

Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού Νοσοκομείου “Ο Ευαγγελισμός” (ΕΕΠΝΕ)



# 13<sup>ο</sup> ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ “Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ”

ΑΘΗΝΑ 11 - 15 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2008

Δώμα Ευαγγελισμού

## ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μ. ΠΑΡΑΡΑ: *Πρόεδρος*  
Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ: *Αντιπρόεδρος*  
Ν. ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ: *Μέλη*  
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ  
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ  
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ  
Ε. ΠΟΛΙΤΗΣ  
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ  
Π. ΦΑΝΟΥΡΓΙΑΚΗΣ

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Α. ΓΙΑΛΟΥΡΗΣ: *Πρόεδρος*  
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ: *Αντιπρόεδρος*  
Ν. ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ: *Μέλη*  
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ  
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ  
Χ. ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ  
Ε. ΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ  
Δ. ΔΙΠΛΑΣ  
Ι. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ  
Δ. ΚΑΡΑΜΗΤΣΟΣ  
Σ. ΚΛΗΜΟΠΟΥΛΟΣ  
Ε. ΚΟΚΚΙΝΑΚΗΣ  
Ε. ΚΟΥΤΡΑ  
Α. ΚΡΑΝΙΔΗΣ  
Γ. ΜΑΝΤΖΑΡΗΣ  
Ν. ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ  
Κ. ΝΟΥΤΣΗΣ  
Ο. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΗΣ  
Γ.Κ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ  
Γ.Μ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ  
Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ  
Μ. ΠΑΡΑΡΑ  
Χ. ΠΕΠΠΑΣ  
Κ. ΠΕΤΡΑΚΗ  
Ε. ΠΟΛΙΤΗΣ  
Χ. ΡΟΥΣΣΟΣ  
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ  
Α. ΣΚΟΥΤΕΛΗΣ  
Γ. ΣΤΡΑΝΤΖΑΛΗΣ  
Μ. ΤΖΑΝΕΛΑ  
Π. ΦΑΝΟΥΡΓΙΑΚΗΣ  
Β. ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ  
Ν. ΧΑΤΖΗΣ

## ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ: *Πρόεδρος*  
Ι. ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ: *Μέλη*  
Μ. ΤΖΑΝΕΛΑ  
Α. ΨΑΡΡΑ

## ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ: *Πρόεδρος*  
Ν. ΒΙΑΖΗΣ: *Μέλη*  
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ  
Ι. ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ

**ΔΙΟΙΚΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ**

ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ Γ.Ν.Α.  
«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα  
Τηλ.: 210 7201744, 210 7205102, Fax: 210 7253912  
e-mail: sseh@evangelismos-hosp.gr - info@sseh.gr  
site: www.sseh.gr - www.sseh.org

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

ΒΑΣΙΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

**ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ**

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ**

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

**ΤΑΜΙΑΣ**

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

**ΜΕΛΗ**

ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ Νεκτάριος

ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα

ΠΟΛΙΤΗΣ Εμμανουήλ

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχαήλ

ΦΑΝΟΥΡΓΙΑΚΗΣ Παναγιώτης

ISSN 0369-5700

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΒΑΣΙΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

**ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχαήλ

**ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**

ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ Νεκτάριος

ΒΙΑΖΗΣ Νικόλαος

ΚΑΠΙΡΗΣ Στυλιανός

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΠΑΠΑΔΑΚΗ Θεοδώρα

ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνα

ΠΛΑΤΣΟΥΚΑ Ευαγγελία

ΠΟΛΙΤΗΣ Εμμανουήλ

ΣΚΥΛΑΚΑΚΗ Μαρία

ΤΖΑΝΕΛΑ Μαρινέλλα

ΦΑΝΟΥΡΓΙΑΚΗΣ Παναγιώτης

**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 30 €

Εταιρείες - Οργανισμοί 50 €

Συνδρομές εξωτερικού 40 €

Φοιτητές 10 €

**Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:**

Μ.Μ. Βασιλαματζής

Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ**

**ΤΟΜΟΣ 70,  
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ Α  
2008**

**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ****ΤΟΜΟΣ Α'****ΔΙΑΛΕΞΗ****Σύγχρονες εφαρμογές της αιμαφαίρεσης**

Μ Παραρά \_\_\_\_\_ 9

**ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ****ΝΕΚΡΩΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ****Εισαγωγή**

Συντονιστής: Σ Κλημόπουλος \_\_\_\_\_ 16

**Μικροβιολογία και παθογένεια των νεκρωτικών λοιμώξεων των μαλακών μορίων**

ΕΔ Πλατσούκα \_\_\_\_\_ 18

**Νεκρωτικές Λοιμώξεις Μαλακών Μορίων (ΝΛΜΜ)**

Σ Κλημόπουλος \_\_\_\_\_ 25

**Επιλογή αντιβιοτικής αγωγής για νεκρωτικές λοιμώξεις μαλακών μορίων**

ΙΓ Μπαραμπούτης \_\_\_\_\_ 32

**Πλαστική χειρουργική αποκατάσταση ελλειμμάτων που οφείλονται σε νεκρωτική φασίτιδα**

Ο Καστανά \_\_\_\_\_ 37

**ΔΙΑΛΕΞΗ****Μικροβιακή αντοχή και αντιβιοτικά στον Ευαγγελισμό**

Ο Πανιάρα \_\_\_\_\_ 39

**ΔΙΑΛΕΞΗ****Η ανοσογενετική της φυματίωσης στον Ελληνικό πληθυσμό**

Ε Μάγαιρα \_\_\_\_\_ 45

**ΔΙΑΛΕΞΗ****Ανοσογενετική της αθηρομάτωσης**

Χ Παπαστεριάδη \_\_\_\_\_ 50

**ΔΙΑΛΕΞΗ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΥ ΟΜΙΛΗΤΟΥ****"Ευαγγελισμός": Έφηβος 124 Ετών**

ΑΓ Κάτσας \_\_\_\_\_ 58

**ΔΙΑΛΕΞΗ****Αυτοάνοση Παγκρεατίτιδα**

Κ Μάρκογλου \_\_\_\_\_ 61

**ΔΙΑΛΕΞΗ****Σύγχρονες απόψεις για τη λοίμωξη από το ελικοβακτήριο του πυλωρού**

Α Ρούσσος, ΓΙ Μάντζαρης \_\_\_\_\_ 66

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ

**ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ: ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ****Αναστολή γαστρικής έκκρισης: μακροχρόνια θεραπεία - Υπέρ**

ΝΑ Ράπτης \_\_\_\_\_ 72

**Οι δυσμενείς επιδράσεις της μακροχρόνιας αναστολής της γαστρικής έκκρισης**

ΙΓ Κουτσουβέλης \_\_\_\_\_ 75

## ΔΙΑΛΕΞΗ

**Νεότερα στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος**

Σ Δελήμπαση \_\_\_\_\_ 79

## ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

**ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ****Εισαγωγή**

Συντονιστής: ΜΜ Βασλαματζής \_\_\_\_\_ 84

**Η θέση των θεραπευτικών και προφυλακτικών εμβολιασμών στην αντιμετώπιση ασθενών με κακοήθη νεοπλασμάτα**  
**Ιστορικά στοιχεία, βασικές αρχές, διαφορές θεραπευτικών και προφυλακτικών εμβολιασμών, μηχανισμοί διαφυγής**  
**των κακοήθων νεοπλασμάτων, συνδυασμοί εμβολιασμών με χημειοθεραπεία ή χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων**

ΜΜ Βασλαματζής \_\_\_\_\_ 85

**Ανοσιακή κατάσταση ασθενών με κακοήθη νεοπλασμάτα**

Β Καψιμάλη-Βαϊοπούλου \_\_\_\_\_ 98

**Προοπτικές ανοσοθεραπείας σε αιματολογικές κακοήθειες**

Ι Αποστολίδης \_\_\_\_\_ 102

**Η χρήση των εμβολίων στο κακόηθες μελάνωμα**

Χ Ζουμπλιός \_\_\_\_\_ 110

**Η χρήση των εμβολίων στη θεραπεία του καρκινώματος του μαστού**

Α Ντελάκη, Α Ταράση \_\_\_\_\_ 111

**Η χρήση των εμβολίων για την πρόληψη του πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκίνου**

Α Χρηστίδου \_\_\_\_\_ 119

**Η χρήση των εμβολίων στο καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας**

ΝΔ Αλεβιζόπουλος, ΜΜ Βασλαματζής \_\_\_\_\_ 124

## ΔΙΑΛΕΞΗ

**Η Ιατρική μεταξύ Θετικισμού και Φαινομενολογίας – Μία Αφηγηματολογική, Διεπιδραστική Προσέγγιση**  
**από τη σκοπιά της Κοινωνικής Ανθρωπολογίας**

ΛΔ Τσιτσιπής \_\_\_\_\_ 136

## ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

**ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ****Εισαγωγή**

Συντονιστής: ΚΒ Νούτσης \_\_\_\_\_ 145

**Παθογένεση, Ψωρίαση, Αλωπεκία, Ακμή φαρμακευτικής αιτιολογίας,**  
**Φαρμακευτικά εξανθήματα σε HIV ασθενείς**

ΚΒ Νούτσης \_\_\_\_\_ 147

**Πομφολυγώδη νοσήματα, ερυθρηματώδης λύκος, σύνδρομο Sweet και σύνδρομο υπερευαισθησίας**  
**φαρμακευτικής αιτιολογίας**

ΓΧ Αναστασιάδης \_\_\_\_\_ 156

**Κνίδωση, σύνδρομο Stevens-Jonshon, τοξική επιδερμική νεκρόλυση**

Χ Ναούμ \_\_\_\_\_ 167

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ

**ΔΙΑΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ****ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ****Εισαγωγή**

Συντονιστής: ΑΣ Μανώλης \_\_\_\_\_ 174

**Η θέση της συντηρητικής θεραπείας στην αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων**

Ν Χατζής \_\_\_\_\_ 176

<b>Η επεμβατική αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων</b> I Αντωνέλλης	185
<b>ΔΙΑΛΕΞΗ</b> <b>Η συμβολή της PET/CT στη διαχείριση ασθενών με κακοήθη νεοπλασμάτα</b> I Δατσέρης	186
<b>ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ</b> <b>ΛΙΠΩΔΕΣ ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΣΤΕΑΤΟΗΠΑΤΙΤΙΔΑ</b> <b>Εισαγωγή</b> Συντονιστής: I Βλαχογιαννάκος	187
<b>Επιδημιολογία – Κλινικές Εκδηλώσεις</b> N Μαρκουτσάκη	188
<b>Παθογενετικοί μηχανισμοί</b> N Βιάζης, I Θεοδωρόπουλος	191
<b>Διαγνωστική Προσέγγιση – Φυσική Πορεία – Πρόγνωση</b> K Βασιλειάδης	197
<b>Θεραπευτική Αντιμετώπιση</b> I Βλαχογιαννάκος	201

## **ΤΟΜΟΣ Β΄**

<b>ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ</b> <b>Η ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΣΗΜΕΡΙΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΞΗ</b> <b>Εισαγωγή</b> Συντονιστής: Γ Μουσουλής	213
<b>Η αξία της αντικειμενικής κλινικής εξέτασης στη σημερινή κλινική πράξη - Υπέρ</b> ΓΚ Υφαντή, ΕΙ Διαμαντόπουλος	215
<b>Η αξία της αντικειμενικής κλινικής εξέτασης στη σημερινή ιατρική πράξη - Κατά</b> Μ Σαμάρκος	219
<b>ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ</b> <b>ΣΗΠΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ</b> Συντονιστής: Χ Ρούσσο	
<b>Σηπτικό σύνδρομο: Η φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού</b> Μ Πιταρίδης	231
<b>Διάγνωση της σήψης: Τι γνωρίζουμε σήμερα</b> Α Κουτσούκου	240
<b>Σηπτικό σύνδρομο: Θεραπευτικές παρεμβάσεις</b> Α Κοτανίδου	246
<b>ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ</b> <b>ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ: ΜΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ</b> <b>Εισαγωγή</b> Συντονιστής: ΕΙ Διαμαντόπουλος	247
<b>Επιδημιολογικά δεδομένα και παθογένεια της σαρκοειδωσης</b> ΕΙ Διαμαντόπουλος, ΓΚ Υφαντή	249
<b>Κλινικές εκδηλώσεις και διαγνωστική προσέγγιση της σαρκοειδωσης</b> ΕΑ Ανδρεάδης, ΕΙ Διαμαντόπουλος	255
<b>Σαρκοειδωση - Απεικονιστικά ευρήματα</b> ΙΒ Καλογερόπουλος	263
<b>Σαρκοειδωση: Παθολογοανατομικά ευρήματα και προβληματισμοί</b> Κ Λαρίου	267

<b>Σαρκοείδωση: Σύγχρονη Θεραπευτική Αντιμετώπιση</b> Γ Στρατάκος	274
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ	
<b>ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ: ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ Ή ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ</b> Συντονιστής: Μ Σαμάρκος	
<b>Παχυσαρκία: Συντηρητική αντιμετώπιση</b> Β Βλασσοπούλου, Λ Παπασταθοπούλου	282
<b>Παχυσαρκία: Η άποψη της Χειρουργικής Θεραπείας</b> Α Παπακωνσταντίνου	292
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ	
<b>ΥΓΙΕΙΝΗ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΣΤΟ ΧΩΡΟ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ</b> Συντονίστριες: Α Μόνιου, Φ Κατσιγιάννη	
<b>Εισαγωγή στην υγιεινή και ασφάλεια στο χώρο της εργασίας</b> Ε Μαραυγάκη, Π Χουντάλα	298
<b>Ασφάλεια ασθενών κατά την παραμονή τους στο χώρο του νοσοκομείου</b> Α Μπαλάσκα, Δ Πιστόλας	307
<b>Διαχείριση των επικίνδυνων νοσοκομειακών αποβλήτων</b> Φ Καρυστινάκη, Ε. Αδάμου	310
<b>Η μηχανική του σώματος σύμμαχος στην αντιμετώπιση των επιπτώσεων της χρόνιας καταπόνησης από τις συνθήκες εργασίας στο χειρουργείο</b> Ε-Δ Ιντζόγλου, Θ Κούβδος	316
<b>Έκθεση των εργαζομένων στο sevoflurane και στο υποξείδιο του αζώτου (N<sub>2</sub>O) στη χειρουργική αίθουσα</b> Δ Αλεξιάδου, Β Κατσιαώνη	332
<b>Σχέδιο πυρασφάλειας στο χώρο του Χειρουργείου – Ασπίδα προστασίας στον υπαρκτό κίνδυνο πυρκαγιάς</b> Ν Μούλας, Α Μαρίτσα	341
<b>Μέτρα προστασίας του Νοσηλευτικού Προσωπικού που διαχειρίζεται χημειοθεραπευτικούς παράγοντες</b> Α Κηροπούλου	350
ΔΙΑΛΕΞΗ	
<b>Διαβητική δυσλιπιδαιμία</b> ΑΓ Γιαλούρης	359
ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ	
<b>ΝΕΥΡΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ: ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ</b> Συντονιστής: Δ Σακκάς	
<b>Νευροτροποποίηση στη νόσο του Πάρκινσον</b> Ε Μποβιάτσης	365
<b>Νευροχειρουργική αντιμετώπιση της σπαστικότητας</b> ΜΣ Θεμιστοκλέους	366
<b>Ενδοκρανιακές επεμβάσεις χρόνιου πόνου</b> ΘΝ Φλάσκας	372
<b>Νευροτροποποίηση στην επιληψία και κατάθλιψη</b> Ν Γεωργακούλιας	381



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητή/έ συνάδελφε,

Το Δ.Σ. της Ενώσεως Επιστημονικού Προσωπικού του Νοσοκομείου «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε) και φέτος οργάνωσε το 13<sup>ο</sup> Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης, το οποίο θα πραγματοποιηθεί στο Δώμα του Νοσοκομείου μας, στον 11<sup>ο</sup> όροφο του κτιρίου ΑΧΕΠΑ, μεταξύ 11-15 Φεβρουαρίου 2008.

Όπως και τις προηγούμενες φορές έγινε προσπάθεια να παρουσιαστούν σύγχρονες επιστημονικές απόψεις, από εξαιρετικά ειδικούς προς αυτό, συναδέλφους του Νοσοκομείου μας στο πλαίσιο προσπάθειας συνεχιζόμενης εκπαίδευσης.

Η Ε.Ε.Π.Ν.Ε. και φέτος συνεπής στις υποσχέσεις της, πέτυχε να εκδώσει τα πρακτικά του Ετήσιου Σεμιναρίου Σ.Ι.Ε. εγκαίρως, ώστε να είναι στα χέρια των συνέδρων κατά τις ημέρες των εργασιών του σεμιναρίου, με μέριμνα της Εκδοτικής Γραμματείας (Ε.Γ.). Έχει καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια ώστε να αποφευχθούν λάθη κατά τη συγγραφή, διόρθωση και βιβλιοδεσία των τόμων και ελπίζουμε στην επιεικιά σας για τις πιθανές παραλείψεις που τυχόν θα διαπιστώσετε.

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

Επίσης, να ευχαριστήσουμε τις χορηγούς εταιρείες, με την πολύτιμη βοήθεια των οποίων και φέτος πραγματοποιείται το Σεμινάριο και η έκδοση των Πρακτικών του:

- ROCHE (Hellas) A.E.
- SANOFI – AVENTIS A.E.B.E.
- ELPEN A.E.
- NOVARTIS (Hellas) A.E.B.E.
- PFIZER HELLAS A.E.
- PHARMASERVE – LILLY S.A.C.I.
- MEDICINA A.E.

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει στη Γραμματέα της Ε.Ε.Π.Ν.Ε. κ. Αικ. Παπαμαλή για την ανεκτίμητη και συνεχιζόμενη προσφορά της στο έργο της Επιστημονικής Ένωσης.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ προς τους Προέδρους, Συντονιστές και Εισηγητές των εκδηλώσεων του σεμιναρίου αυτού για την πρόθυμη συμμετοχή τους παρά τις αντιξοότητες της καθημερινής απασχόλησης.

Αγαπητή/έ συνάδελφε ελπίζουμε ότι θα εκτιμήσεις τις προσπάθειές μας διαβάζοντας τα πρακτικά του σεμιναρίου, προσδοκούμε στην ενεργό συμμετοχή σου στο σεμινάριο και περιμένουμε προτάσεις και παρατηρήσεις για την αξιοποίησή τους στις επόμενες εκδηλώσεις μας.

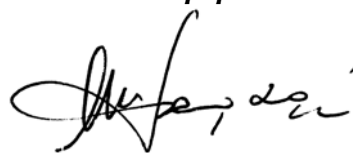
Με συναδελφικούς χαιρετισμούς

**Θ. Αποστόλου**



Πρόεδρος  
της Εκδοτικής Γραμματείας  
του 13<sup>ου</sup> Ετήσιου Σεμιναρίου Σ.Ι.Ε. και  
Γενικός Γραμματέας  
του Δ.Σ. της Ε.Ε.Π.Ν.Ε.

**Μ. Παραρά**



Πρόεδρος  
της Οργανωτικής Επιτροπής  
του 13<sup>ου</sup> Ετήσιου Σεμιναρίου Σ.Ι.Ε. και  
Αντιπρόεδρος  
του Δ.Σ. της Ε.Ε.Π.Ν.Ε.





## Σύγχρονες εφαρμογές της αιμαφαίρεσης

M Παραρά

### SUMMARY

**PARARA M. Recent advances of Haemapheresis.** The Greek word “apheresis”, which means withdrawal, was first introduced by Abel, Rowntree and Turner in 1914, experimentally in dogs. Since then the term apheresis or haemapheresis refers to the separation of blood into its components. The removing of one or more components and returning the remainder to the patient or donor. There are two alternative terminologies of the procedure: The therapeutic one and the collecting of blood components. Today apheresis instrumentation allows the separation of selected blood components, treat them by radiation and return them to the patient. The methodology used for the separation may be by centrifugation or filtration and apheresis may concern plasma – plasmapheresis – or cells, cytappheresis. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 9-15, 2008.**

**Key words:** haemapheresis, plasmapheresis, cytappheresis

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ελληνικός όρος «αφαίρεση» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Abel, Rowntree και Turner το 1914, σε πειραματική εργασία με σκύλους. Ο όρος αιμαφαίρεση χρησιμοποιείται για πληθώρα θεραπευτικών διαδικασιών ή συλλογής προϊόντων αίματος. Θεραπευτικώς είναι δυνατή σήμερα η απομάκρυνση πλάσματος ή κυτταρικών στοιχείων από τον ασθενή και η επιστροφή του υπολοίπου αίματος, με τη χρησιμοποίηση αυτοματοποιημένων μηχανημάτων. Επίσης έχει επιτευχθεί η εκτός του σώματος επεξεργασία δι’ ακτινοβολίας κυτταρικών στοιχείων και η επιστροφή τους στον ασθενή υπό συνεχή μηχανική διεργασία. Με την κυτταραφαίρεση επιτυγχάνεται η εκλεκτική συλλογή κυττάρων από δότες προς μετάγγιση – αιμοπετάλια, πολυμορφοπύρρηνα ή προς μεταμόσχευση – CD<sub>34</sub> κύτταρα.. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 9-15, 2008.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** αιμαφαίρεση, πλασμαφαίρεση, κυτταραφαίρεση

Ο ελληνικός όρος «αφαίρεση» χρησιμοποιήθηκε από τους πρώτους ερευνητές αυτής της τεχνικής στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα (1). Αρχικά αφορούσε τη θεραπευτική απομάκρυνση πλάσματος (πλασμαφαίρεση) ή κυττάρων (αιμοπεταλίουφαίρεση ή λευκαφαίρεση)

δια φυγοκεντρήσεως ή διηθήσεως.

Οι σημερινές εφαρμογές της αιμαφαίρεσης περιλαμβάνουν, εκτός των άλλων, χειρισμούς του αίματος εξωσωματικώς με υπεριώδη ακτινοβολία και με απορρόφηση μέσω ειδικών στηλών, ώστε κανένα συστατικό του αίματος να μην απομακρύνεται τελικώς, αλλά να επιστρέφεται στον οργανισμό, μετά από ειδική επεξεργασία.

Αιματολόγος, Διευθύντρια Τμήματος Αιμοδοσίας Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Σύμφωνα με τον Mollison (2) «το αντικείμενο της αιμαφαίρεσης είναι η επαρκής απομάκρυνση παράγοντος, που βρίσκεται στην κυκλοφορία του αίματος. Εάν πρόκειται για παράγοντα του πλάσματος, μιλούμε περί πλάσμαφαίρεσης, εάν πρόκειται για κυτταρικό στοιχείο, μιλούμε για κυτταραφαίρεση».

Στη θεραπευτική εφαρμογή της αιμαφαίρεσης, ο στόχος είναι να απομακρυνθεί άμεσα, από την κυκλοφορία η ουσία εκείνη ή τα κύτταρα, που ευθύνονται για τη νόσο.

Εάν ο στόχος είναι η συλλογή προϊόντων προς μετάγγιση, θα πρέπει να συλλέγονται τα επιθυμητά στοιχεία σε τέτοια επάρκεια, ώστε να μη υπάρχει κίνδυνος για τον δότη.

Στη σύγχρονη εφαρμογή της αιμαφαίρεσης χρησιμοποιούνται αυτοματοποιημένα μηχανήματα, τα οποία αναρροφούν το αίμα και διαφυγοκεντρήσεως ή διηθήσεως συλλέγουν το επιθυμητό «προϊόν και επιστρέφουν τα κατάλοιπα συστατικά του αίματος στον ασθενή ή στον δότη.

Η αφαίρεση ακολουθεί λογαριθμικό μοντέλο, σύμφωνα με το οποίο ο ενδοαγγειακός παράγων μειώνεται κατά 60% περίπου, εάν απομακρυνθούν ένας έως δύο όγκοι πλάσματος. Με την προϋπόθεση πάντοτε ότι δεν ανασυντίθεται ούτε διασπάται κατά τη διάρκεια της συνεδρίας ο βλαπτικός παράγων.

Η ειδική κυτταρική συλλογή εξαρτάται από τον αριθμό των κυττάρων, τον όγκο του υπό επεξεργασία αίματος, την επάρκεια του μηχανήματος και τη δυνατότητα διαχωριστικής συλλογής των κυττάρων. Η χρησιμοποίηση διηθητικών μεμβρανών εφαρμόζεται με επιτυχία κυρίως στην απομάκρυνση της LDL από ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Τεχνικές συνδυασμού στηλών απορρόφησης με ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα ή ανασυνδυασμένα πρωτεϊνικά αντιγόνα, προσφέρουν ακόμη πιο ειδικές συνθήκες απομάκρυνσης βλαπτικών παραγόντων από το αίμα.

Η φωταφαίρεση πρόσφατα στηρίζεται στην εκτός σώματος ακτινοβολία με υπεριώδη Α ακτινοβολία λευκοκυττάρων και την επιστροφή τους στον ασθενή. Εφαρμόζεται στο σύνδρομο Sezary, στη σκληροδερμία, στην απόρριψη μοσχεύματος (προηγείται από του στόματος χορήγηση 8-μεθοξυ-ψωραλενίου, ουσίας που ευαισθητοποιείται από το φως) (3).

Η αιμαφαίρεση διακρίνεται σε:

A. Θεραπευτική και B. Ειδική συλλογή προϊόντων αίματος.

Ο ασφαλής εξωσωματικός όγκος αίματος δεν πρέπει ποτέ να υπερβαίνει το 15% του όγκου αίματος του ασθενούς.

Ειδική ρύθμιση γίνεται για τους μικρόσωμους ασθενείς.

Οι συνήθεις επιπλοκές κατά την αιμαφαίρεση είναι κυρίως αιμοδυναμικές (υπόταση) αλλά παρατηρούνται σπανιότερα από ότι σε συνήθεις αιμοληψίες.

Σε ασθενείς, που υποβάλλονται σε πλάσμαφαίρεση, ενδέχεται να μειωθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων τους κατά 30% ή και περισσότερο. Η τοξικότητα των κιτρικών, που χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτικό, οφείλεται στην δέσμευση του ασβεστίου και εμφανίζεται με μούδιασμα γύρω από τα χείλη, δυσφορία, συσφικτικό οπισθοστερνικό άλγος ή και τετανία. Η έγκαιρη χορήγηση από του στόματος δισκίων ασβεστίου προλαμβάνει την ως άνω συμπτωματολογία.

Η πρόσφατη κατάταξη των ενδείξεων για τη θεραπευτική αφαίρεση από την ASFA (American Society of Apheresis) περιλαμβάνεται στους παρακάτω πίνακες.

Οι ενδείξεις ολοένα και αυξάνονται γι' αυτό και θα αναφερθούμε στις ήδη καθιερωμένες και συχνότερα εφαρμοζόμενες.

### Θεραπευτική κυτταραφαίρεση

1. Αιμοπεταλιαφαίρεση σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση ή ερυθραιμία (polycythemia rubra vera), χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Η κάθε συνεδρία μειώνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων κατά 30% περίπου. Εξυπακούεται ότι απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας (5).
2. Λευκαφαίρεση μπορεί να απαιτηθεί σε λευκόσταση στο ΚΝΣ, νεφρούς, πνεύμονες, με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων > 100.000 κ.κ.χ. Η λευκαφαίρεση θα μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων κατά 30% ως 50% με ταυτόχρονη ανακούφιση των συμπτωμάτων (ζάλη, θάμβος οφθαλμών, υποξαιμία, δυσφορία στην αναπνοή).
3. Η ερυθραφαίρεση σε συμπτωματικούς ασθενείς με εξεσημασμένη πολυκυτταραιμία μπορεί να ανακουφίσει αμέσως την συμπτωματολογία (διαταραχές οράσεως, σύγχυση, λήθαργος, αιμορραγίες, θρόμβωση αγγείων περιτοναϊκής κοιλότητας)

### Αφαιμαξομετάγγιση σε δρεπανοκυτταρική αναιμία

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε σε οξεία κρίση (απόφραξη αγγείων του κερατοειδούς, εγκεφαλικό επεισόδιο, πριαπισμό, ηπατική κρίση) είτε ως χρόνια αγωγή για την πρόληψη επιπλοκών (5).

Ως θεραπευτικός στόχος θεωρείται το ποσοστόν της Α αιμοσφαιρίνης να φθάσει στο 60% ενώ το ποσοστόν της αιμοσφαιρίνης S να είναι έως 30% το μέγιστο. Κατά την εγκυμοσύνη γυναικών με δρεπανοκυτταρική αναιμία συνιστάται η αφαιμαξομετάγγιση κατά

TABLE IV. Indication Categories for Therapeutic Apheresis

Disease group / Name / Condition	TA Modality	ASFA 2007	ASFA 2000
<b>AUTOIMMUNE</b>			
Catastrophic antiphospholipid syndrome	Plasma exchange	III	NC
Cryoglobulinemia	Plasma exchange	I	II
Pemphigus vulgaris	Plasma exchange	III	NC
	Extracorporeal photopheresis	III	NC
Systemic lupus erythematosus			
Manifestations other than nephritis	Plasma exchange	III	III
Nephritis	Plasma exchange	IV	NC
<b>HEMATOLOGIC</b>			
<b>ABO incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation</b>			
	Plasma exchange	II	II
Aplastic anemia; pure red cell aplasia	Plasma exchange	III	III
Autoimmune hemolytic anemia: warm autoimmune hemolytic anemia: cold agglutinin disease	Plasma exchange	III	NC
Babesiosis			
Severe	Erythrocytapheresis	II	III
Coagulation factor inhibitors	Immunoadsorption	III	NC
	Plasma exchange	III	II
Cutaneous t cell lymphoma; mycosis fungoides			
Erythrodermic	Extracorporeal photopheresis	I	I
Non-erythrodermic	Extracorporeal photopheresis	IV	NC
Erythrocytosis; polycythemia vera			
Symptomatic	Erythrocytapheresis	II	II
Graft-versus-host disease			
Skin	Extracorporeal photopheresis	II	NC
Non-skin	Extracorporeal photopheresis	III	NC
Hyperleukocytosis			
Leukostasis	Leukocytapheresis	I	I
Prophylaxis	Leukocytapheresis	III	NC
Hyperviscosity in monoclonal gammopathies	Plasma exchange	I	II
Idiopathic thrombocytopenic purpura			
Refractory	Immunoadsorption	II	II
Refractory or non-refractory	Plasma exchange	IV	NC
Malaria			
Severe	Erythrocytapheresis	II	III
Myeloma and acute renal failure	Plasma exchange	III	II
Posttransfusion purpura	Plasma exchange	III	I
Red cell alloimmunization in pregnancy	Plasma exchange	II	III
Sickle cell disease			
Life and organ threatening	Erythrocytapheresis	I	I
Stroke prophylaxis	Erythrocytapheresis	II	NC
Prevention of iron overload	Erythrocytapheresis	II	NC
Thrombocytosis			
Symptomatic	Thrombocytapheresis	II	I
Prophylactic or secondary	Thrombocytapheresis	III	NC
Thrombotic thrombocytopenic purpura	Plasma exchange	I	I
<b>METABOLIC</b>			
Acute liver failure	Plasma exchange	III	III
Familial hypercholesterolemia			
Homozygotes	Selective Removal	I	I
Heterozygotes	Selective Removal	II	I
	Plasma exchange	II	II

TABLE IV. (Continued)

Disease group / Name / Condition	TA Modality	ASFA 2007	ASFA 2000
<b>Hypertriglyceridemic pancreatitis</b>	Plasma exchange	III	NC
<b>Overdose and poisoning</b>			
Mushroom poisoning	Plasma exchange	II	III
Other compounds	Plasma exchange	III	III
<b>Phytanic acid storage disease (Refsum's disease)</b>	Plasma exchange	II	I
<b>Sepsis</b>	Plasma exchange	III	NC
<b>Thyrotoxicosis</b>	Plasma exchange	III	NC
<b>MISCELLANEOUS</b>			
<b>Dilated cardiomyopathy</b>	Immunoadsorption	P	NC
<b>Inflammatory bowel disease</b>	Adoptive cytapheresis	P	NC
<b>Macular degeneration, age-related</b>	Membrane differential filtration	P	NC
<b>NEUROLOGICAL</b>			
<b>Acute disseminated encephalomyelitis</b>	Plasma exchange	III	NC
<b>Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (Guillain-Barre syndrome)</b>	Plasma exchange	I	I
<b>Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy</b>	Plasma exchange	I	I
<b>Lambert-Eaton myasthenic syndrome</b>	Plasma exchange	II	II
<b>Multiple sclerosis</b>			
Acute CNS inflammatory demyelinating disease	Plasma exchange	II	II
Devic's syndrome	Plasma exchange	III	NC
Chronic progressive	Plasma exchange	III	III
<b>Myasthenia gravis</b>	Plasma exchange	I	I
<b>Paraneoplastic neurologic syndromes</b>	Plasma exchange	III	III
	Immunoadsorption	III	NC
<b>Paraproteinemic polyneuropathies</b>			
IgG/IgA	Plasma exchange	I	I
IgM	Plasma exchange	II	II
Multiple myeloma	Plasma exchange	III	III
IgG/IgA/IgM	Immunoadsorption	III	III
<b>Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; Sydenham's chorea</b>			
Severe PANDAS	Plasma exchange	I	II
Severe SC	Plasma exchange	I	II
<b>Rasmussen's encephalitis</b>	Plasma exchange	II	III
<b>Stiff-person syndrome</b>	Plasma exchange	III	III
<b>RENAL</b>			
<b>ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis (Wegener's granulomatosis)</b>	Plasma exchange	II	II
<b>Anti-glomerular basement membrane disease (Goodpasture's syndrome)</b>	Plasma exchange	I	I
<b>Focal segmental glomerulosclerosis</b>			
Primary	Plasma exchange	III	NC
Secondary	Plasma exchange	III	III
<b>Hemolytic uremic syndrome; thrombotic microangiopathy; transplant associated microangiopathy</b>			
Idiopathic HUS	Plasma exchange	III	III
Other	Plasma exchange	III	NC
Transplant associated microangiopathy	Plasma exchange	III	NC
Diarrhea associated pediatric	Plasma exchange	IV	NC

TABLE IV. (Continued)

Disease group / Name / Condition	TA Modality	ASFA 2007	ASFA 2000
<b>Rapidly progressive glomerulonephritis</b>	Plasma exchange	III	II
<b>Renal transplantation: antibody mediated rejection; HLA desensitization</b>			
Antibody mediated rejection	Plasma exchange	II	NC
HLA desensitization	Plasma exchange	II	III
<b>RHEUMATIC</b>			
<b>Rheumatoid arthritis, refractory</b>	Immunoadsorption	II	II
<b>Scleroderma (progressive systemic sclerosis)</b>	Plasma exchange	III	III
	Extracorporeal photopheresis	IV	NC
<b>TRANSPLANTATION</b>			
<b>ABO incompatible solid organ transplantation</b>			
Kidney	Plasma exchange	II	NC
Heart (infants)	Plasma exchange	II	NC
Liver	Plasma exchange	III	NC
<b>Heart transplant rejection</b>			
Prophylaxis	Extracorporeal photopheresis	I	III
Treatment	Extracorporeal photopheresis	II	III
	Plasma exchange	III	III
<b>Lung transplant</b>	Extracorporeal photopheresis	III	NC

Abbreviations: NC – not-categorized; TA – therapeutic apheresis; for categories explanation see Table I.

