχανισμός

Πρόκειται για διφασική αιμόλυση. Ειδικότερα το υπεύθυνο αντίσωμα είναι IgG που καθηλούται επί των P (+) ερυθρών στους 0° C χωρίς αιμόλυση.

Όταν όμως η θερμοκρασία ανέλθει στους 37° C λόγω καθηλώσεως συμπληρώματος έως του παράγοντα C8, τότε έχουμε βαριά ενδαγγειακή αιμόλυση.

Εργαστηριακά ευρήματα

- Donath-Landsteiner test (+) θετικό.
- DAT (+) μόνο με συμπλήρωμα στους 37° C.
- IAT (-).
- ELUATE (-).

Θεραπεία

Όλοι χορηγούν κορτικοειδή με αμφίβολα αποτελέσματα. Η μετάγγιση αίματος θα πρέπει να γίνεται με in line warmers.

Επιθυμητή η ανεύρεση ερυθρών που να εκφράζουν p (μικρό), αλλά η ανεύρεση τέτοιων ερυθρών είναι εξαιρετικά δύσκολη (μόνο σε αιμοδοσίες που διαθέτουν κατεψυγμένα ερυθρά σπάνιων ομάδων).

Όπως προαναφέρθηκε η νόσος είναι καλοήγη και αυτοπεριοριζόμενη.

Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες εκ φαρμάκων

Διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες ανάλογα με το μηχανισμό εμπλοκής του ενόχου φάρμακου:

1. Τύπου πενικιλίνης-κεφαλοσπορινών. Στις περιπτώσεις αυτές τα φάρμακα δρουν ως απτίνες. Το όνομα απτίνη προέρχεται από το ρήμα απτω (συνδέω, αρπάζω, έρχομαι σε επαφή) και αποδίδεται σε ουσίες που από μόνες τους δεν μπορούν να αναγνωριστούν ως αντιγόνα από το ανοσολογικό σύστημα. Για να καταστούν αντιγονικές, πρέπει προηγουμένως να συνδεθούν με κάποια άλλα πρωτεϊνικά μόρια.

Από τη στιγμή που το μόριο της πενικιλίνης συνδεθεί με πρωτεΐνες του πλάσματος, καταστεί αντιγονικό και προσροφηθεί στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων, αναγνωρίζεται από το υπεύθυνο αντίσωμα και προκαλείται αιμόλυση.

Υπό αυτή την έννοια, δεν πρόκειται για αυτοάνοση αιμόλυση, γιατί εδώ δεν αναγνωρίζεται ως αντιγόνο κάποια δομή του ερυθρού, αλλά κάποιο άλλο αντιγόνο που έχει προσροφηθεί στην επιφάνεια του.

Η συχνότητα της DAT (+) είναι 3% στις περιπτώσεις που χορηγείται πενικιλίνη, εξ' αυτών 1-5% προκαλούν αληθή αιμόλυση. Απαιτείται επαγρύπνηση διότι η αιμόλυση του τύπου αυτού, μπορεί αρκετές φορές να είναι βαρεία. Εργαστηριακώς: DAT (+), IAT (-), ELUATE (-).

2. Τύπου κεφαλοθίνης: Στην περίπτωση αυτή το φάρμακο προκαλεί μεταβολές στις φυσικοχημικές ιδιότητες της μεμβράνης του ερυθρού και τοιουτοτρόπως κάποιες δομές του καθίστανται αντιγονικές. Εργαστηριακώς: DAT (+), IAT (-), ELUATE (-).

3. Τύπου κινιδίνης: Εδώ το φάρμακο είναι από μόνο του αντιγονικό και προκαλεί γένεση αντισωμάτων με αποτέλεσμα τη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων. Τα ανοσοσυμπλέγματα προσροφόνται στην επιφάνεια των ερυθρών και, λόγω της ισχυρής ενεργοποίησης του συμπληρώματος μέχρι του C8, προκαλούν ενδαγγειακή αιμόλυση. Εργαστηριακώς: DAT

(+) στο συμπλήρωμα, IAT (-), ELUATE (-).

4. Ανοσολογικός μηχανισμός: Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι το παλαιό αντιπερτασικό Aldomet (μεθυλ-ντοπα).

Ακόμα και σήμερα στα συγγράμματα το ποσοστό της DAT (+) εκ φαρμάκων αναφέρεται ότι συμβαίνει σε συχνότητα 15%. Το μεγάλο αυτό ποσοστό οφείλονται στην ευρεία κατανάλωση του Aldomet. Το φάρμακο σήμερα δεν χρησιμοποιείται κι έτσι το ποσοστό είναι πολύ μικρότερο.

Με ανάλογο ανοσολογικό μηχανισμό προκαλεί αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία η Fludarabine (FLUDARABINE). Το φάρμακο αυτό χορηγείται κυρίως στην χρόνια λεμφογενή λευχαιμία (ΧΛΛ). Επειδή, όμως, η ΧΛΛ από μόνη της περιπλέκεται με αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, πολλοί ερευνητές ήγειραν το ερώτημα αν πράγματι η Fludarabine είναι υπεύθυνη για την εμφανιζόμενη αιμόλυση.

Αξιόπιστες μελέτες καταδεικνύουν την αδιαμφισβήτητη ένοχη της Fludarabine στην πρόκληση αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας.

Το Fludarabine προκαλεί αιμολύσεις που παρουσιάζονται συνήθως μετά τον 4^ο κύκλο της θεραπείας και είναι βαρύτερες και δυσκολότερες στην αντιμετώπιση τους σε σχέση με αυτές που προκαλεί η ίδια η ΧΛΛ. Δυστυχώς στις περιπτώσεις αυτές δεν είναι δυνατή η αντικατάσταση του φάρμακου με αλλά παρόμοια (ανάλογα πουρινών), γιατί κι αυτά εμπλέκονται με τον ίδιο τρόπο και στο ίδιο ποσοστό στην πρόκληση αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cunningham MJ and Silberstein LE. Autoimmune hemolytic anemias. In: Hoffman R, Benz EJ et al (eds): Hematology-Basic Principles Practice. Elsevier Inc., Philadelphia, 2005, p. 693-718.
2. Ramanathan S, Koutts S, Patel D et al. Two cases of refractory warm hemolytic anemia treated with Rituximab. Am J Hematol 2005;78:123-126.
3. Gonzalez H, Leblond V, Azar N et al. Severe autoimmune hemolytic anemia in eight patients treated with fludarabine. Hematol Cell Ther 1998;40:113-118.

ΑΝΑΛΟΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ

Α.Γ. Γιαλούρης

Τα σκευάσματα που περιγράφονται στη συνέχεια έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη τα τελευταία χρόνια ως πρόσθετα μέσα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη. Πλεονεκτούν σε ορισμένα σημεία απέναντι στις κλασσικές θεραπευτικές μεθόδους αλλά μειονεκτούν ως προς το σαφώς υψηλότερο κόστος τους. Αν και υπάρχουν ήδη αρκετές κλινικές μελέτες πάνω σε αυτά είναι βέβαιο ότι μόνο με την πάροδο του χρόνου και την απόκτηση μακράς κλινικής εμπειρίας θα καταστεί σαφής η πραγματική τους αξία ή θα αποκαλυφθούν τυχόν άγνωστα μέχρι σήμερα αρνητικά τους σημεία

1. Ανάλογα ινσουλίνης

Η ανακάλυψη της ινσουλίνης και η εφαρμογή της στην κλινική πράξη απετέλεσε μία από τις σημαντικότερες προόδους της Ιατρικής στον 20^ο αιώνα. Η πρόοδος αυτή συμπληρώθηκε με τη δημιουργία σκευασμάτων παρατεταμένης δράσεως και αργότερα με την εργαστηριακή παρασκευή ανθρώπινης ινσουλίνης. Ωστόσο η φαρμακοκινητική όλων αυτών των “συμβατικών” σκευασμάτων ινσουλίνης απέχει πάρα πολύ από το φυσιολογικό τύπο έκκρισης της ινσουλίνης και, ως εκ τούτου, είναι εξαιρετικά δύσκολο να πετύχει κανείς με αυτά σωστή ρύθμιση της γλυκόζης αίματος χωρίς να εκτεθεί σε σοβαρό κίνδυνο υπογλυκαιμίας (1). Το πρόβλημα αυτό γίνεται προσπάθεια να λυθεί με την επινόηση των αναλόγων ινσουλίνης. Με τον όρο αυτό περιγράφονται πρωτεΐνες που προκύπτουν από το μόριο της ανθρώπινης ινσουλίνης μετά από μικρές αλλαγές που αφορούν σε ορισμένα αμινοξέα. Οι αλλαγές αυτές –που είναι σήμερα εφικτές χάρις στην πρόοδο των μεθόδων ανασυνδυασμού του DNA- έχουν ως συνέπεια τη μεταβολή της φαρμακοκινητικής του μορίου με αποτέλεσμα άλλοτε επιτάχυνση και άλλοτε επιβράδυνση της δράσης του.

1.1. Ανάλογα ταχύτερης δράσης

Δύο τέτοια ανάλογα χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη. Το πρώτο από αυτά είναι η ινσουλίνη lispro (Humalog) που προκύπτει από αμοιβαία αντιμετάθεση ενός μορίου προλίνης στη θέση 28 της β-αλυσίδας της ανθρώπινης ινσουλίνης με ένα μόριο λυσίνης στη θέση 29 (2). Το άλλο ανάλογο είναι η ασπαρτική ινσουλίνη (Novorapid) η οποία προκύπτει από αντικατάσταση του ίδιου με την προηγούμενη μορίου προλίνης από ένα μόριο ασπαρτικού οξέος (3).

Τα μόρια της φυσικής ινσουλίνης έχουν την τάση να συνδέονται σε διμερή ή εξαμερή. Για να γίνει η απορρόφηση τους από τον υποδόριο ιστό θα πρέπει πρώτα να διασπασθούν σε απλά μόρια, πράγμα που συνεπάγεται σχετική καθυστέρηση. Τα συγκεκριμένα ανάλογα ινσουλίνης έχουν μειωμένη τάση τέτοιας σύνδεσης με αποτέλεσμα να γίνεται η απορρόφηση τους με ρυθμό διπλάσιο από εκείνο της φυσικής ινσουλίνης ταχείας δράσεως. Έτσι η δράση τους αρχίζει μέσα σε 10-20 λεπτά από την υποδόρια ένεση τους έναντι 30-60 λεπτών της φυσικής ινσουλίνης (4) ενώ η μέγιστη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα είναι υπερδιπλάσια από ότι της φυσικής και επιτυγχάνεται αρκετά ενωρίτερα, δηλαδή σε 60-90 λεπτά έναντι 3 ωρών της φυσικής ινσουλίνης (5). Αντίστοιχα ταχεία είναι και η εξάλειψη της δράσης τους που είναι πλήρης σε 4 ώρες, έναντι 8 της φυσικής ινσουλίνης. Η περαιτέρω βιολογική συμπεριφορά των αναλόγων (σύνδεση με υποδοχείς, ενεργοποίηση κυτταρικών λειτουργιών) δεν διαφέρει σε τίποτε από αυτή του φυσικού μορίου (6).

Σε πρακτικό επίπεδο η χρήση αυτών των αναλόγων διευκολύνει τον άρρωστο με την έννοια ότι δεν απαιτείται να μεσολαβεί διάστημα μισής περίπου ώρας από την ένεση της ινσουλίνης μέχρι την έναρξη λήψης του γεύματος, όπως γίνεται με τη φυσική κρυσταλλική ινσουλίνη. Ο ασθενής μπορεί να κάμει την ένεση του αναλόγου αμέσως πριν από το φαγητό ή ακόμη και μετά από αυτό. Ορισμένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αντικατάσταση της φυσικής ινσου-

λίνης από ανάλογα ταχείας δράσεως είχε ως αποτέλεσμα μικρή βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης (7) και, κυρίως, μείωση των επεισοδίων υπογλυκαιμίας, ιδιαίτερα κατά τη νύχτα (8). Δεν υπήρξαν, μέχρι σήμερα, ενδείξεις για σοβαρές διαφορές από τη φυσική ινσουλίνη ως προς την αντιγονικότητα (9) ή την εμφάνιση άλλων παρενεργειών. Υπάρχουν, εν τούτοις, ενδείξεις ότι ορισμένα ανάλογα έχουν την ικανότητα να διεγείρουν τις μιτωτικές διαιρέσεις των κυττάρων. Το ενδεχόμενο η ιδιότητα αυτή να συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής καρκινογένεσης ή προαγωγής των μικροαγγειοπαθητικού τύπου επιπλοκών του διαβήτη θεωρείται απίθανο αλλά δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς (4). Πάντως μέχρι να διευκρινισθεί απολύτως το θέμα ίσως είναι σκόπιμο να αποφεύγεται η χορήγηση αναλόγων ινσουλίνης σε ασθενείς με σοβαρές επιπλοκές του διαβήτη. Επίσης δεν έχει σαφώς καταδειχθεί η ασφάλεια τους κατά την κύηση.

Σε μία μεγάλη μεταανάλυση (10) συγκεντρώθηκαν τα αποτελέσματα 42 τυχαίοποιημένων μελετών που αφορούσαν συνολικά 7933 ασθενείς και αποσκοπούσαν στη σύγκριση της κρυσταλλικής ινσουλίνης με ανάλογα ταχείας δράσεως. Παρακάμπτοντας κάποια μεθοδολογικά προβλήματα οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι:

α. Οι τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν μικρότερες κατά 0,1% στους διαβητικούς τύπου 1 που έπαιρναν ανάλογο ινσουλίνης σε σχέση με εκείνους που έπαιρναν κρυσταλλική ινσουλίνη. Σε ασθενείς που ελάμβαναν ινσουλίνη με σύστημα συνεχούς υποδόριας έγχυσης η μέση διαφορά ήταν μεγαλύτερη (0,2 %). Δεν υπήρχε καμιά διαφορά μεταξύ των δύο τύπων θεραπείας σε διαβητικούς τύπου 2.

β. Η συχνότητα υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν μικρότερη κατά 0,2 % στην ομάδα θεραπείας με ανάλογα ινσουλίνης τόσο σε διαβητικούς τύπου 1 όσο και σε τύπου 2.

Βάσει των ευρημάτων αυτών οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι τα πλεονεκτήματα των αναλόγων ινσουλίνης ταχείας δράσεως έναντι της κρυσταλλικής ινσουλίνης φαίνεται να είναι αρκετά μικρά και μάλλον δυσανάλογα σε σχέση με την έντονη διαφημιστική καμπάνια που τα συνοδεύει. Μέχρι να υπάρξουν καλά τεκμηριωμένες μελέτες ως προς τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια τους η χρήση τους θα πρέπει να είναι προσεκτική.

1.2. Ανάλογα βραδύτερης δράσης

Από την κατηγορία αυτή χρησιμοποιείται στην πράξη, προς το παρόν, μόνο η ινσουλίνη-γλαργίνη (από σύντηξη των λέξεων γλυκίνη και αργινίνη) η

οποία προκύπτει από δύο τροποποιήσεις του μορίου της φυσικής ινσουλίνης. Συγκεκριμένα στη θέση 21 της α-αλυσίδας αντικαθίσταται ένα μόριο ασπαργίνης από γλυκίνη ενώ στο καρβοξυτελικό άκρο της β-αλυσίδας προστίθενται δύο μόρια αργινίνης. Οι αλλαγές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα μεγάλη μετατόπιση του ισοηλεκτρικού σημείου της πρωτεΐνης από pH 5,4 που είναι φυσιολογικά σε pH 6,7. Έτσι το μόριο καθίσταται καλά διαλυτό σε όξινο περιβάλλον αλλά η διαλυτότητα του μειώνεται αρκετά στο φυσιολογικό pH του οργανισμού (11). Η ινσουλίνη γλαργίνη (Lantus) φέρεται σε όξινο διάλυμα όπου είναι πλήρως διαλυμένη. Μετά, όμως, από την ένεση της και καθώς βρίσκεται στο ελαφρώς αλκαλικό περιβάλλον του οργανισμού η διαλυτότητα της μειώνεται με αποτέλεσμα να δημιουργούνται μέσα στον υποδόριο ιστό μικροκαθιζήματα που καθυστερούν την απορρόφηση της και αντίστοιχα παρατείνουν τη δράση της.

Η δράση της ινσουλίνης γλαργίνης αρχίζει 60 λεπτά μετά από την υποδόρια ένεση της, φτάνει στη μέγιστη ένταση της στις 5 ώρες και διατηρείται τουλάχιστον για 24 ώρες (4). Το βασικό χαρακτηριστικό της είναι ότι οι διακυμάνσεις στη δράση της είναι σχετικά μικρές και επομένως σε αντίθεση με τις συνήθεις ινσουλίνες μέσης δράσεως δεν υπάρχει αξιόλογη κορύφωση της (12). Σε κλινικό επίπεδο οι ιδιότητες αυτές επιτρέπουν τη χορήγηση της σε μία ένεση την ημέρα χωρίς ιδιαίτερο φόβο υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Για το λόγο αυτό φαίνεται να αποτελεί καλή επιλογή για την αντιμετώπιση διαβητικών ασθενών τύπου 1 με σχήμα χορήγησης ινσουλίνης ταχείας δράσεως κατά τα γεύματα ή διαβητικών τύπου 2 όπου συγχρησιμοποιούνται αντιδιαβητικά δισκία (13). Τα βασικά μειονεκτήματα της είναι η αδυναμία ανάμειξης της με άλλες ινσουλίνης και η αυξημένη συχνότητα τοπικού ερεθισμού στο σημείο της ένεσης.

2. Νεότερα αντιδιαβητικά δισκία

2.1. Μετιγλινίδες

Οι ουσίες αυτής της κατηγορίας που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα είναι η ρεπαγλινίδη (Novonorm) και η νατεγλινίδη (Starlix). Πρόκειται για μόρια που συνδέονται με τον ίδιο υποδοχέα όπως και οι σουλφονουρίες αλλά σε διαφορετική θέση. Πιστεύεται ότι προκαλούν κλείσιμο των ευαίσθητων στην ATP διαύλων καλίου και επακόλουθη διάνοιξη διαύλων ασβεστίου (14) με τελικό αποτέλεσμα τη διέγερση κυρίως της αρχικής φάσης έκκρισης ινσουλίνης από το παγκρεατικό κύτταρο (15). Σε πρακτικό επίπεδο η διαφορά από τις σουλφονουρίες έγκειται στο ότι

η πτώση της γλυκόζης αίματος επιτυγχάνεται με ταχύτερο ρυθμό αλλά και για πολύ βραχύτερο χρονικό διάστημα (16). Τα σκευάσματα αυτά ελέγχουν με επιτυχία τη μεταγευματική αύξηση της γλυκόζης αίματος σε ασθενείς με σχετικά ήπιο διαβήτη τύπου 2 ενώ έχουν πολύ μικρότερο κίνδυνο πρόκλησης υπογλυκαιμίας από τις σουλφονουλουρίες. Αυτό μακροπρόθεσμα μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους αφού ο ασθενής περιορίζει τα επιπλέον γεύματα που ελάμβανε για πρόληψη ενδεχόμενης υπογλυκαιμίας (17).

Οι δύο εν χρήσει μετιγλινίδες δεν φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς την ινσουλινική διέγερση αν και έχει αναφερθεί ότι η ρεπαγλινίδη μειώνει καλύτερα τη γλυκόζη νηστείας (18). Υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να επηρεάζουν κάποιους βιοχημικούς παράγοντες σχετιζόμενους με τη στεφανιαία νόσο -όπως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, το ινωδογόνο, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) κ.α.- κατά τρόπο ευνοϊκότερο από τις σουλφονουλουρίες (19) αλλά η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος μένει να αποδειχθεί. Χορηγούνται πάντοτε προ των γευμάτων. Από τη μέχρι σήμερα χρήση τους δεν έχει καταδειχθεί η ύπαρξη σοβαρών παρενεργειών (17) ενώ μπορούν να χρησιμοποιηθούν με αρκετή ασφάλεια και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, όπου η χρήση των σουλφονουλουριών ενέχει σοβαρό κίνδυνο υπογλυκαιμίας (20).