Note: Category IV indications are listed here only when another therapeutic modality for the listed disease has category indication I, II, III or P. All category IV indications are discussed separately in this issue [10]. For full description of disease entities and explanation for assigned category please refer to the main article in this Special Issue [4].

το τελευταίο τρίμηνο της κήσεως προς αποφυγή προεκλαμψίας, σήψης.

### Ερυθραφαίρεση στην ελονοσία

Η συνεδρία ενδέχεται να επιφέρει μείωση του φορτίου του παρασίτου στο αίμα κατά 5%. Η αποτελεσματικότητα στις περιπτώσεις αυτές δεν έχει τεκμηριωθεί με μελέτες. Θεωρείται όμως απαραίτητο να εφαρμοσθεί η αφαίρεση, εάν η παρασιταίμια φθάνει στο 10-15% (6).

### Θεραπευτική πλασμαφαίρεση

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση εφαρμόζεται κυρίως στις θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες:

1. Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP).
2. Ουραιμικό Αιμολυτικό Σύνδρομο (HUS).

Είναι χαρακτηριστική η κλινικοεργαστηριακή εικόνα στην TTP με πυρετό, νεφρική συμμετοχή, νευρολογική συμπτωματολογία (αλλαγή της διανοητικής κατάστασης, ή κώμα), θρομβοπενία <30.000/mL, αιμολυτική αναιμία με σχιστοκύτταρα.

Η TTP προκύπτει από την συσσώρευση των μεγά-

λων πολυμερών του παράγοντα von Willebrand που δημιουργούνται από την ανοσοδιαμεσολάβηση της πρωτεΐνης του ορού ADAMS13.

Τα σύνδρομα TTP και HUS δεν ανταποκρίνονται καλώς στην πλασμαφαίρεση, εάν συνδυάζονται με χορήγηση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, όπως αλκαλοειδή vinca, mitomycin, bleomycin, cisplatin, BL22, tacrolimus και κυκλοσπορίνη A.

Η πλασμαφαίρεση θεωρείται θεραπεία επιλογής για την TTP και πρέπει να εφαρμόζεται άμεσα. Ως υγρό αντικατάστασης χορηγείται FFP. Οι συνεδρίες γίνονται καθημερινώς, έως ότου ο αριθμός των αιμοπεταλίων σταθεροποιηθεί >100.000/mL για δύο συνεχείς ημέρες. Επιτυχής θεωρείται η πλασμαφαίρεση, που επιτυγχάνει την απομάκρυνση των μεγάλων πολυμερών του παράγοντα von Willebrand και την μείωση των IgG αντισωμάτων εναντίον της πρωτεΐνης που κλασματοποιεί τον VWF.

Η αντικατάσταση του αφαιρουμένου πλάσματος γίνεται με αντίστοιχη ποσότητα φυσιολογικού πλάσματος, κρυσταλλοειδών ή κολλοειδών διαλυμάτων ή αλβουμίνης.

## Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφύρα

Πλασμαφαίρεση μπορεί να εφαρμοσθεί θεραπευτικώς σε ενηλίκους ασθενείς με βαρεία ITP, ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή και στις μεγάλες δόσεις ανοσοσφαιρίνης ενδοφλεβίως (IVIG). Ο συνδυασμός θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και κορτικοστεροειδών μειώνει τις υποτροπές και απομακρύνει την επιλογή της σπληνεκτομής (5).

## Απομάκρυνση ανασταλτών της πήξεως

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση ανασταλτών προς τους παράγοντες πήξεως (VIII, IX), οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν σε μη ελεγχόμενη αιμορραγία (5).

## Δυσπρωτεϊναιμίες

Οι επιπλοκές, που παρατηρούνται εξ αιτίας παθολογικών λευκωμάτων, σε πολλαπλούν μυέλωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenstrom και κρουσφαιριναιμία, αντιμετωπίζονται με θεραπευτική πλασμαφαίρεση. Το σύνδρομο υπεργλοιοτήτος με νοητικές διαταραχές, αιμορραγίες από τους βλεννογόνους και το γαστρεντερικό σωλήνα, προσβολή του κερατοειδούς, αντιμετωπίζεται ικανοποιητικώς με αφαίρεση μικρότερων όγκων πλάσματος. Απαιτείται επαναλαμβανόμενη αφαίρεση και εφαρμογή χημειοθεραπείας (5).

## Συλλογή κυττάρων

### Συλλογή αιμοπεταλίων

Με τα χρησιμοποιούμενα σήμερα μηχανήματα συλλογής κυττάρων, ο αριθμός των αιμοπεταλίων, που συλλέγεται ανά συνεδρία είναι  $3 \times 10^{11}$  έως και  $6 \times 10^{11}$ . Η συντήρησή τους επιτυγχάνεται για 5 ως 7 ημέρες, υπό συνεχή ανάδευση σε ασκούς από ειδικό πλαστικό υλικό, που μειώνει τις συνθήκες υποξίας και της πτώσης του pH. Ταυτοχρόνως τα αιμοπετάλια που συλλέγονται με αφαίρεση περιέχουν λευκά αιμοσφαίρια λιγότερα από  $1 \times 10^6$  ανά ασκό αφαίρεσης.

### Συλλογή κοκκιοκυττάρων

Ο δότης προετοιμάζεται με χορήγηση στεροειδών ή/και αυξητικών παραγόντων ώστε ο αριθμός των κοκκιοκυττάρων, που θα συλλεγεί να είναι ικανοποιητικός (7).

Συνήθως χορηγείται dexamethasone 6-12 mgr ή prednisone 40-60 mgr το προηγούμενο από την συνεδρία βράδυ (8-12 ώρες προηγούμενης).

Η συλλεγόμενη ποσότητα κοκκιοκυττάρων κυμαίνε-

ται από  $19,6 \times 10^9$  ως  $25,5 \times 10^9$ , αναλόγως της δόσης των κορτικοειδών. Εάν χορηγηθεί αυξητικός παράγων G-CSF εξαπλασιάζεται η συλλεγόμενη ποσότητα των κοκκιοκυττάρων.

Οι αναμενόμενες επιπλοκές στον δότη κοκκιοκυττάρων μπορεί να είναι κεφαλαλγία, οστικά και μυϊκά άλγη, υπνηλία, αρθραλγία, ζάλη, ναυτία, κόπωση.

## Συλλογή προγονικών κυττάρων

Η κινητοποίηση των  $CD34^+$  κυττάρων στον υποψήφιο δότη γίνεται με επανειλημμένη χορήγηση κυτοκινών. Συνήθως η μέγιστη πυκνότης  $CD34^+$  κυττάρων παρατηρείται κατά την 6<sup>η</sup> ημέρα, οπότε είναι δυνατόν να συλλεγούν από  $8 \times 10^6$  έως  $155 \times 10^6$  κυττάρων/L (8).

## Συλλογή πλάσματος

Σύμφωνα με τους ισχύοντες κανονισμούς στην Αμερική, επιτρέπεται η συλλογή 50-60 L πλάσματος ανά δότη ετησίως, ενώ στην Ευρώπη η ποσότητα περιορίζεται σε 15 L μόνον. Έχει μελετηθεί ότι η ποσότητα αυτή της συλλογής πλάσματος δεν επιφέρει μείωση των πρωτεϊνών του δότη, εκτός εάν βρίσκεται σε δίαιτα απίσχανσης.

Τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των συνεδριών συλλογής πλάσματος είναι τα ίδια με εκείνα που ισχύουν και για τη συλλογή αίματος (9).

Οι επιπλοκές, που παρατηρούνται στους δότες συλλογής μέσω μηχανημάτων, είναι στατιστικώς λιγότερες από αυτές των απλών δοτών αίματος. Σοβαρά συγκοπικά επεισόδια, που απαιτούν ανάνηψη υπολογίζονται σε 1/100.000 συνεδρίες και παρατηρούνται συχνότερα κατά τη χρήση μηχανημάτων διακεκομμένης ροής. Αυτό οφείλεται κυρίως στον μεγάλο εξωσωματικό όγκο αίματος που επεξεργάζονται τα μηχανήματα αυτά συγκριτικά με τα μηχανήματα συνεχούς ροής<sup>10</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abel J et al. Plasma removal with return of corpuscles. *Transf Sci* 1990; 11:166-177.
2. Mollison P et al 11th edition 2005.
3. Fimiani M et al. *Br J Dermatol* 150:1055-1060.
4. Szczepiorkowski Z et al. *J of Clinical Apheresis* 2007.
5. Mcleod BC et al. *Apheresis and Practice*: AABB Press, 2003.
6. White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996; 335:800-806
7. Liles WC et al. Combined administration of G-CSF and dexamethasone for the mobilization of granulocytes

- in normal donors: optimization of dosing transfusion 2000; 40:642-644.
8. Stroncek DF et al. The kinetics of G-CSF mobilization of CD34.
9. American Association of Blood Banks (AABB 2003)
- Standards for Blood Banks and Transfusion Services. Bethesda, MD: AABB Press.
10. Robinson EAE. Hazars of apheresis and the UK approach to guidelines. *Transfusion Sci* 1990; 11:305-308.

## ΝΕΚΡΩΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ: Σ Κλημόπουλος

### Εισαγωγή

Οι νεκρωτικές λοιμώξεις μαλακών μορίων (ΝΑΜΜ) είναι σοβαρές παθήσεις, οι οποίες εξελίσσονται ταχύτατα και απειλούν άμεσα τη ζωή των πασχόντων. Συνοδεύονται δε, από θνησιμότητα κυμαινόμενη μεταξύ 6-76% (μέση 34%) (1). Με τις λοιμώξεις αυτές έρχονται σε επαφή οι ιατροί όλων των ειδικοτήτων, τουλάχιστον μία φορά στην επαγγελματική τους σταδιοδρομία. Η έγκαιρη διάγνωσή τους και η άμεση χειρουργική τους αντιμετώπιση είναι δύο βασικοί παράγοντες που καθορίζουν την επιβίωση των πασχόντων (2).

Σαν μαλακά μόρια χαρακτηρίζονται το δέρμα, ο υποδόριος ιστός, οι περιτονίες του, οι περιτονίες των μυών και οι μύες. Οι λοιμώξεις των μαλακών μορίων είναι αρκούντως, συχνές. Υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν στο 2-7% των προσερχομένων για βοήθεια στα εξωτερικά ιατρεία των νοσηλευτηρίων (3). Οι λοιμώξεις αυτές, κατά κανόνα, αντιμετωπίζονται ευκόλως με τη χορήγηση αντιβιοτικών. Οι ΝΑΜΜ όμως, είναι ευτυχώς ασυνήθεις. Υπολογίζονται σε 2,73 περιπτώσεις/10.000 εισαγωγών αρρώστων στα νοσοκομεία (4). Στις Η.Π.Α. αναφέρονται 500-1.500 περιπτώσεις ετησίως (2). Οι ΝΑΜΜ αν και μπορεί να αρχίσουν από ατελώς παροχτετευμένο απόστημα των μαλακών μορίων, οι ίδιες δεν δημιουργούν αποστήματα.

Οι ΝΑΜΜ προκαλούνται από πληθώρα αεροβίων, δυνητικώς αναεροβίων, αναεροβίων μικροβίων ή και μυκήτων. Κατά κανόνα, εξελίσσονται ταχέως, σε διάστημα ολίγων ωρών και σπανιότερα σε διάστημα ημερών ή βδομάδων. Κατά την κεραυνοβόλο μορφή τους ο άρρωστος, σε λίγες ώρες, μεταπίπτει σε κατάσταση σηπτικής καταπληξίας και πολυοργανικής ανεπάρκειας.

Αν και οι λοιμώξεις αυτές είναι γνωστές από την εποχή του Ιπποκράτους, η πρώτη λεπτομερής περιγραφή έγινε από τον Jones (1871) ο οποίος τις ονόμασε

με τον γενικό όρο «Νοσοκομειακή Γάγγραινα». Αργότερα άλλοι μελετητές έδωσαν διάφορα άλλα ονόματα, όπως γάγγραινα Fournier (1883), συνεργητική γάγγραινα του Meloney (1924), νεκρωτικές λοιμώξεις των περιτονιών (Necrotizing fasciitis), Wilson (1952), κλωστηριδιακή γάγγραινα, νεκρωτική μυοσίτιδα κ.λπ. Η πληθώρα αυτή της ορολογίας των νεκρωτικών λοιμώξεων των μαλακών μορίων δημιουργεί σύγχυση στον κλινικό ιατρό, συμβάλλοντας στην καθυστέρηση της διάγνωσης και στην αντιμετώπιση του πάσχοντα.

Στην κοινή γνώμη οι λοιμώξεις αυτές έγιναν γνωστές στα μέσα της δεκαετίας του 1990 με τον όρο λοιμώξεις από σαρκοβόρα βακτηρίδια ή λοιμώξεις από σαρκοβόρο στρεπτόκοκκο, όταν προκάλεσαν ορισμένους θανάτους στη Μ. Βρετανία και τις Η.Π.Α. Ανάμεσα στα θύματα αυτών των λοιμώξεων ήταν και ο Jimmy Henson, δημιουργός της γνωστής τηλεοπτικής σειράς “turpet show”. Επειδή οι λοιμώξεις αυτές αν και προκαλούνται από διάφορα μικροβιακά στελέχη, έχουν κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό, κοινά κλινικά χαρακτηριστικά και το σπουδαιότερο κοινή στρατηγική αντιμετώπισής τους, ονομάστηκαν νεκρωτικές λοιμώξεις των μαλακών μορίων (ΝΑΜΜ).

Οι ΝΑΜΜ διακρίνονται στον τύπο I (75-80% των περιπτώσεων) όταν είναι πολυμικροβιακής αιτιολογίας και στον τύπο II (20-25%) όταν είναι μονομικροβιακής τοιαύτης.

Στον τύπο I κατά κανόνα απομονώνονται 4,4 μικροοργανισμοί ανά περίπτωση (5). Η λοίμωξη δηλαδή οφείλεται στη συνέργεια αναεροβίων και δυνητικώς αεροβίων μικροοργανισμών, όπως σταφυλοκόκκων, στρεπτοκόκκων, εντεροκόκκων, εντεροβακτηριοειδών και κλωστηριδίων.

Στον τύπο II απομονώνεται ένας μικροοργανισμός κατά κανόνα ο πυογόνος στρεπτόκοκκος, ο χρυσιζών σταφυλόκοκκος και το κλωστηρίδιο *Perfringens*.

Η είσοδος των μικροοργανισμών στα μαλακά μόρια



γίνεται μετά από τραυματισμό (χειρουργικό ή μη), έστω και ασήμαντο (π.χ. νηγώδες τραύμα ή αμυχή). Στο 17-20% των περιπτώσεων δεν μνημονεύεται κανενός είδους τραυματισμός (ιδιοπαθής ΝΛΜΜ) (4,6).

Παρά την σοβαρότητα των ΝΛΜΜ τα τοπικά ευρήματα της λοίμωξης εκλαμβάνονται από τον ιατρό σαν δευτερευούσης σημασίας με συνέπεια την καθυστέρηση της διάγνωσης που δύναται να έχει ολέθριες επιπτώσεις για τον άρρωστο.

Οι ιατροί όλων των ειδικοτήτων θα πρέπει πάντοτε να έχουν κατά νου την ύπαρξη αυτών των λοιμώξεων. Οι άρρωστοι δε, μετά από ταχύτατη ανάνηψη, οδηγούνται στο χειρουργείο όπου υποβάλλονται σε ευρύτατο χειρουργικό καθαρισμό κατά τον οποίο αφαιρούνται όλοι οι νεκρωμένοι ιστοί, χωρίς να δίδεται σημασία στο βαθμό της παραμόρφωσης ή αναπηρίας

που δημιουργούν αυτές οι επεμβάσεις. Οι εκτεταμένες εκτομές των ιστών αποτελούν καθοριστικό παράγοντα για τη διάσωση του αρρώστου. Άλλωστε ο παραμορφωμένος ασθενής είναι προτιμότερος από το ακέραιο πτώμα. Η χορήγηση συνδυασμού αντιβιοτικών φαρμάκων, η υποστήριξη του πάσχοντα σε μονάδα εντατικής θεραπείας, η εφαρμογή του υπερβαρικού οξυγόνου, αν και η χρήση του είναι αμφιλεγόμενη, η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης ενδοφλεβίως και άλλες τεχνικές, συνεπικουρούν τη χειρουργική επέμβαση στη διάσωση του πάσχοντα.

Η αντιμετώπιση των ΝΛΜΜ αμιγώς μόνο με τη χορήγηση αντιβιοτικών, έστω και αν σ' αυτά είναι ευαίσθητοι οι απομονωθέντες μικροοργανισμοί, συνοδεύονται από σχεδόν βέβαιο θάνατο (η θνησιμότητα αγγίζει σχεδόν το 100%).

# Μικροβιολογία και παθογένεια των νεκρωτικών λοιμώξεων των μαλακών μορίων

ΕΔ Πλατσούκα

## SUMMARY

**PLATSOUKA E. Microbiology and pathogenesis of Necrotizing Soft Tissue Infections (NSTI).** A wide spectrum of microorganisms are commonly recovered from NSTI. In a relatively recent series, approximately two-thirds of cases were polymicrobial and one-third were monomicrobial, with the great majority of monomicrobial cases being a result of Gram-positive cocci. The NSTI share common pathologic features as extensive tissue destruction, thrombosis of blood vessels, abundant bacteria spreading along fascia and relatively few acute inflammatory cells. In the monomicrobial form of necrotizing fasciitis the pathogens are *S. pyogenes*, *S. aureus*, *V. vulnificus*, *A. hydrophila* and anaerobic streptococci. Staphylococci and hemolytic streptococci can occur simultaneously. The pyrogenic exotoxins of *S. pyogenes* are super-antigens and can cause stimulation of the host's immune cells. In the polymicrobial necrotizing fasciitis, up to 15 different anaerobic and aerobic microorganisms can be cultured from the involved fascia, with an average of 5 pathogens in each wound. Clostridial myonecrosis (Clostridial gas gangrene) is most commonly caused by *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. histolyticum* and *S. septicum*, *C. perfringens* is the most frequent cause of trauma-associated gas gangrene. Shock associated with gas gangrene may be attributable, in part, to direct and indirect effects of clostridial toxins. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 18-24, 2008.**

**Key words:** Necrotizing soft tissue Infections, microbial pathogens, necrotizing fasciitis, clostridial myonecrosis.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι νεκρωτικές λοιμώξεις των μαλακών μορίων προκαλούνται από πληθώρα μικροοργανισμών. Αναφέρεται σε σχετικά πρόσφατες μελέτες ότι περίπου τα 2/3 των περιπτώσεων είναι πολυμικροβιακές και το 1/3 μονομικροβιακές, με την πλειονότητα των μονομικροβιακών να είναι Gram θετικοί κόκκοι. Οι νεκρωτικές λοιμώξεις των μαλακών μορίων μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά, όπως την εκτεταμένη ιστική καταστροφή, την θρόμβωση των αγγείων, τα άφθονα βακτήρια που εξαπλώνονται στην περιτονίτιδα και τον σχετικά μικρό αριθμό φλεγμονωδών κυττάρων. Τα παθογόνα στο μονομικροβιακό τύπο της νεκρωτικής απονευρωσίτιδας (φασίϊτιδας) είναι : *S. pyogenes*, *S. aureus*, *V. vulnificus*, *A. hydrophila* και αναερόβιοι στρεπτόκοκκοι. Σταφυλόκοκκοι και αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι μπορούν να συνυπάρχουν ταυτόχρονα. Οι πυρετογόνες εξωτοξίνες του *S. pyogenes* είναι υπέρ-αντιγόνα και μπορούν να προκαλέσουν διέγερση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή με δυσμενή έκβαση. Στο πολυμικροβιακό τύπο

της νεκρωτικής απονευρωσίτιδας (φασιίτιδας) μπορεί να καλλιεργηθούν μέχρι 15 διαφορετικά αερόβια και αναερόβια από την πάσχουσα περιτονία με μέσο αριθμό τα 5 παθογόνα από κάθε τραύμα. Τα κύρια αίτια της κλωστηριδιακής μυνέκρωσης είναι τα *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. histolyticum* και *S. septicum*. Το *C. perfringens* είναι το συχνότερο αίτιο της τραυματικής αεριογόνου γάγγραινας. Το τοξικό shock στην κλωστηριδιακή μυνέκρωση μπορεί να αποδοθεί στα άμεσα ή έμμεσα αποτελέσματα της δράσης των κλωστηριδιακών τοξινών. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 18-24, 2008.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** Μικροβιακά αίτια, Μαλακά Μόρια, Νεκρωτικές Λοιμώξεις, Παθογένεια, Νεκρωτική απονευρωσίτιδα, Κλωστηριδιακή μυνέκρωση

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΑΙΤΙΑ

Η ακριβής ταξινόμηση των νεκρωτικών λοιμώξεων των μαλακών μορίων είναι δύσκολη, διότι οι διακρίσεις ανάμεσα σε πολλές από τις κλινικές ενότητες δεν είναι σαφείς. Οι νεκρωτικές λοιμώξεις των μαλακών μορίων (ΝΑΜΜ) περιλαμβάνουν μια σειρά από κλινικές οντότητες: (1) τη νεκρωτική κυτταρίτιδα (μη κλωστηριδιακή και κλωστηριδιακή), (2) τη νεκρωτική απονευρωσίτιδα ή φασιίτιδα (τύπος I και τύπος II), (3) την αεριογόνο γάγγραινα ή κλωστηριδιακή μυνέκρωση, (4) τη μη κλωστηριδιακή μυνέκρωση, (5) τη μυκητιακή νεκρωτική κυτταρίτιδα και (6) άλλες νεκρωτικές λοιμώξεις σε ανοσοκατασταλμένα άτομα. Οι ΝΑΜΜ συνήθως συμβαίνουν σε θλαστικά ή χειρουργικά τραύματα ή παρουσία ξένου σώματος και σε ασθενείς με ποικίλους προδιαθεσικούς παράγοντες όπως με σακχαρώδη διαβήτη, αγγειακή ανεπάρκεια, ανοσοκαταστολή, προχωρημένη ηλικία, κακή θρέψη, χρόνια μεταβολικά νοσήματα και ατελή αντιμετώπιση φλεγμονωδών εστιών.

Στα ανοικτά τραύματα, η απουσία ανέπαφου επιθηλίου παρέχει στα βακτήρια ένα ευνοϊκό περιβάλλον ανάπτυξης ενώ η παρουσία μεγάλου αριθμού βακτηριακού φορτίου συχνά συνδέεται με λοίμωξη.

Επιτυχές κλείσιμο τραύματος, όπως έχει παρατηρηθεί σε εγκαύματα και σε έλκη κατάκλισης βρέθηκε να έχει σχέση με ύπαρξη βακτηριακού φορτίου σε αριθμό μικρότερο από  $10^5$ /gr ιστού (1). Η παρουσία β-αιμολυτικού στρεπτοκόκκου όμως προκαλεί λοίμωξη σε σημαντικά χαμηλότερο αριθμό από  $10^5$ /gr ιστού και η ανεύρεσή του σε βιοψία τραύματος ανεξάρτητα από τον αριθμό του είναι ενδεικτική λοίμωξης και δικαιολογεί αργή επούλωση. Οι πολυμικροβιακές αλληλεπιδράσεις μπορεί να έχουν ένα ουσιαστικό ρόλο στην επιδείνωση του τραύματος, διότι λιγότερο διεισδυτικοί μικροοργανισμοί μπορεί να δράσουν συνεργικά με περισσότερους λοιμογόνους τύπους (2). Έχει βρεθεί ότι η παρουσία 4 ή περισσότερων διαφορετικών βακτηρίων στο τραύμα συνδέεται με μη επούλωσή του

(3). Τα βακτήρια στα χρόνια τραύματα επιβιώνουν μέσα σε βιομεμβράνες όπου είναι προστατευμένα από τις αμυντικές δυνάμεις του ξενιστή και τη δράση των αντιβιοτικών με την βοήθεια της παρουσίας του εξωκυτταρικού πολυσακχαρικού στρώματός τους και άλλων συνεργικών παραγόντων (4). Στον Πίνακα 1 αναγράφονται οι παράγοντες που επηρεάζουν την πορεία του τραύματος στη λοίμωξη.

Οι τοπικές συνθήκες στον τραυματισμένο ιστό, η υποξία και το ελαττωμένο οξειδοαναγωγικό δυναμικό προάγουν την ανάπτυξη των αναερόβιων μικροοργανισμών. Η μειωμένη οξυγόνωση του τραυματισμένου ιστού επίσης, επιτρέπει τον πολλαπλασιασμό των δυνητικών αερόβιων μικροοργανισμών λόγω πτωχής λειτουργίας των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων. Η ανάπτυξη των αερόβιων μικροοργανισμών περαιτέρω ελαττώνει το οξειδοαναγωγικό δυναμικό, περισσότερα απαιτητικά αναερόβια αναπτύσσονται και η λοίμωξη εξελίσσεται ραγδαία. Η παρουσία αερίου στα μαλακά μόρια προκύπτει από το αναερόβιο περιβάλλον που επιτρέπει στα αναερόβια βακτήρια όπως το *Clostridium perfringens* και το *Bacteroides fragilis* αλλά και στα αερόβια όπως *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* και διάφορα στελέχη *Proteus* να παράγουν αδιάλυτα αέρια, συνήθως υδρογόνο, άζωτο και μεθάνιο.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Παράγοντες που επιδρούν στην πορεία από τον αποικισμό του τραύματος με βακτήρια στη λοίμωξη.

- Ο αριθμός των μικροοργανισμών (>105/gr ιστού)
- Το είδος των μικροοργανισμών (β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος)
- Η ανοσιακή απάντηση του ξενιστή
- Ο αριθμός των βακτηρίων (4 ή περισσότερα είδη βακτηρίων)
- Η λοιμογόνος δράση των μικροοργανισμών
- Οι συνεργικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφορετικών βακτηρίων

νιο. Το υδρογόνο είναι πιθανώς το κύριο αέριο στις μικτές αερόβιες-αναερόβιες λοιμώξεις των μαλακών μορίων και η παρουσία του υποδηλώνει ταχύ βακτηριακό πολλαπλασιασμό σε χαμηλό οξειδοαναγωγικό δυναμικό. Η ποσότητα του αερίου ποικίλλει (άφθονο και σε πρώιμα στάδια κλωστηριδιακής λοίμωξης, συνήθως καθυστερημένο εύρημα στις μη-κλωστηριδιακές πολυμικροβιακές λοιμώξεις). Το αέριο στα μαλακά μόρια απουσιάζει χαρακτηριστικά στις μονομικροβιακές λοιμώξεις από αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας A.

Οι ΝΑΜΜ απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή γιατί έχουν ταχεία εξέλιξη και κακή πρόγνωση έτσι ώστε η έγκαιρη διάγνωση και η χειρουργική διερεύνηση της βιωσιμότητας των ιστών να είναι καθοριστική για την επιβίωση του ασθενούς.

Οι λοιμώξεις αυτές είναι συνήθως πολυμικροβιακές, από τις οποίες οι μισές περίπου είναι αερόβιες και οι άλλες μισές αερόβιες και αναερόβιες. Οι μονομικροβιακές λοιμώξεις αποτελούν το 15-29% των περιπτώσεων (5). Τα συνηθέστερα Gram θετικά (+) βακτήρια που απομονώνονται είναι τα ακόλουθα: ο πυογόνος στρεπτόκοκκος, άλλως γνωστός ως αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας A –Group A στρεπτόκοκκος –(GAS), ο εντερόκοκκος, οι κοαγκουλάση αρνητικοί (-) σταφυλόκοκκοι, coagulase-negative staphylococci (CNS) κυρίως ο *Staphylococcus epidermidis*, ο *Staphylococcus aureus* και διάφορα στελέχη κλωστηριδίων. Στην κλωστηριδιακή κυτταρίτιδα κυρίως ανευρίσκεται το *Clostridium perfringens*. Οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις της ομάδας A είναι γνωστές και σαν λοιμώξεις από «σαρκοφάγα βακτήρια». Ο πυογόνος στρεπτόκοκκος απομονώνεται σε λιγότερες από τις μισές ΝΑΜΜ και είναι σπάνια ο μοναδικός αιτιοπαθογόνος παράγοντας. Στελέχη πυογόνου στρεπτοκόκκου με πρωτεΐνη M1, M3, M12 και M28 αποτελούν τα πιο συνήθη απομονωμένα βακτήρια με παραγωγή πυρετογόνου εξωτοξίνης A ή και B ή και C. Ο πυογόνος στρεπτόκοκκος σχετίζεται με το σύνδρομο του στρεπτοκοκκικού τοξικού shock (Streptococcal Toxic Shock Syndrome, STSS) (6). Συνήθη Gram αρνητικά (-) αερόβια και αναερόβια βακτηρίδια στις ΝΑΜΜ είναι τα ακόλουθα: *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Serratia* sp., *Klebsiella* sp., *Pseudomonas* sp. και *Bacteroides* sp.

Ανεξάρτητα από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νεκρωτικής φλεγμονής, ο καταστροφικός για τους ιστούς μηχανισμός είναι σχεδόν κοινός. Η νέκρωση εμφανίζεται ως αποτέλεσμα α) της βακτηριακής επιμόλυνσης του τραύματος και της άμεσης δράσης των εξωτοξινών των βακτηρίων, β) του σημαντικού φλεγμονώδους οιδήματος των ιστών που περικλείονται από το δέρμα ή την περιτονία (νέκρωση εκ πίεσεως), γ) της αγγειακής θρόμβωσης και δ) της

ιστικής ισχαιμίας. Σε πολλές μορφές το δέρμα στα αρχικά στάδια των ΝΑΜΜ δεν προσβάλλεται και αποτελεί μία από τις αιτίες που μπορεί να διαφύγει η διάγνωση. Καθώς η λοίμωξη επεκτείνεται, το δέρμα παρουσιάζει προοδευτικά θρόμβωση των αγγείων του με επακόλουθο ερύθημα, οίδημα, φυσαλίδες και γάγγραινα (7). Αερόβιοι και αναερόβιοι μικροοργανισμοί που ανευρίσκονται σε διάφορα έλκη και κατακλίσεις αναφέρονται στο Πίνακα 2.

## ΛΗΨΗ – ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Μεγάλη πρακτική σημασία για την διάγνωση των ΝΑΜΜ έχει η λήψη του κατάλληλου δείγματος προς μικροσκοπική αναζήτηση με χρώση Gram διάφορων μικροοργανισμών, με χρώση Ziehl-Neelsen οξεάντοχων

### ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Συνήθεις μικροοργανισμοί σε λοιμώξεις μαλακών μορίων (8)

Αερόβιοι μικροοργανισμοί
Coagulase-negative staphylococci <i>Staphylococcus aureus</i>
Beta-hemolytic streptococcus
<i>Enterococcus</i> sp.
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Corynebacterium</i> sp., <i>C. xerosis</i>
<i>Micrococcus</i> sp.
Εντεροβακτηριακά: <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> sp., <i>Proteus</i> sp., <i>Serratia</i> sp., <i>Klebsiella</i> sp.
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Sphingobacterium multivorum</i>
Αναερόβιοι μικροοργανισμοί
<i>Peptostreptococcus saccharolyticus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> sp.
<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>Clostridium perfringens</i> , <i>C. baratii</i> , <i>C. histolyticum</i> , <i>C. sporogenes</i> , <i>C. clostridioforme</i> , <i>C. difficile</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Eubacterium limosum</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>B. ureolyticus</i> , <i>B. capillosus</i> , <i>B. uniformis</i> , <i>B. stercoris</i>
<i>Prevotella oralis</i> , <i>P. melaninogenica</i> <i>P. oris</i> , <i>P. bivia</i> , <i>P. buccae</i> , <i>P. corporis</i>
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
Gram-negative pigmented bacillus
<i>Fusobacterium necrophorum</i>

βακίλλων (*M. chelonei*, *M. fortuitum*) και κατά περίπτωση και με κάποια άλλη χρώση. Τα ευρήματα από το άμεσο παρασκεύασμα, αν συσχετισθούν σωστά με την πάσχουσα περιοχή και το ιστορικό του ασθενούς οδηγούν στη σωστή επιλογή του συνδυασμού της εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας.

Ανάλογα με τις δυνατότητες που παρέχει η πάσχουσα περιοχή προηγείται της λήψης δείγματος ο κατάλληλος καθαρισμός. Όπου είναι δυνατόν, καλό είναι να αποφεύγεται η λήψη δείγματος με στυλεό, διότι είναι δύσκολο να έχουμε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα, χωρίς επιμόλυνση από ποικίλους μικροοργανισμούς που αποικίζουν την επιφάνεια του τραύματος. Επειδή όμως η λήψη με στυλεό είναι η συνήθης πρακτική στην καθημερινή πράξη, απαιτείται η σωστή αντισηψία, να λαμβάνεται το δείγμα σε επαρκή κατά το δυνατόν ποσότητα σε 2 τουλάχιστον στυλεούς από το βάθος του τραύματος και οι στυλεοί να είναι με υλικό μεταφοράς με χαμηλό οξειδοαναγωγικό δυναμικό για την επιβίωση των αερόβιων και αναερόβιων βακτηρίων (2-3 h), μέχρι να μεταφερθεί το δείγμα στο Εργαστήριο. Σε αποστήματα αρχικά καθαρίζεται η επιφάνεια του τραύματος με 70% αιθυλική αλκοόλη, ιωδιούχο διάλυμα και αφού στεγνώσει ξανά με 70% αιθυλική αλκοόλη. Διανοίγεται το τραύμα με χειρουργικό νυστεράκι και αναρροφάται υλικό με σύριγγα από το βαθύτερο σημείο του αποστήματος για την αποφυγή επιμολύνσεων από την επιφάνεια του τραύματος (9,10). Η λήψη υγρού από το τραύμα με σύριγγα αποτελεί μία χαμηλού βαθμού επεμβατική διαδικασία, ενέχει όμως τον κίνδυνο η βελόνα να μη εισέλθει στον μολυσμένο ιστό. Υλικό από παροχέτευση μαλακών μορίων μπορεί να ληφθεί με αναρρόφηση. Όπου δεν υπάρχει αρκετό υλικό για αναρρόφηση, μικρή ποσότητα φυσιολογικού ορού μπορεί να εγχυθεί στον ιστό υπό άσηπτες συνθήκες και να αναρροφηθεί για να καλλιεργηθεί. Όταν πρόκειται να πάρουμε δείγμα από έλκος αυτό καθαρίζεται πρώτα με 70% αιθυλική αλκοόλη, μετά με ιωδιούχο διάλυμα (Betadine) και ξανά με 70% αιθυλική αλκοόλη, στη συνέχεια απομακρύνονται οι νεκρωμένοι ιστοί και συλλέγεται υλικό από το έλκος που τοποθετείται σε υλικό μεταφοράς του εμπορίου κατάλληλο για την επιβίωση των αερόβιων και αναερόβιων βακτηρίων. Σε λήψεις από κατακλίσεις, διαβητικό πόδι και εγκαύματα εφαρμόζεται στο τραύμα γάζα με φυσιολογικό ορό (φ.ο.). Εκπλύνεται το τραύμα με 5 mL ιωδιούχου διαλύματος και φ.ο. σε διάλυση 50:50 με πίεση και στη συνέχεια με 5 mL φ.ο. Με νυστέρι λαμβάνεται ιστοτεμάχιο από το βάθος του δείγματος. Στις περιπτώσεις που τα δείγματα δεν μεταφερθούν σε 1-2 ώρες στο εργαστήριο συνιστάται η φύλαξή τους σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για τη διατήρηση

των αερόβιων και αναερόβιων μικροοργανισμών. Οι υψηλές και χαμηλές θερμοκρασίες μπορεί να προκαλέσουν διαφορετική ανάπτυξη ή θάνατο μερικών μικροοργανισμών ή αυξημένη διάχυση οξυγόνου. Στην ποικιλία από άλλες τεχνικές, περιλαμβάνεται η τεχνική εντυπωμάτων σε βελούδο, η τοποθέτηση στείρων διηθητικών δισκίων στο τραύμα για να εμποτισθούν με το υγρό του τραύματος και τα τρυβλία επαφής όπου το θρεπτικό υλικό καλλιέργειας έρχεται σε άμεση επαφή με το τραύμα (11). Η πληθώρα των τεχνικών λήψης δείγματος από τραύμα δημιουργεί ένα σημαντικό πρόβλημα στον μικροβιολογικό χειρισμό των τραυμάτων, με όλες τις τεχνικές να εμφανίζουν πλεονεκτήματα και καμία να είναι κοινής διεθνούς αποδοχής. Το υλικό βιοψίας ιστού θεωρείται η πλέον κατάλληλη μέθοδος λήψης δείγματος για την εργαστηριακή απομόνωση του παθογόνου αιτίου. Έχει βρεθεί ότι ένα βακτήριο στην Gram χρώση σε υλικό βιοψίας αντιστοιχεί σε αριθμό μικροβιακού φορτίου μεγαλύτερου από  $10^5$  CFU/gr ιστού (2). Η γνώση της κλινικής κατάστασης και του είδους της βλάβης των μαλακών μορίων του ασθενούς από τον εργαστηριακό γιατρό συμβάλλει σημαντικά στη σωστή αξιολόγηση της Gram χρώσης και περαιτέρω της εφαρμογής κατάλληλης, ανάλογα με τις δυνατότητες του εργαστηρίου, καλλιέργειας του δείγματος.

Στο δείγμα από τραύμα που έρχεται στο εργαστήριο γίνεται: μακροσκοπική εξέταση, μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια. Η μακροσκοπική εξέταση του δείγματος μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση αναερόβιων βακτηρίων με τη χρήση λάμπας φθορισμού και με την παρατήρηση τυχόν έντονης κακοσμίας.

Η άμεση μικροσκοπική εξέταση του δείγματος σημαίνει άμεση απάντηση στον κλινικό γιατρό για την παρουσία και την ημιποσοτική εκτίμηση στο δείγμα πυοσφαιρίων, Gram θετικών ή αρνητικών κόκκων, Gram αρνητικών βακτηριδίων με πολυμορφισμό ή μιας ορισμένης μορφολογίας, Gram θετικών βακτηριδίων και τυχόν άλλων στοιχείων, όπως βλαστοσπόρια ή υφές μυκήτων. Στη σωστή αξιολόγηση της Gram χρώσης και περαιτέρω της εφαρμογής κατάλληλης, ανάλογα με τις δυνατότητες του εργαστηρίου, καλλιέργειας του δείγματος σε θρεπτικά υλικά για αναζήτηση αερόβιων και αναερόβιων βακτηρίων, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 3, συμβάλλει η γνώση του εργαστηριακού γιατρού για την κλινική κατάσταση και το είδος του τραύματος του ασθενούς. Στον Πίνακα 4, αναγράφεται ένας τύπος παραπεμπτικού που προτείνεται να συνοδεύει το δείγμα του τραύματος. Η καλλιέργεια του δείγματος από το τραύμα, που ακολουθεί την άμεση μικροσκοπική εξέταση μπορεί να είναι ποιοτική, ημιποσοτική ή ποσοτική. Η ποιοτική καλλιέργεια

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Θρεπτικά υλικά για αερόβια και αναερόβια καλλιέργεια (13).

Αερόβια Καλλιέργεια	Αναερόβια Καλλιέργεια
Αιματούχο άγαρ	Αιματούχο άγαρ* με βιταμίνη K (1μg/ml) & αιμίνη (5μg/ml)
MacConkey άγαρ	Bacteroides Bile Esculin (BBE) άγαρ*
Σοκολατόχρωμο άγαρ	Kanamycin**-vancomycin (KVA) αιμολυμένο αιματούχο άγαρ *για χρωματισμένες αποικίες Prevotella και Bacteroides sp.
Sabouraux άγαρ	Phenylethyl alcohol (PEA) αιματούχο άγαρ *προβάτου Θειογλυκολικός ζωμός ή Cooked meat ζωμός για α/α

\*καλύτερα υλικά είναι τα λιγότερο εκτεθειμένα σε O<sub>2</sub> (φρέσκα, prerduced),

\*\*Gentamicin αντί Kanamycin

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Παραπεμπτικό που συνοδεύει το δείγμα του τραύματος στο εργαστήριο

- Στοιχεία ασθενούς: γένος, ηλικία, παρούσα νόσος
- Κλινικά σημεία λοίμωξης
- Θέση τραύματος, Τύπος τραύματος
- Παρουσία νέκρωσης-οσμής τραύματος
- Τρόπος λήψης δείγματος
- Αντιμικροβιακή θεραπεία

παρέχει μόνο στοιχεία για το είδος και την ποικιλία των μικροοργανισμών του τραύματος (π.χ. *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacteroides fragilis*). Η ημιποσοτική καλλιέργεια επιχρίσματος με εκτίμηση των αποικιών - σπάνιες, λίγες, αρκετές, πολλές, άφθονες αποικίες - είναι ευρείας χρήσης με καλή συσχέτιση με τα αποτελέσματα ποσοτικής καλλιέργειας ιστού, όπως αναφέρεται σε σχετικές μελέτες (8,12).

Στην ταυτοποίηση των αναερόβιων βακτηρίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν: Δίσκοι αντιβιοτικών ορισμένης περιεκτικότητας, ταυτοποιητικό σύστημα API 20 A, API 32 A, Rapid ID II ANA Remel.

## ΝΕΚΡΩΤΙΚΗ ΚΥΤΤΑΡΙΤΙΔΑ

### Μη κλωστηριδιακή κυτταρίτιδα

Η μη κλωστηριδιακή κυτταρίτιδα εμφανίζεται μετά από τραυματισμό σε ασθενείς με αγγειακή ανεπάρκεια

των κάτω άκρων ή χειρουργεί, με πιο επιρρεπείς τους διαβητικούς ασθενείς. Η λοίμωξη προκαλείται από συνδυασμό αναερόβιων (*Bacteroides* sp., *Peptostreptococcus* sp, *Clostridium* sp.) και αερόβιων (πυογόνος στρεπτόκοκκος, *S. aureus*, Εντεροβακτηριακά) που παράγουν αέριο με κάκοσμη μυρωδιά.

### Κλωστηριδιακή κυτταρίτιδα

Η κλωστηριδιακή κυτταρίτιδα προκαλείται κυρίως από το *Clostridium perfringens*.

### Νεκρωτική απονευρωσίτιδα (Τύπος I και ΤΥΠΟΣ II)

Με τον όρο νεκρωτική απονευρωσίτιδα ή περιτονωίτιδα ή φασιίτιδα (necrotizing fasciitis) αναφερόμαστε σε δυο βακτηριολογικές οντότητες. Ο τύπος I περιλαμβάνει ένα τουλάχιστον αναερόβιο είδος (πιο συχνά *Bacteroides* & *Peptostreptococcus* spp.) που απομονώνεται σε συνδυασμό μ' ένα ή περισσότερα δυνητικά αναερόβια είδη όπως άλλους στρεπτοκόκκους εκτός από την ομάδα A και στελέχη Εντεροβακτηριακών (όπως *E. coli*, *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp. *Proteus* sp.). Περιστατικά στα οποία απομονώνονται μόνο αναερόβια βακτήρια εμφανίζονται σπάνια. Στο τύπο II, που είναι γνωστός και ως αιμολυτική στρεπτοκοκκική γάγγραινα, απομονώνονται στρεπτόκοκκοι ομάδας A, μόνοι ή σε συνδυασμό με άλλα είδη, συνήθως με *S. aureus*. Η αιμολυτική στρεπτοκοκκική γάγγραινα εμφανίζεται μετά μικρό τραυματισμό, μικρή πληγή ή εγχείρηση, ιδιαίτερα επί διαβήτη, περιφερικής αγγειακής νόσου, κίρρωσης και θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Σε παιδιά με ανεμοβλογιά οι δερματικές βλάβες μπορεί να μολυνθούν με στρεπτόκοκκο ομάδας A και να αναπτυχθεί νεκρωτική στρεπτοκοκκική φασιίτις (14). Επίσης έχουν περιγραφεί περιπτώσεις στρεπτοκοκκικής γάγγραινας σε υγιείς ενήλικες μετά μικρό τραυματισμό. Η νεκρωτική φασιίτις εμπλέκεται στις μισές περιπτώσεις του συνδρόμου του στρεπτοκοκκικού τοξικού shock, Streptococcal Toxic Shock Syndrome, (STSS), ιδιαίτερα, με μεγαλύτερη συχνότητα τα στελέχη που παράγουν τις πυρετογόνες εξωτοξίνες A, B και C. Ο πυογόνος στρεπτόκοκκος και ο *S. aureus* παράγουν διαλυτές πρωτεΐνες περίπου 30 kDa, οι οποίες δρουν ως υπεραντιγόνα. Οι πυρετογόνες εξωτοξίνες του πυογόνου στρεπτοκόκκου και οι εντεροτοξίνες του *S.aureus* είναι υπεραντιγόνα που προκαλούν ταχύ πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων που φέρουν ειδικούς Vβ υποδοχείς. Η αλληλεπίδραση μεταξύ του υπεραντιγόνου και του T λεμφοκυττάρου είναι ανεξάρτητη αντιγόνου και καταλήγει στη διέγερση μιας

μεγάλης υποομάδας λεμφοκυττάρων. Στον Πίνακα 5 αναφέρονται τα χαρακτηριστικά της σχετιζόμενης με υπεραντιγόνα λοίμωξης (15).

Η διέγερση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή συνδέεται με την παραγωγή τόσο μονοκινών [tumor necrosis factor (TNF)-α, ιντερλευκίνης interleukin (IL)-1 και IL-6] όσο και λεμφοκινών (IL-2, ιντερφερόνη και TNF-β). Έκφραση αυτών των κυτοκινών, *in vivo*, πιθανώς συμβάλλει στην εμφάνιση shock, οργανικής ανεπάρκειας και καταστροφής των ιστών.

### Γάγγραινα Fournier

Η γάγγραινα Fournier αφορά λοίμωξη της περιοχής του οσχέου από Gram αρνητικά (-) αερόβια βακτήρια, εντεροκόκκους και αναερόβια, όπως *Bacteroides* sp. και πεπτοστρεπτοκόκκους.

### Γάγγραινα Melaney

Η γάγγραινα του Melaney εμφανίζεται σε μετεγχειρητικούς ασθενείς και είναι αποτέλεσμα συνεργικής αλληλεπίδρασης *S. aureus* και μικροαερόφιλων στρεπτοκόκκων.

### Αεριογόνος γάγγραινα (κλωστηριδιακή μυνέκρωση)

Η αεριογόνος γάγγραινα (κλωστηριδιακή μυνέκρωση) προκαλείται από τις εξωτοξίνες που παράγουν τα σπορογόνα αναερόβια αεριογόνα βακτηρίδια λόγω παρουσίας στο τραύμα μειωμένης τάσης οξυγόνου (από βαριά θλάση, ισχαιμία, παρουσία ξένων σωμάτων). Η αεριογόνος γάγγραινα από μερικούς συγγραφείς υποδιαιρείται σε τρεις διαφορετικούς υποτύπους: την τραυματική ή μετεγχειρητική αεριογόνος γάγγραινα, που είναι ο πιο συχνός υπότυπος, την αυτόματη ή μη τραυματική αεριογόνος γάγγραινα

και την υποτροπιάζουσα αεριογόνος γάγγραινα που προκαλείται από το *C. perfringens* (16). Η τραυματική αεριογόνος γάγγραινα ανευρίσκεται σε 70% των περιπτώσεων αεριογόνου γάγγραινας. Το *C. perfringens* απομονώνεται στο 80% περίπου των ασθενών με τραυματική αεριογόνος γάγγραινα και ακολουθούν τα *C. septicum*, *C. novyi*, *C. histolyticum*, *C. bifermentans*, *C. tertium* και *C. fallax*. Η ταχεία νέκρωση των ιστών προκαλείται από τις κλωστηριδιακές τοξίνες. Τα διάφορα είδη κλωστηριδίων παράγουν διάφορες τοξίνες που έχουν τον δικό τους τρόπο δράσεως. Το *C. perfringens* παράγει τουλάχιστον 12 διαφορετικές εξωκυτταρικές τοξίνες. Η πιο κοινή είναι μια λεκιθινάση που καλείται α-τοξίνη και ευθύνεται για άμεση ιστική νέκρωση, ενδοαγγειακή αιμόλυση (αναιμία) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Άλλες τοξίνες είναι: πρωτεϊνάσες, στρεπτοκινάσες, δεοξυριβονουκλεάσες, υαλουρονιδάσες κ.λπ. Στις σπάνιες περιπτώσεις αυτόματης κλωστηριδιακής μυνέκρωσης από *C. septicum* η κινητικότητα του κλωστηριδίου και η παραγωγή α, β, γ, δ τοξινών και νευραμινιδάσης διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της λοίμωξης (17). Σε αντίθεση με τη μετατραυματική ή μετεγχειρητική αεριογόνος γάγγραινα, στην περίπτωση της αυτόματης γάγγραινας από *C. septicum* η μοναδική πύλη εισόδου του μικροβίου στη συστηματική κυκλοφορία είναι το έντερο και συγκεκριμένα το τυφλό και ο τελικός ειλεός. Η αυτόματη κλωστηριδιακή μυνέκρωση από *C. septicum* συνδέεται με την ύπαρξη κακοήθους υποκείμενης νόσου και χαρακτηρίζεται από ταχεία, επιθετική προσβολή και νέκρωση υγιών ιστών, βαρύ σηπτικό shock και μεγάλη θνητότητα από τις πρώτες 48 h (18,19). Γενικώς, η θνητότητα από κλωστηριδιακή μυνέκρωση κυμαίνεται από 15-30%.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Robson MC. Wound infection: a failure of healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 637-650.
2. Bowler PG. The 10<sup>5</sup> bacterial growth guideline: reassessing its clinical relevance in wound healing. *Ostomy/Wound Manage* 2003; 49: 44-53.
3. Trengrove NJ, Stacey MC, McGeachie D, et al. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care* 1996; 5: 277-280.
4. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318-1322.
5. Elliott D, Kufera JA, Myers RA. The microbiology of necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg* 2000; 179: 361-366.
6. Swartz MN. Skin and Soft-Tissue infections. *In* Mandell

### ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Ανοσολογικά χαρακτηριστικά σχετιζόμενης με υπεραντιγόνα νόσου

- Ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων και μακροφάγων
- Συσχέτιση παρόξυνσης νόσου και Νβ-ειδικών Τ λεμφοκυττάρων
- Απομόνωση ενός μικροοργανισμού που παράγει ένα υπεραντιγόνο που επάγει τα Νβ-ειδικά Τ λεμφοκύτταρα
- Έκθεση στο υπεραντιγόνο προκαλεί νόσο
- Θεραπεία του υπεύθυνου υπεραντιγόνου, περιορίζει τη νόσο

- GL, Douglas RG, Bennett JE (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases 3<sup>rd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1990; 796-818.
7. McHenry CR, Malangoni MA. Necrotizing soft tissue infections. *In* Fry D (ed), Surgical Infections. Boston: Little Brown & Company, 1995; 161-168
  8. Bowler PG, Davies BJ. The microbiology of acute and chronic wounds. *Wounds* 1999; 11:72-79
  9. Jousimies-Somer H, Summanen P, Citron DM et al. Wadsworth KTL Anaerobic Bacteriology Manual 6<sup>th</sup> ed. Star Publishing Company, 2002.
  10. Thomson RB JR, Miller JM. Specimen collection, transport and processing. *In*: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC ed. Manual of Clinical Microbiology. 8<sup>th</sup> edition, ASM 2003; 286-330.
  11. Barillo DJ, McManus AT. Infection in burn patients *In*: Cohen J, Powderly WG. Infectious Diseases. 2<sup>nd</sup> ed, Mosby ed 2004; 903-913
  12. Bowler PG, Davies BJ. The microbiology of infected and noninfected leg ulcers. *Int J Dermatol* 1999; 38: 101-106.
  13. Isenberg HD. Culture media for anaerobes. *In*: Clinical Microbiology Procedures Handbook 2nd edition, ASM 2004; 431-439.
  14. Wilson GJ, Talkington DF, Guber W et al. Group A streptococcal necrotizing fasciitis following varicella in children: Case reports and review. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1333.
  15. Cho SH, Leung DY. Role of Superantigens in Skin Diseases. *In*: Kotb M, Fraser JD. Superantigens. Molecular basis for their role in human diseases. ASM 2007; 139-156.
  16. Stevens DL. Necrotizing Fasciitis, Gas Gangrene, Myositis and Myonecrosis. *In*: Cohen J, Powderly WG. Infectious Diseases. 2<sup>nd</sup> ed, Mosby ed 2004; 145-155.
  17. Kennedy CL, Krejany EO et al. The alpha-toxin of *Clostridium septicum* is essential for virulence. *Mol Microbiol* 2005; 57(5):1357-1366.
  18. Rai RK, Londhe S, et al. Spontaneous bifocal *Clostridium septicum* gas gangrene. *J Bone Joint Surg* 2001; 83(1): 115-116.
  19. Abella BS, Kuchinic PK et al. Atraumatic clostridial myonecrosis: Case report and literature review. *J Emerg Med* 2003; 24(4):401-405.



# Νεκρωτικές Λοιμώξεις Μαλακών Μορίων (ΝΛΜΜ) Χειρουργική αντιμετώπιση

Σ Κλημόπουλος

## SUMMARY

**KLIMOPOULOS S. Necrotizing Soft Tissue Infections (NSTIs).** Soft tissue infections are common in clinical practice. From the other hand, a small percentage of them, named necrotizing soft tissue infections (NSTIs) comprises a wide spectrum of potentially lethal bacterial infections, that can affect patients of any age, characterized by rapidly expanding disease processes, primarily involving the dermis, subcutaneous tissue, superficial and deep fascia, as well as, muscles, causing widespread necrosis of the involved tissues, systemic toxicity, multisystem organ failure, shock and even death (mortality ranging 6-76%, mean 34%). In the United States the incidence of NSTIs is estimated to be 0.04 cases/1000 person – years or 500 – 1500 cases annually. Every clinician from any specialty will likely have to be involved at least with one patient with NSTIs during her/his practice. That is the cause that familiarity with the disease will seldom be achieved. Any physician needs to maintain a high index of suspicion for NSTIs and should be aware of possible presenting features. The NSTIs are the result of bacterial and fungal proliferation within subcutaneous tissue; toxic bacterial products cause overwhelming production of various cytokins (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6) that destroy the tissues locally and thrombose the perforating vessels to the skin. The pathogens get entrance into the soft tissues by a trivial trauma, wound, scratch or surgical incision. In 17-20% of the cases no sutch history is established. No single microorganism or combination of microbes is consistently responsible for NSTIs. Most of them (70-85%) is polymicrobial in nature with both anaerobic and aerobic bacteria. Frequently present (Type I NSTI); 15-20% is caused by single pathogens (Type II NSTI). Some conditions such as: advanced age (>60), diabetes mellitus, alcoholism, peripheral vascular disease, chronic renal, cardiac and liver failure, aquired immunodeficiency syndrome, cancer, illegal drug injection and cancer seem to be predisposing factors for NSTI. From the other hand 50% of the cases occurs in young healthy people. NSTIs have no pathognomonic signs. They start as a “benign” cellulitis with erythema and edema of the involved skin, accompanied complains of pain that seems out of proportion of the physical finding. The appearance of vesicles, bullae and crepitus indicate the seriousness of the infection. Laboratory findings such as elevated white blood cells, hyponatremia, anemia, acidosis, increased creatinine and CRP, may provide clues to the diagnosis. Modern imaging modalities such as ultrasonography, computerize tomography and magnetic resonance imaging have been shown to be useful in the early recognition of NSTIs; routinely application of these techniques has been limited by availability and cost. Negative results on these examinations cannot exclude NSTIs. Frozen section biopsy of the infected tissue as well as the finger test are two other modalities that can be helpful for distinguishing NSTIs and simple cellulitis. The differentiation of NSTIs from other soft tissue infections is of paramount importance for patients survival. Delay of diagnosis leads to delayed surgical debridment, which leads to higher mortality. For easier discrimination between necrotizing and nonnecrotizing infections two methods are in clinical practice. The Wall’s method that is a good tool to rule out NSTI and the Wong’s LRINEC (Laboratory Risk Indicator For Necrotizing Fascitiis) score. The management of the patients with NSTIs is based on five basic principles:

early recognition and aggressive debridement of all devitalized tissues, which is the mainstay of the treatment; broad spectrum antibiotics against all the possible pathogens; aggressive resuscitation; repeated examination of the wound at least every twelve hours and repeated debridement; hyperbaric oxygen therapy if it is available and intravenous immunoglobulin. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 25-31, 2008.**

**Key words:** infections, soft-tissue, necrosis.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι νεκρωτικές λοιμώξεις μαλακών μορίων αποτελούν σπάνιες μικροβιακές φλεγμονές του δέρματος, του υποδορίου, των περιτονιών και των μυών. Κατά κανόνα εξελίσσονται ταχύτατα. Αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ανάπτυξής τους επί ημερών ή βδομάδων. Προκαλούνται από πληθώρα αεροβίων και αναεροβίων μικροοργανισμών και μυκήτων. Διακρίνονται στις πολυμικροβιακές (τύπος I) που ευθύνονται για το 70-85% των περιπτώσεων και τις μονομικροβιακές (τύπος II). Με τις ΝΛΜΜ μπορεί να εμπλακούν οι ιατροί όλων των ειδικοτήτων τουλάχιστον άπαξ, κατά τη διάρκεια της επαγγελματικής τους σταδιοδρομίας. Αποτέλεσμα τούτου είναι να μη διαγιγνώσκονται στα αρχικά τους στάδια. Η είσοδος του μικροοργανισμού στα μαλακά μόρια γίνεται με κάποιου είδους τραυματισμό, έστω και ασήμαντο (80% των περιπτώσεων). Στο 20% των περιπτώσεων δεν αναφέρεται κανενός είδους τραυματισμός. Οι μικροοργανισμοί πολλαπλασιάζονται ταχύτατα στην περιοχή του ενοφθαλμισμού τους και με τα τοξικά προϊόντα τους καταστρέφουν τους ιστούς και θρομβώνουν τα αγγεία από τα οποία αρδεύεται το δέρμα. Αν και παράγοντες που προκαλούν ανοσοκαταστολή, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η νεφρική, ηπατική και καρδιακή ανεπάρκεια, ο αλκοολισμός, η ενδοφλεβιακή χρήση ηδονιστικών ουσιών και η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, θεωρούνται προδιαθεσικοί για την ανάπτυξη των ΝΛΜΜ, το 50% των περιπτώσεων αυτών αναπτύσσεται σε νεαρά άτομα καθ' όλα υγιή. Η κλινική εικόνα των ΝΛΜΜ χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη ερυθρότητας στην περιοχή του δέρματος κάτω από την οποία υπάρχει η λοίμωξη ακολουθούμενη από οίδημα και από οίδημα και πόνο, εξαιρετικά έντονο, που δεν δικαιολογείται από την εμφάνιση του δέρματος. Ο πάσχων εμφανίζει πυρετό. Αργότερα, στο προσβεβλημένο δέρμα αναπτύσσονται φουσαλίδες και κερασόχρους ή κυανόχρους κηλίδες. Τα ανωτέρω ευρήματα επιδεινώνονται ταχύτητα. Ο πάσχων γίνεται τοξικός. Κατά την ψηλάφηση είναι δυνατόν να διαπιστωθεί η παρουσία κριγμού. Εργαστηριακώς παρατηρείται λευκοκυττάρωση, υπονατριαιμία, αναιμία, διαταραχή της πηκτικότητας, οξέωση, αύξηση της κερατίνινης και της CRP. Στο υπερηχογράφημα της αξονικής και της μαγνητικής τομογραφίας είναι δυνατόν να διαπιστωθεί οίδημα και πάχυνση της εν τω βάθει περιτονίας, οίδημα των προσβεβλημένων ιστών και η παρουσία αέρος. Σε περίπτωση αμφιβολίας προτείνεται η διενέργεια της δοκιμασίας του δακτύλου και η ταχεία βιοψία των προσβεβλημένων ιστών. Για την έγκαιρη διάγνωση των ΝΛΜΜ, πλην των ανωτέρω, χρησιμοποιείται ο δείκτης του Wong και η μέθοδος Wall. Η έγκαιρη διάγνωση θα πρέπει να ακολουθείται από άμεση χειρουργική αφαίρεση όλων των νεκρωμένων ιστών και υποστήριξη του ατόμου σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Το τραύμα επανεξετάζεται ανά δωδεκάωρο και εφ' όσον απαιτείται γίνεται νέος χειρουργικός καθαρισμός. Η χορήγηση συνδυασμού αντιβιοτικών, ώστε να καλυφθούν όλα τα τυχόντα μικροβιακά στελέχη αποτελεί μέσο συμπληρωματικό της χειρουργικής επέμβασης. Η χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης και η εφαρμογή του υπερβαρικού οξυγόνου αποτελούν μεθόδους που ίσως βοηθήσουν τον πάσχοντα. Με την έγκαιρη διάγνωση, την άμεση χειρουργική επέμβαση και την υποστήριξη του πάσχοντα η θνητότητα των ΝΛΜΜ κυμαίνεται στο 34%. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 25-31, 2008.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** Νέκρωση ιστών, λοιμώξεις, μαλακά μόρια

## Παθολογική φυσιολογία

Η είσοδος των παθογόνων μικροοργανισμών στα μαλακά μόρια, κατά κανόνα, γίνεται μετά από τραυματισμό οποιασδήποτε βαρύτητας (χειρουργική επέμβαση, δήγματα, έλκη κατακλίσεων, νηγμώδη τραύματα, δερμοστιξία, ενδοφλέβια χορήγηση ηδονιστικών ουσιών). Θα πρέπει όμως να σημειωθεί, ότι στο 17% των περιπτώσεων δεν αναγνωρίζεται κανενός είδους τραυματισμός (ιδιοπαθής ΝΛΜΜ;) (4,7).

Με την είσοδό τους στα μαλακά μόρια οι μικροοργανισμοί αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται, παράγοντας διάφορες τοξίνες και πρωτεΐνες. Οι πρώτες ευνοούν την παραγωγή κυτοκινών (TNFα, IL-1, IL-6) από τα T-λεμφοκύτταρα (8), οι οποίες με τη σειρά τους, καταστρέφουν τους ιστούς στο σημείο εμβολιασμού των μικροβίων και θέτουν τις βάσεις για την ανάπτυξη του συνδρόμου της πολυοργανικής ανεπάρκειας. Οι δεύτερες (πρωτεΐνη M-1, M-3), ευνοούν την προσκόλληση των μικροοργανισμών (λ.χ. στρεπτόκοκκων) στην περιοχή ενοφθαλμισμού, παρεμποδίζουν την φαγοκυττάρωσή τους και μερικές από αυτές, δρώντας αγγειοσυσταλτικά, προκαλούν σύσπαση των επιμήκων αγγείων, από τα οποία αρδεύονται το δέρμα, ο υποδόριος ιστός και η επιπολής περιτονία, στο επίπεδο των εν τω βάθει περιτονιών.

Η σύσπαση των αγγείων ακολουθείται από ισχαιμία και νέκρωση των ιστών. Έτσι, δημιουργείται κατάλληλο υπόστρωμα για τον περαιτέρω πολλαπλασιασμό των μικροβίων και την ταχύτατη επέκταση της λοίμωξης, εντός ωρών, αρχικά οριζοντίως και κατά μήκος της επιπολής περιτονίας και στη συνέχεια προς τα βαθύτερα στρώματα, συμπεριλαμβάνοντας τις περιτονίες των μυών και τους ίδιους τους μύς, εκτός και αν ανακοπεί χειρουργικά.