2.2. Θειαζολιδινοδιόνες

Οι θειαζολιδινοδιόνες είναι φάρμακα που συνδέονται με τον πυρηνικό υποδοχέα PPAR γ και τον ενεργοποιούν (21). Η πρώτη ουσία αυτής της κατηγορίας που χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη ήταν η τρογλιταζόνη αλλά αποσύρθηκε γρήγορα, λόγω σοβαρής ηπατοτοξικότητας. Στην Ελλάδα κυκλοφορούν οι δύο νεότεροι εκπρόσωποι αυτής της ομάδας φαρμάκων, η ροζηλιταζόνη (Avandia) και η πιογλιταζόνη (Actos).

Οι PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) είναι πυρηνικοί υποδοχείς που διεγείρονται από διάφορες ουσίες και ρυθμίζουν την έκφραση σημαντικού αριθμού γονιδίων (22). Στους ενδογενείς διεγέρτες τους περιλαμβάνονται λιπαρά οξέα, χολικά οξέα, οξυστερόλες κ.α. (23). Μέχρι σήμερα τρεις κατηγορίες τέτοιων υποδοχέων έχουν περιγραφεί: οι α , οι γ και οι δ .

Οι PPAR α εκφράζονται κυρίως στο ήπαρ, την καρδιά, τους μύς και τα αγγεία, (24) ενώ η διέγερση τους επηρεάζει κυρίως το μεταβολισμό των λιπιδίων και έχει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα (25). Ιδιαίτερο

ενδιαφέρον, σε κλινικό επίπεδο, έχει το γεγονός ότι διεγέρτες τους είναι οι φιβράτες. Οι PPAR γ εκφράζονται κυρίως στο λιπώδη ιστό όπου ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και την πρόσληψη λιπαρών οξέων ή γλυκόζης. Τέλος σε ότι αφορά τους PPAR δ υποδοχείς οι γνώσεις μας είναι περιορισμένες. Φαίνεται πάντως ότι εκφράζονται κυρίως στο δέρμα, τον εγκέφαλο και το λιπώδη ιστό.

Οι θειαζολιδινοδιόνες διεγείρουν εκλεκτικά τους PPAR γ υποδοχείς. Η χορήγηση τους σε ανθρώπους συνοδεύεται από μείωση της γλυκόζης (νηστείας και μεταγευματικής) αλλά και της ινσουλίνης του ορού καθώς και των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Η δράση τους αποδίδεται σε μείωση της αντίστασης προς την ινσουλίνη. Σημαντικός αριθμός μελετών έχει δείξει ότι οι θειαζολιδινοδιόνες επιτείνουν μια σειρά από λειτουργίες που επιτελούνται με τη μεσολάβηση της ινσουλίνης, όπως είναι η πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς, η αναστολή της νεογλυκογένεσης στο ήπαρ και η καταστολή της απελευθέρωσης λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό (26).

Αν και ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ασκείται η δράση τους πάνω στην ινσουλινική αντίσταση δεν είναι γνωστός πιθανολογείται ότι συνδέεται με την ικανότητα τους να επηρεάζουν τη διαφοροποίηση και ανάπτυξη του λιπώδους ιστού καθώς και τη διακίνηση των λιπαρών οξέων. Έτσι μία υπόθεση υποστηρίζει ότι οι θειαζολιδινοδιόνες προάγοντας την πρόσληψη και αποθήκευση των λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό "προστατεύουν" άλλα όργανα, όπως οι γραμμωτοί μύες και το ήπαρ, από την τοξική τους επίδραση που συνεπάγεται, μεταξύ άλλων, μειωμένη ανταπόκριση στην ινσουλίνη (25). Άλλη θεωρία προβάλλει την επίδραση των φαρμάκων αυτών πάνω σε μια πληθώρα ουσιών που παράγονται από τα λιποκύτταρα, όπως η αδιπονεκτίνη, ο TNF α , η ρεζιστίνη κ.α (27).

Η προσθήκη ροζηλιταζόνης ή πιογλιταζόνης στην αγωγή ενός ασθενούς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνεπάγεται μέτριου βαθμού βελτίωση της γλυκαιμικής του ρύθμισης που αντιστοιχεί συνήθως σε μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά 1-1,5 εκατοστιαία μονάδα. Μπορούν να συνδυασθούν με όλα τα άλλα είδη αντιδιαβητικών δισκίων. Επίσης αποτελούν μία καλή λύση για την αντικατάσταση της μετφορμίνης σε παχύσαρκους ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρική ανεπάρκεια και επομένως πρέπει να την διακόψουν (20). Και οι δύο εν χρήσει θειαζολιδινοδιόνες έχει διαπιστωθεί ότι προκαλούν μικρή αύξηση της HDL-χοληστερόλης διαφέρουν όμως ως προς τη δράση τους πάνω στην LDL-χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, όπου φαίνεται ότι η πιογλιτα-

ζώνη έχει πιο ευεργετική επίδραση. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην ικανότητα της να διεγείρει εν μέρει και τους PPARα υποδοχείς ενώ η ροζιλιταζόνη δρα αποκλειστικά στους PPARγ.

Η σημαντικότερη παρενέργεια από τη μέχρι σήμερα εμπειρία με τις θειαζολιδινοδιόνες είναι η αύξηση του σωματικού βάρους που οφείλεται σε κατακράτηση υγρών. Εμφάνιση περιφερικών οιδημάτων δεν είναι ασυνήθης. Σε ασθενείς όπου συχορηγήθηκε ινσουλίνη με θειαζολιδινοδιόνες υπήρξαν αρκετές περιπτώσεις επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας. Για το λόγο αυτό συνιστάται η αποφυγή αυτού του συνδυασμού. Αξιόλογη ηπατοτοξικότητα δεν έχει αναφερθεί με τις νεότερες θειαζολιδινοδιόνες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Krzentowski G. The new insulins. *Rev Med Brux.* 2005; 26: S241-245.
- Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174-183.
- Gammeltoft S, Hansen BF, Diderikesn L et al. Insulin aspart: a novel rapid-acting human insulin analogue. *Exp Opin Invest Drugs* 1999; 8: 1431-1441.
- Schooff M, Ehlers K. Short-Acting Insulin Analogues vs. Human Insulin for Diabetes. *Am Fam Physician* 2005; 72: 805-807.
- Lindholm A, McEwen J, Ris AP. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart: a randomised double-blind cross-over trial in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22: 801-805.
- Mudaliar S, Lindberg FA, Joyce M et al. Insulin aspart: a fast-acting analog of human insulin. *Diabetes Care* 1999; 22: 1501-1506.
- Home P, Lidholm A, Ris A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of longterm blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabet Med* 2000; 17: 762-770.
- Heller S, Colagiuri S, Vaaler S et al. Reduced hypoglycemia with insulin aspart in type 1 diabetes: a double-blind, randomised, cross-over trial. *Diabetes* 2001; 50 (suppl. 2): A137.
- Lidholm A, Jensen LB, Home P et al. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 876-882.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003287.
- Heinemann L, Linkeshova R, Rave K et al. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000; 23: 644-649.
- Buse J. Insulin Glargine. First responsibilities: understanding the data and ensuring safety. *Diabetes Care* 2000; 23: 576-578.
- Yki-Jarvinen H, Ziemer M, Dresler A. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1130-1136.
- Malaisse WJ. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 401-414.
- Hollingdal M, Sturis J, Gall MA et al. Repaglinide treatment amplifies first-phase insulin secretion and high-frequency pulsatile insulin release in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 1408-1413.
- Wolffenbittel BH, Nijst L, Sels JP et al. Effects of a new oral hypoglycaemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45:113-116.
- Shapiro MS, Abrams Z, Lieberman N. Clinical experience with repaglinide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 75-77.
- Li JW, Tian HM, Yu HL et al. Comparison of efficacy between nateglinide and repaglinide in treating type 2 diabetes: a randomized controlled double-blind clinical trial. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2005; 36: 267-270.
- Rizzo MR, Barbieri M, Grella R et al. Repaglinide has more beneficial effect on cardiovascular risk factors than glimepiride: data from meal-test study. *Diabetes Metab* 2005; 31: 255-260.
- Yale JF. Oral antihyperglycemic agents and renal disease: new agents, new concepts. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (suppl 1): S7-10.
- Auverx J. PPARγ, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999; 42: 1033-1049.
- Way JM, Harrington WW, Brown KK et al. Comprehensive messenger ribo-nucleic acid profiling reveals that PPARγ activation has coordinate effects on gene expression in multiple insulin-sensitive tissues. *Endocrinology* 2001; 142: 1269-1277.
- Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the x-files. *Science* 2001; 294: 1866-1870.
- Barbier O, Tora IP, Duguay Y et al. Pleiotropic actions of PPAR in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 717-726.
- Yki-Yarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-1118.
- Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C et al. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44: 2210-2219.

ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΥΣΙΚΗ: Ο ΑΥΛΟΣ ΤΟΥ ΠΑΝΑ ΣΤΟ ΦΩΣ ΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

A. Δρίτσας

ΜΟΥΣΙΚΗ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ

Ορισμοί και ιστορική ανασκόπηση

Η θεραπευτική δράση της μουσικής έχει τις ρίζες της στην αρχαία ελληνική παράδοση αλλά και σε παραδόσεις άλλων μεγάλων λαών της ευρύτερης ανατολής. Πρώτοι οι Πυθαγόρειοι εξέτασαν την σχέση μουσικών ήχων και αριθμών και διαπίστωσαν ότι οι αριθμοί που διέπουν την αρμονία ενός διατεταγμένου υλικού κόσμου παίζουν τον ίδιο ρόλο και στην τέχνη της μουσικής. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ίδιοι μαθηματικοί λόγοι που διέπουν τα βασικά (πυθαγόρεια) μουσικά διαστήματα, τα οποία προέρχονται από την αρμονική διαίρεση του μονοχόρδου (1:2-διάστημα ογδόης, 2:3-διάστημα πέμπτης, 3:4-διάστημα τετάρτης), διέπουν και τις σωματομετρικές αναλογίες του ανθρώπινου σώματος αλλά και άλλων φυσικών κατασκευών όπως πχ ο κοιλίας, τα φύλλα των δένδρων, τα φτερά της πεταλούδας και πλείστες άλλες φυσικές δομές. Υπάρχουν μαρτυρίες ότι η σχολή των Πυθαγορείων χρησιμοποιούσε μουσικούς ήχους για θεραπεία ασθενών με βάση την άποψη ότι η αρμονία της μουσικής μπορεί να αποκαταστήσει την διαταραγμένη ψυχοσωματική ισορροπία του ασθενούς. Η ιδιότητα της μουσικής να θεραπεύει τονίζεται επίσης από τον Πλάτωνα σε πολλά έργα του (Τίμαιος, Πολιτεία, Νόμοι), μάλιστα ο Πλάτων θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ο πρώτος επίσημος “συνταγογράφος” μουσικής στην αρχαιότητα αφού προτείνει ως κατεξοχήν θεραπευτικό μουσικό τρόπο τον *Δώρειο* τρόπο (μία αρχαία μουσική κλίμακα που οι μουσικολόγοι σήμερα πιστεύουν ότι αντιστοιχεί περίπου στον *πρώτο ήχο* της βυζαντινής μουσικής). Οι μύθοι λοιπόν και οι δοξασίες γύρω από τις θεραπευτικές ιδιότητες της μουσικής εμφανίζονται πριν από χιλιάδες χρόνια και παρουσιάζουν κοινά στοιχεία σε όλους

τους αρχαίους πολιτισμούς. Μέχρι και τις αρχές του 20^{ου} αιώνα οι επιστήμονες δεν είχαν συστηματικά παρατηρήσει και μελετήσει τις επιδράσεις της μουσικής σε παραμέτρους της λειτουργίας του ανθρώπινου σώματος. Όμως στις αρχές της δεκαετίας του '50 στις ΗΠΑ δημιουργείται μια σύνθετη επιστημονική ομάδα (American Music Therapy Association-AMTA) η οποία θα αποτελέσει και τον πρώτο επίσημο πυρήνα κλινικής εφαρμογής και έρευνας της μουσικοθεραπείας. Θα πρέπει εδώ να αναφέρει κανείς ότι η δημιουργία του AMTA βασίστηκε σε μία απλή κλινική παρατήρηση που έδειχνε ότι, σε νοσοκομεία των ΗΠΑ στα οποία νοσηλεύονταν τραυματίες βετεράνοι του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, η ανάρρωση ασθενών σε θαλάμους που υπήρχε ζωντανή μουσική ήταν ταχύτερη σε σχέση με θαλάμους χωρίς μουσική (1). Η μουσικοθεραπεία είτε με την μορφή της ενεργού μουσικοθεραπείας (active music therapy) είτε με την απλούστερη μορφή της ακρόασης μουσικής (receptive music therapy and/or music medicine) απαιτεί ειδική και μακροχρόνια εκπαίδευση (2). Οι διαφορές της ενεργού μουσικοθεραπείας (music therapy) και της μουσικής ακρόασης η μουσικής φάρμακο (music medicine) φαίνονται στον παρακάτω πίνακα-1 (με βάση τις οδηγίες της American Music Therapy Association, AMTA 1999)

Αρχικά στράφηκαν στην μουσικοθεραπεία επιστήμονες από τον μη-ιατρικό χώρο όπως ψυχολόγοι, μουσικοπαιδαγωγοί, μουσικοί και νοσηλευτές που διέθεταν απαραίτητα προχωρημένες γνώσεις μουσικής και είχαν ως κύριο αντικείμενο παιδιά ή ενήλικες με ειδικές ανάγκες. Όμως την τελευταία δεκαετία με την πρόοδο της απεικονιστικής τεχνολογίας (fMRI, PET scan) έχει γίνει δυνατή η εξονυχιστική μελέτη των επιδράσεων της μουσικής στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Τα συμπεράσματα της έρευνας αυτής έχουν κινητοποιήσει αισθητά πολλούς κλινικούς γιατρούς σε διάφορες ειδικότητες, που χρησιμοποιούν τη μουσική ως φάρμακο για την αντιμετώπιση του πόνου, του stress, της κατάθλιψης, αλλά και σαν μέσο ενί-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά δύο ειδών μουσικοθεραπείας

	Music Therapy	Music Medicine
Μουσική	ναί	ναί
Προ-επιλογή μουσικής	όχι	ναί
Σχέση θεραπευτή-ασθενή	ναί	όχι
Παρουσία θεραπευτή	ναί	όχι
Ακρόαση μουσικής	ναί	ναί
Αυτοσχεδιασμός	ναί	όχι
Σύνθεση	ναί	όχι
Ενεργή δραστηριότητα	ναί	όχι
Art therapy*	ναί	όχι

Music therapy=ενεργός η βιωματική μουσικοθεραπεία η μουσική ψυχοθεραπεία που κυρίως απαιτεί την παρουσία ειδικευμένου μουσικοθεραπευτή, music medicine=μουσικοθεραπεία ως ακρόαση μουσικής δηλ. μουσική ως φάρμακο.

**art therapy=στην ενεργό μουσικοθεραπεία πολλές φορές χρησιμοποιούνται και άλλες θεραπευτικές τεχνικές των δημιουργικών τεχνών.*

σχυσης του ανοσοβιολογικού συστήματος σε πολλές κατηγορίες ασθενών. Στόν παρακάτω πίνακα-2 φαίνονται οι ιατρικές ειδικότητες στις οποίες επίσημα εφαρμόζεται η μουσικοθεραπεία ως συμπληρωματική μορφή θεραπευτικής αγωγής (complementary treatment) και στον πίνακα-3 φαίνονται οι κυριότεροι στόχοι και εφαρμογές της μουσικοθεραπείας.

Εγκέφαλος και μουσική

Από την 16^η εβδομάδα της κύησης το έμβρυο μπορεί να αντιδρά σε εξωγενείς ήχους. Η ακοή είναι η πρώτη αίσθηση που αναπτύσσεται και η τελευταία που εξαφανίζεται στη διάρκεια της ζωής μας. Τα έμβρυα αντιλαμβάνονται με επάρκεια την αναπνοή της μητέρας, τις κινήσεις και την φωνή της όταν μιλά η τραγουδάει. Επίσης οι παλμικοί ήχοι της ροής του αίματος στην ομφαλική αρτηρία μπορούν να γίνονται αντιληπτοί από το έμβρυο κατά την διάρκεια

Πίνακας-2. Ιατρικές ειδικότητες που εφαρμόζουν την μουσικοθεραπεία

Νεογνολογία	Παιδιατρική	Αποκατάσταση
Γενική ιατρική	Ραδιοθεραπεία	Πνευμονολογία
Χειρουργική	Αναισθησιολογία	Κλινικές πόνου
Εντατική Θεραπεία	Καρδιολογία	Μαιευτική
Γυναικολογία	Οδοντιατρική	Ογκολογία
Ενδοκρινολογία	Προληπτική ιατρική	

βλ. Music therapy & medicine, Theoretical and Clinical Applications, ed. Cheryl Dileo, American Music Therapy Association, 1999.

Πίνακας 3. Στόχοι και εφαρμογές μουσικοθεραπείας στην ιατρική

Αντιμετώπιση πόνου
Αντιμετώπιση ψυχοσωματικού stress
Τοκετός
Μονάδες νεογνών & προώρων βρεφών
Μετεγχειρική ανάρρωση
Ανακουφιστική θεραπεία καρκινοπαθών
Μονάδες εντατικής θεραπείας καρδιοπαθών
Αντιμετώπιση καταθλιπτικών ασθενών
Βελτίωση επικοινωνίας ψυχιατρικών ασθενών
Αύξηση αισιόδοξης στάσης και θετικής σκέψης
Ενίσχυση ανοσοβιολογικού συστήματος

της ενδομήτριας ζωής και για ηχητικές συχνότητες <500 Hz τα επίπεδα έντασης του ήχου κυμαίνονται μεταξύ 70-80 dB. Το έμβρυο ακούει τον ρυθμικό ήχο της καρδιάς της μητέρας περίπου 26 εκατομμύρια φορές. Η αντίληψη του ρυθμού αυτού ασκεί ένα είδος προστασίας στον άνθρωπο και συνδέεται με την ασφάλεια που παρέχει το μητρικό περιβάλλον είναι δε πολύ μεγάλης σημασίας για τη ζωή και την ανάπτυξη μας (3).