Οι περιτονίες των μυών αποτελούν φραγμό για την εν τω βάθει επέκταση της λοίμωξης. Ο φραγμός αυτός δεν υφίσταται στις περιπτώσεις ανάπτυξης ΝΛΜΜ, απότοκου των χειρουργικών επεμβάσεων, αφού με την εγχείρηση αυτές έχουν διανοιγεί. Αυτός, φαίνεται, είναι ο λόγος, που οι μετεγχειρητικής αιτιολογίας ΝΛΜΜ, λαμβάνουν μεγάλη έκταση και βαρύτητα σε βραχύ χρονικό διάστημα.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο πυογόνος στρεπτόκοκκος μπορεί να παραμένει εγκλωβισμένος στο κυτταρόπλασμα των μακροφάγων (10), προσφυλαγμένος από τα χορηγούμενα, στον πάσχοντα, αντιβιοτικά.

Υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες, που πιστεύεται, ότι ευνοούν την ανάπτυξη των ΝΛΜΜ. Σ' αυτούς υπάγονται: η μεγάλη ηλικία (άνω των 60 χρόνων), η παχυσαρκία, ο αλκοολισμός, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ηπατική, νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια, το κά-

πνισμα, η περιφερική, αποφρακτική αρτηριοπάθεια, η υπολευκωματιναιμία, ο υποσιτισμός, ο καρκίνος, η χρόνια χρήση κορτιζόνης, η επίκτητος ανοσολογική ανεπάρκεια και η χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (13), αν και το τελευταίο αμφισβητείται (14).

Θα πρέπει όμως να τονισθεί ότι, το 40-60% των περιπτώσεων ΝΛΜΜ αναπτύσσεται σε άτομα νεαρά, καθ' όλα υγιή (15).

## Κλινική εικόνα

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι ΝΛΜΜ αναπτύσσονται στα άκρα (53%) και είναι απότοκες τραυματισμού ή ενδοφλέβιας χρήσης ηδονιστικών ουσιών, στο περίνεο και τους γλουτούς (20%), απότοκες περιεδρικών λοιμώξεων ή τραυματισμού, στον κορμό (18%), απότοκες χειρουργικών επεμβάσεων ή επέκταση της λοίμωξης του περινέου προς αυτόν και στην κεφαλή ή τον τράχηλο (8,9%) (14-16). Τα συμπτώματα των ΝΛΜΜ αναπτύσσονται μέσα σε λίγες ώρες από τον ενοφθαλμισμό των μικροβίων, εφ' όσον πρόκειται για στρεπτόκοκκους, σταφυλόκοκκους ή κλωστηρίδια, ή σε διάστημα ημερών και εβδομάδων.

Αρχικά, στην περιοχή του ενοφθαλμισμού ή του τραυματισμού αναπτύσσεται η εικόνα της απλής κυτταρίτιδας δηλαδή μια ερυθρότητα δέρματος, η οποία συνοδεύεται από ευαισθησία και πόνο κατά την ψηλάφηση ή την κίνηση του μέλους. Το δέρμα είναι θερμό, στην περιοχή της λοίμωξης και οίδηματώδες. Όμως δύο κλινικά στοιχεία θέτουν την υπόνοια της ΝΛΜΜ και όχι της απλής κυτταρίτιδας: ο εξαιρετικά έντονος πόνος στο σημείο της βλάβης και η παρουσία οιδήματος πέραν του σημείου αλλοίωσης. Παρά του φαινομενικά αθώου της λοίμωξης η διεργασία της νέκρωσης των ιστών έχει ήδη αρχίσει και είναι αναπόφευκτη (18). Ο πάσχων εμφανίζει πυρετό (>38° C) και ήπια ταχυκαρδία.

Προοδευτικά, το οίδημα της περιοχής γίνεται πιο έντονο και επεκτείνεται διαρκώς, ενώ στο δέρμα προσθέτονται αλλοιώσεις, όπως κερασόχρους ή κυανόχρους εκχύμωση, που σταδιακά επεκτείνεται. Πέριξ αυτής αναπτύσσεται έντονος φλεγμονώδης αντίδραση. Ο πάσχων εμφανίζει επίταση της ταχυκαρδίας, ήπιες διαταραχές του επιπέδου της συνείδησης (σύγχυση) και μικρή πτώση της αρτηριακής πίεσης. Εργαστηριακά σημειώνεται λευκοκυττάρωση (>15.400) και υπονατριαιμία (<135mEq/lit) (19). Με την εξέλιξη της λοίμωξης το δέρμα στην περιοχή της εκχύμωσης νεκρώνεται, όπως και τα υποκείμενα αισθητικά νεύρα με επακόλουθο την υπαισθησία ή αναισθησία της πρότερον εξαιρετικά ευαίσθητης περιοχής. Κατά

τη ψηλάφηση της περιοχής δυνατόν να αντιληφθεί κανείς κριγμό, ενώ από το νεκρωμένο δέρμα εξέρχεται οροαιματικό υγρό. Η γενική κατάσταση του πάσχοντα επιβαρύνεται και αναπτύσσεται εικόνα σηπτικής καταπληξίας με ανεπάρκεια πολλών οργάνων και αναιμία λόγω αιμόλυσης (12).

Θα πρέπει να τονισθεί ότι η εικόνα αυτή και τα ευρήματα των ΝΑΜΜ αναπτύσσονται μόνο στο 10-40% των περιπτώσεων (1,20). Πράγματι: φυσαλίδες και νέκρωση του δέρματος αναπτύσσεται στο 30-47% των περιπτώσεων (21) και κριγμός στο 18% (22) και μάλιστα στα τελικά στάδια αυτών.

### Διάγνωση των ΝΑΜΜ

Η διάγνωση των ΝΑΜΜ στηρίζεται στην επίγνωση του θεράποντος ιατρού για την παρουσία αυτών των λοιμώξεων, τη φυσική εξέταση του πάσχοντα και τα εργαστηριακά δεδομένα. Επειδή τα δεδομένα, κλινικά και εργαστηριακά, μπορεί να αποπροσανατολίζουν τον θεράποντα έχουν αναπτυχθεί συστήματα επιβεβαίωσης ή αποκλεισμού της παρουσίας των ΝΑΜΜ από τους Wall (2000) (19,23) και Wong (2004) (4,24).

Η φυσική εξέταση των πασχόντων θα πρέπει να είναι ενδελεχής, συστηματική και επισταμένη. Θα πρέπει να εξετάζονται όλες οι περιοχές του ανθρωπίνου σώματος, ιδίως το περινέο και όλες οι περιοχές, που καλύπτονται με ενδύματα. Άλγος κατά τη ψηλάφηση της πάσχουσας περιοχής, εντονότερο απ' αυτό που δικαιολογείται από τα μακροσκοπικά ευρήματα θέτουν την υπόνοια της παρουσίας των ΝΑΜΜ. Η υπόνοια αυτή ενισχύεται από την παρουσία φυσαλίδων στο δέρμα και κριγμού (37% των περιπτώσεων) (4).

Εργαστηριακά σημειώνεται λευκοκυττάρωση (>15.000) στο 49% των περιπτώσεων (14), αναιμία ( $\text{Hb} < 10\text{mg}\%$ ) (1), υπασβεστιαμία ( $\text{Ca} < 8,4\text{mg}\%$ ) (1), οξέωση ( $\text{pH}, 7,35$ ) (1), θρομβοπενία ( $< 150.000$ ) (26), παράταση του χρόνου προθρομβίνης και υπονατρίαιμία ( $\text{Na} < 135 \text{ mEq/l}$ ) 23. Κατά την απλή ακτινογραφία στο 57% των περιπτώσεων σημειώνεται η παρουσία αέρος στο υποδόριο (4), οπότε τίθεται με βεβαιότητα η διάγνωση των ΝΑΜΜ.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις, υπερηχογράφημα (26), αξονική τομογραφία (27), μαγνητική τομογραφία (MRI) (28), έχουν υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα στη διάγνωση των ΝΑΜΜ.

Επί παρουσίας ΝΑΜΜ οι τρεις αυτές μέθοδοι αποκαλύπτουν την πάχυνση της εν τω βάθει περιτονίας και το οίδημα των ιστών. Η πάχυνση αυτή εκτιμάται μόνο σε σύγκριση μ' αυτή των μη προσβεβλημένων ιστών.

Η αξονική τομογραφία υπερέρχει της απλής ακτι-

νογραφίας στη διαπίστωση της παρουσίας αέρος στο υποδόριο, όπως και στη διάγνωση αποστημάτων στους εν τω βάθει ιστούς.

Η μαγνητική τομογραφία υπερέρχει στον καθαρισμό της έκτασης της λοίμωξης. Η ευαισθησία της όμως υπερέρχει της ειδικότητά της (29).

Εφ' όσον από τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα υπάρχει ισχυρή υπόνοια παρουσίας ΝΑΜΜ για την έγκαιρη διάγνωση τους προτείνονται τρεις αιματηρές διαγνωστικές μέθοδοι: η ταχεία βιοψία των βλαβών, η δοκιμασία του δακτύλου και η εγχειρητική διερεύνηση των ιστών. Τμήματα ιστού λαμβάνονται υπό τοπική αναισθησία και αποστέλλονται στο παθολογοανατομικό εργαστήριο. Η ερμηνεία των μικροσκοπικών ευρημάτων απαιτεί την παρουσία έμπειρου παθολογοανατόμου. Στα αρχικά στάδια της ΝΑΜΜ παρατηρούνται αποφρακτική αγγειίτιδα, αιμορραγική διαπότιση του χορίου, οίδημα αυτού και νέκρωση του υποδορίου. Σε πιο προχωρημένα στάδια της λοίμωξης σημειώνεται νέκρωση της επιπολής περιτονίας και υαλοειδής νέκρωσης της επιδερμίδας.

Κατά κανόνα στα στάδια αυτά της ΝΑΜΜ δεν ανευρίσκονται φλεγμονώδη κύτταρα ή μικροοργανισμοί, ίσως λόγω της καταστροφής τους από την απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων κυτοκινών στο σημείο της λοίμωξης.

Σε πλέον καθυστερημένα στάδια της λοίμωξης η νέκρωση επεκτείνεται προς την εν τω βάθει περιτονία και τους υποκείμενους μύες. Με τη χρώση Gram διαπιστώνεται η παρουσία βακτηριδίων στο χόριο και τις περιτονίες, οι οποίες διηθούνται από πολυμορφοπυρήνα. Από τα τελευταία διηθούνται τα βαθύτερα στρώματα του χορίου και το υποδόριο.

Σε πλέον προχωρημένες καταστάσεις παρατηρείται νέκρωση όλων των ιστών, καθώς και των εκκρινών αδένων (30,31).

Η δοκιμασία του «δακτύλου» εκτελείται ακολούθως: μετά από τοπική αναισθησία γίνεται μικρή τομή στο δέρμα της περιοχής της λοίμωξης, μήκους 2-3 εκατοστών. Η απουσία αιμορραγίας από τα χείλη της τομής αποτελεί έμμεσο σημείο παρουσίας ΝΑΜΜ. Δια της μικρής αυτής τομής εισέρχεται ο δάκτυλος και εφ' όσον μπορεί με ευχέρεια να αποκολλήσει τους εν τω βάθει ιστούς από την περιτονία των μυών, τότε τίθεται η διάγνωση των ΝΑΜΜ (4). Από τη διανοιχθείσα πληγή εξέρχεται ιχωρώδες υγρό.

Τη δοκιμασία αυτή έχουμε τροποποιήσει. Γίνεται μια μικρή τομή στο δέρμα της υπό εξέταση περιοχής μήκους 2-3 χιλιοστών με χειρουργική λεπίδα Νο 15. Δια της τομής αυτής εισάγεται ο στυλεός λήψης καλλιεργείων. Εφ' όσον ο στυλεός εισέρχεται ευχερώς και με ελάχιστη προσπάθεια στους υποκείμενους ιστούς,

τους οποίους και αποκολλά, τίθεται η διάγνωση των ΝΛΜΜ.

Αν, παρά τα ανωτέρω, υπάρχει αμφιβολία για τη διάγνωση, συνιστάται η εγχειρητική διερεύνηση της υπό εξέταση περιοχής. Η ΝΛΜΜ χαρακτηρίζεται από την απουσία αιμορραγίας, από τα χείλη του διανοιχθέντος δέρματος, την έξοδο ριπαρού υγρού, ως «εκπλύματος πιάτων», το φαιό χρώμα των περιτονιών και των μυών, οι οποίοι αποκολλούνται ευκόλως από τους παρακείμενους ιστούς, σε έκταση μεγαλύτερη απ' αυτή που αναμένεται από την εμφάνιση του υπερκείμενου δέρματος. Τα δε αγγεία του υποδορίου είναι θρομβωμένα.

Η διαφορική διάγνωση των ΝΛΜΜ θα πρέπει να γίνεται από τις μικροβιακές φλεγμονές του δέρματος και του υποδορίου, όπως το ερυσίπελας, τη μη νεκρωτική κυτταρίδα, το μολυσματικό κηρίο, τη δοθιήνωση, τον ψευάνθρακα και τα δήγματα εντόμων.

Για την έγκυρη διάγνωση και διαφοροδιάγνωση των ΝΛΜΜ, η οποία είναι υψίστης σημασίας για την επιβίωση των πασχόντων έρχονται σε βοήθεια δύο συστήματα αξιολόγησης της λοίμωξης: το σύστημα του Wall (2000) (23) και το σύστημα του Wong (2004) στηριζόμενα σε εργαστηριακά δεδομένα, που λαμβάνονται κατά την εισαγωγή του αρρώστου στο Νοσηλευτικό Ίδρυμα.

Κατά τον Wall όταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι μεγαλύτερος των 15.400/mm<sup>3</sup> και η τιμή του νατρίου, στον ορό του πάσχοντα μικρότερη των 135 mEq/lit τότε υπάρχει μεγάλη πιθανότητα παρουσίας ΝΛΜΜ. Η μέθοδος αυτή είναι εξαιρετικά ευαίσθητη (αρνητική προγνωστική αξία 99%), αλλά μη ειδική (θετική προγνωστική αξία 26%). Συνεπώς είναι κατάλληλη για τον αποκλεισμό της παρουσίας ΝΛΜΜ και όχι για την επιβεβαίωσή της.

Κατά τον Wong συνυπολογίζονται έξι (6) παράμετροι: CRP, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, τιμή της αιμοσφαιρίνης, του Na<sup>+</sup>, της γλυκόζης και της κρεατινίνης του ορού. Ανάλογα με την τιμή αυτών των παραμέτρων τίθεται μία βαθμολογία (Πίνακας I). Το άθροισμα των επιμέρους βαθμολογιών αποκαλούμενο «Εργαστηριακός Δείκτης Κινδύνου Νεκρωτικής Λοίμωξης των Περιτονιών» (LRINEC: Laboratory Risk Indicator For Necrotizing Fasciitis), καθορίζει την πιθανότητα παρουσίας ΝΛΜΜ. Για άθροισμα μεγαλύτερο του 6, η πιθανότητα παρουσίας της νεκρωτικής λοίμωξης είναι σημαντική (θετική προγνωστική αξία 92%, αρνητική προγνωστική αξία 96%) (4).

### Χειρουργική Θεραπεία των ΝΛΜΜ

Η αντιμετώπιση των ΝΛΜΜ περιλαμβάνει τον έλεγχο

**ΠΙΝΑΚΑΣ I.** Βαθμολογία LRINEC (Wong 2004)

Παράμετρος	Βαθμολογία	
<b>CRP</b>		
<150	0	
>150	4	
<b>Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων/mm<sup>3</sup></b>		
<15.000	0	
15-25.000	1	
>25.000	2	
<b>Τιμή αιμοσφαιρίνης (g%)</b>		
>13,5	0	
11-13,5	1	
<11	2	
<b>Τιμή κερατινίνης ορού (mg%)</b>		
≤1,6	0	
>1,6	2	
<b>Τιμή Na + ορού (mEq/lit)</b>		
≥135	0	
<135	2	
<b>Τιμή γλυκόζης ορού (mg%)</b>		
≤180	0	
>180	1	
<b>Ερμηνεία Δεδομένων</b>		
<b>Πιθανότητα παρουσίας ΝΛΜΜ</b>	<b>Βαθμολογία</b>	<b>Πιθανότητα %</b>
Μικρή	≤5	<50
Μέτρια	6-7	50-70
Μεγάλη	≥8	>75

χο της λοιμογόνου εστίας, τη χορήγηση αντιβιοτικών, την υποστήριξη των αρρώστων σε μονάδα εντατικής νοσηλείας και τη διαρκή παρακολούθηση.

Η χειρουργική αποτελεί το πρώτο και κύριο βήμα στην αντιμετώπιση των ΝΛΜΜ. Δί' αυτής ελέγχεται η εστία λοίμωξης. Αυτή αποσκοπεί στην έγκαιρη αφαίρεση όλων των νεκρωμένων ιστών, ανεξαρτήτως παραμόρφωσης που επιφέρει η εκτομή αυτή. Η έκταση των εκτομών σταματά εκεί, όπου αρχίζει η αιμορραγία των υγιών ιστών. Ενίοτε για την επίτευξη του ανωτέρου απαιτείται ο ακρωτηριασμός του πάσχοντος μέλους. Ακολούθως ο πάσχων μεταφέρεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας και παρακολουθείται στενά. Το τραύμα επανελέγχεται μετά από 12 ή 24 ώρες. Το χρονικό αυτό όριο δεν είναι σταθερό. Παραβιάζεται όταν ανά σωρό, ο προσδιορισμός των λευκών αιμοσφαιρίων αυξάνεται εκ νέου. Εφ' όσον διαπιστωθεί επέκταση της νέκρωσης ο άρρωστος υποβάλλεται σε νέο χειρουργικό καθαρισμό του τραύματός του (12,32).

Ο αναισθησιολόγος έχει καθοριστικό ρόλο στην αντιμετώπιση του αρρώστου λόγω της αιμοδυναμικής

αστάθειας του πάσχοντος (4). Λόγω της ταχύτητας που πρέπει να διενεργηθεί ο χειρουργικός καθαρισμός της λοιμογόνου εστίας, δεν υπάρχει χρόνος για πλήρη αιμοδυναμική σταθεροποίηση του πάσχοντος. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπ' όψιν. Η έγκαιρη εγχείρηση σώζει τον άρρωστο.

Ο έγκαιρος χειρουργικός καθαρισμός της λοιμογόνου εστίας (εντός 12 ωρών από την έναρξη της λοίμωξης) συνοδεύεται από αυξημένο ποσοστό επιβίωσης (23,33) και μείωση κατά 25% τουλάχιστον της επανάληψης νέου χειρουργικού καθαρισμού (34).

Η θνησιμότητα των ΝΛΜΜ εξακολουθεί και είναι υψηλή, κατά μέσο όρο 34% (1). Κατά τον Anaya (35) ο κίνδυνος θανάτου από τις ΝΛΜΜ προσδιορίζεται από το άθροισμα της βαθμολόγησης των ακόλουθων παραμέτρων: ηλικία >50 χρόνων, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων >40.000/mm<sup>3</sup>, τιμή αιματοκρίτου >50%, καρδιακή συχνότητα >110/min, κρεατινίνη ορού >1,5mg% και θερμοκρασία >36° C.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mc Herry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, et al. Determinants of mortality in necrotizing soft tissue infections, *Ann Surg* 1995; 221: 558-563.
2. Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-Tissue infection: Diagnosis and Management. *Clin Pract* 2007; 44: 705-710.
3. Fine BC, Sheckman PR, Bartlett JC. Incision and drainage of soft-tissue abscesses and bacteremia. *Ann Intern Med* 1985; 103: 645.
4. Childers BJ, Potyondy LD, Nachreiner R et al. Necrotizing Fasciitis: A Fourteen-year Retrospective study of 163 consecutive patients. *Am Surg* 2002; 68(2): 109-116.
5. Quirk WF, Sternbach G, Jones J. Infections with flesh eating bacteria: *J Emerg Med* 1996; 14: 747-753.
6. Miller LG, Perdreaux-Remington F, Rieg G et al. Necrotizing Fasciitis caused by Community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005; 352: 1445-1453.
7. Piedra T, Martin-Cuesta L, Arnaiz J. Necrotizing Fasciitis Secondary to Diverticulitis. *Emerg Radiol* 2007; 13: 345-348.
8. Wartha F, Beiter K, Normark S. Neutrophil extracellular traps: casting the NET over pathogenesis. *Curr Opin Microbiol* 2007; 10: 52-56.
9. Bryant AE, Bayer CR, Chen RY. Vascular dysfunction and ischemic destruction of tissue in streptococcus pyogenes infection: the role of streptolysin O. – induced platelet/neutrophil complexes. *J Infed Dis* 2005; 192: 1014-1022.
10. Thulin P, Johansson L, Low DE. Viable group/Streptococci in Macrophages during acute soft tissue infection. *Plo S Med* 2006; 3: e53.
11. Reid SD, Chaussee MS, Doern CD. Inactivation of the group A Streptococcus regulator *srv* results in chromosome wide reduction of transcript levels, and changes in extracellular levels and Spe B. *FE MS Immund Med Microbiol* 2006; 48: 283-292.
12. Cainzos M, Gonzalez-Rodriguez FJ. Necrotizing soft tissue infections. *Curr Opin in Crit Care* 2007; 13: 433-439.
13. Kihiczak GG, Schwartz RA, Kapila R. Necrotizing Fasciitis: a deadly infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 365-369.
14. Louis ML, Launay F, Guillaume JM. Necrotizing cellulitis complicating varicella in two children given nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2006; 92: 504-507.
15. Gegundez Gomez C, Monjero Ares MI, Cao Pena J. Clostridium myonecrosis: a complication of inguinal hernia repair. *Cir Esp* 2007; 81: 99-101.
16. Bosshardt TC, Henderson VJ, Organ CH Jr. Necrotizing soft-tissue infections. *Arch Surg* 1996; 131: 846-852.
17. Spock CR, Miki Ra, Shah RV et al. Necrotizing infection of the Spine. *Spine* 2006; 31: E342-E344.
18. Ku HW, Chang KJ, Chen TY. Abdominal necrotizing fasciitis due to perforated colon cancer. *J Emerg Med* 2006; 30: 95-96
19. Meltzer DR, Kabongo M. Necrotizing Fasciitis: a diagnostic challenge. *Am Fam Physician* 1997; 56:145-149.
20. Stamenkovic I, Lew D. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis: the use of frozen-section biopsy. *NEJM* 1984; 310: 1690-1693.
21. Wall DB, de Virgilio C, Black S et al. Objective Criteria May Assist in Distinguishing Necrotizing Fasciitis From Nonnecrotizing Soft Tissue Infection. *Am J Surg* 2000; 179: 17-21.
22. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S et al. Necrotizing Fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85:1454-1460.
23. Lille ST, Sato TT, Engrav LH et al. Necrotizing S. FT Tissue infections: obstacles in diagnosis. *J Am Coll Surg* 1996; 182:7-11.
24. Sudarsky LA, Laschinger JC, Coppa GF et al. Improved results from a standardized approach in treating patients with necrotizing fasciitis. *Ann Surg* 1987; 206:661-665.
25. Wall DB, Klein SR, Black et al. A Simple Model to Help Distinguish Necrotizing Fasciitis from Nonnecrotizing Soft Tissue Infection. *J Am Coll Surg* 2000; 191:227-231.
26. Wong C-H, Klin L-W, Heng K-S et al. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator For Necrotizing Fasciitis). Score: A tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med* 2004; 32(7): 1535-1541.
27. Hsiao GH, Chang CH, Hsiao CW et al. Necrotizing soft

- tissue infections. Surgical or conservative treatment? *Dermatol Surg* 1998; 24: 243-247.
28. Yen ZS, Wang HP, Ma HM et al. Ultrasonographic Screening of Clinically – Suspected Necrotizing Fasciitis. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 1448-1451.
  29. Arslan A, Pierre-Jerome C, Bothne A. Necrotizing Fasciitis: unreliable MRI Findings in the preoperative diagnosis. *Eur J Radiol* 2000; 36: 139-143.
  30. Wysoki MG, Santora TA, Shah RM et al. Necrotizing Fasciitis: CT characteristics. *Radiology* 1997; 203: 859-863.
  31. Lopez FA, Lartchenko S. Skin and soft tissue infections. *Infect. Dis Clin North Am* 2006; 20: 759-772.
  32. Butterworth SA, Murphy JJ. Necrotizing of tissue infections are they different in healthy VS immunocompromised children? *J Pediatr Surg* 2006; 41: 935-939.
  33. Samenkovic I, Lew D. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis: The use of frozen-section biopsy. *NEJM* 1984; 310: 1690-1693.
  34. Vinh DC, Embil JM. Severe skin and soft tissue infections and associated critical illness. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8: 375-383.
  35. Kaiser RE, Cerra FB. Progressive necrotizing Surgical Infections – A unified approach. *J Trauma* 1981; 21: 349-355.
  36. Singh G, Sinha SK, Adhikary S et al. Necrotizing Infections of soft Tissues. A clinical profile. *Eur J Surg* 2002; 168: 366-371.
  37. Anaya DA, Mc Mahon K, Nathens AB et al. Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections. *Arch Surg* 2005; 140: 151-157.

# Επιλογή αντιβιοτικής αγωγής για νεκρωτικές λοιμώξεις μαλακών μορίων

ΓΓ Μπαραμπούτης

## SUMMARY

**BARABOUTIS GI. Antibiotic choices for necrotizing skin and soft tissue infections.** Necrotizing skin and soft tissue infections (NSSTI) differ from more superficial skin and soft tissue infections in terms of clinical presentation, systemic manifestations and therapeutic strategies. Included in NSSTIs are the syndromes of necrotizing cellulitis, necrotizing fasciitis and myositis. These types of infections may be of monomicrobial (with usual suspects being streptococci-and rarely staphylococci) or of polymicrobial etiology, with a mixture of aerobic and anaerobic flora usually present. In the literature, there have been several nomenclature proposed to describe and discriminate between the individual syndromes. This, some times, has led to confusion. Nevertheless, all physicians need to keep in mind that, despite usage of various descriptive terms, early suspicion of the presence of such a syndrome, urgent evaluation and immediate implementation of therapies it is far more important than the exact description of the syndrome. In any case, it has to be emphasized that the basis of treatment is aggressive surgical debridement. The role of antibiotics is auxiliary in these cases, without, by no means, minimizing the importance of the earliest possible administration of the most effective antibiotic(s) for the suspected microbial pathogens. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 32-36, 2008.**

**Key words:** Necrotizing skin and soft tissue infections, necrotizing cellulites, necrotizing fasciitis, necrotizing myositis, group A streptococcus.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι νεκρωτικές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (ΝΛΔΜΜ) διαφέρουν από τις ηπιότερες και πιο επιφανειακές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων στην κλινική παρουσίαση, τις συνυπάρχουσες συστηματικές εκδηλώσεις και τις θεραπευτικές στρατηγικές. Σε γενικές γραμμές, στις λοιμώξεις αυτές περιλαμβάνονται τα σύνδρομα νεκρωτικής κυτταρίτιδας, απονευρωσίτιδας και μυοσίτιδας. Οι ΝΛΔΜΜ μπορεί να είναι μονομικροβιακές (με συνήθεις υπόπτους είδη στρεπτοκόκκων ή-σπάνια-σταφυλοκόκκων) ή πολυμικροβιακές (με παρουσία μιας σύνθετης χλωρίδας-αερόβιας και αναερόβιας). Παρά τις αρκετές παραλλαγές ΝΛΜΔΔ που έχουν περιγραφεί με βάση την αιτιολογία, τη μικροβιολογία και την ανατομική εντόπιση της λοίμωξης, η αρχική προσέγγιση στη διάγνωση, την αντιμικροβιακή θεραπεία και την απόφαση για χειρουργική παρέμβαση είναι παρόμοια για όλες τις μορφές ΝΛΜΔΔ και πιο σημαντική από την ακριβή περιγραφή και κατάταξη του συνδρόμου του συγκεκριμένου αρρώστου στη μια ή την



άλλη μορφή. Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να τονιστεί ότι η βάση της θεραπευτικής στρατηγικής στα σύνδρομα αυτά είναι η άμεση και επιθετική χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ ο ρόλος των αντιβιοτικών είναι επικουρικός, χωρίς να παραγνωρίζεται η σημασία της σωστής επιλογής τους καθώς και της άμεσης έναρξής τους. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 32-36, 2008.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** Νεκρωτική λοίμωξη μαλακών μορίων, νεκρωτική απονευρωσίτιδα, νεκρωτική κυτταρίτιδα, νεκρωτική μυοσίτιδα, στρεπτόκοκκος ομάδας A.

Οι νεκρωτικές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (ΝΛΔΜΜ) διαφέρουν από τις ηπιότερες και πιο επιφανειακές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων στην κλινική παρουσίαση, τις συνυπάρχουσες συστηματικές εκδηλώσεις και τις θεραπευτικές στρατηγικές. Σε γενικές γραμμές, στις λοιμώξεις αυτές περιλαμβάνονται τα σύνδρομα νεκρωτικής κυτταρίτιδας, απονευρωσίτιδας και μυοσίτιδας. Οι ΝΛΔΜΜ μπορεί να είναι μονομικροβιακές (με συνήθεις υπόπτους είδη στρεπτοκόκκων ή-σπάνια-σταφυλοκόκκων) ή πολυμικροβιακές (με παρουσία μιας σύνθετης χλωρίδας-αερόβιας και αναερόβιας). Παρά τις αρκετές παραλλαγές ΝΛΜΔΔ που έχουν περιγραφεί με βάση την αιτιολογία, τη μικροβιολογία και την ανατομική εντόπιση της λοίμωξης, η αρχική προσέγγιση στη διάγνωση, την αντιμικροβιακή θεραπεία και την απόφαση για χειρουργική παρέμβαση είναι παρόμοια για όλες τις μορφές ΝΛΜΔΔ και πιο σημαντική από την ακριβή περιγραφή και κατάταξη του συνδρόμου του συγκεκριμένου αρρώστου στη μια ή την άλλη μορφή.

### ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΝΕΚΡΩΤΙΚΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΤΙΔΑΣ

Εδώ περιλαμβάνονται σύνδρομα όπως η κλωστηριδιακή (συνήθως από *Clostridium perfringens*) και η μη κλωστηριδιακή κυτταρίτιδα, όπου στη δεύτερη η υπεύθυνη χλωρίδα είναι μικτή, αερόβια και αναερόβια. Επίσης η συνεργιστική γάγγραινα του Meleney, που προκύπτει από τη συνέργεια του χρυσίζοντα σταφυλοκόκκου (*Staphylococcus aureus*) με στελέχη μικροαερόφιλων στρεπτόκοκκων, καθώς και η συνεργιστική νεκρωτική κυτταρίτιδα, που αποτελεί μια παραλλαγή της νεκρωτικής απονευρωσίτιδας τύπου I. Η επιλογή της αντιβιοτικής αγωγής θα στηριχτεί στο πιθανολογούμενο κλινικό σύνδρομο, άρα και στους αντίστοιχους παθογόνους μικροοργανισμούς, και περιγράφεται πιο αναλυτικά στα τμήματα της νεκρωτικής απονευρωσίτιδας και μυοσίτιδας.

### ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΝΕΚΡΩΤΙΚΗΣ ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΙΤΙΔΑΣ (ΝΑ)

Πρόκειται για νεκρωτική εν τω βάθει λοίμωξη των υποδόριων ιστών, με προοδευτική καταστροφή του

υποδορίου λίπους και των περιτονιών, ενώ συχνά το υπερκείμενο δέρμα δεν συμμετέχει.

### Τύπου I ΝΑ

Η τύπου I ΝΑ είναι μια μικτή λοίμωξη από αερόβια και αναερόβια βακτήρια και συνήθως συμβαίνει μετεγχειρητικά, σε πολυτραυματίες, σε ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών και σε ασθενείς με χρόνιες νόσους όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η περιφερική αγγειοπάθεια. Δυνητικά αναερόβιοι στρεπτόκοκκοι, σταφυλόκοκκοι, εντερόκοκκοι, αερόβιοι Gram-αρνητικοί βάκιλοι, όπως *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* και *Proteus*, και, τέλος, αναερόβια, όπως είδη *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* και *Clostridium* είναι τα συχνότερα εμπλεκόμενα παθογόνα.

Σε υποψία τύπου I ΝΑ, η εμπειρική αντιβιοτική αγωγή μπορεί να περιλαμβάνει αμπικιλίνη σε συνδυασμό είτε με κλινδαμυκίνη είτε με μετρονιδαζόλη, ή αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη, για τις περιπτώσεις όπου ο ασθενής προέρχεται από την κοινότητα. Σε περιπτώσεις πρόσφατης ή τρέχουσας νοσηλείας στο νοσοκομείο ή πρόσφατης λήψης αντιβιοτικών, συνιστάται η χρήση αντιβιοτικών με ευρύτερη κάλυψη των gram-αρνητικών μικροοργανισμών. Έτσι, μπορεί να χρησιμοποιηθούν η τικακιλλίνη-κλαβουλανικό οξύ ή η πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη στη θέση της αμπικιλίνης-σουλμπακτάμης, ενώ επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν μια φθοριοκινολόνη, μια αμινογλυκοσίδη, μια κεφαλοσπορίνη 3<sup>ης</sup> ή 4<sup>ης</sup> γενιάς ή μια καρβαπενέμη. Πρέπει να τονιστεί η σπουδαιότητα της χρήσης αντιβιοτικών με δράση κατά των αναερόβιων μικροοργανισμών, όπως είναι η κλινδαμυκίνη και η μετρονιδαζόλη, μια από τις οποίες πρέπει να περιλαμβάνεται στο αντιβιοτικό σχήμα. Δεν είναι απαραίτητη η προσθήκη τους εάν γίνεται χρήση ενός από τους συνδυασμούς β-λακτάμης με αναστολέα λακταμασών ή καρβαπενέμης, που ήδη έχουν ικανοποιητικό φάσμα και δράση κατά των αναερόβιων μικροβίων.

### Ειδικές περιπτώσεις νεκρωτικής απονευρωσίτιδας τύπου I

Η γάγγραινα Fournier οφείλεται στη διείσδυση

εντερικής χλωρίδας μέσω του εντερικού ή ουρηθρικού βλεννογόνου στην περιοχή του περινέου. Η χλωρίδα αυτή είναι μικτή, αερόβια και αναερόβια, και έτσι η λοίμωξη αυτή θεωρείται τύπου I ΝΛΔΜΜ και οι αντιβιοτικές επιλογές είναι ανάλογες.

Η κυνάγχη του Ludwig και η αυχενική νεκρωτική απονευρωσίτιδα συνήθως σχετίζονται με μέλη της αναερόβιας χλωρίδας του στόματος, όπως είδη *Fusobacterium* και *Bacteroides*, αναερόβιους στρεπτοκόκκους και σπειροχαίτες. Στις περιπτώσεις αυτές, είναι συνήθως αρκετή η χρήση πενικιλίνης ή κλινδαμυκίνης.

Τονίζεται ότι η αντιβιοτική αγωγή πρέπει να τροποποιηθεί όταν γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα των gram χρώσεων, των καλλιεργειών δειγμάτων από την πάσχουσα περιοχή και καλλιεργειών αίματος καθώς και των δοκιμασιών ευαισθησίας σε αντιβιοτικά.

## Τύπου II NA

Η τύπου II NA είναι μια μονομικροβιακή λοίμωξη από τον στρεπτόκοκκο ομάδας A (group A streptococcus-GAS) κατά Lancefield (*Streptococcus pyogenes*). Επίσης, αξιωματικά, ενώ η αυχενική νεκρωτική απονευρωσίτιδα είναι συνήθως λοίμωξη τύπου I, στελέχη GAS μπορούν να σχετίζονται με παρόμοιο σύνδρομο καθώς και περιαμυγδαλικό απόστημα, το οποίο να επεκταθεί στη συνέχεια στα εν τω βάθει ανατομικά διαμερίσματα του τραχήλου. Άλλα μικροβιακά παθογόνα που μπορούν να οδηγήσουν σε παρόμοια μονομικροβιακή λοίμωξη είναι τα *Streptococcus agalactiae*, *V. vulnificus* και είδη *Clostridium*, ενώ έχουν αναφερθεί είδη *Aeromonas* καθώς και ο *Streptococcus pneumoniae* ως αίτια παρόμοιων συνδρόμων σε ασθενείς με νόσους του συνδετικού ιστού. Τέλος, έχει περιγραφεί σχετικά πρόσφατα παρόμοιο σύνδρομο από στέλεχη ανθεκτικού σταφυλοκόκκου που προέρχεται από την κοινότητα [community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)].

Σχετικά με την αντιβιοτική θεραπεία κατά του GAS, υπάρχουν *in vitro* μελέτες από αρκετές δεκαετίες πριν καθώς και πιο πρόσφατες κλινικές αναδρομικές μελέτες που καταδεικνύουν την ανωτερότητα της κλινδαμυκίνης έναντι της πενικιλίνης. Η αυξημένη πιθανότητα αποτυχίας της πενικιλίνης σε τέτοιου είδους λοιμώξεις πιθανότατα οφείλεται στην ελαττωμένη έκφραση και παραγωγή σημαντικών πρωτεϊνών δεσμευτικών της πενικιλίνης (penicillin binding proteins-PBP) κατά τη στατική φάση ανάπτυξης του μικροβίου. Η κλινδαμυκίνη μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική μέσω αρκετών μηχανισμών: 1) μέσω της διατήρησης της δραστηριότητάς της ανεξάρτητα από το φορτίο των

μικροβίων ή τη φάση της ανάπτυξής τους, 2) μέσω της κατασταλτικής δράσης της στην παραγωγή τοξίνης, 3) με την προαγωγή της φαγοκύτωσης των μικροβίων μέσω αναστολής της σύνθεσης της πρωτεΐνης M, 4) με την αναστολή παραγωγής ρυθμιστικών παραγόντων της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος και 5) μέσω της μακράς διάρκειας της μετα-αντιβιοτικής δράσης (post-antibiotic effect).

Αν και δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα που να καταδεικνύουν πλεονέκτημα της συνδυασμένης θεραπείας, συνιστάται η χρήση συνδυασμού πενικιλίνης G (4 εκατομμύρια μονάδες ενδοφλέβια ανά 4 ώρες για ενήλικες >60 κιλών και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία) με κλινδαμυκίνη (600 to 900 mg ενδοφλέβια ανά 8ωρο). Η σύσταση αυτή βασίζεται σε σπάνιες αναφορές ανθεκτικότητας του GAS στην κλινδαμυκίνη.

Σε περίπτωση υποψίας για λοίμωξη από CA-MRSA (ιδιαίτερα αν ο ασθενής προέρχεται από πληθυσμό με αυξημένη επίπτωση CA-MRSA), η εμπειρική αγωγή θα πρέπει να περιλάβει ένα παράγοντα με ανάλογη δράση, συνήθως τη βανκομυκίνη, με εναλλακτικές λύσεις την τεϊκοπλανίνη, τη λινεζολίδη, την κινουπριστίνη/νταλφοπριστίνη, τη δαπτομυκίνη (σε απουσία πνευμονικής συμμετοχής) και τιγκελκυκλίνη.

## Χρήση σκευασμάτων ανοσοσφαιρίνης

Με τη χρήση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης επιδιώκεται η εξουδετέρωση κυκλοφορούντων στρεπτοκοκκικών τοξινών, ειδικά σε περιπτώσεις με υπόταση και καταπληξία. Φαίνεται επίσης ότι σε σκευάσματα ανοσοσφαιρίνων περιέχονται αρκετά συχνά αντισώματα έναντι τοξινών κλωστηριδίων και στρεπτοκοκκικών υπεραντιγόνων.

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης ανοσοσφαιρίνης στην επιβίωση ασθενών με ΝΛΔΜΜ από GAS, τα οποία όμως προέρχονται από αναφορές περιπτώσεων, μικρές σειρές και αναδρομικές μελέτες. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη, η χρήση ανοσοσφαιρίνης δεν βελτίωσε τη θνητότητα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό αλλά το δείγμα ήταν μικρό. Με τα υπάρχοντα δεδομένα δεν μπορεί να γίνει σύσταση για χορήγηση ανοσοσφαιρίνης σε ΝΛΔΜΜ σε μορφή ρουτίνας, μπορεί όμως να συζητηθεί η χρήση της κατά περίπτωση, ειδικά στις περιπτώσεις με καταπληξία.

## Χρήση υπερβαρικού οξυγόνου

Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα για τη χρησιμότητα του υπερβαρικού οξυγόνου, σε συνδυασμό

με χειρουργική θεραπεία και κατάλληλα αντιβιοτικά, στη νεκρωτική απονευρωσίτιδα και τις παραλλαγές της. Για παράδειγμα, στη γάγγραινα Fournier, κάποιες μελέτες έδειξαν βελτιωμένη θνητότητα και μείωση της ανάγκης για ευρύτερο χειρουργικό καθαρισμό, ενώ σε άλλες η χρήση του συνδυάστηκε με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, αν και συνήθως οι ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιείται είναι αυτοί με τη βαρύτερη κλινική εικόνα και τη χειρότερη πρόγνωση. Προς το παρόν, δεν μπορεί να γίνει σαφής σύσταση για τη χρήση του, η οποία μπορεί να εξεταστεί κατά περίπτωση.

### ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΝΕΚΡΩΤΙΚΗΣ ΜΥΟΣΙΤΙΔΑΣ

Εδώ περιλαμβάνονται σύνδρομα όπως η αυτόματη γαγγραινώδης μυοσίτιδα από GAS και η κλωστηριδική μυονέκρωση (γνωστή από παλαιότερα και ως αεριογόνος γάγγραινα). Για τις αντιβιοτικές και άλλες θεραπευτικές επιλογές για την πρώτη οντότητα, ισχύουν τα προαναφερθέντα για τη νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου II από GAS.

Όσον αφορά τη δεύτερη, η πενικιλίνη, κλινδαμυκίνη, τετρακυκλίνη, χλωραμφαινικόλη, μετρονιδαζόλη και μερικές κεφαλοσπορίνες είναι δραστικές *in vitro* κατά του *Clostridium perfringens* και άλλων κλωστηριδίων. Επαρκείς συγκριτικές μελέτες μεταξύ τους σε ανθρώπους δεν υπάρχουν. Αν και η πενικιλίνη θεωρείται παραδοσιακά το φάρμακο εκλογής, μελέτες με πειραματικά μοντέλα αεριογόνου γάγγραινας σε επίμυες έδειξαν υπεροχή της κλινδαμυκίνης, ενώ υπάρχουν και μελέτες με παρόμοια αποτελέσματα και με άλλα αντιβιοτικά. Ο μηχανισμός αποτυχίας της πενικιλίνης μπορεί να οφείλεται στη συνεχιζόμενη παραγωγή τοξίνης, όπου η κλινδαμυκίνη και τετρακυκλίνη μπορεί να υπερέχουν.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα καθώς και τα υπαρκτά ποσοστά αντίστασης στελεχών κλωστηριδίων στην κλινδαμυκίνη (μεταξύ 2 και 5%), συνιστάται η χρήση συνδυασμού πενικιλίνης (3-4 εκατομμύρια μονάδες ενδοφλέβια ανά 4 ώρες) και κλινδαμυκίνης (600-900 mg ενδοφλέβια ανά 8 ώρες), ενώ εναλλακτική λύση αποτελεί ο συνδυασμός πενικιλίνης και τετρακυκλίνης (500 mg ενδοφλέβια ανά 6 ώρες).

### ΑΝΤΙ-ΤΟΞΙΝΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Θεραπευτικές παρεμβάσεις με στόχο την εξουδετέρωση των κυκλοφορούντων τοξινών με ειδική αντιτοξίνη ή αντίσωμα ή την αναστολή παραγωγής τοξίνης έχουν δοκιμαστεί και δοκιμάζονται πειραματικά ως βοηθήματα της αντιβιοτικής θεραπείας, χωρίς μέχρι

αυτή τη στιγμή να μπορεί να γίνει σαφής σύσταση για τη χρήση τους.

### Χρήση υπερβαρικού οξυγόνου

Από μη τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν προκύψει αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, σε συνδυασμό με τη χειρουργική και την αντιβιοτική θεραπεία. Έχει βρεθεί να σχετίζεται με μειωμένη θνητότητα και καλύτερη ανάδειξη των νεκρωμένων ιστών, διευκολύνοντας έτσι τον ακριβέστερο – και ριζικότερο – χειρουργικό καθαρισμό. Προς το παρόν, η χρήση του μπορεί να εξεταστεί κατά περίπτωση.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schwartz MN, Pasternack MS. Cellulitis and subcutaneous tissue infections. *In: Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia, PA 2005; p. 1172.
2. Brook I, Frazier EH. Clinical and microbiological features of necrotizing fasciitis. *J Clin Microbiol* 1995; 33(9):2382-2387.
3. Mathieu D, Neviere R, Chafnon JL, et al. Cervical necrotizing fasciitis: Clinical manifestations and management. *Clin Infect Dis* 1995; 21(1):51-56.
4. Laucks SS 2nd. Fournier's gangrene. *Surg Clin North Am* 1994; 74(6):1339-1352.
5. Stephens BJ, Lathrop JC, Rice WT et al. Fournier's gangrene: Historic (1764-1978) versus contemporary (1979-1988) differences in etiology and clinical importance. *Am Surg* 1993; 59(3):149-154.
6. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 1996, 334(4):240-245.
7. Weinstein L, Barza MA. Gas gangrene. *N Engl J Med* 1973; 289(21):1129-1131.
8. Gorbach SL, Thadepalli H. Isolation of *Clostridium* in human infections: Evaluation of 114 cases. *J Infect Dis* 1975; 131(suppl):S81-S85.
9. Gozal D, Ziser A, Shupak A et al. Necrotizing fasciitis. *Arch Surg* 1986; 121(2):233-235.
10. Gorbach SL. *Clostridium perfringens* and other clostridia. *In: Infectious Diseases*, Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1992; p. 1587.
11. Lorber B. Gas gangrene and other *Clostridium*-associated diseases. *In: Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia, PA 2005; p. 2828.
12. Stevens DL, Maier KA, Laine BM et al. Comparison of clindamycin, rifampin, tetracycline, metronidazole, and penicillin for efficacy in prevention of experimental gas gangrene due to *Clostridium perfringens*. *J Infect Dis*

- 1987; 155(2):220-228.
13. Stevens DL, Laine BM, Mitten JE. Comparison of single and combination antimicrobial agents for prevention of experimental gas gangrene caused by *Clostridium perfringens*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31(2): 312-316.
14. Altemeier WA, Fullen WD. Prevention and treatment of gas gangrene. *JAMA* 1971; 217(6):806-813.

# Πλαστική χειρουργική αποκατάσταση ελλειμμάτων που οφείλονται σε νεκρωτική φασίιτιδα (Συνοπτική αναφορά)

## Ο Καστανά

Η νεκρωτική φασίιτιδα αποτελεί μια βαριά λοίμωξη των μαλακών μορίων που εμφανίζει μεγάλη θνητότητα.

Η κύρια εκδήλωση της λοίμωξης είναι εκτεταμένες νεκρώσεις της επιπολής περιτονίας και του υποδορίου ιστού κυρίως με εμφάνιση σοβαρής συστηματικής τοξικότητας.

Οι συνήθως υπεύθυνοι μικροοργανισμοί είναι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι, κοαγκουλάση θετικοί σταφυλόκοκκοι, συνδυασμός και των δύο ή άλλοι μικροοργανισμοί.

Μετά από την υποστηρικτική και αντιβιοτική θεραπεία καθώς και τους εκτεταμένους χειρουργικούς καθαρισμούς της οξείας φάσης προκειμένου να επιβιώσει ο ασθενής, συνήθως καταλείπονται μεγάλα ελλείμματα τα οποία καλύπτονται σε δεύτερο χρόνο.

Η κάλυψη των ελλειμμάτων γίνεται όταν σταθεροποιηθεί η γενική κατάσταση του ασθενούς.

Τα αποκαλυμμένα στοιχεία της κοίτης των ελλειμμάτων θα καθορίσουν και τον τρόπο κάλυψης, όπου ακολουθείται όπως σε όλα τα χειρουργικά τραύματα η επανορθωτική σκάλα.

Έτσι όταν σπανιότερα έχουν αποκαλυφθεί ευγενή στοιχεία όπως οστά, τένοντες, αγγεία και αρθρώσεις, η κάλυψη πρέπει να γίνει με τοπικούς, απομακρυσμένους ή ελεύθερους κρημνούς.

Όταν δεν έχουν αποκαλυφθεί ευγενή στοιχεία τότε εφόσον προηγηθεί μια καλή κοκκίωση του ελλείμματος αυτό καλύπτεται με δερματικά αυτομοσχεύματα μερικού ή ολικού πάχους, ακέραια ή δικτυωτά.

Σήμερα η κοκκίωση του τραύματος μπορεί να επιταχυνθεί με διάφορους τρόπους.

Μία σύγχρονη και ευρέως εφαρμοζόμενη μέθοδος είναι η εφαρμογή τοπικής αρνητικής πίεσης (Vacuum

Assisted Closure – VAC) η οποία μέσα σε 5 έως 10 ημέρες δημιουργεί νεοαγγεία, μειώνει τον μικροβιακό πληθυσμό και σχηματίζει ένα καλώς αιματούμενο κοκκιώδη ιστό έτοιμο να δεχθεί τα δερματικά αυτομοσχεύματα. Η χρήση του VAC μπορεί να γίνει με την ειδική συσκευή ή με απλή αναρρόφηση και με τους ειδικούς σπόγγους που απορροφούν τα υγρά του τραύματος, χωρίς να απαιτείται ακινητοποίηση του ασθενούς και με λογικό κόστος.

Άλλη μέθοδος η οποία έχει επίσης καλά αποτελέσματα είναι η χρήση υπερβαρικού οξυγόνου η οποία αυξάνει την ιστική συγκέντρωση του οξυγόνου, βελτιώνει ή επιταχύνει την παραγωγή του κολλαγόνου, βελτιώνει την αγγειογένεση και επιδρά στον οξειδωτικό μηχανισμό των λευκοκυττάρων και της μικροβιοκτόνου ικανότητάς τους.

Μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι απαιτεί ειδικούς θαλάμους με πολύ υψηλό κόστος.

Στο μεσοδιάστημα από τον χειρουργικό καθαρισμό μέχρι την τελική κάλυψη του τραύματος μπορεί να χρησιμοποιηθούν και διάφορα προσωρινά υλικά κάλυψης τα οποία αποσκοπούν στην καλύτερη αποστείρωση και κοκκίωση του τραύματος.

Αυτά είναι:

- A) Ξενομοσχεύματα χοίρεια ή βόεια.
- B) Αλλομοσχεύματα συνήθως από πτωματικούς δότες που λαμβάνονται από τράπεζα δέρματος ή από ζώντες συγγενείς του τραυματία.
- Γ) Συνθετικά υλικά όπως Omniderm, Op Site, Duo-derm, κ.λπ. που αποτελούν ημιδιαπερατές μεμβράνες που επιτρέπουν την παρακολούθηση της τραυματικής επιφάνειας.
- Δ) Συνθετικό δέρμα που αποτελείται από δύο στοιβάδες την εξωτερική από σιλικόνη και την εσωτερική από βόειο ή χοίρειο κολλαγόνο.
- Ε) Ανθρώπινα καλλιεργημένα μοσχεύματα από ακροποσθίες εμβρύων.

ΣΤ) Διάφορα σύγχρονα βιοαπορροφήσιμα επιθέματα που ευοδώνουν την επούλωση και βελτιώνουν τις τοπικές συνθήκες του τραύματος.

Στα μόνιμα υλικά τελικής κάλυψης περιλαμβάνονται:

- A) Τα δερματικά αυτομοσχεύματα. Αυτά χρησιμοποιούνται είτε ολόκληρα (συνήθως για λειτουργικούς ή αισθητικούς λόγους) είτε δικτυωτά ή υπό τη μορφή ελαχίστων τεμαχιδίων (σπάνια σήμερα).
- B) Δερματικά αυτομοσχεύματα από καλλιεργημένα κερατινοκύτταρα τους ασθενούς, μόνα τους ή σε συνδυασμό με σύνθετο δέρμα που προσωρινά έχει καλύψει την τραυματική επιφάνεια.

Σε απώτερη φάση και μετά την αποκατάσταση με δερματικά μοσχεύματα σε καμπτικές περιοχές όπως αγκώνας, γόνατο, μασχάλη κ.λπ. δημιουργούνται ρικνωτικές ουλές οι οποίες παρεμποδίζουν την λειτουργικότητα της περιοχής και είναι δυνατόν να γίνει αποκατάσταση με πλήρες δέρμα τοπικών ή απομακρυσμένων κρημνών.

Η Πλαστική Χειρουργική αποκατάσταση των ελλειμμάτων που οφείλονται σε νεκρωτική φασιίτιδα αποσκοπεί στην όσο το δυνατόν ταχύτερη αποκατάσταση της συνέχειας του δέρματος με μέριμνα ώστε το τελικό αποτέλεσμα να είναι τόσο λειτουργικό όσο και αισθητικά αποδεκτό.

# Μικροβιακή αντοχή και αντιβιοτικά στον Ευαγγελισμό

Ο Πανιάρα

## SUMMARY

**PANIARA O. Bacterial Resistance and antimicrobial agents.** *The problem of growing resistance among prominent pathogens are the increasingly limited therapeutic options available for treating infection caused by methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA), vancomycin resistant enterococci (VRE), extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) or metallo beta-lactamases (MBLs) producing bacilli. MRSA is a well-known hospital pathogen. More than 10% of bloodstream infections in hospitals are due to MRSA and patients with MRSA have worse outcome than those with methicillin-sensitive S.aureus. In recent years, identification of MRSA in otherwise healthy individuals in the community (community-associated MRSA) has become increasingly common. More than 10% of strains of Klebsiella pneumoniae in the United States and EU have been estimated to produce ESBLs and a global surveillance program has estimated that 20% of K. pneumoniae produce ESBLs worldwide. Further, VRE not only are resistant to vancomycin, but they have exhibited resistance to penicillin, erythromycin, tetracycline and high levels of aminoglycosides and they can be resistant to all currently available antibiotics used for treatment of vancomycin-susceptible enterococci. Emerging antibiotic resistance among nosocomial pathogens presents an ongoing challenge to infectious disease specialists. The limited therapeutic options available to clinicians treating a seriously ill, particularly susceptible patient population underline the gravity of the situation. Although we must continue intensive efforts to investigate and develop treatment alternatives, the most effective strategies at present appear to be strict measures designed to prevent and control the spread of these deadly microorganisms and programs to foster appropriate use of antimicrobial agents. Formulating hospital antimicrobial guidelines is a complex process and should be approached in a multidisciplinary manner to encourage ownership by users. Microbiologists, pharmacists and clinicians should all be involved. They should be based on national guidelines where available and take local antimicrobial sensitivity patterns into account. Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 39-44, 2008.*

**Key words:** Bacterial resistance, MRSA, VRE, ESBLs, MBLs, appropriate use of antimicrobial agents, antimicrobial guidelines

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντοχή των παθογόνων μικροβίων στα αντιβιοτικά έχει πλέον εισέλθει στη φάση της πολλαπλής αντοχής, MDR (Multi Drug Resistance). Ίσως πολύ σύντομα να αντιμετωπίσουμε το τέλος της εποχής των αντιβιοτικών. Η αρχική και φαινομενικά απεριόριστη επιτυχία των αντιβιοτικών αντιμετωπίστηκε από τα βακτήρια πολύ έξυπνα με σταδιακή ανάπτυξη μηχανισμών αντοχής

στη δράση τους. Μελέτες επιτήρησης της αντοχής στις ΗΠΑ έδειξε ότι ενώ το 1983 η αντοχή των εντεροκόκκων στη βανκομυκίνη (*Vancomycin Resistant Enterococci*, VRE) δεν ξεπερνούσε το 0,3%, μέχρι το 1993 το ποσοστό έφτασε το 7,9%, ενώ στις ΜΕΘ ξεπερνούσε το 13,6%. Το 2003 ενδιαφέρον παρουσίαζε και η διασπορά ανθεκτικών εντεροκόκκων στη βανκομυκίνη (VRE) μεταξύ νοσοκομείων, αλλά και διαφορετικών βακτηρίων π.χ. σταφυλοκόκκων. Περισσότερο από το 10% των στελεχών της *Klebsiella pneumoniae* στις ΗΠΑ παράγουν εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες (ESBL), ενώ διεθνώς το ίδιο ποσοστό ανέρχεται στο 20%. Την ίδια εξελικτική πορεία ακολουθούν ο *methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) με συχνότητα μεγαλύτερη από 10% σε βακτηριαμίες, το *Acinetobacter baumannii*, με ποσοστό αντοχής που κυμαίνεται από 60-100% και η *Pseudomonas aeruginosa*. Αυτή η κρίση έχει περιγραφεί ως ένας “χαμένος πόλεμος” (*Inwinnable war*, [www.wellcome.org](http://www.wellcome.org)). Οι στατιστικές σήμερα καταδεικνύουν την εμφάνιση πολλών παθογόνων ειδών ανθεκτικών σε όλα τα αντιβιοτικά (πανανθεκτικά βακτήρια) (*pan-resistant*). Επίσης ένα επιπλέον πρόβλημα που συνδέεται με την αντοχή είναι η εμφάνιση περιστατικών ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας από *Clostridium difficile* ως αποτέλεσμα χορήγησης αντιβιοτικών που διαταράσσουν τη χλωρίδα του εντέρου. Φάρμακο εκλογής για την *Cl. difficile* κολίτιδα είναι η βανκομυκίνη, της οποίας η αλόγιστη χρήση συμβάλλει στην εμφάνιση και διασπορά VRE. Αντιλαμβάνεται λοιπόν κανείς τον (φαύλο κύκλο) στην αντιμικροβιακή θεραπεία. Γραπτές οδηγίες για την αντιμετώπιση της αντιμικροβιακής αντοχής είναι απαραίτητες. Είναι μια πολύπλοκη διαδικασία και πρέπει να διαμορφώνεται από πολλούς ειδικούς (Μικροβιολόγους, Φαρμακοποιούς, Κλινικούς), οι οποίοι πρέπει να ακολουθούν τις εθνικές οδηγίες, αν υπάρχουν, και να λαμβάνονται υπόψη οπωσδήποτε τα τοπικά στοιχεία αντοχής. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 39-44, 2008.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** Μικροβιακή αντοχή, πολλαπλή αντοχή, πανανθεκτικά βακτήρια, αντιμικροβιακή θεραπεία, συνταγογράφηση αντιβιοτικών

Η αντοχή των παθογόνων μικροβίων στα αντιβιοτικά έχει πλέον εισέλθει στη φάση της (πολλαπλής αντοχής), MDR (Multi Drug Resistance). Ίσως πολύ σύντομα να αντιμετωπίσουμε το τέλος της εποχής των αντιβιοτικών. Η αρχική και φαινομενικά απεριόριστη επιτυχία των αντιβιοτικών αντιμετωπίστηκε από τα βακτήρια πολύ έξυπνα με σταδιακή ανάπτυξη μηχανισμών αντοχής στη δράση τους. Μελέτες επιτήρησης της αντοχής στις ΗΠΑ έδειξε ότι ενώ το 1983 η αντοχή των εντεροκόκκων στη βανκομυκίνη (*Vancomycin Resistant Enterococci*, VRE) δεν ξεπερνούσε το 0,3%, μέχρι το 1993 το ποσοστό έφτασε το 7,9%, ενώ στις ΜΕΘ ξεπερνούσε το 13,6%. Το 2003 ενδιαφέρον παρουσίαζε και η διασπορά ανθεκτικών εντεροκόκκων στη βανκομυκίνη (VRE) μεταξύ νοσοκομείων, αλλά και διαφορετικών βακτηρίων π.χ. σταφυλοκόκκων. Περισσότερο από το 10% των στελεχών της *Klebsiella pneumoniae* στις ΗΠΑ παράγουν εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες (ESBL), ενώ διεθνώς το ίδιο ποσοστό ανέρχεται στο 20%. Την ίδια εξελικτική πορεία ακολουθούν το *Acinetobacter baumannii*, με ποσοστό αντοχής που κυμαίνεται από 60-100% και η *Pseudomonas aeruginosa*. Αυτή η κρίση έχει περιγραφεί

ως ένας 1χαμένος πόλεμος<sup>1</sup> (*Inwinnable war*, [www.wellcome.org](http://www.wellcome.org)). Οι στατιστικές σήμερα καταδεικνύουν την εμφάνιση πολλών παθογόνων ειδών ανθεκτικών σε όλα τα αντιβιοτικά (πανανθεκτικά βακτήρια) (*pan-resistant*). Επίσης ένα επιπλέον πρόβλημα που συνδέεται με την αντοχή είναι η εμφάνιση περιστατικών ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας από *Clostridium difficile* ως αποτέλεσμα χορήγησης αντιβιοτικών που διαταράσσουν τη χλωρίδα του εντέρου. Φάρμακο εκλογής για την *Cl. difficile* κολίτιδα είναι η βανκομυκίνη, της οποίας η αλόγιστη χρήση συμβάλλει στην εμφάνιση και διασπορά VRE. Αντιλαμβάνεται λοιπόν κανείς τον (φαύλο κύκλο) στην αντιμικροβιακή θεραπεία. Γραπτές οδηγίες για την αντιμετώπιση της αντιμικροβιακής αντοχής είναι απαραίτητες. Είναι μια πολύπλοκη διαδικασία και πρέπει να διαμορφώνεται από πολλούς ειδικούς (Μικροβιολόγους, Φαρμακοποιούς, Κλινικούς), οι οποίοι πρέπει να ακολουθούν τις εθνικές οδηγίες, αν υπάρχουν, και να λαμβάνονται υπόψιν οπωσδήποτε τα τοπικά στοιχεία αντοχής.

Οι προσπάθειες ακαδημαϊκών ερευνητών, αλλά και φαρμακευτικών βιομηχανιών προκειμένου να βελτιώσουν περαιτέρω τα υπάρχοντα αντιβιοτικά



και να μελετήσουν την ανάπτυξη νέων παραγόντων πιο αποτελεσματικών δεν θα έχουν καλύτερη και μακροβιότερη τύχη, εάν εμείς δεν τα προστατεύσουμε από την εξουδετέρωσή τους από τα βακτήρια. Τα βακτήρια έχουν αναπτύξει πολυάριθμους μηχανισμούς αντοχής στα αντιμικροβιακά φάρμακα. Οι χρωμοσωμικές μεταλλαγές είναι μια σημαντική πηγή αντοχής σε αρκετά από αυτά. Η απόκτηση γονιδίων ή γονιδιακών ομάδων αντοχής μέσω σύντηξης, αντιμετάθεσης ή μετασχηματισμού είναι υπεύθυνη για το μεγαλύτερο ποσοστό της αντιμικροβιακής αντοχής που εμφανίζουν τα βακτηριδιακά παθογόνα. Αυτοί οι μηχανισμοί ενισχύουν επίσης και την αντοχή των παθογόνων στον συνδυασμό περισσότερων του ενός φαρμάκων. Όταν αναπτυχθούν ανθεκτικά στελέχη βακτηρίων σε έναν πληθυσμό, η έκθεσή τους σε αντιμικροβιακά φάρμακα ευνοεί την επιβίωσή τους.

Αρκετές στρατηγικές έχουν αναπτυχθεί προς την κατεύθυνση της μείωσης της ανάπτυξης αντοχής. Μια στρατηγική είναι ο περιορισμός του εύρους των επιλογών αντιμικροβιακών φαρμάκων, η οποία είναι ένα από τα κλειδιά για την πρόληψη της αντοχής στα αντιμικροβιακά και τη διατήρηση της χρησιμότητας των διαθέσιμων φαρμάκων. Άλλη στρατηγική είναι ο περιορισμός της κατανάλωσης των αντιβιοτικών. Η αντοχή στους αντιμικροβιακούς παράγοντες συμβαδίζει με τη χρήση και οι κλινικοί γιατροί οφείλουν να αποφεύγουν τα αντιβιοτικά όταν αντιμετωπίζουν ιογενείς λοιμώξεις. Ερευνητικές μελέτες έδειξαν ότι ελάττωση της κατανάλωσης αντιβιοτικών οδήγησε σε μείωση της αντοχής. Επίσης μελέτη επιτήρησης της κατανάλωσης στην Ευρώπη έδειξε ότι χώρες της Νοτίου και Ανατολικής Ευρώπης καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες απ' ότι χώρες της Βορείου Ευρώπης. Γενικά πάντως τα αποτελέσματα από την προσπάθεια μείωσης της κατανάλωσης είναι απογοητευτικά στη χώρα μας, αλλά και ευρύτερα. Μια άλλη στρατηγική περιλαμβάνει την ανακύκλωση των αντιβιοτικών. Αυτή η μέθοδος στηρίζεται στην περικοπή ορισμένων αντιβιοτικών κυκλικά, βασιζόμενη στα τοπικά στοιχεία της αντοχής καθ' όσον οι ανθεκτικοί μικροοργανισμοί ενδέχεται όταν λείπει η (πίεση) του αντιβιοτικού να χάσουν το πλεονέκτημα της αντοχής σε αυτό. Τούτο όμως δεν συμβαίνει πάντα διότι έχουν ήδη γίνει μόνιμες μεταλλαγές. Μια τέταρτη προσέγγιση στηρίζεται στην αλλαγή της δοσολογίας των αντιβιοτικών. Η κεντρική ιδέα είναι γνωστή στους μικροβιολόγους, αλλά δεν έχει δοκιμαστεί κλινικά και στηρίζεται στην επίδραση του μικροβιακού εμβολιάσματος (inoculum effect) in vitro και in vivo. Πολλές φορές το in vitro σταθερό εμβολίασμα της δοκιμασίας στα αντιβιοτικά δεν ανταποκρίνεται στο in vivo εμβολίασμα στη θέση της λοίμωξης. Η

επιλογή ανθεκτικών μεταλλαγμένων (mutans) στελεχών συμβαίνει μεταξύ ενός συγκεκριμένου εύρους συγκεντρώσεων του αντιβιοτικού που λέγεται "mutant selection window". Τα κατώτερα όρια του παραθύρου είναι η χαμηλότερη συγκέντρωση του αντιβιοτικού που αναστέλλει την ανάπτυξη της πλειονότητας των ευαισθητών κυττάρων. Αυτή η συγκέντρωση μπορεί να προσεγγίζει την MIC των 50% των κυττάρων στο μικροβιακό πληθυσμό (MIC<sub>50</sub>). Τα ανώτερα όρια του παραθύρου είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου που αναστέλλει την ανάπτυξη των περισσότερων ανθεκτικών κυττάρων (single-step mutant). Πάνω από το όριο αυτό η ανάπτυξη των μικροβιακών κυττάρων απαιτεί δύο ή και περισσότερες ανθεκτικές μεταλλαγές. Ευτυχώς διπλή μετάλλαξη συμβαίνει σπάνια. Παράδειγμα: με τις κινολόνες η συχνότητα ανθεκτικής μεταλλαγής είναι <math>10^{-7}</math> και έτσι >math>10^{14}</math> βακτήρια (<math>10^7 \times 10^7</math>) θα απαιτηθούν για να βρεθεί ένα κύτταρο με δύο μεταλλαγμένους στόχους αντοχής. Σε μια τυπική κλινική περίπτωση ο μικροβιακός πληθυσμός (in vivo inoculum) ίσως φθάσει <math>10^{10}</math> κύτταρα σε μια λοίμωξη, αλλά <math>10^{14}</math> είναι σπάνιο. Έτσι αντοχή δεν αναμένεται όταν οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου ξεπερνούν το ανώτατο όριο παραθύρου κατά το οποίο αναμένεται να εμφανιστεί διπλή μετάλλαξη. Αυτή η ιδέα χρησιμοποιήθηκε για να σχεδιαστεί η δόση του αντιβιοτικού που στηρίζεται στην ανεύρεση της συγκέντρωσης πρόληψης δημιουργίας μετάλλαξης (mutant prevention concentration, MPC). Σε γενικές γραμμές η MPC είναι καλύτερο μέγεθος από την MIC, ιδιαίτερα σε θεραπείες με ένα αντιβιοτικό, όσον αφορά στην αναστολή της επιλογής ανθεκτικών μεταλλακτών.