Μιά σημαντική διαδικασία εκμάθησης ήχων λαμβάνει χώρα μέσα στη μήτρα και η μεταβίβαση ήχων και ρυθμών από τη μητέρα στο έμβρυο δίνει απαραίτητες πληροφορίες για την ανάπτυξη του εγκεφαλικού ιστού του εμβρύου. Σύμφωνα με τις μελέτες των Righetti et al (4) το νεογνό μπορεί να διακρίνει ενδομήτριους ήχους της δικής του μητέρας σε σχέση με ήχους άλλης μητέρας και επίσης να αντιδρά στις μεταβολές του καρδιακού παλμού και των κινήσεων. Μιά ανάλυση σε 212 ερευνητικές μελέτες που αφορούσαν δίδυμα άτομα έδειξε ότι οι κοινές ακουστικές εμπειρίες της ενδομήτριας ζωής εξηγούν κατά περίπου 20% την υψηλή συσχέτιση μεταξύ των IQ των διδύμων που μεγαλώνουν ξεχωριστά (5). Ετσι φαίνεται ότι οι ακουστικές εμπειρίες του εμβρύου αποτελούν το κυριότερο ερέθισμα για την ανάπτυξη του εγκεφαλικού φλοιού. Οι μελέτες του αμερικανού αναισθησιολόγου Fred Schwartz (6,7) στην μονάδα εντατικής παρακολούθησης νεογνών και προώρων βρεφών του νοσοκομείου Piedmont, Atlanta, USA έδειξαν ότι νανουρίσματα με την φωνή της μητέρας ή μουσικοί ήχοι που προσομοιάζουν με ήχους του εμβρυϊκού περιβάλλοντος (womb sounds) βοηθούν στην ταχύτερη απόκτηση βάρους, την ταχύτερη ανάπτυξη της περιμέτρου της κεφαλής και την γρηγορότερη έξοδο από την μονάδα εντατικής θεραπείας προώρων νεογνών (NICU) σε σχέση με νεογνά που δεν εκτίθενται σε αυτούς τους ήχους. Στα πλαίσια της

εργασίας του Dr. Schwartz τοποθετούνται ειδικά μικρά ηχεία στις βρεφοκοιτίδες τα οποία μεταδίδουν, μέσω κεντρικού συστήματος CD-player, ειδικά επιλεγμένη για το σκοπό αυτό μουσική σε 24-ωρη βάση. Η επίδραση της συγκεκριμένης μουσικής με ενσωματωμένους ενδομήτριους ήχους εκτιμάται και αντικειμενικά με βάση τις μεταβολές στην καρδιακή συχνότητα, την αρτηριακή πίεση και τον κορεσμό του αρτηριακού αίματος σε O₂. Σημαντικές μελέτες έδειξαν ότι οι ήχοι που προαναφέρθηκαν (womb sounds) αλλά και το τραγούδι με τη φωνή της μητέρας (lullabies) μπορεί να μειώνει την καρδιακή συχνότητα, να αυξάνει τον κορεσμό του αρτηριακού αίματος σε O₂ και να βοηθά στην ταχύτερη απόκτηση βάρους στα πρόωρα βρέφη (8,9,10).

Φαίνεται ότι η επίδραση της μουσικής, κυρίως μέσω του ρυθμού, αφορά ενστικτώδεις λειτουργίες που σχετίζονται με το οντολογικά αρχέγονο κομμάτι του ανθρώπινου εγκεφάλου. Νευροανατομικές παρατηρήσεις των Snell & Stratton έδειξαν ότι οι κοχλιακοί πυρήνες (cochlear nuclei), σημαντικός σταθμός στην διαδρομή του ακουστικού νεύρου στο επίπεδο γέφυρας-στελέχους, γειτονεύουν με σημαντικούς αυτόνομους πυρήνες (dorsal motor nucleus, vagal nucleus, nucleus ambiguus) που αποτελούν κέντρα ρύθμισης αναπνοής και κυκλοφορίας (11). Πιθανά λοιπόν με τον μηχανισμό φαινομένου συντονισμού δηλ. παράλληλης διέγερσης γειτονικών νευρώνων εξηγείται η αύξηση της συχνότητας της αναπνοής και του καρδιακού παλμού κατά την ακρόαση ενός γρήγορου μουσικού tempo και αντίθετα την ελάττωση της καρδιακής και της αναπνευστικής συχνότητας κατά την ακρόαση ενός αργού tempo. Αυτή η πρωταρχική επίδραση της μουσικής, μέσω του ρυθμού (δηλ. του beat) συμβαίνει χωρίς τον έλεγχο της συνείδησης και αφορά όλους τους ανθρώπους ανεξάρτητα από φυλή και καταγωγή είναι δηλ. διαχρονικό και διαπολιτισμικό χαρακτηριστικό. Σε ένα δεύτερο επίπεδο η κατανόηση από τον εγκέφαλο της διαδοχής των τόνων και της μουσικής αρχιτεκτονικής απαιτεί την συμμετοχή υψηλής εξειδίκευσης ανώτερων κέντρων στο επίπεδο του φλοιού (cortex), όπου εδώ η λειτουργία αυτή είναι συνειδητή (δηλ. στο σημείο αυτό χρησιμοποιείται η "ακουστική παιδεία" που ο καθένας έχει αποκτήσει). Μέ βάση την παραπάνω επιστημονική εξήγηση φαίνεται να ευσταθεί απόλυτα ο όρος "νοιώσε τον ρυθμό" (feel the beat) γιατί όλοι οι άνθρωποι μπορούν να νοιώσουν τον ρυθμό, αντίθετα δεν μοιάζει να υπάρχει ενιαία λογική στον όρο πχ νοιώσε την μελωδία διότι λόγω διαφορετικής κουλτούρας-παιδείας η αντίληψη της μελωδικής/αρμονικής γραμμής διαφέρει από άτομο σε άτομο. Στον πίνακα-4

φαίνονται οι αναλογίες και αλληλεπιδράσεις φυσιολογίας, μουσικής, κλινικής ιατρικής και μαθηματικών με κοινό στοιχείο την ρυθμικότητα.

Αποκαλυπτική έρευνα που έγινε στο τμήμα Cognitive Neuroscience του πανεπιστημίου McGill στο Montreal, Canada, με την βοήθεια Positron Emission Tomography (PET SCAN), έδειξε ότι γλωσσικά και μουσικά ερεθίσματα μπορεί να ακολουθούν διαφορετικές οδούς νευρωνικής αγωγής στον ανθρώπινο εγκέφαλο, έτσι ώστε μετά από σοβαρά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια πολλοί ασθενείς διατηρούν την ικανότητα να αντιλαμβάνονται μουσικά κομμάτια και να τραγουδούν ενώ έχουν χάσει την ικανότητα του λόγου (αφασία αλλά όχι αμουσία). Ακόμη με την βοήθεια του PET SCAN και της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) έχουν αποκρυπτογραφηθεί εγκεφαλικές περιοχές που σχετίζονται με το αίσθημα ευχάριστο-δυσάρεστο κατά την ακρόαση μουσικής και οι σχέσεις τους με την ακρόαση σύμφωνων-διάφωνων μουσικών διαστήματων (12,13).

Πρόσφατες μελέτες στο αντικείμενο της αναισθησιολογίας έδειξαν ότι η μουσική ακρόαση μπορεί μερικά να υποκαταστήσει αναισθητικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά την διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων και έτσι φαίνεται ότι η μουσική αναλαμβάνει σύγχρονο ρόλο και στην αντιμετώπιση του πόνου (14). Ακόμη μια πρόσφατη νευροχημική προσέγγιση από τους Stefano et al (15) στο State University of New York College at Old Westbury έδειξε ότι η κλινικά μετρήσιμη επίδραση της μουσικής ακρόασης σε παράγοντες όπως πχ η αρτηριακή πίεση σχετίζεται και με μοριακές μεταβολές που αφορούν οπιοειδή (opiates) και κυτοκίνες (cytokine processes). Σχετικά πρόσφατες μελέτες νευρο-επιστημόνων απέδειξαν ότι η ακρόαση της συνάτας K.448 για δύο πιάνα του W. A. Mozart βελτιώνει την ικανότητα επεξεργασίας μαθηματικών ή άλλων προβλημάτων

Πίνακας 4. Basis of Music Physiology and Music Medicine

<i>Physiology</i>	<i>Music</i>
Clinical Medicine	Anxioalgotytic music
Biorhythms-chronobiology	Rhythm stimulus
Biological time structure	Musical time structure
Rhythmicity-variability	Rhythmicity
Non-linear dynamics	non-linear process
Music physiology	
Music medicine	

Ο πίνακας-4 προέρχεται από την εργασία του R.Spintge, Music Medicine: Applications, Standards and Definitions, 7th International Symposium of Music in Medicine (1998), Australia

που σχετίζονται με ανώτερες γνωστικές λειτουργίες (spatial-temporal reasoning) (16,17). Η παρατήρηση αυτή μαζί με επόμενες παρατηρήσεις που έδειξαν ότι η ακρόαση της ίδιας σονάτας του Mozart μπορεί να είναι ευεργετική και σε καταστολή ή μείωση της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων οδήγησαν την επιστημονική έρευνα σε μιά έκρηξη δημοσιεύσεων με αντικείμενο την κλινική αξία του περίφημου "Mozart Effect" (18,19). Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για το "Mozart Effect" κορυφώθηκε πολύ πρόσφατα μετά την πρωτοποριακή δημοσίευση των Aoun P et al (20) η οποία συμπεραίνει ότι η επίδραση της μουσικής του Mozart στον εγκέφαλο αφορά γενικότερα τα θηλαστικά και όχι μόνο τον άνθρωπο.

Μουσικοθεραπεία και καρδιαγγειακός ασθενής

Σημαντικές μελέτες έχουν δείξει την ευεργετική επίδραση της μουσικής ακρόασης (music medicine) σε επίπεδο στεφανιαίας μονάδας η μετά απο επέμβαση επαναιμάτωσης. Κατάλληλα επιλεγμένη μουσική, μέσω της χαλάρωσης που προκαλεί, μπορεί να μειώνει τον αναπνευστικό ρυθμό, την καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση (21-24). Έχει αποδειχθεί ότι η μείωση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται με ελάττωση των επιπέδων νευρο-ορμονών που σχετίζονται με το stress όπως η νορ-επινεφρίνη, κορτιζόλη και ACTH αλλά φαίνεται ότι η χαλάρωση μέσω μουσικής μπορεί να επιδρά ακόμη και στα επίπεδα στο αίμα της αυξητικής ορμόνης (GH) και της β-ενδορφίνης (25-26). Στίς παραπάνω μελέτες οι ασθενείς εκτέθηκαν σε μουσική ακρόαση μέσω φορητών CD-players/tape recorders που είχαν συνδεθεί με ακουστικά. Η ακρόαση μουσικής σε επίπεδο στεφανιαίας μονάδας ελαττώνει σημαντικά τον βαθμό του άγχους /stress όπως μετρείται υποκειμενικά μέσω απαντήσεων των ασθενών σε ψυχομετρικά ερωτηματολόγια (state anxiety scores) (24).

Στήν Α' Καρδιολογική Κλινική του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου (ΩΚΚ) έχει αρχίσει την τελευταία πενταετία συστηματική μελέτη των επιδράσεων της μουσικής ακρόασης σε διαφορετικές ομάδες ασθενών που περιλαμβάνουν και ασθενείς που νοσηλεύονται στην στεφανιαία μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και την καρδιοχειρουργική ΜΕΘ. Οι ασθενείς εκτίθενται σε ακρόαση κατάλληλα επιλεγμένης μουσικής (relaxation & soothing music) μέσω κεντρικής εγκατάστασης CD-player που αναμεταδίδει την μουσική σε κάθε κλίνη της ΜΕΘ με ακουστι-

κά. Οι ασθενείς συμπληρώνουν πριν και μετά την ακρόαση μουσικής έντυπο το οποίο περιλαμβάνει ψυχομετρικό ερωτηματολόγιο, βαθμολόγηση του stress σε κλίμακες οπτικής αναλογίας (VAS) και επίσης υποβάλλονται σε αναίμακτες αιμοδυναμικές μετρήσεις. Η πλειοψηφία των ασθενών συμφωνεί ότι η μουσική σε χώρους όπως η στεφανιαία και καρδιοχειρουργική ΜΕΘ, το αιμοδυναμικό και ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο μειώνει σημαντικά την αίσθηση του stress κατά τη διάρκεια της νοσηλείας η παρεμβάσεων (27). Επίσης στο ΩΚΚ μελετήθηκε η επίδραση της ακρόασης μουσικής πριν και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα και βρέθηκε ότι η έκθεση ασθενών σε χαλαρωτική μουσική μπορεί να μειώνει την καρδιακή συχνότητα έναρξης της δοκιμασίας, να βελτιώνει την ανοχή στην άσκηση και να οδηγεί σε ταχύτερους ρυθμούς πτώσης της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης κατά την φάση ανάνηψης. Επίσης η ακρόαση μουσικής κατά την άσκηση φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά το αίσθημα του stress με βάση πληροφορίες που προέρχονται από την ανάλυση κλίμακας οπτικής αναλογίας (visual analogue scales) βλ. Dritsas et al (28) . Οι Szmedra et al (29) και Copeland et al (30) επίσης έδειξαν ότι η ακρόαση ήπιας (soft) μουσικής κατά την άσκηση βελτιώνει υποκειμενικά αλλά και αντικειμενικά την ανοχή στην άσκηση όπως αυτό εκφράζεται μέσω της αργότερης εμφάνισης της αιχμής (peak) του γαλακτικού οξέος και της νορ-επινεφρίνης στο πλάσμα σε άτομα που ασκούνται με μουσική σε σχέση με ομάδα ελέγχου. Οι Dritsas et al (31), σε μελέτη που έγινε στο Ωνάσειο Καρδ. Κέντρο, έδειξαν ότι η ακρόαση χαλαρωτικής μουσικής κατά την διάρκεια της δοκιμασίας ανάκλισης (tilt testing) σε ασθενείς με βαρύ ιστορικό συγκοπτικών επεισοδίων τα οποία οφείλονται σε νευρο-καρδιογενή συγκοπή (neurocardiogenic syncope) μπορεί να αναστείλει την εκδήλωση συγκοπτικού επεισοδίου.

Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η συστηματική εφαρμογή της μουσικής ως φάρμακο (music medicine) θα μπορούσε να αποτελέσει συμπληρωματική μορφή αγωγής κατά την νοσηλεία στεφανιαίων ασθενών μια που η μουσική με πολύ χαμηλό κόστος, αναίμακτα και χωρίς παρενέργειες επιτυγχάνει να μειώσει την καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση ένα επιθυμητό στόχο τον οποίο συνήθως επιτυγχάνει η κλασική καρδιολογία με την χορήγηση φαρμάκων (πχ β-αδρενεργικών αναστολέων). Βέβαια για την εξαγωγή περισσότερο αξιόπιστων συμπερασμάτων θα απαιτηθούν μεγάλες κλινικές μελέτες κατά τις οποίες πρέπει να συγκριθεί η ακρόαση μουσικής με την χορήγηση φαρμάκων με στόχο όχι μόνο την μέτρηση

αιμοδυναμικών δεικτών αλλά και των κλινικών συμβαμάτων (end-points) στις δύο ομάδες. Επίσης η μουσικοθεραπεία (music therapy & music medicine) θα μπορούσε να ενταχθεί ουσιαστικά στα προγράμματα αποκατάστασης καρδιοπαθών με βάση αφενός την αξία της να βελτιώνει την ανοχή στην άσκηση αφετέρου την δυνατότητα να ελαττώνει την αίσθηση του stress.

Συμπερασματικά, τα πορίσματα εμπειριστατωμένης και πρόσφατης έρευνας μας δείχνουν ότι μπορούμε να χρησιμοποιούμε τη μουσική σαν συμπληρωματικό θεραπευτικό μέσο (complementary treatment) παράλληλα με την κλασική ιατρική. Με τη μουσική μπορούμε να προστατεύσουμε την ψυχοσωματική μας υγεία και να διατηρήσουμε εύρυθμη εγκεφαλική λειτουργία, όπως με την υγιεινή διατροφή και την σωματική άσκηση ελαττώνουμε την πιθανότητα καρδιαγγειακών επεισοδίων. Το αρχαίο ιδεώδες που απαιτούσε τη συμμετοχή της μουσικής στον κορμό της παιδείας δικαιώνεται στον 21^ο αιώνα με βάση τα ευρήματα της γνωστικής νευροψυχολογίας και της απεικονιστικής τεχνολογίας. Έτσι ο Πλάτων αποδεικνύεται προφήτης αφού στον Τίμαιο, το επιστημονικότερο ίσως έργο του (32), καθορίζει με ακριβή τρόπο το νόημα της μουσικής: Η αρμονία της μουσικής μας δόθηκε από τους θεούς όχι με στόχο την αλόγιστη ηδονή αλλά με σκοπό να επιβάλλουμε τάξη στις ταραγμένες κινήσεις της ψυχής μας και να τις κάνουν να μοιάζουν στο θείο πρότυπο.

Ο **Θανάσης Δρίτσας (MD, FESC)** είναι καρδιολόγος και εργάζεται ως Επιμελητής Α' της Καρδιολογικής κλινικής του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου. Σπούδασε ιατρική στο Πανεπιστήμιο Αθηνών και ειδικεύθηκε στην καρδιολογία στα πανεπιστημιακά νοσοκομεία Guy's και Hammersmith Hospital, Royal Postgraduate Medical School του Λονδίνου. Παράλληλα με την ιατρική του εκπαίδευση σπούδασε ανώτερα θεωρητικά και σύνθεση με τους Κ. Κυδωνιάτη και Γ. Ιωαννίδη και παρακολούθησε σεμινάρια σύνθεσης στην Royal Academy of Music, London. Μουσικά του έργα έχουν ερμηνεύσει κορυφαίοι μουσικοί της Ορχήστρας των Χρωμάτων και των Μουσικών Συνόλων της ΕΡΤ σε πολλές συναυλίες και ηχογραφήσεις. Παραγωγός του Γ' Προγράμματος της ΕΡΑ της εκπομπής *Μαγικός Αυλός* (1999-2001), της πρώτης ραδιοφωνικής εκπομπής στην Ελλάδα που σχολίασε συστηματικά τις θεραπευτικές ιδιότητες της μουσικής. Είναι διεθνώς γνωστός για την κλινική και ερευνητική του δραστηριότητα στο αντικείμενο των εφαρμογών της μουσικής στην ιατρική (music medicine & music therapy) και είναι μέλος της American Association of Music Therapy, International Society of

Music in Medicine. Έχει κυκλοφορήσει τα ακόλουθα CD με μουσικά του έργα: *Δύο Μουσικά Παραμύθια* (LYRA 2005), *Υδατογραφίες* (PROTASIS MUSIC 2004), *String Images-Εικόνες* (MUSICA VIVA 2002), *Μορφές-ένα θεραπευτικό CD Υπνου* /sleep induction σε συνεργασία με τον αμερικανό αναισθησιολόγο Fred Schwartz (INFO HEALTH 2004), *Θεραπευτικοί ήχοι από όλο τον κόσμο* (εκδ. Ιατρικά/Ελευθεροτυπία 2004). Επίσης είναι συγγραφέας του βιβλίου *Η Μουσική ως Φάρμακο* (εκδ. INFO HEALTH 2003) και είχε την εκδοτική επιμέλεια των βιβλίων *Μουσικοκινητικά Δρώμενα ως Μέσον Θεραπευτικής αγωγής* (εκδ. Εθν. Ίδρυμα Ερευνών 2003) και *Η Τέχνη ως Μέσον Θεραπευτικής Αγωγής* (εκδ. Εθν. Ίδρυματος Ερευνών 2004).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dileo-Maranto C. A classification model for music and medicine. In Dileo-Maranto C, Applications of Music in Medicine (1991), Washington DC, AMTA
2. Dileo C. Music therapy & Medicine: theoretical and clinical applications, eds. American Music therapy Association (1999).
3. Hepper PG, et al. Development of fetal hearing. Archives of Disease in Childhood 1994;71:F81-87.
4. Righetti PL. The emotional experience of the fetus: a preliminary report. Pre-and Perinatal Psychology Journal 1996;11:55-65.
5. Devlin B, Daniels M, Roeder K. The heritability of IQ. Nature 1997;388:468-471.
6. Schwartz FJ. Perinatal stress reduction, music and medical cost savings. Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Health 1997;12:19-29.
7. Schwartz FJ, Ritchie R. Music listening in neonatal intensive care units. In Music therapy and medicine, theoretical and clinical applications pp 13-23, Eds Dileo C, American Music Therapy Association, 1999.
8. Caine J. The effects of music on the selected stress behaviors, weight, caloric and formula intake and length of hospital stay of premature and low birth weight neonates in a newborn intensive care unit. Journal of Music Therapy 1991;28:88-100.
9. Coleman JM, Pratt RR, Stoddar RA, et al. The effect of female and male singing and speaking voices on selected physiologic and behavioral measures of premature infants in the intensive care unit. International Journal of Arts in Medicine 1997;5(8):4-11
10. Standley JM. The effects of music and multimodal stimulation on physiologic and developmental responses of premature infants in neonatal intensive care. Proceedings of Vth International Society of Music in Medicine symposium, 1996, San Antonio, Texas.
11. Scarteli JP. A rationale for subcortical involvement in human response to music. In Applications of Music in Medicine, Ed, Cheryl Dileo-Maranto, 1991, AMTA, USA.
12. Peretz I. Dissociations between music and language

- function after cerebral resection: A new case of amusia without aphasia. *Can J Exp Psychol* 1997;51:354-68.
13. Blood A, et al. Emotional responses to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions. A PET scan study. *Nature Neuroscience* 1999;2:382-387.
 14. Zhang XW, Manyande A, Tian YK, Yin P. Effects of music on target-controlled infusion of propofol requirements during combined spinal-epidural anaesthesia. *Anaesthesia* 2005;60:990-4.
 15. Stefano GB, Zhu W, Cadet P, Salamon E, Mantione KJ. Music alters constitutively expressed opiate and cytokine processes in listeners. *Med Sci Monit* 2004;10:MS18-27
 16. Rausher FH, Shaw GL, Ky KN. Listening to Mozart enhances spatial-temporal reasoning: towards a neurophysiological basis. *Neuroscience Letters* 1995;185:44-47
 17. Fudin R, Lembessis E. The Mozart Effect: questions about the seminal findings of Rausher, Shaw and colleagues. *Percep Mot Skills* 2004;98:389-405.
 18. Hughes JR, Daaboul Y, Fino JJ, Shaw GL. The Mozart effect on epileptiform activity. *Clin Electroencephalogr* 1998;29:109-119.
 19. Jausovec N, Habe K. The Mozart effect: an electroencephalographic analysis employing the methods of induced event-related desynchronization/synchronization and event related coherence. *Brain Topogr* 2003;16:73-84.
 20. Aoun P, Shaw JT, Bodner M. Long-term enhancement of maze learning in mice via a generalized Mozart effect. *Neurol Res* 2005;27:791-6.
 21. Barnanson S, Nieveen J. The effects of music interventions on anxiety in the patient after coronary artery by-pass grafting. *Heart Lung* 1995;24:124-132.
 22. Byers JF. Effect of music intervention on noise annoyance, heart rate and blood pressure in cardiac surgery patients. *Am J Crit Care* 1997;6:183-191.
 23. Elliot D. The effect of music and muscle relaxation on patient anxiety in coronary care unit. *Heart Lung* 1994;23:27-35.
 24. Hammel WJ. The effects of music intervention on anxiety in the patient waiting for cardiac catheterization. *Intensive and Critical Care Nursing* 2001;17:279-285.
 25. McKinney, Antoni MH, Kumar M, et al. Effects of guided imagery and music therapy on mood and cortisol in healthy adults. *Health Psychol* 1997;16:390-400.
 26. McKinney C, Tims FC, Kumar AM, et al. The effect of selected classical music and spontaneous imagery on plasma b-endorphin. *J Behav Med* 1997;20:85-99.
 27. Dritsas A. Effects of music on hemodynamic and neuroendocrine parameters in cardiac patients. *Proceedings of the Onassis Cardiac Surgery Center, 2nd International Meeting, Athens, December, 2000.*
 28. Dritsas A, Kalogirou A, Cokkinos DV. The effects of music on exercise performance in cardiac patients: A clinical implication of brain-heart interaction. *Proceedings of the Spring Annual Meeting, Working Group of Exercise Physiology and Cardiac Rehabilitation, Bergen, Norway, 3-5 May, 2001.*
 29. Szmedra L, Bacharach DW. Effect of music on perceived exertion, plasma lactate, norepinephrine and cardiovascular hemodynamics during treadmill running. *Int J Sports Med* 1998;19:32-7
 30. Copeland BL, Franks BD. Effects of types and intensities of background music on treadmill endurance. *J Sport Med Phys Fitness* 1991;31:100-3.
 31. Dritsas A, Leftheriotis D, Karabela G et al. The effect of relaxing music on the stress dimension and the response to tilt-test in vasovagal patients. *Eur Heart J* 2004;25 (suppl): 574: P3391
 32. Πλάτων, Τίμαιος, Εκδόσεις Πόλις, 1997, Σχόλια-μτφρ Βασιλῆς Κάλφας.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ, ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ

Α.Σ. Μανώλης

Ο αιφνίδιος θάνατος αποτελεί μάστιγα της εποχής μας με ~400.000-460.000 περιπτώσεις ετησίως στις ΗΠΑ και ~700.000 στην Ευρώπη. Η πλειονότητα (~75%) οφείλεται στη στεφανιαία νόσο, κυρίως σε άτομα ηλικίας >30-35 ετών, ενώ σε νεότερα άτομα προεξάρχουν η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, οι συγγενείς ανωμαλίες των στεφανιαίων και η πρωτοπαθής ηλεκτρική νόσος.

Σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με υψηλό κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου, υπάρχει οικογενής προδιάθεση, τόσο σε μονογονιδιακά νοσήματα όσο και σε πολυγονιδιακές καρδιοπάθειες. Μόλις πρόσφατα προσδιορίστηκε το γονίδιο *KCHIP2* των διαύλων καλίου, ελαττωματική λειτουργία του οποίου (όπως π.χ. σε καταστάσεις υπερτροφίας του μυοκαρδίου) προδιαθέτει σε πρόκληση κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών (Kuo et al, Cell, Δεκ 2001). Πολλές παρόμοιες ανακαλύψεις έχουν γίνει την τελευταία 10ετία, οι οποίες έχουν θέσει τη διαστρωμάτωση του κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο υπό νέο πρίσμα. Μεγάλη εξέλιξη αναμένεται στο μέλλον μετά την πρόσφατη ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρωπίνου γονιδιώματος. Αναμένει δηλαδή ο καρδιολόγος ότι η γενετική ανάλυση (genetic screening) θα είναι, ευελπιστούμε στο ότι πολύ μακρινό μέλλον, μια εξέταση ρουτίνας, καθ'όσον είναι 100% ευαίσθητη και ειδική τουλάχιστον στα μονογονιδιακά νοσήματα.

Οι κληρονομικές αιτίες αιφνιδίου θανάτου μπορούν να διαχωρισθούν σε δυο κατηγορίες: **οργανικές καρδιοπάθειες** και **ηλεκτρικά νοσήματα**. Στην πρώτη κατηγορία σημαντικό ρόλο έχουν οι **μυοκαρδιοπάθειες**. Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η συνηθέστερη αιτία αιφνιδίου θανάτου σε νέα άτομα ηλικίας <35 ετών, είναι μια αυτόσωμη επικρατούσα νόσος στο 50% των ασθενών. Περίπου 35% των ασθενών με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια έχουν οικογενή νόσο. Η αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια (δυσπλασία) της δεξιάς κοιλίας είναι οικογενής σε ποσοστό περίπου

30%. Μεταξύ των ηλεκτρικών νόσων που προδιαθέτουν σε αιφνίδιο θάνατο, έχουν προσδιοριστεί γονίδια στο σύνδρομο του μακρού QT, στο σύνδρομο Brugada, στο σύνδρομο βραχέος QT, καθώς και σε μερικές οικογένειες με σύνδρομο Wolff-Parkinson-White, κολπική μαρμαρυγή, διαταραχές αγωγής και την κατεχολαμινο-ευαίσθητη πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία.

Γενετικές αναλύσεις έχουν συνδέσει 9 διαφορετικούς χρωμοσωμικούς τόπους με την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (ΥΜΚ). Τα περισσότερα (8) γονίδια παράγουν πρωτεΐνες του καρδιακού σαρκομερίου. Περίπου το 35% των περιπτώσεων οικογενούς ΥΜΚ αποδίδονται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο των βαρειών αλύσεων της β-μυοσίνης, το 20% σε γονιδιακές μεταλλάξεις της πρωτεΐνης C που δεσμεύει τη μυοσίνη, το 15% σε γονιδιακές μεταλλάξεις στην τροπονίνη T, και <3% σε μεταλλάξεις του γονιδίου της ατροπομυοσίνης. Υπάρχουν μεταλλάξεις που συνδέονται με κακοήθη πρόγνωση και άλλες που έχουν καλοήγη πρόγνωση. Η οικογενής διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (ΔΜΚ) διαιρείται σε 4 τύπους, τη ΔΜΚ σε νέους άνδρες με ταχεία εξέλιξη, τη ΔΜΚ με κύρια τη συστολική δυσλειτουργία της αρ. κοιλίας, τη ΔΜΚ με πρώιμη διαταραχή αγωγής, και τη ΔΜΚ με συνοδό κώφωση. Μυοσκελετική νόσος δυνατόν να συνοδεύει όλες τους φαινοτυπικές εκδηλώσεις της νόσου. Μεταξύ των γονιδιακών μεταλλάξεων που οδηγούν σε ΔΜΚ περιλαμβάνονται μεταλλάξεις στα γονίδια της δυστροφίνης (μυοδυστροφίες Becker & Duchenne), της σαρκογλυκάνης, της λαμίνης A/C (μυοδυστροφία Emery-Dreifus), της δεσμίνης, αλλά και πρωτεϊνών του σαρκομερίου (ακτίνης ή τροπονίνης), και του μιτοχονδριακού DNA. Μάλιστα σε ορισμένες περιπτώσεις μεταλλάξεις στο γονίδιο της ακτίνης ή των βαρειών αλύσεων της β-μυοσίνης ή της τροπονίνης T μπορεί να οδηγήσει είτε σε ΥΜΚ είτε σε ΔΜΚ, που υποστηρίζει την υπόθεση ότι διαφορετικές μεταλλάξεις της ίδιας πρωτεΐνης μπορούν να οδηγήσουν σε ΥΜΚ ή ΔΜΚ. Τέλος, πλην μερικών οικογενειών, η μετάδοση της αρρυθμογόνου δυσπλασίας της δεξιάς κοιλίας είναι αυτόσωμη επικρατούσα. Μεταλλάξεις

στο γονίδιο του καρδιακού υποδοχέα της ρυανοδίνης που παίζει σημαντικό ρόλο στην ηλεκτρομηχανική σύζευξη έχουν προσδιοριστεί σε 4 οικογένειες στη Β. Ιταλία. Σε οικογένειες με υπολειπόμενη νόσο, η δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας συνυπάρχει με παλαμποπελματιαία κεράτωση και σγουρά μαλλιά (νόσος της Νάξου). Μοριακές αναλύσεις έδειξαν μεταλλάξεις στα γονίδια της πλακοσφαιρίνης σε 1 οικογένεια και της δεσμοπλακίνης σε 3 άλλες οικογένειες. Οι πρωτεΐνες αυτές διατηρούν την ακεραιότητα της δεσμοσωμικής κυτταρικής διασύνδεσης.

Όσον αφορά στα πρωτοπαθή **ηλεκτρικά νοσήματα**, στο **σύνδρομο μακρού QT** που έχει επίπτωση 1:5000 άτομα, έχουν ήδη προσδιοριστεί 7 γονίδια των διαύλων K & Na που ευθύνονται για τους αντίστοιχους γονότυπους (KCNQ1/LQT1, KCNH2/LQT2, SCN5A/LQT3, KCNE1/LQT5, KCNE2/LQT6, KCNJ2/LQT7, CACNA1C/LQT8), και 1 γονίδιο που κωδικοποιεί πρωτεΐνη (ankyrin-B) της κυτταρικής μεμβράνης (ANK2/LQT4). Η κλινική πορεία των ασθενών φαίνεται ότι είναι διαφορετική και ανάλογη των γονοτύπων με χαρακτηριστική τη συσχέτιση των συμβαμάτων συγκοπής ή πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας και αιφνιδίου θανάτου με την κόπωση ή τη συγκίνηση στους τύπους LQT1 & LQT2, και αντίθετα με τον ύπνο και την ανάπαυλα στον τύπο LQT3. Πρόσφατα περιγράφηκε και το **σύνδρομο βραχέος QT** (<300 ms), που επίσης προδιαθέτει σε αιφνίδιο θάνατο. Το 1992 περιγράφηκε το **σύνδρομο Brugada** με τη χαρακτηριστικά ανάσπαση (τύπου coved ή saddle back) στις απαγωγές V1-3 και συνοδό αποκλεισμό δεξιού σκέλους, σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου λόγω εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής. Όσον αφορά τη γενετική στο σύνδρομο Brugada, μεταλλάξεις στο γονίδιο SCN5A των διαύλων νατρίου, το ίδιο γονίδιο που ευθύνεται και για το LQT3, έχουν ανακαλυφθεί σε οικογένειες με αυτό το σύνδρομο, που οδηγεί πολλά πάσχοντα μέλη σε αιφνίδιο θάνατο συνήθως σε καταστάσεις ύπνου ή ηρεμίας. Η ηλεκτροκαρδιογραφική εμφάνιση του συνδρόμου ποικίλλει, επηρεαζόμενη από τη θερμοκρασία του σώματος, το αυτόνομο νευρικό σύστημα και φάρμακα. Το σύνδρομο ενδημεί στην ανατολική και νοτιοανατολική Ασία, όπου ευθύνεται για ανεξήγητους νυκτερινούς αιφνιδίους θανάτους σε νέα άτομα (μέσης ηλικίας περί τα 40 έτη). Σε αυτό το σύνδρομο όπως και σε πολλές από τις παραπάνω περιπτώσεις που ο κίνδυνος αιφνιδίου θανάτου είναι υψηλός, προς το παρόν τη σημαντικότερη προστασία παρέχει η εμφύτευση του αυτόματου απινιδωτή, έως ότου στο μέλλον καταστεί εφικτή η γονιδιακά κατευθυνόμενη αγωγή.

Μια άλλη εκδήλωση πρωτοπαθούς ηλεκτρικής νόσου με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου είναι το σύνδρομο της **κατεχολαμινεργικής πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας** που εμφανίζεται με επεισόδια πολύμορφης ή αμφίδρομης κοιλιακής ταχυκαρδίας πυροδοτούμενα από αδρενεργικές καταστάσεις σε σωματική ή συγκινησιακή καταπόνηση. Στην πλειονότητα οφείλεται κυρίως σε αυτόσωμο επικρατούσα μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί τον δίαυλο απελευθέρωσης ασβεστίου του υποδοχέα της ρυανοδίνης (RYR2). Μια υπολειπόμενη μορφή του συνδρόμου οφείλεται σε ομόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου CASQ2 που κωδικοποιεί την καλσεκουεστρίνη (πρωτεΐνη που χρησιμεύει ως κύρια αποθήκη του ασβεστίου στον αυλό του σαρκοπλασματικού δικτύου).

Μόλις πρόσφατα ανακαλύφθηκε γονίδιο (στο χρωμόσωμα 7) υπεύθυνο για το σύνδρομο προδιέγερσης σε 3 οικογένειες με **οικογενές σύνδρομο Wolff-Parkinson-White**, και κατ'αρχήν γενετικός τόπος (στο χρωμόσωμα 10) σε 3 οικογένειες με **οικογενή κολπική μαρμαρυγή**. Η κολπική μαρμαρυγή είναι η συχνότερη καρδιακή αρρυθμία στο γενικό πληθυσμό (~1%), εμφανιζόμενη συνήθως σε μεγάλες ηλικίες με υποκείμενη οργανική καρδιοπάθεια. Ωστόσο, υπάρχουν και οικογενείς μορφές που εμφανίζονται σε νέα άτομα (ιδιοπαθής μορφή). Πρόσφατα δύο γονίδια και δύο χρωμοσωμικοί τόποι με άγνωστα γονίδια ανευρέθησαν. Μετάλλαξη στο γονίδιο KCNQ1 ανευρέθη σε μέλη οικογένειας με την αρρυθμική αυτή διαταραχή. Το δεύτερο πιθανό γονίδιο είναι το KCNE2. Τελευταία ανευρέθησαν γονιδιακές διαταραχές και σε άτομα με ιδιοπαθές (συγγενές) **σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου** που εκδηλώνεται με ανάρμοστη φλεβοκομβική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικές παύσεις ή χρονοτροπική ανεπάρκεια, εν απουσία υποκείμενης καρδιοπάθειας ή μεταβολικών διαταραχών. Μεταλλάξεις στο γονίδιο HCN4 έχουν περιγραφεί για 3 σποραδικές περιπτώσεις του συνδρόμου αυτού. Το γονίδιο HCN4 κωδικοποιεί ένα δίαυλο που μεταφέρει ένα από τα ρεύματα για τη βραδεία διαστολική εκπόλωση των βηματοδοτικών κυττάρων. Η άλλη μετάλλαξη αφορά αντικατάσταση ενός αμινοξέος που οδηγεί σε μειωμένη μεμβρανική έκφραση του διαύλου. Τέλος γονιδιακές μεταλλάξεις έχουν ανευρεθεί σε άτομα με ιδιοπαθή βραδυαρρυθμία στο γονίδιο του διαύλου νατρίου SCN5A.

Πλην των παραπάνω περιπτώσεων μονογονιδιακών νόσων που προδιαθέτουν σε αιφνίδιο θάνατο ιδιαίτερα σε νέα άτομα, υπάρχουν στοιχεία για γενετική προδιάθεση και σε συχνότερες πολυγονιδιακές καταστάσεις, όπως τη στεφανιαία νόσο, που ευθύ-

νονται για πολύ μεγαλύτερο ποσοστό αιφνιδίων θανάτων. Η συχνότερη υποκείμενη οργανική καρδιοπάθεια σε θύματα αιφνιδίου θανάτου ηλικίας >35 ετών είναι η στεφανιαία νόσος. Στις μελέτες του Seattle-King County σε περισσότερους από 500 ασθενείς και του Παρισιού σε >7000 ασθενείς ανεδείχθη ότι το οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου αυξάνει τον κίνδυνο κατά 1.6-1.8 φορές, και μάλιστα εάν το οικογενειακό ιστορικό για αιφνίδιο θάνατο είναι θετικό από την πλευρά και των δυο γονέων, τότε ο κίνδυνος αυξάνει >9 φορές. Προφανώς υπάρχουν γενετικές επιδράσεις στην επιρρέπεια και στους παράγοντες κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο που αφορούν μια ποικιλία διεργασιών και παραγόντων. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται ο σχηματισμός και η σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας, η θρόμβωση των αγγείων, η ισχαιμία, κυτταρικά στοιχεία και οδοί που επηρεάζουν μεταβολές στην ηλεκτρογένεση και την αγωγή, στοιχεία κεντρικού ή τοπικού ελέγχου που επιδρά στη διεγερσιμότητα του μυοκαρδίου και τον αγγειόσπασμο, και τέλος γενετική προδιάθεση στους παράγοντες που διευκολύνουν τη στεφανιαία νόσο και τον αιφνίδιο θάνατο. Φαίνεται ότι γενετικές αλλοιώσεις προδιαθέτουν σε σπασμό και άλλες αγγειακές μεταβολές που οδηγούν σε ισχαιμικές αρρυθμίες, σε μεταβολές στη σύνθεση αγγειοδιασταλτικών ουσιών, και στη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Πρόσφατες μελέτες έχουν ανακαλύψει γενετικές ποικιλομορφίες στους αδρενεργικούς υποδοχείς και στις γλυκοπρωτεΐνες των αιμοπεταλίων που φαίνεται ότι προσδιορίζουν αυξημένο κίνδυνο για οξεία στεφανιαία σύνδρομα και αιφνίδιο θάνατο.