Εκτός των παραπάνω, άλλες βασικές στρατηγικές πρόληψης είναι:

- Η πρόληψη της λοίμωξης
- Η αποτελεσματική διάγνωση και θεραπεία
- Η πρόληψη της μετάδοσης

Αυτές οι τρεις απλές οδηγίες αποτελούν το πλαίσιο οδηγιών του CDC για την πρόληψη της αντοχής στα αντιβιοτικά. Οι κυριότερες δράσεις στοχεύουν:

- στον περιορισμό της εξάπλωσης
- στην απομόνωση του παθογόνου
- στη διακοπή της θεραπείας αμέσως μετά την ίαση
- στην φειδώ της χορήγησης βανκομυκίνης
- στη θεραπεία της λοίμωξης και όχι του αποικισμού
- στη θεραπεία της λοίμωξης και όχι της επιμόλυνσης
- στη χρήση των τοπικών δεδομένων
- στην άσκηση αντιμικροβιακού ελέγχου
- στην επικοινωνία με τους ειδικούς

- στην στόχευση του παθογόνου
- στην αφαίρεση των καθετήρων
- στον εμβολιασμό

Ο ρυθμός της αύξησης της συχνότητας της αντοχής κάποιων μικροοργανισμών είναι ανησυχητικός. Για παράδειγμα, η συχνότητα της αντοχής στη φθοροκινόλη στις *Pseudomonas* spp. έχει αυξηθεί κατά περίπου 50% μέσα σε 5 χρόνια. Ομοίως, τα Gram-αρνητικά βακτήρια που παράγουν ευρέως φάσματος β-λακταμάσες (ESBL), ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *S. epidermidis* και οι ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη εντερόκοκκοι (VRE) συνεχίζουν να είναι υπεύθυνοι για ένα συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό νοσοκομειακών λοιμώξεων. Η αντοχή στις καρβαπενέμες είναι πλέον διαδεδομένη. Τα παρεμβατικά ιατρικά εξαρτήματα αποτελούν μια βασική αιτία νοσοκομειακών λοιμώξεων, οι οποίες θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί. Οι ενδοφλέβιοι καθετήρες, οι αρτηριακοί καθετήρες, οι καθετήρες του ουροποιογεννητικού συστήματος, οι ενδοτραχειακοί σωλήνες και πολλές άλλες συσκευές αυξάνουν τον κίνδυνο των νοσοκομειακών λοιμώξεων από πολυανθεκτικά βακτήρια σε όλες τις κατηγορίες νοσηλευομένων.

Όλες οι παρεμβατικές ιατρικές συσκευές ευνοούν την ανάπτυξη βιοφίλμ. Το βιοφίλμ αποτελεί μια πολύπλοκη, τρισδιάστατη δομή που αποτελείται από κύτταρα, βακτηρίδια και εξωκυττάριο ύλη. Τα βιοφίλμ μπορούν να ενισχύσουν με διάφορους τρόπους την ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηριακών λοιμώξεων:

- Ενεργώντας σαν κρύπτες εγκατάστασης και ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών, τα οποία στη συνέχεια απελευθερώνονται και προκαλούν τη λοίμωξη
- Δημιουργώντας ένα φράγμα διαπερατότητας στη διάχυση αντιμικροβιακών, με αποτέλεσμα τα βακτηρίδια που είναι καλυμμένα από το βιοφίλμ να εκτίθενται σε μικρότερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC), οι οποίες προάγουν την εμφάνιση λοιμώξεων
- Παρέχοντας ένα μεσοκυττάριο υλικό, μέσα στο οποίο τα βακτηρίδια μπορούν να ανταλλάξουν γόνους αντοχής (πλαγκτόν).

Η παραγωγή βιοφίλμ είναι αδύνατο να εμποδιστεί, μερικές όμως στρατηγικές μπορούν να μειώσουν το ρυθμό με τον οποίο αυτό σχηματίζεται, μειώνοντας έτσι την ανάπτυξη του βακτηριακού αποικισμού. Ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για τη μείωση των λοιμώξεων που προέρχονται από ιατρικές συσκευές είναι η μείωση της χρήσης αυτών των συσκευών.

Σε μερικές περιπτώσεις η χρήση καθετήρων που είναι εμποτισμένοι με αντιμικροβιακά ενδείκνυται

στην πρόληψη των λοιμώξεων. Η επιτυχημένη αγωγή κατά του παθογόνου εξαρτάται από την ικανότητα του μικροβιολογικού εργαστηρίου. Το δείγμα των 48 μικροβιολογικών εργαστηρίων (πίνακας 1) που συνεργάστηκαν με το Σχέδιο ICARE (Επιδημιολογία της Αντοχής στα Αντιμικροβιακά σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας) των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών (CDC), έδειξε εξαιρετική ικανότητα στον εντοπισμό της αντοχής στα αντιμικροβιακά σε διάφορα στελέχη που ελέγχθηκαν. Τα εργαστήρια αυτά αντιμετώπισαν κάποιες δυσχέρειες στην ταυτοποίηση της ανθεκτικής στην καρμπαπενέμη *Serratia marcescens* και της ανθεκτικής στην κεφαλοσπορίνη εξαιτίας της παραγωγής β-λακταμασών ευρέως φάσματος *Klebsiella pneumoniae*.

Το CDC έχει αναπτύξει ένα νέο εργαλείο για τη βοήθεια του εργαστηριακού προσωπικού. Το σχέδιο MASTER παρέχει μελέτες περιστατικών, σύγχρονα δεδομένα σχετικά με σημαντικές μεθόδους, ανασκοπήσεις σημαντικών δημοσιεύσεων και πολλά άλλα μέσα για την ενίσχυση της ικανότητας στην εκτίμηση της ευαισθησίας στα αντιμικροβιακά. Το σχέδιο MASTER είναι απευθείας προσβάσιμο μέσω της ιστοσελίδας του CDC. Η ορθή διάγνωση του υπεύθυνου παθογόνου είναι αναγκαία προκειμένου να εξασφαλιστεί η κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή. Η λήψη καλλιέργειας ενδείκνυται σχεδόν πάντοτε στις περιπτώσεις ενήλικων νοσηλευόμενων με γνωστές ή πιθανές λοιμώξεις. Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να επιλέγεται με τρόπο ώστε να στοχεύει σε πιθανά παθογόνα και να είναι συνεπής με τα τοπικά στοιχεία για την ευαισθησία σε αντιμικροβιακά. Η οριστική θεραπεία θα πρέπει να στοχεύει σε γνωστά παθογόνα και πρέπει να ξεκινά μόλις αυτά ταυτοποιηθούν και γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα για την ευαισθησία τους στα αντιμικροβιακά. Τα στοιχεία για την ευαισθησία

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Ικανότητα στον έλεγχο ευαισθησίας: 48 Κλινικά Μικροβιολογικά Εργαστήρια

Ελεγχόμενος μικροοργανισμός	Ακρίβεια
Ανθεκτικός σε μεθικιλίνη <i>Staphylococcus aureus</i>	100%
Ανθεκτικός σε βανκομυκίνη <i>Enterococcus faecium</i>	100%
Ανθεκτική σε φθοροκινόλη <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100%
Ανθεκτικός σε ερυθρομυκίνη <i>Streptococcus pneumoniae</i>	97%
Ανθεκτική σε καρμπαπενέμη <i>Serratia marcescens</i>	75%
B-λακταμάσες ευρέως φάσματος <i>Klebsiella pneumoniae</i>	42%

στα αντιμικροβιακά συχνά περιλαμβάνονται σε αντιβιογράμματα, τα οποία παρέχουν μια συνοπτική εικόνα των πιο διαδεδομένων μικρο-οργανισμών μαζί με την ευαισθησία τους σε πολλά αντιμικροβιακά φάρμακα. Πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι οι συμβουλές και οι πληροφορίες που προέρχονται από επαγγελματίες με πείρα και ειδικότητα στις λοιμώδεις νόσους μπορούν να βελτιώσουν την πορεία των ασθενών, να βελτιώσουν τη χρήση των αντιμικροβιακών, να μειώσουν το κόστος νοσηλείας και να μειώσουν το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο. Η επικράτηση και η εξάπλωση της αντοχής μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο, την τοποθεσία, τον πληθυσμό των ασθενών, τη νοσοκομειακή μονάδα και τον χρόνο παραμονής. Οι ειδικοί στις λοιμώδεις νόσους (κλινικοί λοιμωξιολόγοι) και πολλοί άλλοι επαγγελματίες συνεισφέρουν στη σωστή φροντίδα των ασθενών με λοιμώξεις. Όπως όλες οι προσπάθειες για την ασφάλεια των ασθενών, η διεπιστημονική συνεργασία είναι το κλειδί της επιτυχίας. Δεν υπάρχει προκαθορισμένη διαδικασία η οποία θα καθορίσει πότε θα πρέπει να ζητηθεί πληροφορία από τους κλινικούς λοιμωξιολόγους. Η συμβουλή θα πρέπει να ζητηθεί για τις περιπτώσεις ασθενών με περίπλοκες υποκείμενες νόσους, ασθενείς που βρίσκονται κάτω από πολύπλοκη αντιμικροβιακή αγωγή, εκείνους που δεν ανταποκρίνονται στην αγωγή όπως αναμενόταν και εκείνους που διατρέχουν σοβαρό κίνδυνο από φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή. Φυσικά, η έγκαιρη συνεργασία με χειρουργούς είναι απαραίτητη όταν υπάρχει υποψία λοίμωξης που απαιτεί χειρουργική παροχέτευση ή θεραπεία. Η σημασία της συνετής χρήσης αντιμικροβιακών τονίζεται εδώ και πολλά χρόνια. Πολλά νοσοκομειακά προγράμματα για τη βελτίωση της χρήσης των αντιμικροβιακών έχουν ήδη εφαρμοστεί. Αν και η παθητική εκπαίδευση του υγειονομικού προσωπικού είναι πιθανώς η λιγότερο αποτελεσματική στρατηγική για τη χρήση των αντιμικροβιακών, μολταυτά επιφέρει κάποια αποτελέσματα. Οι στρατηγικές που είναι σχεδιασμένες με σκοπό να μειώσουν τη χρήση των αντιμικροβιακών, στις οποίες περιλαμβάνονται τα τυποποιημένα έντυπα παραγγελίας αντιμικροβιακών, οι συνταγογραφικοί περιορισμοί και τα συστήματα έγκρισης μπορούν να αποδειχτούν επιτυχείς, αλλά μόνον όταν εφαρμοστούν τα μέσα που θα εξασφαλίσουν την εσοπτεία και την ανταπόκριση. Η αυτόματη υποκατάσταση ενός φαρμάκου με κάποιο άλλο παρόμοιο ή με αλλαγή της οδού χορήγησης (π.χ. ενδοφλεβίως αντί από το στόμα) μπορούν μεν να αποδειχτούν εξαιρετικά επιτυχημένες στη μείωση του κόστους, δεν είναι όμως πάντοτε αποδεκτές από τους κλινικούς γιατρούς. Η διεπιστημονική

αξιολόγηση της φαρμακολογικής χρήσης είναι μια προσέγγιση που ευνοείται μεν σε περιπτώσεις φορέων που χρησιμοποιούν τους κατάλληλους επαγγελματίες για αυτήν τη διαδικασία, απαιτεί όμως συγκεκριμένο προσωπικό προκειμένου να επιτύχει την άριστη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Η εκπαίδευση στη συνταγογράφηση με την ενεργό συμμετοχή του εκπαιδευόμενου είναι επίσης μια επιτυχημένη προσέγγιση, η οποία κερδίζει έδαφος καθώς αποκτάται μεγαλύτερη πείρα. Η παροχή πληροφοριών για την αποτελεσματικότητα της συνταγογράφησης μπορεί να αποδειχτεί ένα ισχυρό εργαλείο για τη βελτίωση των σχημάτων αντιμικροβιακής συνταγογραφίας. Αυτή η μέθοδος είναι πιθανότερο να γίνει αποδεκτή όταν η χρήση σε μια μονάδα συγκρίνεται σε βάθος χρόνου ή με βάση κάποιο σημείο αναφοράς. Η ανάδραση της σχέσης παροχέα αντιβιοτικών-ειδικής απόδοσης της συνταγογραφίας μπορεί να υλοποιηθεί με επιτυχία όταν καμφθεί η αρχική αντίσταση στην απόφαση που λήφθηκε (συμμόρφωση). Η μηχανογραφημένη υποστήριξη στη λήψη αποφάσεων είναι πιθανό να αποδειχτεί η καλύτερη μακροπρόθεσμη προσέγγιση για τη βελτίωση στη χρήση αντιμικροβιακών. Ανεξαρτήτως των διαθέσιμων επιλογών, σχετικά με τη βελτίωση στη χρήση αντιμικροβιακών, η δέσμευση και η συμμετοχή των κλινικών γιατρών που συνταγογραφούν αλλά και του ιατρικού φορέα είναι απαραίτητη. Η διαστρωμάτωση των στοιχείων του αντιβιογράμματος σε συνδυασμό με πρόσθετα χαρακτηριστικά των ασθενών ίσως να είναι χρήσιμη στη βελτίωση των επιλογών για εμπειρική αγωγή, δεν υπάρχουν όμως ακόμα διαθέσιμα δεδομένα που θα επιβεβαιώσουν αυτό τον ισχυρισμό. Η Εθνική Επιτροπή για τις Προδιαγραφές των Κλινικών Εργαστηρίων (NCCLS) έχει αναπτύξει νέες προτάσεις οδηγιών για τα κλινικά μικροβιολογικά εργαστήρια, προκειμένου να βελτιωθεί η προ-τυποποίηση της προετοιμασίας και της παρουσίας του αντιβιογράμματος. Η διακοπή της θεραπείας όταν η λοίμωξη δεν είναι πιθανή ή δεν έχει διαγνωστεί, δεν είναι επιζήμια για τους ασθενείς και στην πραγματικότητα ίσως τους ωφελήσει. Οι πρακτικές της απομόνωσης και τα άλλα μέτρα για την πρόληψη της μετάδοσης των παθογόνων από ασθενή σε ασθενή είναι αποτελεσματικά αλλά συχνά είναι παράγοντες που παραβλέπονται. Η τήρηση των μέτρων της κοινής λογικής για την απομόνωση των ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά μικροοργανισμών πριν αυτοί μεταδοθούν σε άλλους ασθενείς ή γίνουν ενδημικοί σε μια εγκατάσταση, είναι απαραίτητη. Το νοσοκομειακό προσωπικό είναι σημαντικός παράγοντας στην αλυσίδα της μετάδοσης μέσα σε ένα νοσοκομείο. Τα ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά παθογόνα

μεταδίδονται από τον έναν ασθενή στον άλλο, όταν χαλαρώνουν τα μέτρα της σωστής υγιεινής (υγιεινή των χεριών και άλλες πρακτικές ελέγχου των λοιμώξεων). Το νοσοκομειακό προσωπικό μπορεί επίσης να μεταδώσει τη δική του χλωρίδα και τους λοιμογόνους παράγοντες στους ασθενείς. Η υγιεινή των χεριών είναι ένα απλό και αποτελεσματικό μέτρο για την πρόληψη των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Η μέση τήρηση αυτών των μέτρων ποικίλλει στις διάφορες νοσοκομειακές πτέρυγες (πίνακας 2), ανάμεσα στις διάφορες επαγγελματικές κατηγορίες του προσωπικού και ανάλογα με τις συνθήκες εργασίας, η συμμόρφωση όμως παραμένει <50%.

Συμπερασματικά, ο περιορισμός της χρήσης των αντιμικροβιακών παραγόντων ειδικά αυτών με ευρύ

φάσμα δράσης και αυτών που ορίζονται ως αντιβιοτικά έσχατης ανάγκης “last resort” είναι μια αναγκαιότητα για κάθε στρατηγική περιορισμού κάθε λοίμωξης. Η εφαρμογή συστημάτων παρακολούθησης της αντιμικροβιακής αντοχής και της συσχέτισης με την κατανάλωση αντιμικροβιακών, καθώς και προγράμματα αντιμικροβιακής καθοδήγησης συνιστώνται έντονα με σκοπό την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής που φαίνεται να εξελίσσεται σε παγκόσμια επιδημία. Ανεξαρτήτως των διαθέσιμων επιλογών σχετικά με τη βελτίωση στη χρήση των αντιβιοτικών η δέσμευση και η συμμετοχή των κλινικών γιατρών που συνταγογραφούν, αλλά και του ιατρικού φορέα είναι απαραίτητη.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Χρόνος	Συγγραφέας	Εγκατάσταση	Αποτελέσματα	Παραπομπή
1977	Casewell	ICU ενηλίκων	Μείωση της λοίμωξης από Klebsiella	1
1982	Maki	ICU ενηλίκων	Μείωση ποσοστού λοιμώξεων	2
1984	Massanari	ICU ενηλίκων	Μείωση ποσοστού λοιμώξεων	3
1990	Simmons	ICU ενηλίκων	Καμία επίδραση	4
1992	Doebbeling	ICU ενηλίκων	Μείωση με δυο διαφορετικά προϊόντα υγιεινής χεριών	5
1994	Webster	NICU	Εξαφάνιση MRSA	6
1995	Zafar	Βρεφονηπιακό	Εξαφάνιση MRSA	7
1999	Pittet	Νοσοκομείο	Μείωση του ποσοστού λοιμώξεων του MRSA	8

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Casewell M, Phillips I. Hands as route of transmission for Klebsiella species. *BMJ* 1977; 2:1315-1317.
- Maki D, Hecht J. Antiseptic containing hand-washing agents reduce nosocomial infections: a prospective study [Abstract #188]. Program and abstracts of the 22nd Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Miami, Oct 4-6, 1982. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1982.
- Massanari RM, Heirholzer WJ. A crossover comparison of antiseptic soaps on nosocomial infection rates in intensive care units. *Am J Infect Control* 1984; 12:247-248.
- Simmons B, Bryant J, Neiman K et al. The role of hand-washing in prevention of endemic intensive care unit infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11:589-594.
- Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992; 327:88-93.
- Webster J, Faoagali JL, Cartwright D. Elimination of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from a neonatal intensive care unit after hand washing with triclosan. *J Paediatr Child Health* 1994; 30:59-64.
- Zafar AB, Butler RC, Reese DJ et al. Use of 0.3% triclosan (Bacti-Stat\*) to eradicate an outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal nursery. *Am J Infect Control* 1995; 23:200-208.
- Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 2000; 356:1307-1312.
- Pittet D, Uckay I, Eggimenn P et al. Nonantimicrobial measures to prevent infections in critical care, Clinical Critical Care Medicine, Ch.8), Mosby Elsevier, Philadelphia 2006.
- Bancroft EA. Antimicrobial Resistance. It's not just for hospitals. *JAMA* 2007; 298(15):1803-1804.
- <http://www.cdc.gov/narms/>
- <http://www.cdc.gov/dls/master/default.aspx>

# Η ανοσογενετική της φυματίωσης στον Ελληνικό πληθυσμό

Ε Μάγαιρα

## SUMMARY

**MAGIRA E. Immunogenetic elements of pulmonary tuberculosis in the Greek population.** Pulmonary tuberculosis (PTB) remains the single largest infectious disease causing high mortality in humans leading to two million deaths annually. The immune response against tuberculosis (TB) plays a fundamental role in the outcome of *M. tuberculosis* infection. The macrophage is the paradigmatic cell with regard to *M. tuberculosis* infection. Indeed, alveolar macrophages have been shown to play an essential role in the elimination of particles that enter the organism through the airways and have long been considered the first cell population to interact with the tubercle bacillus. In a protective immune response, dendritic cells induce maturation of T cells towards a T helper 1 (Th1) profile by secreting cytokines, such as IL-12, IL-18, IL-23, and probably IFN- $\alpha$  and  $\beta$ , but not IFN- $\gamma$ . It is extremely interesting that ninety per cent of the people infected with the mycobacterium tuberculosis never develop the disease. Nevertheless, the risk of developing the disease increases considerably when TB infection co-exists with an alteration in the immune system, such as co-infection with human immunodeficiency virus (HIV). Inherited genetic factors may at least in part explain why some people resist infection more successfully than others. The evaluation of the distribution of the human leukocyte antigens (HLA) since they influence antigen specific immune responses is extremely important. Non-immunosuppressed unrelated Greek patients with pulmonary tuberculosis (PTB) as confirmed by the presence of acid-fast bacilli in sputum, along with clinical and radiographic criteria and healthy unrelated people who did not have a history of PTB but where all tested PPD positive (>10mm) were evaluated. Allele and specific amino acid residue analysis demonstrated that the polymorphic residues that were independently significantly increased among the pulmonary tuberculosis patients as compared to controls suggesting a susceptibility role for these amino acids. These residues participate in the formation of specific areas within the HLA molecules that they may be functionally important and influence disease susceptibility. The differential distribution of these epitopes of susceptibility and protection and their interactive relationship in the PTB and control groups are discussed with respect to their potential influence on disease susceptibility. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 45-49, 2008.**

**Key words:** Tuberculosis, immunogenetics, latent tuberculosis, MHC, epitope

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Μυκοβακτηρίδιο της Φυματίωσης (ΜΦ) έχει χαρακτηριστεί ως ένα εκπληκτικά «έξυπνος» και «υψηλής» νοημοσύνης μικροοργανισμός με εξαιρετικά πλούσιο ερευνητικό ενδιαφέρον, αφού

το 40% του γονιδιώματος του είναι αγνώστου λειτουργικής σημασίας αν και έχει προσβάλει το 30% του παγκόσμιου πληθυσμού. Παράγοντες που σχετίζονται με τις περιβαλλοντικές συνθήκες (όπως εγγύτητα και διάρκεια επαφής) καθώς και με την ευαισθησία ή την προδιάθεση και συνεπώς τη γενετική σύσταση του ατόμου-ξενιστή, παίζουν σημαντικό ρόλο στη γένεση της λοίμωξης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Ο κυρίαρχος ρόλος του μακροφάγου και η προτίμηση της εφ'όρου ζωής διαβίωσης του ΜΦ μέσα σ' αυτό, αφού πρώτα έχει καταφέρει, να απενεργοποιήσει κάθε αμυντικό μηχανισμό του μακροφάγου προς όφελος του, φανερωνει τη δυναμική του μικροοργανισμού. Η ιντερφερόνη-γ αποτελεί την κυτταροκίνη κλειδί για την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή εναντίον του ΜΦ. Τα  $CD_4^+$  κύτταρα κατέχουν σημαντικό ρόλο στη προστασία έναντι της φυματίωσης. Συγκεκριμένα, ασθενείς με HIV και κατά συνέπεια με απώλεια των  $CD_4$  έχουν ως πρώτη αιτία θανάτου τη φυματίωση. Η δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ του ξενιστή και του βακίλου που εκφράζεται διαμέσου της κυτταρικής ανοσολογική απάντησης, κατά τη διάρκεια της λανθάνουσας κατάστασης αλλά και κατά τη φάση της ενεργού λοίμωξης αναζητήθηκε σε ασθενείς ελληνικής καταγωγής με πνευμονική φυματίωση και άτομα-μάρτυρες απολύτως φυσιολογικά (επίσης ελληνικής καταγωγής και με ηλικιακή αντιστοιχία) που όμως είχαν έρθει σε επαφή με το ΜΦ. Τον κεντρικό ρόλο στην κυτταρική ανοσολογική απάντηση σε εισβολής κάποιου αντίγονου, κατέχει το MHC (Μείζων Σύστημα Ισοσυμβατότητας) Η τυποποίηση του Μείζωνος Σύμπλεγματος Ισοσυμβατότητας (MHC) έδειξε κάποιες θέσεις-επιτόπους με ιδιαίτερη σημασία. Η κρυσταλλογραφία των μορίων τις εντοπίζει σε σημαντικούς και καθοριστικούς για τη λειτουργικότητα του μορίου δομικούς σχηματισμούς, που αποτελούν τις θέσεις δέσμευσης πεπτιδίων, και επαφής με το T κυτταρικό υποδοχέα. **Νοσok. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 45-49, 2008.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** Φυματίωση, ανοσογενετική, λανθάνουσα φυματίωση, MHC, επίτοπος

Η φυματίωση ήταν το κυρίαρχο πρόβλημα υγείας στην Ευρώπη και την Αμερική κατά το 18<sup>ο</sup> έως τις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα. Με την παρασκευή των αντιφυματικών φαρμάκων κατά τη δεκαετία του 1950 επετεύχθη σημαντική μείωση της επικράτησης της νόσου. Αλλά όμως από το τέλος του 1980 διαπιστώθηκε διεθνώς νέα έξαρση της φυματίωσης, χαρακτηριστικό στοιχείο της οποίας ήταν η παγκοσμιότητα, στις αναπτυσσόμενες χώρες αλλά και στον αναπτυσσόμενο κόσμο, όπου πλέον η νόσος τέθηκε σε νέα βάση επαναπροσδιορισμού δια μέσου της μοριακής οδού (Bloom 1994).

Κύριο αίτιο αυτής της νέας έξαρσης της φυματίωσης είναι το σύνδρομο της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς με AIDS πεθαίνουν σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50% όταν συνυπάρχει λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια, φυματίωσης ή περιβαλλοντικά. Τα αντιφυματικά φάρμακα είναι σε αυτούς τους ασθενείς, μη αποτελεσματικά, ενώ αναπτύσσονται με μεγάλη ευκολία, ανθεκτικά στελέχη μυκοβακτηριδίου. Άλλα αίτια είναι η φτώχεια, οι τοπικοί πόλεμοι, η έλλειψη φαρμάκων, η κατάρρευση των συστημάτων υγείας, η υψηλή ανθεκτικότητα του ΜΦ, η έλλειψη προγραμμάτων πρόληψης και αντιμετώπισης. Σε αναπτυσσόμενες

χώρες, εστία διασποράς αποτελούν οι μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης, οι οποίοι κατά βάση διασπείρουν τη νόσο μεταξύ τους. Η μακρά όμως παραμονή στη χώρα υποδοχής οδηγεί στην κοινωνική διείσδυση με αποτέλεσμα τη μεταφορά της νόσου και στον αυτόχθονα πληθυσμό. Οι χώρες προέλευσης των μεταναστών παρουσιάζουν επίσης και υψηλά ποσοστά ανθεκτικής στα φάρμακα φυματίωσης. Κατά την επταετία 2000-2006 δηλώθηκαν συνολικά 4417 κρούσματα φυματίωσης. Εξ αυτών και κατά μέσο όρο, το 24% αφορούσε σε αλλοδαπούς. Ειδικά για το 2006 δηλώθηκαν στο ΚΕΕΛΠΝΟ περί τα 900 κρούσματα φυματίωσης, εκ των οποίων το 30% αφορούσε σε αλλοδαπούς. Επίσης, κατά τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε αύξηση των περιπτώσεων φυματίωσης με αντοχή στα αντιφυματικά φάρμακα.

Στην Ελλάδα με πληθυσμό 11.098.300 (World population prospects - the 2004 revision), η επίπτωση της νόσου είναι 19 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα δηλαδή δεν παρουσιάζει υψηλό φορτίο, ενώ η επικράτηση-επιπολασμός που αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό των κρουσμάτων της νόσου σε ένα πληθυσμό προς το σύνολο του πληθυσμού (prevalence), είναι 17 περι-

πτώσεις ανά 100.000 άτομα. Η ετήσια θνησιμότητα (mortality) ανά 100.000 άτομα είναι 2.4 (WHO Report, 2006). Τα στοιχεία για τη φυματίωση που δίνονται σε διεθνείς οργανισμούς από την Ελλάδα, δεν είναι ακριβή. Περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις φυματίωσης ενηλίκων με θετικά πτύελα, δεν δηλώνονται. Το σύστημα καταγραφής δεν έχει αποδώσει μέχρι αυτή τη στιγμή. Υπολογίζουμε ότι οι περιπτώσεις ενεργού φυματίωσης ανέρχονται σε 25/100000 πληθυσμού και όχι σε 8-10/100.000 όπως αναφέρεται σε διεθνή επιδημιολογικά δελτία για τη χώρα μας για το 2000 και το 2001.

Το 1993 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) χαρακτήρισε τη φυματίωση Παγκόσμια Απειλή και άρχισε να εφαρμόζει τη στρατηγική της άμεσα επιβλεπόμενης βραχυχρόνιας θεραπείας (DOTS) προκειμένου να ελεγχθεί η νόσος.

Το 2001 αναλήφθηκε μια παγκόσμια προσπάθεια επίτευξης του ελέγχου της νόσου, με την ονομασία STOP στη Φυματίωση, με βασικούς στόχους την αναγνώριση τουλάχιστο του 70% των νέων περιπτώσεων και την επιτυχή θεραπεία του 80% των αναγνωριζόμενων ατόμων με φυματίωση. Στο τέλος του 2005 τα αποτελέσματα αυτής της προσπάθειας ήταν κοντά στους συγκεκριμένους στόχους.

Η νόσος επί ενηλίκων, αφορά σε αναπτυσσόμενες χώρες νέα συνήθως άτομα, δεδομένου ότι η ευκαιρία νέας μόλυνσης είναι σχεδόν καθημερινή και η άμυνα του οργανισμού μειωμένη, ενώ σε αναπτυγμένες χώρες η νόσος εκδηλώνεται σε άτομα μεγάλης ηλικίας, με ή χωρίς υποκείμενο νόσημα και αφορά αναζωπύρωση παλαιάς φυματιώδους μόλυνσης. Για τον παραπάνω λόγο θεωρείται ότι η χημειοπροφύλαξη έχει μικρότερη αξία σε αναπτυσσόμενες χώρες όπου το άτομο μετά τη διακοπή της αγωγής, εύκολα επαναμολύνεται. Αντίθετα, σε αναπτυγμένες χώρες όπου η επαναμόλυνση είναι σπάνια, η χημειοπροφύλαξη αποτελεί σημαντικό στοιχείο σε ένα οργανωμένο αντιφυματικό πρόγραμμα.

Ένα από τα κυριότερα μυστήρια, είναι ο τρόπος της αλληλεπίδρασης και της έκβασης του ξενιστή με το βακίλου που καθορίζει ποιος θα νοσήσει και ποιος όχι. Από την αρχαιότητα πιστευόταν ότι η νόσος κληρονομείται, όπως χαρακτηριστικά έλεγε ο Ιπποκράτης, ενώ ο Αριστοτέλης και ο Galen πίστευαν ότι η νόσος είναι μεταδοτική. Αργότερα διάφοροι κοινωνικοί λειτουργοί ανέφεραν ότι η νόσος προκαλείται μόνο από τις συνθήκες διαβίωσης και δεν είναι μεταδοτική. Σήμερα, η αλήθεια συγκροτείται από όλα τα ανωτέρω που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, με ιδιαίτερο βάρος στο γενετικό στοιχείο. Το 1882 με την ανακάλυψη του βακίλου από το Robert Koch,

δεν ήταν αρκετό να ερμηνεύσει τις πολλαπλές όψεις της επιδημιολογίας της φυματίωσης που θα μπορούσαν να καθορίσουν τη διαφορετική ευαισθησία που παρουσιάζουν οι άνθρωποι στη λοίμωξη από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Ακόμη και αν η επαφή με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης έχει καταδειχτεί με τη δερμοαντίδραση της φυματίνης, μόνο ένα μικρό ποσοστό τελικά θα νοσήσει. Η πορεία της νόσου σε διαφορετικούς ανθρώπους ποικίλει, κάποιοι νοσούν αμέσως μόλις έρθουν σε επαφή με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης ενώ άλλοι πολλά χρόνια αργότερα.