Συμπερασματικά, οι κλινικές παράμετροι για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο δυστυχώς δεν είναι ούτε ευαίσθητες ούτε ειδικές. Μεταξύ αυτών το οικογενειακό ιστορικό είναι χρήσιμο. Ωστόσο, για την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια λόγω χάριν, υπάρχουν μεταλλάξεις της τροπονίνης T που δεν συνοδεύονται από υπερτροφία του μυοκαρδίου, στο σύνδρομο μακρού QT 5-15% των περιπτώσεων δεν μπορούν να διαγνωσθούν με βάση τα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια (έλλειψη παράτασης του QT), ενώ το ηλεκτροκαρδιογράφημα στο σύνδρομο Brugada μπορεί να είναι φυσιολογικό, καταστάσεις που καθιστούν αδήριτη την ανάγκη για εφαρμογή και διάδοση της γενετικής ανάλυσης ως της πλέον ευαίσθητης και ειδικής (100%) εξέτασης. Προς το παρόν, διαπι-

στώνονται αρκετά προβλήματα για μια τέτοια εφαρμογή, τα οποία ευελπιστούμε να ξεπεραστούν στο μέλλον. Μεταξύ αυτών το γεγονός ότι το όφελος είναι σαφές για τις μονογονιδιακές νόσους αλλά για τις πολυγονιδιακές καρδιοπάθειες χρειάζεται να επιτελεσθεί αρκετή πρόοδος για να καταστήσει χρήσιμη τη γενετική εξέταση. Επίσης, το σημαντικότερο εμπόδιο αφορά τη μεγάλη καθυστέρηση στη γενετική μέθοδο να δώσει έγκαιρα αποτελέσματα με τη βραδεία προς το παρόν διαθέσιμη τεχνολογία. Η πρόσφατη ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος ήταν ιδιαίτερα σημαντικός σταθμός για τη μελλοντική εξέλιξη και ολοκλήρωση της γενετικής ανάλυσης ώστε να μπορέσουν να προσδιοριστούν όλα τα εμπλεκόμενα γονίδια. Ήδη μέσα στο 2005 κυκλοφόρησε το πρώτο γενετικό test, το FAMILION test (<http://www.familion.com/physicians/home.html>), το οποίο παρέχει γενετική ανάλυση 5 γονιδίων καρδιακών διαύλων (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2), με δυνατότητα προσδιορισμού 75% των μεταλλάξεων που προκαλούν το σύνδρομο μακρού QT, και 20% των μεταλλάξεων που προκαλούν το σύνδρομο Brugada. Το επόμενο σημαντικότερο βήμα στη νέα μοριακή τεχνολογία θα είναι βεβαίως η χρήση της τεχνολογίας αυτής μετά τη διάγνωση στη γενετικά καθοριζόμενη ειδική πλέον θεραπεία των γενετικών αυτών νοσημάτων που προσδιορίζουν αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Robert Roberts¹ and Ramon Brugada. Genetics and arrhythmias. Annual Review of Medicine February 2003, Vol. 54, pp. 257-267.
2. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. How really rare are rare diseases?: the intriguing case of independent compound mutations in the long QT syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003 Oct;14(10):1120-1121.
3. Fox CS, Parise H, D'Agostino Sr RB, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. JAMA 2004;291:2851-2855.
4. Glaaser IW, Kass RS, Clancy CE. Mechanisms of genetic arrhythmias: from DNA to ECG. Prog Cardiovasc Dis. 2003 Nov-Dec;46(3):259-270.
5. Roden DM. Related. Genetic polymorphisms, drugs, and proarrhythmia. J Interv Card Electrophysiol. 2003 Oct;9(2):131-135.
6. Priori SG. Inherited arrhythmogenic diseases: the complexity beyond monogenic disorders. Circ Res. 2004 Feb 6;94(2):140-145.

Χειρουργική Θεραπεία ηπατικών μεταστάσεων

Σ. Καπίρης¹, Θ. Μαυρομάτης²

Το ήπαρ είναι συνήθης θέση αιματογενών μεταστάσεων από κακοήθειες του γαστρεντερικού σωλήνα επειδή είναι το πρώτο μείζον όργανο που συναντά το φλεβικό αίμα που αποχετεύεται από το γαστρεντερικό. Εξωεντερικές κακοήθειες επίσης μεθίστανται στο ηπατικό παρέγχυμα. Η παρουσία ηπατικών μεταστάσεων (ΗΜ) έχει σαν αποτέλεσμα την κατάταξη της νόσου σε στάδιο IV. Στο παρελθόν η χειρουργική εξαίρεση των ΗΜ αντιμετωπιζόταν με μεγάλο σκεπτικισμό. Τις τελευταίες όμως δύο δεκαετίες η πρόοδος που έχει συντελεστεί στη χειρουργική του ήπατος αλλά και στην προεγχειρητική και μετεγχειρητική υποστήριξη έχει αναδείξει τη χειρουργική θεραπεία των ΗΜ ως αποτελεσματική θεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς. Μείζονες ηπατεκτομές καθώς και ανατομικές τμηματεκτομές εκτελούνται πλέον με αποδεκτά χαμηλή νοσηρότητα (22-39%) (1,2,3). Εξειδικευμένα κέντρα παρουσιάζουν περιεγχειρητική θνητότητα μετά από ηπατεκτομές ≤5% σε ασθενείς χωρίς κίρρωση, ενώ μέχρι 80% του ήπατος είναι δυνατόν να εξαιρεθεί αφού η αντιρροπιστική υπερπλασία του υγιούς εναπομείναντος παρεγχύματος οδηγεί σε σχεδόν πλήρη ηπατική αναγέννηση σε 3-6 εβδομάδες (πίνακας 1) (4-16).

Α. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΛΟΓΩ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος και ευθύνεται για περίπου 10 % των θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο στον δυτικό κόσμο (17). Το ήπαρ είναι η πιο συχνή θέση απομακρυσμένης μετάστασης στον καρκίνο αυτό ενώ σχεδόν οι μισοί ασθενείς (48%) με ΚΠΕ θα εμφανίσουν ΗΜ κατά τη διάρκεια της νόσου τους (εικόνα 1). Είκοσι τοις εκατό των ασθενών έχουν σύγχρονες ΗΜ κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης του ΚΠΕ. Το 31% των ασθενών με ΚΠΕ θα έχουν

μεταστάσεις μόνο στο ήπαρ ενώ μόνο 1,4-3% των ασθενών με ΚΠΕ (<10% των ασθενών με ΗΜ) θα έχουν τελικά εξαιρεσίμη ηπατική νόσο και γενική κατάσταση που θα τους επιτρέψει να υποβληθούν σε επέμβαση.

Μέχρι τα πρώτα χρόνια της δεκαετίας του 80 οι ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από ΚΠΕ συχνά δεν υποβάλλονταν σε καμία θεραπεία. Αναφορές από την περίοδο αυτή δείχνουν ότι η ηπατική μεταστατική νόσος εάν αφαιρεθεί χωρίς θεραπεία προκαλεί το θάνατο σε μικρό χρονικό διάστημα (μέση επιβίωση 5-10 μήνες, 5ετής επιβίωση 0-3%) (18). Σε δύο μελέτες επιχειρήθηκε να βρεθούν αναδρομικά ασθενείς με περιορισμένες ΗΜ (που θα μπορούσαν να είναι υποψήφιοι για εξαίρεση) και οι οποίοι έμειναν χωρίς θεραπεία, σε μια προσπάθεια να καθορισθεί η φυσική πορεία της περιορισμένης ηπατικής μεταστατικής νόσου. Στις μελέτες αυτές (19,20) δείχνεται ότι η ετήσια επιβίωση των ασθενών με περιορισμένες αλλά χωρίς θεραπεία ΗΜ ήταν 77%, η 3ετής επιβίωση ήταν 14-23% και η 5ετής επιβίωση 2-8%. Τα ποσοστά των επιβιώσεων αυτών συγκρινόμενα με αυτά των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ηπατεκτομές (μέση επιβίωση 24-46 μήνες, ετήσια επιβίωση 61-93% και πενταετή επιβίωση 25-40%) (πίνακας 1), δείχνουν ότι η χειρουργική εξαίρεση αλλάζει τη φυσική πορεία των ασθενών με ΚΠΕ και περιορισμένη εξαιρεσίμη ηπατική μεταστατική νόσο.

Προεγχειρητικός έλεγχος – Επιλογή ασθενών για εκτομή

Αναφέρθηκε ότι <10% των ασθενών με ΗΜ από ΚΠΕ τελικά μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική εξαίρεση. Οι προϋποθέσεις για εξαιρεσιμότητα είναι: 1. Η γενική κατάσταση του ασθενή να επιτρέψει τη χορήγηση αναισθησίας και τη διενέργεια μιας μεγάλης βαρύτητας ενδοκοιλιακής επέμβασης. 2. Να μην υπάρχει μεταστατική εξωηπατική νόσος. 3. Η κατανομή των μεταστάσεων στο ήπαρ να είναι τέτοια που να επιτρέψει την τυπική ή άτυπη ηπατεκτομή αφήνοντας 20-30% υπολειπόμενο υγιές ηπατικό πα-

¹Επιμελητής Β', ²Αναπληρωτής Διευθυντής, Γ' Χειρουργικό Τμήμα Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

Πίνακας 1. Αποτελέσματα Ηπατεκτομών για ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο παχέος εντέρου. Η νοσηρότητα στις παραπάνω σειρές κυμαίνεται από 22-39%

Μελέτη	Αρ. Ασθενών	Εγχειρητική θνητότητα (%)	Επιβίωση 1 χρόνο (%)	Επιβίωση 5 χρόνια (%)	Επιβίωση 10 χρόνια (%)	Μέση επιβίωση (%)
Adson, 1984 ⁴	141	2	82	25	-	24
Hughes, 1986 ⁵	607	-	-	33	-	-
Schlag, 1990 ⁶	122	5	85	30	-	32
Docì, 1991 ⁷	100	5	-	30	-	28
Gayowski, 1994 ⁸	204	0	91	32	-	33
Scheele, 1995 ⁹	469	4	83	33	20	40
Fong, 1997 ¹⁰	577	4	85	35	-	40
Nordlinger, 1996 ¹¹	1568	2	61	28	-	31
Jenkins, 1997 ¹²	131	4	81	25	-	33
Rees, 1997 ¹³	150	1	94	37	-	-
Jamison, 1997 ¹⁴	280	4	84	27	20	33
Fong, 1999 ¹⁵	1001	3	89	37	22	42
Choti, 2002 ¹⁶	226	1	93	40	26	46

ρέγχυμα. 4. Να μπορούν να εξαιρεθούν όλες οι ηπατικές μεταστάσεις με τουλάχιστον 1εκ. υγιές όριο. Η μεγάλη ηλικία δεν θεωρείται αντένδειξη για την διεύρεια της επέμβασης (10).

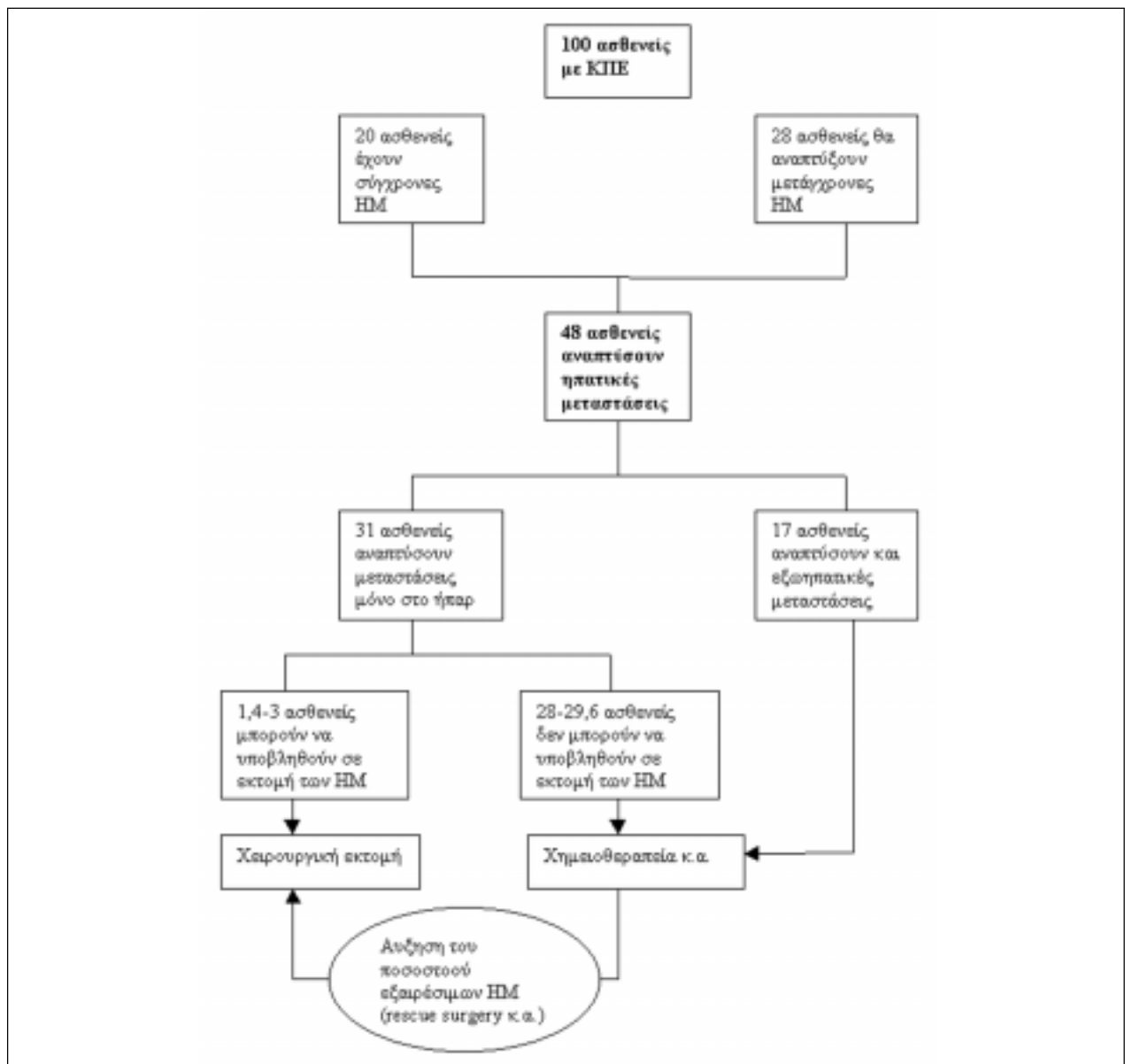
Οι χρησιμότερες προεγχειρητικές εξετάσεις για την εκτίμηση της εξαιρεσιμότητας είναι η υπολογιστική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού ή η μαγνητική τομογραφία. Ο θώρακας ελέγχεται με ακτινογραφία ή υπολογιστική τομογραφία ενώ απαραίτητη είναι μια πρόσφατη (<6 μήνες) κολονοσκόπηση για τον αποκλεισμό ενδεχόμενης υποτροπής στην αναστόμωση ή δεύτερου πρωτοπαθούς νεοπλασματος. Σπινθηρογραφήματα οστών εκτελούνται όταν υπάρχουν οστικά συμπτώματα. Η ανεύρεση εξωηπατικών μεταστάσεων αποκλείει τη χειρουργική επέμβαση και οι ασθενείς παραπέμπονται για συστηματική χημειοθεραπεία. Πιθανή εξαίρεση αποτελούν οι ασθενείς με περιορισμένες (≤ 3) πνευμονικές μεταστάσεις, στους οποίους η αφαίρεση πνευμονικών και ηπατικών μεταστάσεων σχετίζεται με σχετικά αυξημένη επιβίωση (21).

Η διενέργεια ολόσωμης τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET-5FDG) φαίνεται ότι συντελεί στην βελτίωση της επιλογής των ασθενών. Σε μια μικρή αναδρομική μελέτη 40 ασθενών με υποτιθέμενη εξαίρεσιμη ηπατική νόσο, ανευρέθηκαν εξωηπατικές μεταστάσεις σε 9 περιπτώσεις (23%) με συνακόλουθη ακύρωση της ηπατεκτομής (22). Ο συνδυασμός διαγνωστικής λαπαροσκόπησης – λαπαροσκοπικής διεγχειρητικής υπερηχοτομογραφίας σε ασθενείς με κλινική υποψία για ύπαρξη εξωηπατικής νόσου φαίνε-

ται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποφυγή μη αναγκαίων λαπαροτομιών με την κατάδειξη περιτοναϊκής διασποράς ή μεταστάσεων στους περιπυλαίους λεμφαδένες (23). Οι Fong και συν. σε μια ανάλυση 456 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ηπατεκτομή για μεταστατικό ΚΠΕ (24), προσδιόρισαν παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής μετά την ηπατεκτομή και μειωμένη επιβίωση. Αυτοί είναι: 1. Μέγεθος του μεγαλύτερου όγκου >5εκ. 2. Αριθμός ηπατικών μεταστάσεων >1. 3. Ύπαρξη διηθημένων λεμφαδένων στον πρωτοπαθή όγκο. 4. Χρονικό διάστημα εμφάνισης των ηπατικών μεταστάσεων <12 μήνες από την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου. 5. Προεγχειρητικό CEA >200ng/ml. Για κάθε παράγοντα προστίθεται 1 βαθμός (βαθμολογία 0-5). Η πενταετής επιβίωση ασθενών με 0 βαθμούς είναι 60% ενώ των ασθενών με 5 βαθμούς είναι 14% (εικόνα 2).

Χειρουργική θεραπεία Vs Χημειοθεραπεία

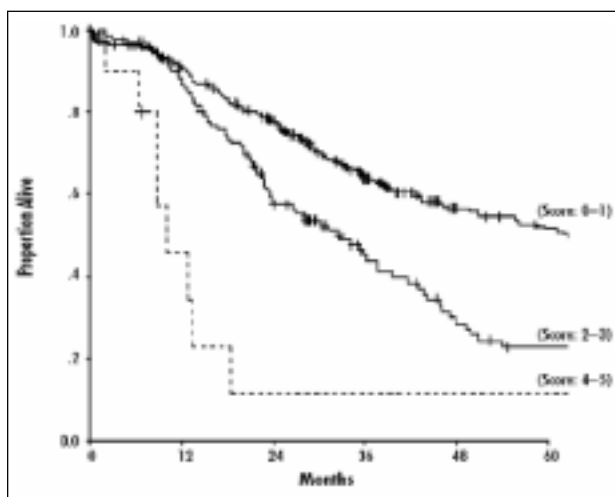
Για περισσότερο από 40 χρόνια ο αναστολέας της θυμιδικής συνθέσης 5-φλουοουρακίλη (5FU) ήταν η καθιερωμένη θεραπεία για το μεταστατικό ΚΠΕ. Η δραστηριότητα της 5FU ενισχύθηκε με την προσθήκη της λευκοβορίνης (LV-φολινικό οξύ). Ο συνδυασμός 5FU/LV ήταν το βασικό θεραπευτικό σχήμα μέχρι το 2000. Παρά τις μικρές διαφοροποιήσεις στον ρυθμό και τρόπο χορήγησης του συνδυασμού αυτού (Mayo Clinic Bolus Regime, Gramont Regime κ.α.), η μέση επιβίωση των ασθενών δεν



Εικόνα 1. Το ποσοτό των ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις από ΚΠΕ που μπορούν να εξαιρεθούν είναι μικρό

ξεπερνούσε τους δώδεκα μήνες (25,26,27). Τα τελευταία χρόνια νεώτεροι χημιοθεραπευτικοί παράγοντες όπως η Ιρινοτεκάνη (Camptosar), Οξαλιπλατίνη (Eloxatin) και η Καπεσιταβίνη (Xeloda), χρησιμοποιούμενοι σε διάφορους συνδυασμούς φαίνεται ότι οδήγησαν σε αισθητή αύξηση της επιβίωσης στους ασθενείς με μεταστατικό ΚΠΕ. Οι Saltz και συν. (28) αναφέρουν σε 231 ασθενείς μέση επιβίωση 14,8 μήνες μετά από χορήγηση Ιρινοτεκάνης + FU/LV (FOLFIRI/IFL). Ο Douillard και συν. (29) αναφέρουν επιβίωση 17,4 μήνες σε 198 ασθενείς ενώ ο Koehne και συν. (30)

20,1 μήνες σε 214 ασθενείς. Όσον αφορά τους συνδυασμούς Οξαλιπλατίνης με FU/LV (FOLFOX) αναφέρονται μέσες επιβιώσεις 16,2 - 20,4 μήνες (31,32,33). Σχήματα με peros χορηγούμενη Καπεσιταβίνη φαίνεται ότι επιτυγχάνουν παρόμοιες επιβιώσεις με την FU /LV (13,2 μήνες) (35,36). Περαιτέρω πρόοδος στην κατανόηση της μοριακής βιολογίας του ΚΠΕ οδήγησε στην ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων που στρέφονται εναντίον ειδικών "στόχων" των καρκινικών κυττάρων του ΚΠΕ. Στις ΗΠΑ πρόσφατα δόθηκε άδεια χρήσης σε δύο παράγοντες την Βεβασικουμα-



Εικόνα 2. Η ύπαρξη των 5 παραγόντων κινδύνου για την υποτροπή μετά από χειρουργική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων καθορίζουν τη βαθμολογία του κάθε ασθενή (Score 0-5). Η επιβίωση μετά την εκτομή επηρεάζεται από τον αριθμό των παραγόντων κινδύνου. (Fong και συν. 25).

βίδη (Μονοκλωνικό Αντίσωμα έναντι του vascular endothelial growth factor - Avastin) και την Σετουζιμαβίδη (Μονοκλωνικό Αντίσωμα έναντι του υποδοχέα του human epidermal growth factor - Erbitux). Οι παράγοντες αυτοί είναι καλύτερα ανεκτοί από ότι οι συμβατικοί χημιοθεραπευτικοί παράγοντες, παρουσιάζουν δε συνέργεια με αυτούς γι αυτό και χρησιμοποιούνται σε συνδυασμούς. Μελέτες φάσης II και III έχουν ολοκληρωθεί ή βρίσκονται σε εξέλιξη: Ο Kabbinabar και συν. (36) σε 68 ασθενείς έδειξε μέση επιβίωση 16,1–21,5 μήνες (Βεβασικουμαβίδη + FU/LV). Ο Hurwitz και συν. (37) σε 110 ασθενείς έδειξε μέση επιβίωση 20,3 μήνες (Βεβασικουμαβίδη + IFL).

Συμπερασματικά, η εισαγωγή των νεότερων χημιοθεραπευτικών παραγόντων και των μονοκλωνικών αντισωμάτων ώθησε πράγματι την επιβίωση από τους 12 μήνες στα σχεδόν 2 χρόνια. Παρ' όλο που η σύγκριση της επιβίωσης των ασθενών που υπέστησαν χειρουργική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων με την επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χημιοθεραπεία δυσχεραίνεται από την διαφορετική βιολογία των όγκων (πιθανολογείται ευνοϊκότερη βιολογία στους εξαιρέσιμους έναντι των μη εξαιρέσιμων όγκων) καθώς επίσης και από την ενδεχόμενη ύπαρξη εξωηπατικής νόσου στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημιοθεραπεία η υπεροχή της επιβίωσης στους ασθενείς με χειρουργική εκτομή είναι φανερή (24-46μήνες Vs 12-20,3 μήνες). Αναφέρονται σε μεγάλες σειρές χειρουργικών εκτομών ΗΜ, 10ετείς επιβιώσεις 20-26% (9,14,15,16) αλλά και

20ετείς επιβιώσεις 15-20% (9,15) οι οποίες πρακτικά ισοδυναμούν με θεραπεία. Καμιά άλλη θεραπευτική μέθοδος δεν έχει παρουσιάσει συγκρίσιμα αποτελέσματα. Συνολικά, λαμβάνοντας υπόψιν τα σταθερά και διεθνώς αναπαραγόμενα χειρουργικά αποτελέσματα (5-ετής επιβίωση 25-35%) που επιτυγχάνονται με την χειρουργική εκτομή είναι φανερό ότι η χειρουργική εξαίρεση των ΗΜ είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς με μεταστατική νόσο εντοπισμένη στο ήπαρ.

Χειρουργική θεραπεία “διάσωσης” σε μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις - Neoadjuvant χημιοθεραπεία

Ο όρος αυτός (rescue surgery) χρησιμοποιείται για την στρατηγική της χειρουργικής εκτομής αρχικά χαρακτηρισμένων ως μη εξαιρέσιμων ΗΜ, μετά την υποσταδιοποίησή τους με χημιοθεραπεία. Η στρατηγική αυτή που αρχικά ακολουθήθηκε από τον Adam και συν. (38), τείνει να επεκταθεί στη διεθνή επιστημονική κοινότητα ανεξάρτητα από τον τύπο και την οδό χορήγησης της χημιοθεραπείας. Στη σειρά του Adam, από 1104 αρχικά “μη εξαιρέσιμους” ασθενείς, υποσταδιοποιήθηκαν με χημιοθεραπεία και υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή οι 138 (12,5%). Η 5-ετής επιβίωση σε αυτούς του 138 ασθενείς οι οποίοι “διασώθηκαν” ήταν 33%, η 10-ετής 22% και η μέση επιβίωση 39 μήνες. Οι επιβιώσεις αυτές είναι συγκρίσιμες με αυτές των ασθενών που αρχικά κρίθηκαν εξαιρέσιμοι και υποβλήθηκαν ευθύς εξ αρχής σε εκτομή. Προτείνεται από τους συγγραφείς αυτούς η συνεχής και συστηματική αξιολόγηση των ασθενών που έχουν μη εξαιρέσιμες μεταστάσεις από ΚΠΕ και λαμβάνουν χημιοθεραπεία για το ενδεχόμενο υποσταδιοποίησης και “διάσωσης” τους με χειρουργική εκτομή.

Θερμική καταστροφή των ηπατικών μεταστάσεων με εναλλασσόμενο ηλεκτρικό ρεύμα υψηλής συχνότητας (Radiofrequency Ablation / RFA)

Κατά τη μέθοδο αυτή εισάγεται ένα μη μονωμένο ηλεκτρόδιο στον ιστό και διοχετεύεται σε αυτό εναλλασσόμενο ηλεκτρικό ρεύμα υψηλής συχνότητας (100-500 KHz). Το ρεύμα προκαλεί ταλάντωση των ιόντων του ιστού με συχνότητα ίση με αυτή του εναλλασσόμενου ρεύματος με συνακόλουθη παραγωγή θερμότητας από τους ιστούς που περιβάλλουν το ηλεκτρόδιο. Ο στόχος της RFA είναι η επίτευξη τοπικής θερμοκρασίας που θα επιφέρει καταστροφή του

ιστού (50-85° C). Αρχικά προκαλείται αποδόμηση των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, τήξη των μεμβρανών, καταστροφή των DNA και RNA και τέλος έξοδος του ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου ύδατος από τον ιστό (πηκτική νέκρωση). Η τεχνολογία αυτή (ήδη γνωστή από τις αρχές της δεκαετίας του '90) αποτελεί το επίκεντρο του επιστημονικού ενδιαφέροντος τα τελευταία 5 χρόνια εξαιτίας κυρίως της ασφάλειάς της σε σχέση με την κρυστοποίηση και με άλλες τεχνικές ιστικής καταστροφής, αλλά και λόγω του χαμηλού κόστους του τεχνολογικού εξοπλισμού που απαιτεί. Η RFA μπορεί να εφαρμοστεί διαδερμικά (με τοπική ή γενική αναισθησία), λαπαροσκοπικά με την καθοδήγηση ενδοσκοπικού υπερηχοτομογράφου και με λαπαροτομία με την καθοδήγηση διεγχειρητικού υπερηχοτομογράφου. Υποψήφιοι για RFA είναι ασθενείς με σχετικά μικρές βλάβες ($\leq 3,5$ εκ.) που η γενική τους κατάσταση δεν τους επιτρέπει να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή ασθενείς με μη εξαιρέσιμες αμφοτερόπλευρες μικρές βλάβες. Ασθενείς με κατάλληλη ανατομική κατανομή των ΗΜ, μπορούν να αντιμετωπιστούν με συνδυασμένη προσέγγιση ταυτόχρονης χειρουργικής εκτομής των μεγαλύτερων βλαβών και θερμικής καταστροφής των μικρότερων (39).

Προς το παρόν τα διαθέσιμα στοιχεία στη βιβλιογραφία είναι ανεπαρκή για την σύγκριση της αποτελεσματικότητας της RFA με άλλες μεθόδους (συστηματική-περιοχική χημειοθεραπεία) σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμες ΗΜ από ΚΠΕ. Σε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τον Seidenfeld και συν. (2002) (40), ανευρέθηκαν συνολικά 560 βιβλιογραφικές καταχωρήσεις που οι περισσότερες αφορούσαν μεμονωμένες σειρές περιστατικών, ετερογενείς, χωρίς να υπάρχουν συγκρίσιμες ομάδες ενώ οι συγκρίσεις γίνονταν έμμεσα με αποτελέσματα άλλων εργασιών. Μόνο 6 εργασίες πληρούσαν τα κριτήρια που είχαν θέσει οι συγγραφείς και αυτές αφορούσαν συνολικά 150 ασθενείς με μη εξαιρέσιμες ΗΜ από ΚΠΕ οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε ριζική αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου του ΠΕ και η RFA ήταν η μόνη εφαρμοσθείσα θεραπεία (41-46). Και στις 6 αυτές εργασίες η RFA είχε εφαρμοστεί διαδερμικά. Σημειώθηκε ετήσια επιβίωση 86-94%, 2-ετής επιβίωση 56% και 3-ετής επιβίωση 32%.

Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη (2004) μεγάλη σειρά 418 ασθενών με ΗΜ από ΚΠΕ που αντιμετωπίστηκαν από τους Abdala και συν. στο University of Texas M.D. Anderson, ΗΠΑ (47), οι 190 ασθενείς (45%) αντιμετωπίστηκαν με εκτομή, οι 101 (24%) με εκτομή + RFA, οι 57 (14%) με RFA μόνο και οι 70 (17%) με συστηματική ή περιοχική χημειοθεραπεία. Οι 4-ετείς επιβιώσεις που σημειώθηκαν ήταν 65% για τη ομάδα

της εκτομής, 36% για την ομάδα της εκτομής + RFA, 22% για την ομάδα RFA μόνο ενώ για την ομάδα της χημειοθεραπείας ήταν 10% (εκτομή + RFA Vs χημειοθεραπεία: $p=0,003$ και RFA Vs χημειοθεραπεία: $p=0,005$). Η εργασία αυτή (παρόλο που οι ομάδες που συγκρίθηκαν δεν ήταν τυχαιοποιημένες και περιείχαν ασθενείς με πιθανή διαφορετική βιολογική συμπεριφορά των ΗΜ), αποτελεί προς το παρόν την πρώτη πειστική βιβλιογραφική ένδειξη ότι η RFA ιδιαίτερα σε συνδυασμό με χειρουργική εκτομή πιθανά οδηγεί σε μακρότερες επιβιώσεις συγκριτικά με την συστηματική ή περιοχική χημειοθεραπεία. Είναι γεγονός ότι καλά σχεδιασμένες, τυχαιοποιημένες, με επαρκές follow-up μελέτες, είναι απαραίτητες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με τη θέση της RFA στην θεραπεία των μη εξαιρέσιμων ΗΜ συγκριτικά με άλλες μεθόδους. Τέτοιες μελέτες προς το παρόν λείπουν.

Αντιμετώπιση σύγχρονων με τον όγκο του παχέος εντέρου ηπατικών μεταστάσεων: Χειρουργική εκτομή Vs Χημειοθεραπεία

Περίπου 20 % των ασθενών με ΚΠΕ έχουν σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις κατά τη διάγνωση. Εάν οι ηπατικές βλάβες αυτές είναι εξαιρέσιμες η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση είναι η χειρουργική εκτομή και του πρωτοπαθούς όγκου και των μεταστάσεων σε ένα ή δύο χρόνους. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων όμως οι σύγχρονες μεταστάσεις δεν είναι εξαιρέσιμες. Σε αυτούς τους ασθενείς ο στόχος της θεραπείας είναι η παράταση της επιβίωσης και η επίτευξη καλού επιπέδου ποιότητας ζωής. Εάν ο όγκος στο παχύ έντερο είναι ασυμπτωματικός και χωρίς επιπλοκές δύο επιλογές είναι δυνατές: Εκτομή του όγκου του εντέρου και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία ή χημειοθεραπεία ευθύς εξ αρχής και χειρουργική επέμβαση μόνο αν παρουσιαστούν επιπλοκές. Η σωστή αντιμετώπιση παραμένει αμφιλεγόμενη. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών υποβάλλεται σε χειρουργική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου (72% των ασθενών στις ΗΠΑ) με εγχειρητική θνητότητα 6-10% και νοσηρότητα 20-25%. Η σύγχρονη τάση όμως σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με εκτεταμένες μη εξαιρέσιμες μεταστάσεις είναι να αντιμετωπίζονται αρχικά με χημειοθεραπεία. Η Benoist και συν. (48) συνέκριναν ομάδα 27 ασθενών με ΚΠΕ και σύγχρονες ΗΜ που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία με ομάδα 32 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και χημειοθεραπεία (μη τυχαιοποιημένη case-matched μελέτη). Η μέση επιβίωση ήταν 22

και 23 μήνες αντίστοιχα και η μέση διετής επιβίωση ήταν 41 και 44% αντίστοιχα. Μόνο τέσσερις ασθενείς (15%) από την ομάδα της χημειοθεραπείας χειρουργήθηκαν επειγόντως λόγω απόφραξης. Έξι ασθενείς (22%) από την ομάδα της χημειοθεραπείας και 6 ασθενείς (19%) από την ομάδα της κολεκτομής + χημειοθεραπεία εμφάνισαν σμίκρυνση των ΗΜ και υποβλήθηκαν σε θεραπευτική εκτομή των ΗΜ σε δεύτερο χρόνο. Συμπερασματικά φαίνεται ότι η συντηρητική αντιμετώπιση με πρώιμη έναρξη συστηματικής χημειοθεραπείας είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία στους ασθενείς με ασυμπτωματικό ΚΠΕ και σύγχρονες μη εξαιρέσιμες ΗΜ επειδή η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου στους ασθενείς αυτούς δεν προσφέρει παράταση της επιβίωσης, ενώ η αρχικά συντηρητική θεραπεία δεν αποκλείει αργότερα την χειρουργική επέμβαση για την εξαίρεση τόσο του πρωτοπαθούς όγκου όσο και των ΗΜ.

Συμπεράσματα

Ασθενείς με ΚΠΕ και απομονωμένες ΗΜ οι οποίες είναι δυναμικά εξαιρέσιμες πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιθετική χειρουργική στρατηγική επειδή η χειρουργική εκτομή παραμένει η καλύτερη ελπίδα τους για μακροχρόνια επιβίωση. Δυστυχώς μόνο ένα μικρό (<10%) ποσοστό των ασθενών με ΗΜ είναι υποψήφιοι για εκτομή. Το ποσοστό αυτό μπορεί να αυξηθεί με την υποσταδιοποίηση μη εξαιρέσιμων ΗΜ εφαρμόζοντας neoadjuvant χημειοθεραπεία (rescue surgery), με τη συνδυασμένη εφαρμογή εκτομής + RFA, αλλά και με την εκτέλεση προεγχειρητικών χειρισμών που αυξάνουν τη μάζα του εναπομείναντος υγιούς ηπατικού παρεγχύματος (όπως είναι ο προεγχειρητικός εμβολισμός των αντίπλευρων του όγκου κλάδων της πυλαίας φλέβας).

Ασθενείς με μη εξαιρέσιμες ΗΜ και απουσία εξωηπατικών μεταστάσεων μπορεί να θεωρηθούν υποψήφιοι για τοπικές θεραπείες όπως η RFA, αλλά το όφελος στην επιβίωση δεν έχει τεκμηριωθεί προς το παρόν με ελεγχόμενες τυχαίοποιημένες μελέτες. Ασθενείς με περισσότερο εκτεταμένες ΗΜ είναι υποψήφιοι για συστηματική ή περιοχική χημειοθεραπεία.

Β. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΑΠΟ ΑΛΛΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ

ΗΜ εμφανίζονται σε >50% των ασθενών με νευροενδοκρινικούς όγκους. Λιγότερο από το 5% των καρκινοειδών και των ινσουλινωμάτων τελικά παρουσιάζουν ΗΜ, σε αντίθεση με άλλους όγκους όπως τα γαστρινώματα και τα γλουκαγονώματα που μεθίστα-

νται στο ήπαρ συχνότερα (40%). Η χειρουργική εξαίρεση των ΗΜ σε συνδυασμό με τον σχετικά αργό ρυθμό ανάπτυξης των όγκων αυτών, μπορεί θεωρητικά να αλλάξει τη φυσική πορεία της νόσου των ασθενών αυτών οι οποίοι αν αφηθούν χωρίς θεραπεία παρουσιάζουν 5-ετή επιβίωση 40%. Επιπλέον η χειρουργική εκτομή των μεταστάσεων έχει σαν αποτέλεσμα τον δραστικό έλεγχο των συμπτωμάτων που προκαλούν οι ορμονοενεργείς ΗΜ, και συχνά την πλήρη θεραπεία. Σε μια αναδρομική μελέτη από τους Sarmiento και συν. (49), 170 ασθενείς με νευροενδοκρινικούς όγκους και ΗΜ υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών (71%) είχαν καρκινοειδές. Έλεγχος των συμπτωμάτων λόγω της ογκομείωσης επιτεύχθηκε στο 90% των ασθενών, ενώ η 5-ετής και η 10-ετής επιβίωση ήταν 61% και 35% αντίστοιχα. Σε άλλες σειρές με μικρότερο αριθμό ασθενών σημειώθηκαν 5-ετείς επιβιώσεις 47-76% (50,51,52).

Εκτομές ΗΜ εκτελούνται και σε άλλες νεοπλασίες. Οι Harrison και συν. (53) παρουσίασαν μια αναδρομική σειρά 96 ασθενών με ΗΜ που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή. Οι 34 ασθενείς είχαν όγκους του γεννητικού συστήματος (όρχεων, ωοθηκών), οι 44 όγκους μαλακών μορίων και οι 21 άλλους όγκους. Η μέση επιβίωση ήταν 32 μήνες και η 5-ετής επιβίωση 37%. Ο De Matteo και συν. (54) αναφέρουν 56 ασθενείς με ΗΜ λόγω σαρκωμάτων μαλακών μορίων που υποβλήθηκαν σε εκτομές. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν μέση επιβίωση 39 μήνες και 5-ετή επιβίωση 30%. Οι Elias και συν. (55) παρουσίασαν μια μικρή σειρά 21 ασθενών με ΗΜ από καρκίνο μαστού που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή των μεταστάσεων και εμφάνισαν μέση επιβίωση 26 μήνες. Τέλος, περιορισμένη είναι η εμπειρία με ΗΜ από μελάνωμα. Σε μια σειρά 13 ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτομή η μέση επιβίωση ήταν 10 μήνες (56), ενώ φαίνεται ότι το οφθαλμικό μελάνωμα είναι μια υποομάδα με καλύτερη πρόγνωση. Οι Salmon και συν. (57) παρουσίασαν 19 ασθενείς με ΗΜ από οφθαλμικό μελάνωμα που υποβλήθηκαν σε εκτομή και εμφάνισαν μέση επιβίωση 22 μήνες.