Βασικό ρόλο στην έκβαση της λοίμωξης από το Μυκοβακτηρίδιο Φυματίωσης παίζει το ανοσοποιητικό σύστημα. Είναι γνωστό ότι το ανοσοποιητικό σύστημα αντιδρά αποτελεσματικά στο μεγαλύτερο μέρος των λοιμογόνων παραγόντων. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στην περίπτωση της φυματίωσης όπου οι περισσότεροι άνθρωποι (90%) που έχουν έρθει σε επαφή δεν θα αναπτύξουν ποτέ νόσο. Παρόλα αυτά ο κίνδυνος αυξάνει σημαντικά όταν συνυπάρχουν καταστάσεις που καταπονούν το ανοσοποιητικό σύστημα (η κακοήθεια, η HIV λοίμωξη).

Αν και τα μακροφάγα κύτταρα θεωρούνται οι κύριοι στόχοι του μυκοβακτηριδίου, και άλλα κύτταρα συμμετέχουν στη γένεση της νόσου. Τα ουδετερόφιλα είναι από τα πρώτα κύτταρα που συρρέουν στη φλεγμονώδη αντίδραση. Σε πειραματικά μοντέλα ζώων απεδείχθη ότι η σημασία των ουδετερόφιλων έγκειται τόσο στην αρχή όσο και στα επόμενα στάδια της νόσου. Η συμμετοχή τους στο έλεγχο της λοίμωξης πραγματοποιείται διαμέσου της έκλυσης των κυτταροκινών, του σχηματισμού του κοκκιώματος καθώς και τη μεταφορά των βακτηριοκτόνων μορίων τους σε προσβεβλημένα μακροφάγα. Τα CD<sub>4</sub><sup>+</sup> κύτταρα κατέχουν σημαντικό ρόλο στη προστασία έναντι της φυματίωσης. Συγκεκριμένα, ασθενείς με HIV και κατά συνέπεια με απώλεια των CD<sub>4</sub> έχουν ως πρώτη αιτία θανάτου τη φυματίωση. Ποντίκια με ανεπάρκεια των CD<sub>4</sub> κυττάρων παρουσιάζουν διαταραχή στον έλεγχο της λοίμωξης και πεθαίνουν από φυματίωση (Tascon RE, 1998).

Παράγοντες που σχετίζονται με τις περιβαλλοντικές συνθήκες (όπως η εγγύτητα και η διάρκεια επαφής) καθώς και με την ευαισθησία ή την προδιάθεση και συνεπώς τη γενετική σύσταση του ατόμου-ξενιστή, παίζουν σημαντικό ρόλο στη γένεση της λοίμωξης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Ο όρος «host genetic factors» προσπαθεί μερικώς να εξηγήσει, γιατί κάποια άτομα αντιστέκονται επιτυχώς σε έναν λοιμογόνο παράγοντα σε σύγκριση με κάποια άλλα. Η ανάλυση αυτής της γενετικής βάσης είναι μια πο-

λύπλοκη διεργασία. Ανοσολογικοί τόποι (loci), εντός του γενετικού κώδικα του κάθε ατόμου, επηρεάζουν την ενδοτικότητα του οργανισμού σε διαφορετικούς λοιμώδεις παράγοντες. Η συμμετοχή του γενετικού παράγοντα στην πρωτογενή λοίμωξη του ΜΦ, καθώς και στην εξέλιξη στη λανθάνουσα φάση, έχει αναζητηθεί σε πολλά μοντέλα ζώων (Tufariello JM, 2003). Γνωστοί γενετικοί πολυμορφισμοί, όπως ο TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) (Selvaraj P, 2001), η NRAMP1 (natural resistance-associated macrophage protein 1), ο VDR (vitamin D receptor) (Bellamy R, 1999), η ιντερλευκίνη-10 (IL-10), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) (Bellamy R, 1998), έχουν εκτιμηθεί κατά πόσο συμβάλλουν στην αντίσταση έναντι της λοίμωξης ή στην προδιάθεση για λοίμωξη σε συγκεκριμένους πληθυσμούς με υψηλό φορτίο φυματίωσης. Έχει βρεθεί λοιπόν, ότι υπάρχουν ειδικοί και συγκεκριμένοι γενετικοί παράμετροι σε κάθε έθνος (ethnic-specific host genetic factors) που σχετίζονται με τη νόσο. Οι πολυμορφισμοί αυτοί δυνατόν είναι, να αποτελούν «δείκτες» (markers) για άλλα γονίδια με λειτουργικό ρόλο γύρω από το ειδικό γενετικό υπόστρωμα των πληθυσμών με φυματίωση. Τέτοιοι markers που εμφανίζονται χωριστά και σχετίζονται με τη φυματίωση έχουν ταυτοποιηθεί στα χρωμοσώματα 3, 5, 6, 8, 9, 15 και X. Η παρατήρηση λοιπόν με βάση την παγκόσμια βιβλιογραφία, είναι ότι η φυματίωση εμπίπτει στις αιτιολογικά πολυπαραγοντικές νόσους. Και είναι αυτοί οι παράγοντες, που καθορίζουν τη μετάβαση της νόσου από τη λανθάνουσα φάση στην ενεργό λοίμωξη. Ο παράγοντας της γενετικής συμμετοχής, δηλαδή, της αναγνώρισης των αντιγόνων του ΜΦ από τα T-κύτταρα, του ελέγχου της αντίστασης και τελικά της ανοσολογικής απάντησης από την πλευρά ξενιστή, εκφράζεται δια μέσου του Μείζονος Συστήματος Ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex). Η ανοσολογική απάντηση αρχίζει όταν το ΜΦ καταφθάνει στον κυψελιδικό χώρο, όπου έρχεται σε επαφή με τα κυψελιδικά μακροφάγα. Αν και η φυματίωση έχει τη δυνατότητα να προσβάλλει κάθε κύτταρο, οι πνεύμονες αποτελούν την κύρια πύλη εισόδου και το κύριο όργανο εκδήλωσης των συμπτωμάτων. Σε απάντηση, δια μέσου αντιδράσεων των συστατικών του ΜΦ με τους Toll-like receptors (TLR) των μακροφάγων, παράγονται κυτταροκίνες και χυμοκίνες οι οποίες αποτελούν τους σηματοδότες έναρξης της λοίμωξης (Means TK, 1999). Ως αποτέλεσμα αυτού του σήματος, είναι η μετανάστευση των μονοκυττάρων και δενδρικών κυττάρων στο σημείο της λοίμωξης. Τα δενδρικά κύτταρα που καταβροχθίζουν το ΜΦ, ωριμάζουν και μεταναστεύουν στους λεμφαδένες. Όντας εκεί, τα CD4+ και CD8+ κύτταρα προετοιμάζονται

ευαισθητοποιούνται (primed) για την εξουδετέρωση του ΜΦ. Τα ευαισθητοποιημένα T-κύτταρα αυξάνονται και μεταναστεύουν πίσω στους πνεύμονες και μετά στο σημείο της λοίμωξης σε απάντηση των σημάτων που λαμβάνουν από τις εκλυόμενες χυμοκίνες των ήδη προσβεβλημένων κυττάρων.

Η μετανάστευση των μακροφάγων και T-κυττάρων (αλλά και των B-κυττάρων) στο σημείο της λοίμωξης έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό του κοκκιώματος. Το κοκκίωμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση των κυττάρων, ακριβώς στο σημείο «εμφύτευσης» του ξένου οργανισμού, ο οποίος έχει την ιδιότητα της χρόνιας παραμονής του. Είναι καλά οργανωμένοι σχηματισμοί αποτελούμενοι από T κύτταρα και μακροφάγα μερικά από τα οποία συγχωνεύονται προς σχηματισμό γιγαντοκυττάρων. Αλλά και τα B κύτταρα, τα δενδρικά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά και οι ινόβλαστες συνδράμουν στο σχηματισμό του κοκκιώματος.

Ήδη τέθηκαν σε άμεση καθημερινή χρήση νεότερες και ταχύτερες τεχνικές αναγνώρισης, ταυτοποίησης και ελέγχου της ευαισθησίας του μυοβακτηριδίου της φυματίωσης. Επίσης δύο τουλάχιστον μοριακές τεχνικές - διατίθενται πλέον για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης. Η πρώτη δοκιμασία είναι το T-Spot TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK) που βασίζεται στην ELISPOT δοκιμασία (assay) που μετράει την παραγωγή της INF- $\gamma$  από ολικό αίμα (Lalvani A, 2001). Δηλαδή προσπαθεί να εντοπίσει τα δραστικά T-κύτταρα (effector T-cells) τα ειδικά για το ΜΦ που παράγουν την INF- $\gamma$  και όταν ακόμη αυτά βρίσκονται σε πολύ μικρή συγκέντρωση (έστω και ένα κύτταρο). Αντιθέτως τα T- κύτταρα μνήμης ευθύνονται λιγότερο για την παραγωγή της INF- $\gamma$  (Lalvani A, 1998). Σε μία μελέτη, έχει φανεί ότι η μέθοδος αυτή σε σύνολο 47 ασθενών με φυματίωση ήταν θετική στο 96%, σε σύνολο 26 ατόμων με λανθάνουσα φυματίωση στο 85% και αρνητική σε 26 άτομα που είχαν εμβολιασθεί με το BCG (Lalvani A, 2001). Η παραπάνω δοκιμασία είναι υπό έγκριση από το FDA για την in vitro διαγνωστική χρήση στην Ευρώπη. Η δεύτερη μέθοδος είναι η QuantiFERON-TB Gold (Cellestis Ltd, WA, USA) που το 2001 εγκρίθηκε από το FDA για την in vivo χρήση στην Αμερική, και το CDC (Centers for Disease Control and Prevention) συνιστά τη χρήση της σε αντικατάσταση της Mantoux. Βασίζεται στη χρήση του PPD (purified protein derivate) για να διεγείρει ολικό αίμα και η INF- $\gamma$  που παράγεται, μετράται με την τεχνική της ELISA. Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η μέθοδος αυτή είναι παραπλήσια της Mantoux αλλά επηρεάζεται λιγότερο από το εμβόλιο BCG. Και οι δύο μέθοδοι υπάρχουν στην Ευρώπη ενώ η βασική διαφορά τους είναι στην τεχνική με την οποία ανιχνεύουν την έκλυση της INF- $\gamma$ .



Επίσης είναι πλέον γνωστό ότι το bacille Calmette-Guérin (BCG) εμβόλιο δεν απεδείχθη απολύτως αποτελεσματικό για την πρόληψη της πνευμονικής φυματίωσης. Το BCG μπορεί να περιορίζει τη δραστηριότητα του ΜΦ για κάποιο χρονικό διάστημα, αλλά το ΜΦ παραμένει και μπορεί να εκδηλωθεί αργότερα. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το ότι: Το BCG προκαλεί ανοσολογική απάντηση, που είναι κατάλληλη, αλλά ποσοτικά και ποιοτικά ανεπαρκής γεγονός που συνεπάγεται ελλιπή διέγερση των Τ-κυττάρων που απαιτούνται για την προστασία. Παρόμοιο σενάριο μπορεί να υπάρχει κατά την ανοσολογική απάντηση μετά από την πρωτολοίμωξη από το ΜΦ όπου η ανοσολογική μνήμη αποδεικνύεται ανεπαρκής αφού δεν μπορεί να ελέγξει την επανεργοποίηση της νόσου. Αυτή τη στιγμή υπάρχει διεθνώς έντονη δραστηριότητα για την παρασκευή εμβολίου ικανού να αντιμετωπίσει τη φυματίωση. Υπάρχουν πολλές επιλογές από διάφορα εργαστήρια και η έρευνα έχει φθάσει στην 3η φάση ελέγχου των παρασκευασμάτων, επί ανθρώπων. Ελπίζουμε ότι στα επόμενα χρόνια, θα υπάρξει κάποια επιλογή.

Έως τότε, το εμβόλιο BCG στη χώρα μας συνιστάται να γίνεται μόνο σε παιδιά που ζουν υποχρεωτικά σε περιβάλλον φυματικού με πολυανθεκτικά στελέχη ΜΦ ή σε νεογνά, τα οποία μετά το μαιευτήριο θα μεταφερθούν υποχρεωτικά σε στενή επαφή με εστία φυματίωσης. Τα παραπάνω αναφέρονται με τον όρο “αυξημένου κινδύνου”. Έντονο παραμένει το πρόβλημα της φυματίωσης σε παγκόσμιο επίπεδο, παρά τη μικρή κάμψη που εμφανίζει η νόσος τα τελευταία δυο χρόνια.

Η δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ του ξενιστή και του βακίλου που εκφράζεται διαμέσου της κυτταρικής ανοσολογική απάντησης, κατά τη διάρκεια της λανθάνουσας κατάστασης αλλά και κατά τη φάση της ενεργού λοίμωξης αναζητήθηκε σε ασθενείς ελληνικής καταγωγής με πνευμονική φυματίωση και άτομα-μάρτυρες απολύτως φυσιολογικά (επίσης ελληνικής καταγωγής και με ηλικιακή αντιστοιχία) που όμως είχαν έρθει σε επαφή με το ΜΦ. Τον κεντρικό ρόλο στην κυτταρική ανοσολογική απάντηση σε εισβολής κάποιου αντίγονου, κατέχει το ΜHC (Μείζων Σύστημα Ιστοσυμβατότητας). Η τυποποίηση του Μείζωνος Σύμπλεγματος Ιστοσυμβατότητας (ΜHC) έδειξε κάποιες θέσεις-επιτόπους με ιδιαίτερη σημασία. Η κρυσταλλογραφία των μορίων τις εντοπίζει σε ση-

μαντικούς και καθοριστικούς για τη λειτουργικότητα του μορίου δομικούς σχηματισμούς, που αποτελούν τις θέσεις δέσμευσης πεπτιδίων, και επαφής με το Τ κυτταρικό υποδοχέα.

Για την αντιμετώπιση των προβλημάτων αυτών ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προτείνει στα πλαίσια του αντιφυματικού αγώνα εκτεταμένες έρευνες που αφορούν στους τομείς της διάγνωσης της πρόληψης και της θεραπείας της νόσου. Στο θεραπευτικό τομέα έρευνας, αν και δεν υπάρχουν εντυπωσιακά αποτελέσματα, σύντομα θα υιοθετηθούν νέοι θεραπευτικοί συνδυασμοί ήδη υπάρχοντων φαρμάκων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T et al. Assessment of the interleukin 1 gene cluster and other candidate gene polymorphisms in host susceptibility to tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1998; 79:83-89.
2. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T et al. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *J Infect Dis* 1999; 179:721-724.
3. Bloom BR, Pine PEM. *In: Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and control* (ed Bloom, B R). Am Soc Microbiol, Washington DC, 1994; 531-557.
4. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001; 357:2017-2021.
5. Means TK, Wang S, Lien E et al. Human toll like receptors mediate cellular activation by M.TB. *J Immunol* 1999; 163:3920-3927.
6. Selvaraj P, Sriram U, Mathan-Kurian S et al. Tumour necrosis factor alpha (-238 and -308) and beta gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis: haplotype analysis with HLA-A, B and DR genes. *Tuberculosis* 2001; 81:335-341.
7. Tascon RE, Stavropoulos E, Lukacs KV et al. Protection against Mycobacterium tuberculosis infection by CD8 T cells requires production of gamma interferon. *Infect Immun* 1998; 66:830-834.
8. Tufariello JM, Chan J, Flynn J. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contributes to persistent infection. *The Lancet* 2003; 3:578-590.
9. WHO Report 2006, Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. ([www.who.int/tb/publications/global\\_report](http://www.who.int/tb/publications/global_report)).

# Ανοσογενετική της αθηρομάτωσης

Χ Παπαστεριάδη

## SUMMARY

**Papasteriades C. Immunogenetics of atheromatosis.** Atherosclerosis and its complications still represent the major cause of death in developed countries. Mechanisms contributing to atherogenesis are multiple and complex. A number of theories-including the role of dyslipidemia, hypercoagulability, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation and infection by certain pathogens, have been propounded from time to time to explain this complex phenomenon. Recently it has been suggested that atherosclerosis is a multifactorial, multistep disease that involves chronic inflammation at every step, from initiation to progression, and that all the risk factors contribute to pathogenesis by aggravating the underlying inflammatory process. As pathogenic mechanisms as well as conventional risk factors are under genetic control, a wide spectrum of clinical and experimental studies performed, revealed several genetic polymorphisms associated with disease susceptibility or protection. In the future, large-scale association studies at the genomic/proteomic level, will identify novel patterns of biomarkers which along with traditional risk factors will help to target vulnerable patients and monitor the beneficial effects of pharmacological agents. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 50-57, 2008.**

**Key words:** atherosclerosis, immunogenetics, genetic factors, pathogenesis

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αθηροσκλήρωση και οι επιπλοκές της αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εκδήλωση της νόσου είναι πολλαπλοί και σύνθετοι. Διάφορες θεωρίες, όπου πρωταγωνιστούν η υπερλιπιδαιμία, η υπερπηκτικότητα, το οξειδωτικό stress, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η φλεγμονή και η λοίμωξη από ορισμένους μικροοργανισμούς, έχουν κατά καιρούς προταθεί να ερμηνεύσουν την παθογένεια της αθηροσκλήρωσης. Σήμερα θεωρείται ότι η αθηροσκλήρωση είναι μια πολυπαραγοντική νόσος με πολλά στάδια παθογενετικής διαδικασίας όπου η φλεγμονή έχει ουσιαστικό ρόλο σε κάθε στάδιο. Καθώς, τόσο οι προδιαθετικοί στη νόσο παράγοντες, όσο και οι παθογενετικοί μηχανισμοί της νόσου βρίσκονται υπό γενετικό έλεγχο, ένας μεγάλος αριθμός κλινικών και πειραματικών μελετών στράφηκε στο πεδίο της γενετικής και έχουν αναφερθεί ενδιαφέροντα ευρήματα σχετικά με γενετικούς πολυμορφισμούς συσχετιζόμενους με επιδεκτικότητα ή προστασία στη νόσο αυτή. Τα ευρήματα αυτά, αλλά και τα αναμενόμενα από ευρείες μελέτες σε επίπεδο γονιδωματικής και πρωτεομικής έρευνας χρησιμεύουν στον εντοπισμό ευπαθών ατόμων ή ομάδων, αλλά και στο σχεδιασμό και τη χρήση φαρμακευτικής παρέμβασης. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 50-57, 2008.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** αθηροσκλήρωση, ανοσογενετική, γενετικοί παράγοντες, παθογένεση

Η αθηροσκλήρωση ή αθηροθρομβωτική νόσος, είναι μια χρόνια νόσος με ποικιλία καρδιαγγειακών επιπλοκών. Αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου και αναπηρίας στις αναπτυγμένες κοινωνίες, με ανοδική επίπτωση λόγω αύξησης του μέσου όρου ζωής και της παχυσαρκίας των πληθυσμών.

Ένα σύμπλεγμα γενετικών παραγόντων σε αλληλοεπίδραση με παράγοντες του περιβάλλοντος, προσδιορίζουν και καθορίζουν τη γενετική επιδεκτικότητα στη νόσο, καθώς επίσης την πορεία, την εξέλιξη, αλλά και την βαρύτητα της νόσου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι αν και για μακρό χρονικό διάστημα η αθηροσκλήρωση θεωρήθηκε και διερευνήθηκε ως μια νοσολογική οντότητα, η γνώση σήμερα ότι σημαντική ετερογένεια χαρακτηρίζει την αιτία και τη φύση των βλαβών, κατευθύνει τις πειραματικές και κλινικές μελέτες στο να αποκωδικοποιηθεί η περιπλοκότητα της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας.

Επιπλέον δε, με το δεδομένο ότι ορισμένες μορφές αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου μπορούν να προληφθούν ή και να υποστραφούν, σημαντική έρευνα και προσπάθεια εστιάζεται και στην κατανόηση κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που διέπουν την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου.

## Παθογένεια αθηροσκλήρωσης

Η όλη διαδικασία της παθογένειας της αθηροσκλήρωσης δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως και τούτο διότι η νόσος αυτή συσχετίζεται με πολλούς παράγοντες κινδύνου όπως κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία, ηλικία, φύλο, ορμονική δυσλειτουργία, οικογενειακό ιστορικό, έλλειψη άσκησης. Ένα μεγάλο δε ποσοστό των περιπτώσεων δεν συσχετίζονται επαρκώς με τους παραδοσιακούς αυτούς παράγοντες κινδύνου.

Διάφορες θεωρίες ή υποθέσεις έχουν διατυπωθεί για την παθογένεια της αθηροσκλήρωσης. Πριν από 100 και πλέον χρόνια ο *Virchow* αναγνώριζε τη συμμετοχή κυττάρων στην αθηρογένεση, την οποία θεώρησε υπερπλαστική νόσο, ενώ ο *Rakitsky* θεωρούσε ότι τα αθηρώματα προέρχονταν από διαδικασίες επώλωσης και απορρόφησης των θρόμβων. Στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα, για τη βλάβη των αρτηριών ενοχοποιήθηκε η χοληστερίνη και λίγα χρόνια αργότερα, μελετήθηκε και ο ρόλος των λιποπρωτεϊνών.

Σήμερα, ενώ στοιχεία και των τριών ανωτέρω θεωριών είναι αποδεκτά, υπάρχουν πλέον επαρκή δεδομένα να χαρακτηρίζεται η αθηροσκλήρωση ως μια ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη, με στοιχεία αυτοανοσίας, χρόνια φλεγμονώδης διεργασία. Είναι δε αποδεκτή η άποψη ότι η αθηροσκλήρωση είναι το

αποτέλεσμα αλληλοεπιδράσεων μεταξύ λιποπρωτεϊνών πλάσματος, κυτταρικών στοιχείων (μονοκύτταρα/μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και κύτταρα λείων μυϊκών ινών) και εξωκυτταρικού δικτύου του τοιχώματος των αρτηριών. Ιστολογικά δε, οι αθηροσκληρωτικές βλάβες, από τα πρώτα στάδια (λιποειδείς γραμμώσεις) έως τις πιο επιπεπλεγμένες αλλοιώσεις, εμφανίζουν όλα τα χαρακτηριστικά χρόνιας φλεγμονής (1-4). Τα πρώτα στάδια της αθηροσκλήρωσης, δηλαδή η αθηρογένεση, περιλαμβάνουν:

### 1) Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου λόγω βλάβης

Το ενδοθήλιο σχηματίζει μια μονοστιβάδα που καλύπτει ολόκληρο το αγγειακό δένδρο. Είναι ο μεγαλύτερος ιστός του σώματος, είναι μη θρομβωτική επιφάνεια, έχει επιλεκτικό φραγμό διαπερατότητας και παρουσιάζει υψηλό μεταβολισμό. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επικάθονται στη βασική μεμβράνη που αποτελείται από κολλαγόνο τύπου IV και μόρια πρωτεογλυκάνης και εκκράζουν υποδοχείς για αυξητικούς παράγοντες και για LDL (CD36, Lox-1), υποδοχείς TLRs (Toll like receptors) φυσικής ανοσοαπάντησης, MHC τάξης II μόρια (HLA-DR). Επίσης παράγουν νευροχημικές ουσίες, πρωτεολυτικά ένζυμα, προπηκτικούς παράγοντες, κυτταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες. Αποτέλεσμα όλων των ανωτέρω είναι το ενδοθήλιο να συμμετέχει στην ρύθμιση του αγγειακού τόνου, στην μεταφορά θρεπτικών ουσιών, στην αποβολή βλαπτικών ουσιών, στην αθηρογένεση, στην πήξη και στην θρόμβωση. Ενδιαφέρον είναι ότι το ενδοθήλιο παρουσιάζει λειτουργικές διαφορές ανάλογα με το είδος και τη θέση του αγγείου (π.χ. υποδοχείς για PDGF υπάρχουν στο ενδοθήλιο των τριχοειδών, ενώ δεν υπάρχουν στο ενδοθήλιο των αρτηριών).

Ο όρος δυσλειτουργία ενδοθηλίου χρησιμοποιείται για να περιγράψει διαταραχή ισορροπίας μεταξύ διαστολής και σύσπασης του αγγείου, εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο και γενικά αναγνωρίζεται ως απώλεια της φυσιολογικής αγγειοδιαστολής. Η αγγειοδιαστολή επιτυγχάνεται κυρίως από μονοξειδιο του αζώτου (NO), προστακυκλίνη (PGI<sub>2</sub>), βραδυκινίνη, ακετυλχολίνη, σεροτονίνη, ισταμίνη και άλλους παράγοντες που εκκρίνονται από το ενδοθήλιο (5). Η αγγειοσύσπαση δε επιτυγχάνεται κυρίως από την δράση ενδοθηλίνης 1 (ET-1), αγγειοτενσίνης I και II, θρομβοξάνης A<sub>2</sub>, προσταγλανδίνης H και θρομβίνης που παράγονται από το ενδοθήλιο, αλλά και από τη δράση εξωγενών ουσιών, όπως π.χ. νικοτίνης (6).

Κοινά αίτια βλάβης του ενδοθηλίου είναι η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, το κάπνισμα, λοιμώδη αίτια όπως κυτταρομεγαλοϊός (CMV) και χλαμύδιο

της πνευμονίας, καθώς επίσης και η στροβιλώδης, βίαιη ροή αίματος, όπως συμβαίνει στους διχασμούς των αγγείων. (2)

## 2) Συνάθροιση λιπιδίων στον έσω χιτώνα των αρτηριών ως αποτέλεσμα της βλάβης

Αυτές οι μικρές επιφάνειες εναποθέσεων αποτελούν τη βάση, την απαρχή, δηλαδή της αθηροσκλήρωσης και αναφέρονται ως λιποειδείς γραμμώσεις (*fatty streaks*). Από την επίδραση διαφόρων γενετικών παραγόντων και παραγόντων κινδύνου του περιβάλλοντος, οι πρώιμες λιποειδείς γραμμικές αλλοιώσεις, θα εξελιχθούν σε περιπεπλεγμένες αλλοιώσεις, τυπικά χαρακτηριζόμενες από πυρήνα πλούσιο σε λιπίδια (κυρίως LDL- *Low Density Lipoprotein*), επικαλυμμένο από ινώδη κάψα, αλλά και από ένα μεγάλο αριθμό ενεργοποιημένων κυττάρων φλεγμονής, ως εξής:

Η εγκλωβισμένη στο αρτηριακό τοίχωμα LDL, υφίσταται μεταβολές από ένζυμα και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, με αποτέλεσμα να μετατρέπεται σε προφλεγμονώδη σωματίδια (οξειδωμένη LDL-oxLDL). Σε απάντηση αυτών των σωματιδίων, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγείου (*Vessel smooth muscle cells-VSMCs*) ενεργοποιούνται και διαφοροποιούνται, απελευθερώνουν χημειοκίνες και χημειοτακτικές ουσίες και εκφράζουν μόρια προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1). Έτσι, έλκονται στην κυκλοφορία και στην περιοχή των βλαβών, βοηθούμενα και από την έκφραση των μορίων προσκόλλησης, μονοκύτταρα και Τ λεμφοκύτταρα. Τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα (ΜΦ), τα οποία εκφράζουν υποδοχείς «καθαριστές» (*Scavenger Receptors-SRs*), όπως CD36 και Lox-1 (υποδοχέα-1 της oxLDL), μέσω των οποίων παραλαμβάνουν, φαγοκυτταρώνουν δηλαδή, λιπίδια και κυρίως oxLDL και σχηματίζουν τα αφρώδη κύτταρα (*lipid-laden foam cells*) στο συγκεκριμένο μικροπεριβάλλον του έσω χιτώνα των αρτηριών. Τα ΜΦ παράγουν επίσης κυτταροκίνες όπως IL-1, TNF-α, και TGF-β, πρωτεολυτικά ένζυμα και αυξητικούς παράγοντες, μέσω των οποίων διατηρείται το χημειοτακτικό ερέθισμα για τα λευκοκύτταρα και προάγεται η έκφραση των SRs, αλλά και ο πολλαπλασιασμός των ΜΦ. Κορεσμένα με λιπίδια αφρώδη κύτταρα οδηγούνται τελικά σε κυτταρικό θάνατο και απελευθέρωση ουσιών (oxLDL, ρίζες O<sub>2</sub>) που επιδεινώνουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (7).

Αλλά και τα Τ λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται σε απάντηση της έκθεσης στο αντιγόνο (oxLDL) και από την αλληλοεπίδρασή τους (και μέσω CD40/CD40L) με τα ενεργοποιημένα ΜΦ, εκκρίνονται διάφορες κυτταροκίνες (στη φάση αυτή επικρατεί η τύπου I απάντηση) και μεταλλοπρωτεϊνάσες (*Matrix Metal-*

*loproteinases-MMPs*), ουσίες οι οποίες προάγουν την φλεγμονή (8).

Το περιβάλλον αυτό της φλεγμονής που δημιουργείται, προσελκύει επίσης περισσότερα διάμεσα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων (VSMCs) στον μέσο χιτώνα, όπου και υφίστανται φαινοτυπικές αλλαγές, που χαρακτηρίζονται από ελαττωμένη περιεκτικότητα συστατικών πρωτεϊνών και αυξημένη παραγωγή πρωτεϊνών (που διευκολύνουν την μετανάστευσή τους), αυξητικών παραγόντων (που βοηθούν στην διαφοροποίησή τους) και πρωτεϊνών μεσοκυτταρίου χώρου, όπως κολλαγόνο και ελαστίνη. Έτσι, αρχίζει να σχηματίζεται η ινώδης κάψα (4).

Εφ' όσον η φλεγμονώδης διαδικασία δεν αντιμετωπισθεί, οι αθηρωματικές αλλοιώσεις θα εξελιχθούν «σιωπηλώς» σε αποφρακτικές βλάβες και θα οδηγήσουν σε ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και οξεία κλινικά σύνδρομα. Όσο σημαντικός είναι ο λιπιδικός πυρήνας στην απαρχή σχηματισμού της βλάβης, άλλο τόσο σημαντική είναι η ινώδης κάψα για την εξέλιξη της βλάβης. Μια βλάβη με πεπαχυσμένη ινώδη κάψα είναι πιθανότατα σταθερή, ενώ λεπτή ινώδης κάψα, κυρίως λόγω φλεγμονής, είναι περισσότερο επιρρεπής σε ρήξη και σχηματισμό θρόμβου. Η πλειονότητα των θρομβωτικών επεισοδίων, είναι το άμεσο αποτέλεσμα της ρήξης μιας τέτοιας αθηρωματικής πλάκας, ενώ σε ελάχιστες περιπτώσεις η θρόμβωση οφείλεται σε διάβρωση του ενδοθηλίου και αυτό συνήθως συμβαίνει σε μικρού μεγέθους αθηρωματικές πλάκες. Επαναλαμβανόμενοι κύκλοι «απάντησης» για αποκατάσταση της ινώδους κάψας, μετά από ρήξη ή διάβρωση, αποτελούν έναν από τους κύριους μηχανισμούς επέκτασης της αθηρωματικής πλάκας.

Ο σημαντικός ρόλος της φλεγμονής στην αθηροσκλήρωση έχει επιβεβαιωθεί και από προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε άτομα με αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής, όπως κυτταροκίνες (IL-6, TNF-α), μόρια προσκόλλησης (ICAM-1, p-σελεκτίνη), πρωτεΐνες οξείας φάσεως (CRP, ινωδογόνο, αμυλοειδές A ορού-SAA). Ακόμη έχει δείχθει ότι η μείωση του κινδύνου αυτού με την χορήγηση αντιφλεγμονωδών ουσιών (π.χ. στατίνες), είναι μεγαλύτερη σε άτομα με ένδειξη φλεγμονής.

## 3) Σχηματισμός ενδοθηλιακού θρόμβου

Κατά τη ρήξη ή τη διάβρωση της ινώδους κάψας, το περιεχόμενο της αθηρωματικής πλάκας, το οποίο χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, αλλά κυρίως αποτελείται από εστέρες και κρυστάλλους χοληστερίνης, έρχεται σε επαφή με τα στοιχεία του αίματος και δημιουργούνται οι συνθήκες προσκόλλησης των

αιμοπεταλίων μεταξύ τους, αλλά και με το διαβρωμένο ενδοθήλιο (λευκός θρόμβος). Η συγκόλληση των αιμοπεταλίων επιτυγχάνεται μέσω των γλυκοπρωτεϊνών IIIa, Ib και IIb (gpIIIa, gpIa, gpIIb) της μεμβράνης των αιμοπεταλίων και του παράγοντα *von Willebrand* (*von Willebrand factor-VWF*), του ινωδογόνου και του κολλαγόνου του πλάσματος και του υπενδοθηλίου. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων οδηγεί σε ενεργοποίησή τους και παραγωγή ουσιών όπως σεροτονίνη, θρομβοξάνη A2, διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), Ca<sup>2+</sup>, σε ενεργοποίηση του ενδογενούς και εξωγενούς συστήματος της πήξεως και σε σχηματισμό θρομβίνης, με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία μεγαλύτερου θρόμβου (9).