Συμπερασματικά η επιθετική χειρουργική εκτομή σε ΗΜ από νευροενδοκρινικούς όγκους αυξάνει την επιβίωση και επιτυγχάνει αποτελεσματικό έλεγχο των συμπτωμάτων. Ο ρόλος των χειρουργικών εκτομών των ΗΜ σε άλλες κακοήθειες παραμένει άγνωστος. Πιθανά να επιτυγχάνεται κάποια ωφέλεια σε επιλεγμένους ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους του γεννητικού συστήματος, με σαρκώματα μαλακών μορίων και με οφθαλμικό μελάνωμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bentrem J, De Matteo R, Blumgart L. Surgical therapy for metastatic disease to the liver. *Annu.Rev.Med.* 2005;56:139-156
2. McCarter MD, Fong Y. Metastatic liver tumors. *Semin.Surg.Oncol.* 2000; 19:177-188
3. DeMatteo RP, Fong Y, Jarnagin WR, et al. Recent advances in hepatic resection. *Sem.Surg.Oncol.* 2000;19:200-207
4. Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, et al. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984;119:647-651
5. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278-284
6. Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C. Resection of liver metastases in colorectal cancer: Competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:360-365
7. Doci R, Gennari L, Bignami, et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: Analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991;78:797-801
8. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994;116:703-711
9. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71
10. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, et al. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 1995;222:426-437
11. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients: Association Francaise de Chirurgie. *Cancer* 1996;77:1254-1262
12. Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Am Surg* 1997;63:605-610
13. Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:1136-1140
14. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg* 1997;132:505-511
15. Fong Y, Fortner J, Sun R, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230(3):309-318
16. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766
17. Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 35 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83:18-29
18. Bengtsson G, Carlsson G, Hafström, et al. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981;141:586-589
19. Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol* 1976;2:285-288
20. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, et al. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer: A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984;199:502-508
21. DeMatteo R, Minnard E, Kemeny N, et al. Outcome after resection of both liver and lung metastases in patients with colorectal cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999;18:958
22. Fong Y, Saldinger PF, Akhust T, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999;178:282-287
23. Potter MW, Shah SA, McEnaney P, et al. A critical appraisal of laparoscopic staging in hepatobiliary and pancreatic malignancy. *Surg Oncol* 2000;9:103-110
24. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946
25. Advance Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992;10:896-903
26. De Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-815
27. Schmoll H, Kohne C, Lorenz M, et al. Weekly 24h infusion of high-dose 5-fluorouracil with or without folinic acid vs bolus 5-FU/FA in advanced colorectal study: a randomized phase III study of the EORTC GITCCG and the AIO. *Proc Am Clin Oncol* 2000; 19:241a
28. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-914
29. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047
30. Koehne C, Van Cutsem E, Wils J et al. Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: results of EORTC GI group Study 40986. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:254a
31. de Gramont A, Figuer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Onc* 2000;18:2938-2947
32. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al. A

- randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30
33. Grothey A, Deschler B, Kroening H et al. Phase III study of bolus 5 FU/folinic acid (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA+oxaliplatin(OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:129a
 34. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous FU plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106
 35. Hoff PM, Ansari R, Batisti G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-2292
 36. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus FU/LV with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-65
 37. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Novitny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, FU and LV for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342
 38. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy. *Ann Surg* 2004;240(4):644-657
 39. Curley SA, Izzo F, Delrio P et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999;230:1-8
 40. Seidenfeld J, Korn A, Aronson N. Radiofrequency ablation of unresectable liver metastases. *J Am Coll Surg* 2002;195(3):378-386
 41. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *Am J Roentgenol* 1998;170:1015-1022
 42. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *Am J Roentgenol* 1996;167:759-768
 43. Lencioni R, Goletti O, Armillotta N et al. Radiofrequency thermal ablation of liver metastases with a cooled tip electrode needle. Results of a pilot clinical trial. *Eur Radiol* 1998;8:1205-1211
 44. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T et al. Hepatic metastases percutaneous radiofrequency ablation with cooled tip electrodes. *Radiology* 1997;205:367-373
 45. Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN et al. Percutaneous US-guided radiofrequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 1997;202:195-203
 46. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T et al. Long-term follow-up of liver metastases treated with percutaneous RF ablation using internally-cooled electrodes. *Radiology* 1998;209:449
 47. Abdala EK, Vauthet JN, Ellis LM et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2004;239:818-827
 48. Benoist S, Pautrat K, Miry E, et al. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg* 2005;92:1155-1160
 49. Sarmiento JM, Heywood G, Rubbin J et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197:29-37
 50. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, et al. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival?. *J Am Coll Surg* 1998;187:88-92
 51. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes?. *J Am Coll Surg* 2000;190:432-445
 52. Nave H, Mossinger E, Feist H, et al. Surgery as primary treatment of patients with advanced carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years. *Surgery* 2001;129:170-175
 53. Harrison LE, Brennan MF, Newman E, et al. Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: a fifteen-year experience with ninety-six patients. *Surgery* 1997;121:625-632
 54. DeMatteo RP, Shah A, Fong Y, et al. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg* 2001;234:540-547
 55. Elias D, Lasser PH, Montrucolli D, et al. Hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:510-513
 56. Foster JH. Survival after liver resection for secondary tumors. *Am J Surg* 1978;135:389-394
 57. Salmon RJ, Levy C, Plancher C, et al. Treatment of liver metastases from uveal melanoma by combined surgery-chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:127-130

Συστηματική Χημειοθεραπεία επί ηπατικών μεταστάσεων

Σ. Ξυνόγαλος

Το ήπαρ αποτελεί συχνή εστία μεταστάσεων από διάφορα νεοπλάσματα. Η μέσω της πυλαίας φλέβας αιματογενής μεταφορά νεοπλασματικών κυττάρων από όγκους του Γ.Ε.Σ. είναι ο κύριος τρόπος ανάπτυξης μεταστάσεων. Αλλά και μεταστάσεις από νεοπλάσματα του μαστού ή του πνεύμονος, μέσω του λεμφικού ή αρτηριακού συστήματος είναι συχνές.

Η θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων εξαρτάται κυρίως από το υποκείμενο νόσημα, την έκταση της μεταστατικής νόσου στο ήπαρ και άλλες θέσεις και την διάθεση αποτελεσματικής συστηματικής θεραπείας. Στην περίπτωση των λεμφωμάτων και καρκινωμάτων του όρχεος με εντοπίσεις στο ήπαρ, η χορήγηση συνδυασμένης συστηματικής θεραπείας αποτελεί την θεραπευτική αντιμετώπιση εκλογής με υψηλά ποσοστά ίασης. Αντίθετα στην περίπτωση καρκινωμάτων του μαστού και πνεύμονος, η ύπαρξη ηπατικών μεταστάσεων συνοδεύεται, σε μεγάλο ποσοστό, από μεταστάσεις σε άλλα όργανα, και η συστηματική θεραπεία έχει καθαρά παρηγορητικό χαρακτήρα.

Στην περίπτωση μονήρους ή μικρών και ολίγων (<4) ηπατικών μεταστάσεων η χειρουργική εξαίρεση αποτελεί δυνητικά ίσισιμη αντιμετώπιση. Αλλά πρέπει να συντρέχουν οι παρακάτω προϋποθέσεις, ώστε να είναι επιτυχής η χειρουργική παρέμβαση:

1. Περιορισμός της μεταστατικής νόσου στο ήπαρ (αριθμός και μέγεθος μεταστάσεων)
2. Δυνητικά εξαίρεσιμη νόσος (ικανοποιητικά όρια εκτομής, μη ύπαρξη περιηπατικής νόσου, επαρκής έλεγχος για μη απεικονιζόμενη νόσο)
3. Κατάλληλος χρόνος επέμβασης για αποφυγή ασκόπου εγχείρησης
4. Επαρκείς ηπατικές εφεδρείες
5. Επαρκής μετεγχειρητική υποστήριξη

Με αυτές τις προϋποθέσεις μικρός αριθμός ασθενών μπορεί να προχωρήσει σε χειρουργική αντιμετώ-

πιση. Παρ' ότι έχουν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις χειρουργικής αντιμετώπισης ηπατικών μεταστάσεων από διάφορα νεοπλάσματα (αδενοκαρκινώματα μαστού, στομάχου, μελανώματα κ.α.), η πλειοψηφία της βιβλιογραφίας αναφέρεται κυρίως στους νευροενδοκρινείς όγκους του γαστρεντερικού και περισσότερο στο αδενοκαρκίνωμα του εντέρου.

Το αδενοκαρκίνωμα του εντέρου είναι η νόσος, που σε μεγάλο ποσοστό εμφανίζει σύγχρονες ή μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις και σε ποσοστό 15-20% η ηπατική νόσος είναι εξαίρεσιμη. Παρ' ότι η χειρουργική εξαίρεση μπορεί να οδηγήσει σε μακρά επιβίωση, οι περισσότεροι ασθενείς τελικά υποτροπιάζουν. Για τον λόγο αυτό έχει γίνει προσπάθεια αντιμετώπισης αυτών των ασθενών με άλλες μεθόδους, όπως η χημειοθεραπεία και επεμβατικές τεχνικές. Οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν τάση βελτίωσης των αποτελεσμάτων αν και δεν είναι σαφείς οι λόγοι. Φαίνεται όμως ότι οι προεγχειρητικές και διεγχειρητικές απεικονιστικές μέθοδοι και η χορήγηση συμπληρωματικής θεραπείας αποτελούν την κύρια αιτία.

Η χημειοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με μεταστατική νόσο από αδενοκαρκίνωμα του εντέρου, αλλά ο ρόλος της είναι καθαρά παρηγορητικός. Υπάρχει μία ποικιλία κυτταροτοξικών παραγόντων, που χορηγούνται σε συνδυασμό, με ικανοποιητική δράση στην περίπτωση του μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του εντέρου. Η βάση του συνδυασμού είναι fluorouracil και leucovorin με την προσθήκη είτε irinotecan, είτε oxaliplatin. Νεώτεροι βιολογικοί παράγοντες, όπως το cetuximab ή bevacizumab, σε συνδυασμό με τα παραπάνω έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα με ανταποκρίσεις πάνω από 50% και αύξηση της επιβίωσης πάνω από 24 μήνες.

Στην περίπτωση της χειρουργικής εξαίρεσης των ηπατικών εντοπίσεων δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για τον ρόλο της χημειοθεραπείας μετά την εγχείρηση. Εντούτοις πολλοί από τους ασθενείς λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία, παρά την έλλειψη κλινικών δεδομένων.

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον έχει εστιασθεί στην προεγχειρητική χορήγηση θεραπείας. Θεωρητικά με αυτό τον τρόπο μπορεί να εκτιμηθεί η ευαισθησία της νόσου στην θεραπεία και να καθορισθεί η πιθανή μετεγχειρητική θεραπεία για τον συγκεκριμένο ασθενή. Επιπλέον ασθενείς που αρχικά δεν είναι χειρουργήσιμοι, μπορεί να καταστούν τέτοιοι. Επίσης ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου κατά την χορήγηση προεγχειρητικής θεραπείας μπορούν να αποφύγουν μία άσκοπη εγχείρηση. Επειδή η χορήγηση θεραπείας έχει τοξική δράση στο ηπατικό παρέγχυμα υπάρχει σημαντικός σκεπτικισμός κατά πόσον η θεραπεία μπορεί να αυξήσει την περιεγχειρητική νοσηρότητα και να επιβαρύνει την συνολική επιβίωση.

Η συνδυασμένη χορήγηση συστηματικής και ενδοαρθριακής τοπικής χημειοθεραπείας είναι αμφιβόλου ωφελιμότητας. Σε τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη τα αποτελέσματα ήταν υπέρ των δύο τρόπων χορήγησης θεραπείας, το σκέλος όμως ελέγχου συνίστατο σε fluorouracil και leucovorin, θεραπεία που δεν θεωρείται επαρκής σήμερα.

Παρ' ότι η χειρουργική εξαίρεση είναι η μόνη ιάσιμη μέθοδος αντιμετώπισης, εντούτοις η απαίτηση αντιμετώπισης σε ειδικό κέντρο, η έλλειψη εκ των προτέρων σαφώς καθορισμένων ενδείξεων για χειρουργική εξαίρεση και ο μικρός αριθμός ασθενών που ωφελούνται τελικά από αυτήν την μέθοδο είναι τα στοιχεία εκείνα, που καθιστούν την χορήγηση συστηματικής θεραπείας ως την πλέον κατάλληλη, για την πλειοψηφία των ασθενών, μέθοδο αντιμετώπισης αυτών των ασθενών.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002;235:759-766.
2. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 2039-2048.
3. Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy – an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1499-1505.
4. Choti MA. Treatment of liver metastases: what are the limits? what are the goals? Management of hepatic colorectal metastases. *Proc Soc Am Clin Oncol.* 2005:302-306. Education Session.
5. Portier G, Rougier P, Milan C, et al. Adjuvant systemic chemotherapy using 5-fluorouracil and folinic acid after resection of liver metastases from colorectal origin. Results from an intergroup phase III study. *Proc Am Soc Clin Onco* 2002; A528.
6. Langer B, Bleibert H, Labianca R, et al. Fluorouracil plus 1-leucovorin versus observation after potentially curative resection of liver of lung metastases from colorectal cancer: results of the ENCG (EORTC/NCIC/CTG/GIVIO) randomised trial. *Proc Am Soc Clin Onco* 2002; A592
7. Nelson R, Freels S. Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver. *The Cochrane Library.* Library 3 edn. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
8. G D Leonard, B Brenner, N E Kemeny. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2038-2048.
9. J A Meyerhardt, R J Mayer. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2005;352:476-87.
10. A J Bilchik, G Poston, S A Curley, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol,* 2005;23:9073-9078.

Χημειοεμβολισμός στην αντιμετώπιση ηπατικών μεταστάσεων

Ι.Σ. Κασκαρέλης¹, Ε.Π. Ηλιοπούλου²

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ), όπως και τα μεταστατικά νεοπλάσματα του ήπατος αποτελούν την πλειονότητα, των εντοπιζομένων στο ήπαρ, νεοπλασμάτων. Η πρόγνωση αμφοτέρων παραμένει πτωχή, και το γεγονός αυτό έχει αποτελέσει πρόκληση για το ερευνητικό αλλά και κλινικό ενδιαφέρον των διαφόρων ιατρικών ειδικοτήτων που καλούνται να διαγνώσουν και να θεραπεύσουν ηπατικά νεοπλάσματα.

Εκτός των χωροκατακτητικών εξεργασιών που θα χαρακτηριστούν περιορισμένα σε έκταση και δυναμικά χειρουργικά εξαιρέσιμα – οπότε και η πρόγνωση είναι σαφώς καλύτερη – πολλές είναι οι εξεργασίες που θα θεωρηθούν ανεγχείρητες, είτε μόλις κατά τη διάγνωση, είτε στην πορεία μιας γνωστής νόσου. Παράγοντες που θα διαφοροποιήσουν τις δυναμικά εξαιρούμενες από τις ανεγχείρητες βλάβες του ήπατος περιλαμβάνουν: το μέγεθος του όγκου, την έκταση του ηπατικού παρεγχύματος που καταλαμβάνει και την εντόπιση των όγκων εντός του ηπατικού παρεγχύματος, τον ιστολογικό τύπο, την πολλαπλότητα των εντοπίσεων, την πιθανή διήθηση της πυλαίας φλέβας, ή σπανιότερα άλλων αγγειακών κλάδων, του διαφράγματος, της κάψας του ήπατος, το βαθμό αγγείωσης του όγκου, τη δυνατότητα πρόσληψης φαρμάκων από αυτόν. Στα πλέον ανεγχείρητα ηπατικά νεοπλάσματα, είτε πρωτοπαθή είτε δευτεροπαθή, ένα μέρος του πρωτοκόλλου εναλλακτικής θεραπείας μπορεί να φέρει εις πέρας η Επεμβατική Ακτινολογία.

Σε πλέον σύγχρονες και οργανωμένες νοσοκομειακές μονάδες, ο Επεμβατικός Ακτινολόγος καλείται, με μεθόδους όπως ο χημειοεμβολισμός, να παίξει σημαντικό ρόλο στην εφαρμογή ενός εναλλακτικού σχήματος θεραπείας με σκοπό την ει δυνατόν θερα-

πεία εκ της νόσου, είτε την αναστολή της προόδου της και επιμήκυνση της περιόδου επιβίωσης. Ο διακαθετηριακός αρτηριακός χημειοεμβολισμός του ήπατος (TACE) έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται από τα μέσα της δεκαετίας του '70.

Εκτός των ανεγχείρητων περιπτώσεων ηπατικών εξεργασιών ο TACE μπορεί να επιλεγεί ως προεγχειρητικό ή και μετεγχειρητικό μέρος της θεραπείας. Εάν προηγηθεί της χειρουργικής εξαίρεσης, μπορεί να αλλάξει τη σταδιοποίηση του όγκου, και μια ανεγχείρητη νεοπλασματική νόσο να μετατραπεί σε δυναμικά εξαιρέσιμη. Ούτως ή άλλως πάντως, είτε προηγηθεί είτε ακολουθήσει την ηπατεκτομή μειώνει την πιθανότητα μετεγχειρητικής υποτροπής της νεοπλασίας, καθώς και τον κίνδυνο ανάπτυξης ενδοηπατικών μεταστάσεων ενός ήδη υπάρχοντος ΗΚΚ, οπότε και παρατείνει την επιβίωση.

Αν και η πρόγνωση της μεταστατικής νόσου του ήπατος είναι συνήθως φτωχή, η χρήση όλο και περισσότερο επιθετικών θεραπευτικών αγωγών σε ορισμένους ασθενείς (όπως οι ασθενείς με μεταστάσεις από νευροενδοκρινείς όγκους και μεταστάσεις από Ca του παχέος εντέρου) μπορεί να οδηγήσει σε ευνοϊκή έκβαση.

Η αποτελεσματικότητα του TACE στηρίζεται σε 3 παραμέτρους.

α) Το ήπαρ έχει έναν μοναδικό ανεφοδιασμό αίματος. Η πυλαία φλέβα παρέχει 75% του ηπατικού ανεφοδιασμού αίματος, ενώ 25% του ανεφοδιασμού αίματος προέρχεται από την ηπατική αρτηρία. Αυτός ο εφεδρικός ανεφοδιασμός αίματος επιτρέπει τον εμβολισμό κλάδων της ηπατικής αρτηρίας χωρίς επακόλουθο έμφραγμα-νέκρωση του ήπατος.

β) Το 95% του αίματος και των αρχικών και μεταστατικών ηπατικών όγκων προέρχεται από την ηπατική αρτηρία.

γ) Στις αρχές της δεκαετίας του '80, ανακαλύφθηκε ότι όταν εγχέεται ελαιώδης ιωδιούχο σκιαγραφικό (λιπιόδολη-Lipiodol) στην ηπατική αρτηρία, παραμένει κατά προτίμηση στο νεόπλαστο αρτηριακό δί-

¹Αναπληρωτής Διευθυντής Ε.Σ.Υ., ²Ειδικεύομενη Ιατρός στην Ακτινοδιαγνωστική, Μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας, Ακτιν/κό τμήμα, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

κτυο υπάρχουσας κακοήθους εξεργασίας. Επομένως το Lipiodol μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν όχημα για την παράδοση και παραμονή των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στις περιοχές όγκων μέσα στο ήπαρ. Η συσσώρευση του Lipiodol μέσα στα κακοήθη νεόπλαστα αγγεία των ηπατικών όγκων θεωρείται άμεση συνέπεια των συγκεκριμένων αιμοδυναμικών χαρακτηριστικών του όγκου.

Η ανάπτυξη της τεχνολογίας καθετήρων (μικροκαθετήρες) επιτρέπει την υπερεκλεκτική τοποθέτηση των καθετήρων για την ασφαλή και αποτελεσματική παράδοση των θεραπευτικών ουσιών στους ηπατικούς όγκους.

Οι ενδείξεις για TACE σε μεταστατική νόσο του ήπατος, αφ'ενός έχει να κάνει με την γενική κατάσταση του ασθενούς (ο TACE δεν αφορά τις περιπτώσεις εκείνες που οι υπάρχουσες ηπατικές μεταστάσεις είναι χειρουργικά εξαιρέσιμες και βέβαια σε εκείνες τις περιπτώσεις που υπάρχουν πολλαπλές μεταστάσεις και εκτός του ήπατος) και αφ'ετέρου με την πρωτοπαθή εστία από όπου προέρχονται οι μεταστάσεις στο ήπαρ. Οι μεταστάσεις στο ήπαρ που αντιμετωπίζονται με χημειοεμβολισμό και υπάρχει σχετική επιτυχία προέρχονται από καρκίνο παχέος εντέρου, μελάνωμα, νησιδιακούς όγκους παγκρέατος, καρκινοειδές και σάρκωμα. Σπανιότερα με TACE αντιμετωπίζονται μεταστάσεις που προέρχονται από καρκίνο παγκρέατος, καρκίνο μαστού και καρκίνο πνεύμονα. Σε κάθε περίπτωση απαραίτητη προϋπόθεση για να υπάρχει επιτυχές αποτέλεσμα του χημειοεμβολισμού είναι η ηπατική βλάβη να μην είναι υποαγγειούμενη.

Οι αντενδείξεις για TACE σε μεταστατική νόσο του ήπατος μπορούν να αφορούν είτε τις γενικές αντενδείξεις για αγγειογραφία (πίνακας 1), είτε αντένδειξη σε χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (πίνακας 2) και αντένδειξη για εμβολισμό της ηπατικής αρτηρίας (πίνακας 3).

Τα πιο συχνά χρησιμοποιημένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα για το TACE είναι: α)fluorodeoxyuridine, β)doxorubicin, γ)cisplatin και δ)mitomycin.. Τα χημειο-

Πίνακας 1. Αντενδείξεις για αγγειογραφία

1. Ιστορικό αναφυλακτοειδούς τύπου αντίδρασης σε ιωδιούχο σκιαγραφικό
2. Σοβαρή διαταραχή της πηκτικότητας αίματος και αδύνατη η διόρθωσή της
3. Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια
4. Αδύνατη η προσπέλαση και ο καθετηριασμός της ηπατικής αρτηρίας (συνήθως εκσεσημασμένες αθηρωματικού τύπου στενώσεις)

Πίνακας 2. Αντενδείξεις για χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων

1. Σοβαρή θρομβοκυτοπενία ή λευκοπενία
2. Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια
3. Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια

Πίνακας 3. Αντενδείξεις για εμβολισμό της ηπατικής αρτηρίας

- 1 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (απόλυτη αντένδειξη)
- 2 Ίκτερος (ολική χολερυθρίνη >3.5 mg/dL, απόλυτη αντένδειξη)
- 3 Απόφραξη πυλαίας φλέβας (αν δεν έχει αναπυκωθεί ικανό παράπλευρο δίκτυο τότε υπάρχει απόλυτη αντένδειξη)
- 4 Νεοπλασματική βλάβη (-ες) > 50% του όγκου του ήπατος & LDH >425IU/L & aspartate transaminase >100 IU/L & Ολική χολερυθρίνη > 2 mg/dL (απόλυτη αντένδειξη)
- 5 Απόφραξη των ενδοηπατικών χοληφόρων (απεικονιστικά διάταση) έστω και με φυσιολογική χολερυθρίνη, (διότι υπάρχει αυξημένη πίεση στα ηπατικά κολποειδή > ελαττωμένη πίεση στους μικρούς κλάδους της πυλαίας φλέβας > το ηπατικό παρέγχυμα αρδεύεται κατά μεγαλύτερο ποσοστό από την ηπατική αρτηρία > εμβολισμός αρτηριακών κλάδων του ήπατος > αυξημένη πιθανότητα ηπατικής νέκρωσης)
- 6 Τεχνικά αδύνατη η τοποθέτηση του καθετήρα σε ασφαλή θέση (π.χ. πέραν της εκφύσεως της αρδεύουσας την χοληδόχο κύστη αρτηρίας)

θεραπευτικά φάρμακα και το Lipiodol συνδυάζονται συνήθως και με έγχυση εμβολικών υλικών. Ο στόχος είναι να προκληθεί ισχαιμία και παρατεταμένη επαφή του χημειοθεραπευτικού παράγοντα με τον όγκο. Τέτοια μίγματα μπορούν εντυπωσιακά να αυξήσουν την τοπική συγκέντρωση του χημειοθεραπευτικών.

Ο εμβολισμός, σε βιοχημικό επίπεδο, συνίσταται σε καταστροφή των αγγείων του όγκου που μεταφράζεται σε ισχαιμία και τελικά καταστροφή των κυτταρικών μεμβρανών του όγκου οπότε αναστέλλονται οι μηχανισμοί εξωκύττωσης και αυξάνεται η διαπερατότητα των τριχοειδών. Κατά την έγχυση χημειοθεραπευτικών ουσιών επομένως, αυξάνεται η συγκέντρωση αυτών εντός των κυττάρων του όγκου, και επιτελείται αποτελεσματικά η απόπτωσή τους.

Η θεραπευτική τεχνική του TACE περιλαμβάνει: α) τον υπερεκλεκτικό καθετηριασμό είτε της τροφοφόρου αρτηρίας της βλάβης (αν είναι δυνατόν), είτε κλάδων της ιδίως ηπατικής αρτηρίας, β) την έγχυση μίγματος Lipiodol και χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και γ) τον εμβολισμό του τροφοφόρου αρτηριακού κλάδου της βλάβης με εμβολικά υλικά όπως σπόγγος ζελατίνης (gel foam), μικροτεμαχίδια πολυβινυλικής αλκοόλης (PVA), πλαστικά μικροσφαιρίδια κλπ. (εικό-νες 1α,1β,1γ,1δ).



Εικόνα 1α. Αγγειογραφία Άνω μεσεντερίου αρτηρίας (SMA). Η δεξιά ηπατική αρτηρία εκφύεται ως κλάδος της SMA. Στον δεξιό λοβό του ήπατος σκιαγραφείται ευμεγέθης χωροκατακτητική εξεργασία (Ιστορικό: άνδρας ασθενής 72 ετών ο οποίος προ 16μήνου έχει υποβληθεί σε κολεκτομή λόγω Ca σιγμοειδούς. Στο προγραμματισμένο follow up διαπιστώθηκαν τοπική υποτροπή της νόσου & η ύπαρξη της προαναφερομένης βλάβης στο δεξιό ηπατικό λοβό. Διαδερμική βιοψία της ηπατικής βλάβης έδειξε ότι επρόκειτο για μετάσταση από το Ca του κόλου).



Εικόνα 1γ. Ίδια περίπτωση με αυτή των εικόνων 1α & 1β. Αγγειογραφία δεξιάς ηπατικής αρτηρίας μετά την ολοκλήρωση του χημειοεμβολισμού. Απεικονίζεται η κατακράτηση της Liriodol μέσα στην βλάβη.



Εικόνα 1β. Ίδια περίπτωση με αυτή της εικόνας 1α. Έχει προηγηθεί εκλεκτικός καθετηριασμός της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας (διαμέσου της SMA) και έχει καθετηριασθεί υπερεκλεκτικά (με μικροκαθετήρα) τροφοφόρος αρτηρία της μετάστασης, με σκοπό την έγχυση μίγματος Liriodol, χημειοθεραπευτικών και εμβολικού υλικού στην βλάβη (TACE).



Εικόνα 1δ. Ίδια περίπτωση με αυτή των εικόνων 1α, 1β & 1γ. CT ήπατος μία εβδομάδα μετά τον χημειοεμβολισμό. Απεικονίζεται η κατακράτηση της Liriodol (άρα και των χημειοθεραπευτικών). Είναι γνωστό ότι μετά έγχυση Liriodol στην ηπατική αρτηρία, αυτή παραμένει κατά προτίμηση στο νεόπλαστο αρτηριακό δίκτυο υπάρχουσας κακοήθους εξεργασίας. Επομένως το Liriodol μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν όχημα για την παράδοση και παραμονή των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στις περιοχές όγκων μέσα στο ήπαρ. Ο στόχος είναι να προκληθεί ισχαιμία και παρατεταμένη επαφή του χημειοθεραπευτικού παράγοντα με τον όγκο.

Τα τελευταία χρόνια ενδιαφέρον προκαλεί η συνδυασμένη αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων αρχικά με TACE και κατόπιν με νέκρωση της βλάβης με ραδιοκύματα (radiofrequency ablation). Τα ήδη δημοσιευμένα αποτελέσματα του συνδυασμού των δύο τεχνικών κρίνονται ιδιαίτερα καλά και ελπιδοφόρα.

Τα αναφερόμενα στην βιβλιογραφία ποσοστά των επιπλοκών του TACE παρουσιάζουν μεγάλες αποκλίσεις μεταξύ τους. Οι περισσότεροι συγγραφείς αναφέρουν ποσοστά επιπλοκών περί το 4%-5%, άλλοι όμως συγγραφείς αναφέρουν μεγαλύτερα ποσοστά επιπλοκών. Οι αποκλίσεις αυτές έχουν απόλυτη σχέση με την επιλογή των ασθενών και την τήρηση ή όχι των αντενδείξεων για TACE. Έτσι στην σειρά των Chung et al το ποσοστό των επιπλοκών φτάνει το 77.5%, όμως στην συγκεκριμένη σειρά περιλαμβάνονται κίρρωτικοί ασθενείς κατά Child C και μερικοί ασθενείς με θρόμβωση της πυλαίας φλέβας. Επίσης στην ίδια σειρά δεν περιγράφεται αν ο TACE έχει γίνει με εκλεκτικό εμβολισμό (πίνακας 4).

Στην καθημερινή πρακτική οι επιπλοκές της μεθόδου που παρουσιάζονται συνήθως το πρώτο κυρίως 48ωρο μετά τον χημειοεμβολισμό, είναι ήπιες και παροδικές και συνίσταται σε ήπιο μετεμβολικό σύνδρομο (άλγος ΔΕ υποχονδρίου και χαμηλός πυρετός). Οι μείζονες επιπλοκές θεωρούνται σπανιότητες.

Το σχήμα θεραπειάς με TACE περιλαμβάνει επα-

ναληπτικές συνεδρίες, ανά διαστήματα μερικών εβδομάδων, μέχρι ανταποκρίσεως του όγκου ή ως το σημείο όπου είναι δυνατόν τεχνικά να πραγματοποιούνται και πάντοτε σε σχέση με την αντοχή του ασθενούς (εικόνες 2α, 2β, 2γ).

Ο TACE θεωρείται επιτυχημένος όταν:

- 1) παρατηρηθεί σαφής βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς
- 2) με βάση τα ακτινολογικά ευρήματα μειωθεί το μέγεθος ή ο αριθμός των νεοπλασματικών εντοπίσεων ή ακόμη και να παραμείνουν σταθεροί αυτοί οι παράγοντες, που σημαίνει αναστολή προόδου της νόσου και μείωση του κινδύνου υποτροπής
- 3) μια αρχικά ανεγχείρητη νεοπλασία, κατόπιν χημειοεμβολισμού εκτιμηθεί ως δυνητικά εξαίρεσιμη
- 4) Ειδικά για τις μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου φαίνεται ότι η μέση επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε TACE και συστηματική χημειοθεραπεία είναι διπλάσια από αυτή των ασθενών που υποβλήθηκαν μόνο σε συστηματική χημειοθεραπεία (24 μήνες έναντι 12 μηνών)
- 5) Όσον αφορά τις μεταστάσεις από νευροενδοκρινικούς όγκους η θετική απόδοση (εξαφάνιση των μεταστάσεων ή/και μείωση του αριθμού & του μεγέθους τους) του TACE είναι μεγαλύτερη από 90%

Σε σύγκριση δε με τη συστηματική χημειοθεραπεία

Πίνακας 4. Επιπλοκές TACE

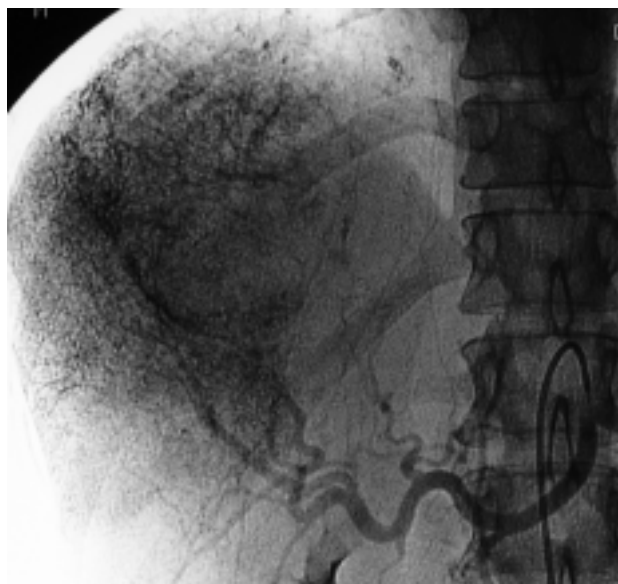
	Chung et al. (1996) (351 ασθενείς) Επιπλοκές = 77.5%	Sakamoto et al, (1998) (2300 ασθενείς) Επιπλοκές = 4.4%
Βαρύ μετεμβολικό σύνδρομο	15.1%	-
Οξεία ηπατική ανεπάρκεια & ηπατικά έμφρακτα	30.8%	0.43%
Χολοκυστίτιδα / έμφρακτα χοληδόχου κύστης	14%	0.30%
Επιπλοκές οφειλόμενες στην διαδικασία του καθετηριασμού (ρήξη ενδοηπατικών και όχι μόνο αρτηριακών κλάδων, δημιουργία ανευρυσμάτων σε ενδοηπατικούς αρτηριακούς κλάδους, άστοχος εμβολισμός)	4.6%	1.95%
Αιμορραγία πεπτικού/ κιστών οισοφάγου - εντέρου	2.8%	0.35%
Σηψαιμία	2.6%	0.02
Πνευμονική εμβολή/ έμφρακτα	1.7%	0.17%
Έμφρακτα σπλήνα	1.1%	0.08%
Ρήξη όγκου	0.8%	0.04%
Ενδοηπατικό χόλωμα	0.8%	0.87%
Ηπατικό απόστημα	0.3%	0.22%
Ισχαιμία νωτιαίου μυελού	0.3%	-
Θνησιμότητα των 30 πρώτων ημερών	2.6%	0.07%



Εικόνα 2α. Αγγειογραφία ιδίως ηπατικής αρτηρίας. Ευμεγέθους χωροκατακτητική εξεργασία στο ήπαρ. Η ηπατική βλάβη αρδεύεται τόσο από κλάδους της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας, όσο και από κλάδους της αριστερής ηπατικής αρτηρίας. (Ιστορικό: γυναίκα ασθενής 68 ετών η οποία προ 2ετίας έχει υποβληθεί σε δεξιά κολεκτομή λόγω Ca τυφλού-ανίοντος κόλου. Στο προγραμματισμένο follow up διαπιστώθηκαν τοπική υποτροπή της νόσου & η ύπαρξη της προαναφερομένης βλάβης στο ήπαρ. Διαδερμική βιοψία της ηπατικής βλάβης έδειξε ότι επρόκειτο για μετάσταση από το Ca του κόλου).



Εικόνα 2β. Ίδια περίπτωση με αυτή της εικόνας 2α. Έχει προηγηθεί εκλεκτικός καθετηριασμός της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας και έχει καθετηριασθεί υπερεκλεκτικά (με μικροκαθετήρα) τροφοφόρος αρτηρία της μετάστασης, με σκοπό την έγχυση μίγματος Lipiodol, χημειοθεραπευτικών και εμβολικού υλικού στην βλάβη (TACE).



Εικόνα 2γ. Ίδια περίπτωση με αυτή των εικόνων 2α & 2β. Αγγειογραφία ιδίως ηπατικής αρτηρίας μετά την ολοκλήρωση του χημειοεμβολισμού. Απεικονίζεται η κατακράτηση της Lipiodol μέσα στην βλάβη.

είναι προφανή τα αποτελέσματα του χημειοεμβολισμού αφού η έγχυση των χημειοθεραπευτικών ουσιών διενεργείται τοπικά, ακριβώς στη βλάβη-στόχο, παρακάμπτοντας τη συστηματική κυκλοφορία, δηλαδή αποφεύγοντας τον κίνδυνο συστηματικής τοξικότητας. Σημειούται εξάλλου πως η συστηματική χημειοθεραπεία έχει σχετικά χαμηλή αποτελεσματικότητα (< 20%) και σημαντικό ποσοστό επιπλοκών (> 25%).

Συνοψίζοντας, ο TACE αποτελεί μια ασφαλή – εφόσον δεν έχει ουσιαστικά σημαντικές επιπλοκές – και ιδιαίτερα ελπιδοφόρα επιλογή θεραπείας των νεοεξεργασιών του ήπατος, ιδίως επί ανεγκλείρητων περιπτώσεων, παρατείνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης μιας κατηγορίας καρκινοπαθών, στην οποία η πρόγνωση θεωρείται ιδιαίτερα πτωχή.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adam A, Interventional radiology in the treatment of hepatic metastases. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 93-99
2. Agarwala SS, Panikkar R, Kirkwood JM. Phase I/II randomized trial of intrahepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin and chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge in patients with ocular melanoma metastatic to the liver. *Melanoma Res*. 2004; 14:217-222.
3. Bloomston M, Binitie O, Fraiji E, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with or without radio-frequency

- ablation in the management of patients with advanced hepatic malignancy. *Am Surg* 2002; 68: 827-831
4. Chung JW, Park JH, Han JK, et al. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996; 198:33-40
 5. Fiorentini G, Rossi S, Bonechi F, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization in liver metastases from neuroendocrine tumors: a phase II study. *J Chemother.* 2004; 16:293-297.
 6. Fischer JE: Unresectable liver metastases. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 359-360
 7. Fraker DL, Soulen M: Regional therapy of hepatic metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16: 947-967
 8. Gee M, Soulen MC, Chemoembolization for hepatic metastases. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2002; 5:132-140
 9. Katsumata K, Tomioka H, Sumi T, et al. Liver metastasis of pancreatic cancer managed by intra-arterial infusion chemotherapy combined with degradable starch microspheres. *Int J Clin Oncol.* 2003; 8:110-112
 10. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-1171
 11. Melichar B, Voboril Z, Nozicka J, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy in sarcoma liver metastases: a report of 6 cases. *Tumori.* 2005; 91:19-23
 12. Muller H, Nakchbandi V, Chatzisavvidis I, von Voigt C. Repetitive chemoembolization with melphalan plus intra-arterial immuno-chemotherapy within 5-fluorouracil and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as effective first- and second-line treatment of disseminated colorectal liver metastases. *Hepato-gastroenterology* 2003; 50:1919-1926
 13. O'Toole D, Ruszniewski P. Chemoembolization and other ablative therapies for liver metastases of gastrointestinal endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19:585-594.
 14. Ricke J. Interventional therapy for liver metastases. *Z Gastroenterol* 2004; 42:1321-1328
 15. Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K, et al. Complications associated with transcatheter arterial embolization of hepatic tumors. *Radiographic* 1998; 18:605-619
 16. Salman HS, Cynamon J, Jagust M, et al. Randomized phase II trial of embolization therapy versus chemoembolization therapy in previously treated patients with colorectal carcinoma metastatic to the liver. *Clin Colorectal Cancer.* 2002; 2:173-179
 17. Skitzki J, Chang A. Hepatic artery chemotherapy for colorectal liver metastases: technical considerations and review of clinical trials. *Surg Oncol* 2002; 11: 123
 18. Taniai N, Onda M, Tajiri T, et al. Good embolization response for colorectal liver metastases with hyper-vascularity. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1531-1534
 19. Wasser K, Giebel F, Fischbach R, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases of colorectal carcinoma using absorbable starch microspheres (Spherex). Our own investigations and review of the literature. *Radiologe* 2005; 45:633-643.
 20. You YT, Changchien CR, Huang JS, et al. Combining systemic chemotherapy with chemoembolization in the treatment of unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:33-37