Το κλινικό αποτέλεσμα όμως αυτής της δυναμικής διεργασίας, ποικίλλει και δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί μεταξύ των προσβληθέντων ατόμων. Έτσι π.χ. παραμένει αδιευκρίνιστο γιατί η νόσος άλλοτε προσβάλλει τα αγγεία της καρδιάς, άλλοτε του εγκεφάλου και άλλοτε περιφερικά αγγεία και ακόμη γιατί ένας ασθενής παρουσιάζει διάχυτη στεφανιαία νόσο, ενώ ένας άλλος εμφανίζει εντοπισμένη και περιορισμένη αθηρωματική βλάβη. Επίσης, ένα άλλο ερώτημα είναι γιατί η νόσος προσβάλλει μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αρτηρίες, δεν προσβάλλει ορισμένες αρτηρίες και δεν προσβάλλει φλέβες. Επίσης γιατί σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες, π.χ. Ινδιάνους, παρουσιάζει βαριά διαδρομή.

### Γενετικοί παράγοντες που προδιαθέτουν στην αθηροσκλήρωση

Γνωρίζοντας τους προδιαθεσικούς παράγοντες και κατανοώντας τους παθογενετικούς μηχανισμούς της αθηροσκλήρωσης, γίνεται φανερό, ότι ένας μεγάλος αριθμός γονιδίων, είτε μέσω μεταλλάξεων είτε λόγω του πολυμορφισμού τους, εμπλέκονται στην δημιουργία και εξέλιξη της αγγειακής αυτής νόσου, προσφέροντας επιδεκτικότητα ή προστασία.

Έτσι η ανοσογενετική μελέτη της αθηροσκλήρωσης περιλαμβάνει μελέτη γονιδίων με γνωστό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στη βιολογία των ενδοθηλιακών και λείων μυικών κυττάρων, στον καταρράκτη της πήξεως, στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, στη διαδικασία της φλεγμονής, στην ανοσιακή απάντηση. Ένας μακρύς δε κατάλογος γονιδίων έχει συσχετισθεί με τη νόσο όπως γονίδια για απολιποπρωτεΐνη E (APO-E), λιποπρωτεΐνη (Lpα), απολιποπρωτεΐνη A1 (APO A1), απολιποπρωτεΐνη CIII (APO C3), απολιποπρωτεΐνη AIV (APO AIV), ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PLAT), ινωδογόνο, αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI 1), παράγοντας *Von Willebrand* (VWF),

γλυκοπρωτεΐνη IIIa (ITGB3), λιποπρωτεϊνική λίπωση (LIPA), πρωτεΐνη μεταφοράς χοληστερινικού εστέρα (CETP), παράγοντας πήξεως V (F5), παράγοντας πήξεως VIII (F7), μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης (ACE), αγγειοτενσινογόνο (AGT), ενδοθηλιακή συνθετάση μονοξειδίου του αζώτου (ENOS), connexin 37 (GJA4), μεταλλοπρωτεϊνάση 3 της εξωκυτταρικής ουσίας (MMP3), θρομβοσπονδίνη (TSP1, TSP2, TSP4), TNF cluster (λεμφοτοξίνη α-LTA), φωσφοδιεστεράση 4D (PDE 4D), πρωτεΐνη που ενεργοποιεί την 5-λιποξυγενάση (ALOX5AP), P-σελεκτίνη (SELP), ιντερλευκίνη 4 (IL-4).

Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι για τους περισσότερους γενετικούς πολυμορφισμούς που μελετήθηκαν δεν υπάρχει ομοφωνία συσχετίσεων και ότι υπάρχουν φυλετικές και εθνολογικές διαφορές σε πολλούς γενετικούς πολυμορφισμούς ως εκ τούτου είναι σημαντικό να δημιουργηθούν, για κάθε φυλετική ή εθνολογική ομάδα, βάσεις δεδομένων γενετικών πολυμορφισμών για την αθηροσκλήρωση και τις διάφορες κλινικές της μορφές (10).

Ενδεικτικά θα παρουσιασθούν ευρήματα για ορισμένες από τις προαναφερθείσες γονιδιακές συσχετίσεις.

#### Απολιποπρωτεΐνη E (Apo E)

Η Apo E λειτουργεί κυρίως ως ρυθμιστής του μεταβολισμού της LDL-χοληστερίνης και το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη αυτή βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12 (12q). Παρουσιάζει αλληλικό πολυμορφισμό με την εξής συχνότητα στους Καυκάσιους: Apo E2 (8%), Apo E3 (78%) και Apo E4 (14%). Η Apo E4 συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα LDL, ενώ η Apo E2 με ελαττωμένα επίπεδα LDL και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Και ενώ η Apo E2 δεν προστατεύει πάντα από στεφανιαία νόσο, η Apo E4 συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (11).

#### Απολιποπρωτεΐνη B-100 (Apo B-100)

Η Apo B-100 λειτουργεί ως ρυθμιστής του μεταβολισμού της LDL συνδεδεμένη με αντίστοιχους υποδοχείς. Μετάλλαξη σε ένα αμινοξύ έχει ως αποτέλεσμα παρεμπόδιση σύνδεσης της LDL με τους υποδοχείς, παρεμπόδιση της ενδοκύττωσης και κατ' επέκταση αύξηση των επιπέδων της LDL στο πλάσμα. Έχει παρατηρηθεί οικογενής εμφάνιση της μετάλλαξης (11).

#### eNOS (endothelial Nitric Oxide Synthase)

Η eNOS καταλύει την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και αφενός μεν ρυθμίζει τον τόνο του αγγείου προκαλώντας αγγειοδιαστολή, αφετέρου



λυμορφισμός Thr26Asp στο SNP του LTA προκαλεί αύξηση έκφρασης των μορίων προσκόλλησης VCAM1 και σελεκτινών και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Μια άλλη ομάδα γονιδίων της περιοχής αυτής, τα HLA γονίδια τάξης I (HLA-A, B, C) και τάξης II (HLA-DR, DQ, DP) επίσης έχουν συσχετισθεί τόσο με επιδεκτικότητα (π.χ. HLA-DR1, OR=2,37) όσο και με προστασία (π.χ. HLA-B7, OR=0,46) στη στεφανιαία νόσο (17, 18).

### Ομοκυστεΐνη (Homocysteine-Hcy).

Αυξημένα επίπεδα του αμινοξέως Hcy στο πλάσμα θεωρούνται ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την αθηροθρομβωτική νόσο (~10% του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου). Ο βασικός ρόλος της ομοκυστεΐνης είναι ο εφοδιασμός ενεργοποιημένης μεθειονίνης (s-adenosyl methionine-SAM) η οποία είναι απαραίτητη για τη λειτουργία πολλών μεταβολικών διαδικασιών. Το φυλλικό οξύ και η βιταμίνη B12 συμμετέχουν σ'αυτή την επαναμεθυλίωση της Hcy, καθώς αποτελούν υποστρώματα ή συμπαραγόντες ενζύμων, όπως της MTHFR (Methylenetetrahydrofolate reductase) και προσδιορίζουν τα επίπεδα της Hcy αντιστρόφως ανάλογα με την επάρκειά τους. Αλλά και το ένζυμο MTHFR επίσης προσδιορίζει τα επίπεδα της Hcy και μάλιστα έχει βρεθεί ότι ορισμένοι γονιδιακοί πολυμορφισμοί του ενζύμου, συσχετίζονται με υψηλά επίπεδα Hcy στο πλάσμα. Οι γονότυποι αυτοί είναι ο MTHFR 1298 A>C, ο MTHFR 677 CT/1298 AC και κυρίως ο MTHFR 677TT γονότυπος. Αυξημένα επίπεδα Hcy πλάσματος προκαλούν ενδοπλασματικό stress, υπομεθυλίωση και μειωμένη κυτταρική λειτουργία, τοξική δράση στο ενδοθήλιο, αυξημένη παραγωγή κολλαγόνου, ελαττωμένη διαθεσιμότητα NO και συσχετίζονται με όλες τις κλινικές μορφές της αθηροσκλήρωσης (19,20).

### Αναστολέας 1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor 1- PAI 1)

Είναι ο κύριος φυσιολογικός αναστολέας της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου στο αίμα. Ανευρίσκεται στο πλάσμα και στους ιστούς. Συμβάλλει στον σχηματισμό των θρόμβων και στην ανάπτυξη και την κλινική πορεία οξέων και χρόνιων καρδιαγγειακών νοσημάτων. Υψηλά επίπεδα PAI-1 στο πλάσμα αποτελούν παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Τα επίπεδα του PAI-1 καθορίζονται γενετικά. Ο πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G του γονιδίου, συσχετίστηκε με υψηλά επίπεδα PAI-1, θρόμβωση και καρδιαγγειακή βλάβη. Η έκφραση όμως το PAI-1 ρυθμίζεται και από παράγοντες όπως η ινσουλίνη και τα τριγλυκερίδια (21,22).

### Πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας (Heat Shock Proteins - HSPs)

Υπάρχουν σε πολλά κύτταρα, λειτουργούν ως συνοδά μόρια, προστατεύουν το κύτταρο από βλάβη που προκαλείται σε απάντηση ερεθισμάτων stress και προλαμβάνουν την απόπτωση.

Έχουν περιγραφεί επτά πολυγονιδιακές οικογένειες (HSP10, small HSPs, HSP40, HSP60, HSP70, HSP90 και HSP110).

Δεδομένης της υψηλού βαθμού ομολογίας μεταξύ των HSPs των διαφόρων ειδών, ανοσιακή απάντηση έναντι HSPs παθογόνων εισβολέων στον άνθρωπο π.χ. HSP60 του χλαμυδίου της πνευμονίας, μπορεί να προκαλέσει, μέσω διασταυρούμενης αντίδρασης, εμφάνιση ανοσιακής απάντησης έναντι «ιδίων» μορίων HSPs.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης εμπλέκονται κυρίως HSP47, HSP60 και HSP70.

Παράγοντες κινδύνου για την αθηροσκλήρωση όπως λοιμώξεις, οξειδωμένη LDL (oxLDL), οξειδωτικό stress, μηχανικό stress (οξεία υπέρταση), προκαλούν υπερέκφραση HSPs στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα μακρόφραγα και στα λεία μυϊκά κύτταρα μέσω ενεργοποίησης του HSP μεταγραφικού παράγοντα 1 (HSF1). Και ενώ φυσιολογικά οι HSPs βρίσκονται μέσα στα κύτταρα, διαλυτές HSPs (s-HSPs) στην κυκλοφορία, συσχετίστηκαν με αθηροσκλήρωση. Τα διαλυτά μόρια s-HSPs συνδέονται με TLR4/CD14 και πυροδοτούν μη ειδική ανοσιακή απάντηση, περιλαμβανόμενης παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-12, IL-15) από τα ΜΦ και μορίων προσκόλλησης (Ε σελεκτίνη, ICAM-1, VCAM-1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μέσω ενεργοποίησης του NF-κΒ. Επιπλέον, ασθενείς με αθηροσκλήρωση εμφανίζουν αυξημένους τίτλους αυτοαντισωμάτων έναντι των HSPs καθώς επίσης και T λεμφοκύτταρα ειδικά για HSPs στην αθηρωματική πλάκα. Έτσι, οι HSPs έχουν ένα ξεχωριστό ρόλο στην απάντηση του αρτηριακού τοιχώματος στο stress και συμβάλλουν στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης σε διάφορες καταστάσεις. Οι φλέβες που δεν υφίστανται υψηλές μηχανικές πιέσεις δεν εμφανίζουν αθηρωματικές βλάβες. Τέτοιες όμως βλάβες αναπτύσσονται σε φλεβικά μοσχεύματα (23).

### Ροή αίματος- ενδοαυλική πίεση στο τοίχωμα του αγγείου και έκφραση γονιδίων

Ομοιόμορφη νηματική ροή αίματος στο αγγείο που εξασφαλίζει χαμηλή μηχανική πίεση και υψηλή διατμητική τάση (shear stress), έχει αθηροπροστατευ-

τικό αποτέλεσμα μέσω αντιφλεγμονωδών (CoX-2), αντιθρομβωτικών (eNOS), αντιοξειδωτικών (SOD), ανασταλτικών του πολλαπλασιασμού (p21) ουσιών που παράγονται, χωρίς να είναι γνωστό το κεντρικό ερέθισμα παραγωγής τους. Αντίθετα, η παρεμπόδιση της φυσιολογικής ροής, όπως π.χ. συμβαίνει στους διχασμούς των αγγείων, όπου παρατηρείται ελάττωση της διατμητικής τάσης και αύξηση της μηχανικής πίεσης, έχει αθηρογόνο δράση. Η δράση αυτή φαίνεται ότι είναι το αποτέλεσμα, μέσω του NFκB, ενεργοποίησης και έκφρασης γονιδίων υπευθύνων για ουσίες με αθηρογόνο δραστηριότητα, όπως μόρια προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1), χημειοκίνες (MCP-1), HSPs κ.α. (23,24).

### Φύλο και αθηροσκλήρωση

Περισσότερες γυναίκες πεθαίνουν κάθε χρόνο από καρδιοαγγειακά νοσήματα, παρά από οποιαδήποτε άλλη αιτία. Και ενώ οι άνδρες διαφέρουν από τις γυναίκες σε ένα μόνο από τα 46 χρωμοσώματα, η επίπτωση σε υγεία και νόσο είναι μεγάλη. Στην αθηροσκλήρωση, οι διαφορές ανδρών-γυναικών δεν περιορίζονται μόνο στις ορμόνες των γονάδων (γοναδοτροπες ορμόνες), αλλά έχουν δειχθεί ουσιώδεις αποκλίσεις στους μηχανισμούς της νόσου.

Μελέτη 71 SNPs σε μεγάλο αριθμό ασθενών (10) έδειξε ότι δύο γονίδια (connexin 37 και p22 phex.) συσχετίζονται με τη νόσο στους άνδρες, ενώ δύο διαφορετικά γονίδια (plasminogen activator inhibitor 1 και stromelysin 1) συσχετίζονται με τη νόσο στις γυναίκες, υπογραμμίζοντας τη διαφορά φύλου στην εμφάνιση της αθηροσκλήρωσης.

Τέτοιες γενετικές διαφορές είναι εμφανείς και στην φυσιολογία της αθηροσκλήρωσης, όπως στα συστατικά της αθηρωματικής πλάκας (περισσότερα κυτταρικά στοιχεία και ινώδης ιστός στις γυναίκες) (25), στη λειτουργία του ενδοθηλίου (επίδραση των οιστρογόνων στην αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων) (26,27), στην αιμόσταση (υψηλότερα επίπεδα ινοδωγώνου και παράγοντα VII στις γυναίκες) (28). Επίσης οι γυναίκες έχουν διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν διάβρωση στην αθηροσκληρωτική βλάβη, ενώ οι άνδρες έχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Έχει ακόμη παρατηρηθεί ότι η απόπτωση και η νέκρωση των SMCs που συσχετίζεται με την παθογένεια της αθηροσκλήρωσης σε απάντηση βλάβης, stress ή λόγω ηλικίας, είναι πιο εκσεσημασμένες στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (29).

Η χαρτογράφηση του γονιδιώματος του ανθρώπου, η πρόοδος στη γονιδιωματική (genomics) και

πρωτεομική (proteomics), η μελέτη των SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), μιας νέας γενεάς γενετικών δεικτών, άνοιξαν καινούργιους δρόμους στον εντοπισμό γενετικών δεικτών και στη διερεύνηση συμμετοχής των κωδικοποιούμενων προϊόντων τους στην παθογένεια και εκδήλωση της αθηροθρομβωτικής νόσου. Έτσι, δημιουργήθηκαν οι "Biobanks" όπου αξιολογούνται γενετικά και επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν πολυπαραγοντικά, πολυγονιδιακά νοσήματα, αναλύοντας μεγάλο αριθμό ασθενών με μακρό χρόνο παρακολούθησης και πολλές παραμέτρους. Ιδιαίτερη προσοχή σ' αυτού του είδους τις αναλύσεις θα πρέπει να δίδεται, ώστε οι ομάδες ασθενών και μαρτύρων να είναι ομοιογενείς ως προς τη φυλετική και εθνολογική τους προέλευση.

Τα αποτελέσματα αυτού του είδους των μελετών είναι εξαιρετικά χρήσιμα στην καθημερινή ιατρική πρακτική, σε στρατηγικές μείωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων μέσω της πρωτογενούς πρόληψης (μέτρα για την ελάττωση των παραγόντων κινδύνων προ της βλάβης των οργάνων), της δευτερογενούς πρόληψης (μέτρα για διάγνωση και θεραπεία στο προσυμπτωματικό στάδιο) και της τριτογενούς πρόληψης (θεραπευτικοί χειρισμοί της εκδηλωθείσας νόσου).

### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:365-372.
2. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
3. Frostegard J. Atherosclerosis in Patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1776-1785.
4. Mahmoudi M, Curzen N, Gallagher JP. Atherogenesis: the role of inflammation and infection. *Histopathology* 2007; 50:535-546.
5. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82:35-45.
6. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 383-389.
7. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-1153.
8. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-874
9. Konkle AB, Schafer IA. Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis and Cardiovascular Disease. In Heart Disease (7<sup>th</sup> ed), Braunwald (ed), WB Saunders Co, Philadelphia, 2005, p 2067-2092.
10. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med* 2002; 347:1916-1923.



11. Mahley RW, Weisgraber KH, Innerarity TL et al. Genetic defects in lipoprotein metabolism. Elevation of atherogenic lipoproteins caused by impaired catabolism. *JAMA* 1991; 265:78-83.
12. Huang PL. Endothelial nitric oxide synthase and endothelial dysfunction. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5:473-480.
13. Morrison AC, Bray MS, Folsom AR et al. ADD1 460w allele associated with cardiovascular disease in hypertensive individuals. *Hypertension* 2002; 39:1053-1057.
14. Morrison AC, Doris AP, Folsom RA et al. G-Protein  $\beta 3$  subunit and  $\alpha$ -Adducin polymorphism and risk of subclinical and clinical stroke. *Stroke* 2001; 32:822-833.
15. Schumetz A, Wienker T, Stremmler V et al. An angiotensin-converting enzyme gene variant is associated with acute myocardial infarction in women but not in men. *Am J Cardiology* 1996; 78:679-681.
16. Zee R, Cook N, Cheng S et al. Polymorphism in P-selectin and interleukin-4 genes as determinants of stroke: a population-based, prospective genetic analysis. *Human Molecular Genetics*, 13:389-396.
17. Palikhe A, Sinisalo J, Seppanen M et al. Human MHC region harbors both susceptibility and protective haplotypes for coronary artery disease. *Tissue Antigens* 2007; 69:47-55.
18. Ozaki K, Ohnishi Y, Lida A et al. Functional SNPs in the lymphotoxin- $\alpha$  gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nature Genetics* 2002; 32:650-654.
19. Wold DS, Law M, Morris JK. The dose-response relation between homocysteine and cardiovascular disease: implications for treatment and screening. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 1:250-253.
20. Klerk M, Verhoef P, Clarke R et al. MTHFR 677CT polymorphism and risk of coronary heart disease. A Meta-analysis. *JAMA* 2002; 288:2023-2031.
21. Von Kanel R, Maly FE, Freg K et al. Contribution of the type 1 plasminogen activator inhibitor 4G/5G gene polymorphism to impaired fibrinolysis in vital exhaustion. *Ital Heart J* 2003; 4:791-796.
22. Agirbasli M. Pivotal role of plasminogen-activator inhibitor 1 in vascular disease. *Int J Clin Pract* 2005, 59:102-106.
23. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1547-59.
24. Plutzky J. The vascular biology of atherosclerosis. *Am J Med* 2003; 15(suppl. 8A): 555-615.
25. Burke AP, Farb A, Malcom GT et al. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998; 97:2110-2118.
26. English JL, Jacobs LO, Green G et al. Effect of the menstrual cycle on endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery in normal young women. *Am J Cardiol* 1998; 82:256-261.
27. Sader MA, McCredie RJ, Griffiths KA et al. Oestradiol improves arterial endothelial function in healthy men receiving testosterone. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 175-180.
28. Weksler B. Hemostasis and thrombosis. In: Cardiovascular Health and Disease in Women (2nd ed). Douglas PS (ed), WB Saunders Co, Philadelphia, 2002; p 157-177.
29. Arbustini E, Dal Bello B, Norbini P et al. Plaque erosion in a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 82:269-275.

## “Ευαγγελισμός”: Έφηβος 124 Ετών

ΑΓ Κάσας

Ο Ευαγγελισμός ιδρύθηκε από την τότε Βασιλίσσα Όλγα σαν “Παράρτημα” της Σχολής Αδελφών Νοσοκόμων που η ίδια είχε ιδρύσει και για την εκπαίδευσή τους. Η Σχολή, ιδρυμένη το 1875 με το όνομα “Νοσοκομικόν Παιδευτήριον”, ήταν η Πέμπτη στον κόσμο και η μόνη στην Ελλάδα μέχρι τη λειτουργία της Σχολής του Ερυθρού Σταυρού τη δεκαετία 1930. Υπήρξε το φυτώριο της νοσηλευτικής στη χώρα μας και αναπόσπαστο στοιχείο του νοσοκομείου.

Ο Ευαγγελισμός άρχισε να λειτουργεί το 1884, δηλ. εννιά ολόκληρα χρόνια μετά τη Σχολή Αδελφών, στην ίδια θέση που είναι και σήμερα (τότε σχεδόν προάστειο του κέντρου της πόλης!), αν και όχι βέβαια με την ίδια έκταση και χωρητικότητα. Του δόθηκε μάλιστα ο χαρακτηριστικός επίτιτλος “Θεραπευτήριον” (και όχι “νοσοκομείο”), ίσως για να υπερτονισθεί η αποστολή του, ίσως και για αποφυγή του δεύτερου συνθετικού (“κομείο”) που θύμιζε άλλα “κομεία” της εποχής (πτωχοκομείο, λεπροκομείο κ.λπ.). Άρχισε με 48 κλίνες μοιρασμένες σε μία Παθολογική και μία Χειρουργική Κλινική για να φθάσει στις 1200 περίπου γύρω στο 1970 με την αντίληψη απλά των νοσηλευτικών αναγκών και να υποχωρήσει μέχρι τώρα στις περύτερες μονάδες, εργαστήρια κ.λπ. Νοσηλεύθηκαν περί τα τρία εκατομμύρια άρρωστοι (πρώτος εισαχθείς ασθενής: αγόρι 10 ετών με “συρίγγιον οσχέου” (; ;)) και πρώτος θάνατος νέα 18 ετών με “γενικευμένην χοιράδωσιν” δηλαδή καλπάζουσα φυματίωση ...) και έγιναν πολλά εκατομμύρια εργαστηριακές εξετάσεις. Είναι χαρακτηριστική η εξέλιξη της μέσης διάρκειας νοσηλείας, από 45 - 55 ημέρες στην αρχή στις 5 - 8 τα τελευταία χρόνια - και πάλι πολλές με τα σημερινά δεδομένα (χαρακτηριστική είναι η αντιστροφή των καμπύλων αριθμού νοσηλευθέντων και μέσης διάρκειας νοσηλείας).

Η ίδρυση του Ευαγγελισμού, εκτός των αναγκών της Σχολής Αδελφών, εικόνιζε και την αναγνώριση των αυξημένων κοινωνικών αναγκών (μόνο άλλο ένα

κάπως “οργανωμένο” νοσοκομείο υπήρχε, το “Πολιτικό” - μετέπειτα “Δημοτικό”) καθώς και τη βραδεία ίσως, αλλά γενικότερη οικονομική πρόοδο της χώρας. Σημειώνεται δε ότι το ίδρυμα στηριζόταν σε ιδιωτικούς πόρους (έχοντας και ανάλογη νομική υπόσταση) στα 100 από τα 124 χρόνια της ιστορίας του. Το 1914 που είχε διπλασιασθεί η Ελλάδα και υπήρχαν νέες ανάγκες, έγιναν νέες υπηρεσίες και κλινικές. Τη δεκαετία του 1930 με την πάροδο πολέμων, καταστροφών και αστάθειας και με την ευκαιρία των 50 χρόνων ιστορίας, έγινε μία γενική αναδιοργάνωση του νοσοκομείου και της Σχολής. Τη δεκαετία του 1950, πάλι μετά το τέλος των πολέμων και την επαφή με το εξωτερικό και την είσοδο νέων ανθρώπων με άλλες αντιλήψεις, δημιουργήθηκαν νέες κλινικές ειδικοτήτων και μεγάλη επέκταση με το κτίριο ΑΧΕΠΑ που λειτούργησε το 1950 χωρίς τους “ορόφους θέσεων” (9<sup>ο</sup>- 10<sup>ο</sup>) και το Δώμα που άρχισαν το 1964. Μέχρι τότε οι ανάγκες επέβαλλαν κατά καιρούς τις μάλλον πρόχειρες επεκτάσεις με τον 2<sup>ο</sup> όροφο του αρχικού κτιρίου (“Άνω Συγγρού”), τη “Βόρεια” πτέρυγα, τα “Νέα Δωμάτια” κ.λπ. Στη θέση του κτιρίου ΑΧΕΠΑ υπήρχε από το 1915 το κτίριο “Αγ. Στεφάνου” για τους “ανιάτους ασθενείς” και με επέκταση για τους “φθισιόντες”. Στις αρχές της δεκαετίας 1980 λειτουργεί πλέον και η πτέρυγα ΠΑΤΕΡΑ και το νοσοκομείο έχει πια τη σημερινή κτιριακή μορφή. Στη θέση της υπήρχε το διόροφο “κτίριο βοηθητικών υπηρεσιών” που περιλάμβανε μεταξί άλλων τη βιβλιοθήκη και την τραπεζαρία των γιατρών και συνδεόταν με το “παλιό κτίριο” με γέφυρα που τμήμα της μόνο υπάρχει τώρα. Τέλος το 1983 με τη θέσπιση της Υγείας σαν δημόσιου αγαθού και την ίδρυση του ΕΣΥ, το καθεστώς του Ευαγγελισμού αλλάζει ριζικά καθώς γίνεται δημόσιο ίδρυμα και καταργείται η Σχολή Αδελφών μετά από 108 χρόνια λειτουργίας.

Μαζί με τις κτιριακές και άλλες προσθήκες ο Ευαγγελισμός στάθηκε στην πρωτοπορεία της επιστημονικής ανάπτυξης. Το 1898 αποκτήθηκε το πρώτο ίσως στην Ελλάδα “μηχάνημα Ρέγκεν” όπως αναγράφεται στα πρακτικά, πολύ κοντά μετά τη μεγάλη ανακάλυψη. Το 1900 ιδρύεται το πρώτο ίσως οργανωμένο (με τα μέτρα της εποχής) “Επιστημονικόν Εργαστήριον” υπό

Χειρουργός, “Γ. Διευθυντής Α’ Χειρουργικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»”

το φωτεινό αν και ιδιόρρυθμο πνεύμα της εποχής Αναστάσιο Χρηστομάνο και το οποίο αργότερα χωριζόταν στα τρία κλασικά εργαστήρια, μικροβιολογικό, βιοχημικό και αιματολογικό. Το 1902 ιδρύεται η πρώτη κλινική ειδικότητας, η Γυναικολογική (χωρίς Μαιευτικό Τμήμα) που άδοξα έληξε στη δεκαετία του 1990 έχοντας δώσει τρεις καθηγητές στο Πανεπιστήμιο (...) ενώ οι ειδικότητες της Παθολογίας εκπροσωπούνται μόνο από το 1933 με τη Νευρολογική κλινική. Από την αρχή λειτουργούσαν εξωτερικά ιατρεία των κλινικών και αργότερα αναπτύχθηκαν και ιατρεία ειδικοτήτων που αργότερα γίνονταν και κλινικές (Οφθαλμολογικό και ΩΡΛ το 1923). Το 1928 ιδρύθηκε το Δερματολογικό ιατρείο που δεν απέκτησε ξεχωριστή κλινική ποτέ, αλλά που επί πολλά χρόνια ήταν ο μόνος αξιόλογος “δεύτερος πόλος” της ειδικότητας εκτός από την Πανεπιστημιακή κλινική στο νοσοκομείο Συγγρού. Το 1929 ιδρύθηκε και Παιδιατρικό ιατρείο που καταργήθηκε το 1985.

Μετά το 1950 αρχίζει ραγδαία ανάπτυξη. Το 1951 ιδρύονται η πρώτη ξεχωριστή Καρδιολογική και Θωρακοχειρουργική κλινικές και η πρώτη σε Γενικό νοσοκομείο Νευροχειρουργική κλινική που έδωσε και τους πρώτους καθηγητές όταν πολύ αργότερα τα Πανεπιστήμια ίδρυσαν τη σχετική “έδρα”, η Θεσσαλονίκη το 1967 και η Αθήνα το 1977! Το 1954 λειτουργεί το Αναισθησιολογικό Τμήμα, από τα πρώτα ξεχωριστά και επιστημονικά στην Ελλάδα με ειδικευμένους γιατρούς και όχι κατά περίπτωση “ναρκωτές” όπως μέχρι τότε. Δύο βασικές παθολογικές ειδικότητες προστίθενται στο δυναμικό του Ευαγγελισμού το 1961: η Ενδοκρινολογία με κλινική από τις πρώτες και η Γαστρεντερολογία με χωριστό τμήμα Παθολογικής κλινικής και πλήρη κλινική αργότερα. Το 1979 ιδρύεται το Ανοσολογικό εργαστήριο, από τα πρώτα ξεχωριστά, η Νεφρολογική κλινική πρώτη ξεχωριστή μαζί με μονάδα τεχνητού νεφρού και η Πνευμονολογική. Τότε περίπου αρχίζει και η ΜΕΘ, αρχικά σαν “Αναπνευστική Μονάδα” υπό τους αναισθησιολόγους και από το ΕΣΥ κανονικά ανεξάρτητη και αργότερα Πανεπιστημιακή, ενώ το 1981 αρχίζει η ανεξάρτητη Αιματολογική κλινική. Με το ΕΣΥ ιδρύονται Ογκολογική και Ψυχιατρική κλινικές, οι πρώτες ανεξάρτητες στα πλαίσια γενικού νοσοκομείου. Εν τω μεταξύ το 1969 είχαν λειτουργήσει τα νέα χειρουργεία με το πρότυπο “Τμήμα Κεντρικής Αποστείρωσης”, πρώτης τέτοιας εγκατάστασης στην Ελλάδα με αυτόματα μηχανήματα. Έτσι ο Ευαγγελισμός κλείνοντας τον αιώνα λειτουργίας του είχε όλα τα τμήματα ειδικοτήτων εκτός από Μαιευτική και συνέχισε να αποκτά ειδικές μονάδες (μεταμοσχεύσεων, επεμβατικών μεθόδων, πόνου κ.λπ), τμήματα και υψηλή τεχνολογία, ιδιαίτερα στο πεδίο ιατρικής απεικόνισης

όπου τελείως πρόσφατα προστέθηκε και το πρώτο σε δημόσιο νοσοκομείο μηχάνημα PET-CT, και τελευταία νευροχειρουργικής. Ασφαλώς λείπουν και άλλα (π.χ. ακτινοθεραπεία) αλλά θεωρούμε δικαιολογημένο τον τίτλο του 124ετούς εφήβου !

### Οι άνθρωποι του Ευαγγελισμού ...

Πέρασαν γύρω στους 300 διευθυντές των διαφόρων επιστημονικών τμημάτων από τους οποίους 53 έγιναν Καθηγητές (“τακτικοί”) στα Πανεπιστήμια. Πέρασαν και μερικές χιλιάδες επιμελητές και “βοηθοί” (με τον παλιό όρο) από τους οποίους τουλάχιστον 300 (από όσο μπορούμε να ανασύρουμε από τα στοιχεία) προχώρησαν σε διευθυντικές και υψηλές πανεπιστημιακές θέσεις σε όλη τη χώρα. Είναι βέβαιο άλλωστε ότι οι επιμελητές του Ευαγγελισμού, με την πείρα και τη γνώση που αποκτούν εδώ, είναι απόλυτα ώριμοι και κατάλληλοι για τέτοιες θέσεις. Είναι κρίμα που το σύστημα δεν έχει αρκετά περιθώρια για πολλές τέτοιες ανεξίτητες. Άλλωστε και ο ιδιωτικός τομέας απέκτησε κατά καιρούς πολλά και εκλεκτά στελέχη από τον Ευαγγελισμό.

Πέρασαν σπουδαίοι Δάσκαλοι που άφησαν σφραγίδα στην ειδικότητα τους, είτε μέσα απ’ τον Ευαγγελισμό (που μέχρι το 1970 δεν είχε πανεπιστημιακά τμήματα) είτε και από τη μετέπειτα πορεία τους. Αναφέρουμε ενδεικτικά και μόνο από τους νεκρούς: Α. Χρηστομάνος (εργαστήριο – έρευνα), Α. Παπάς, Ζ. Καίρης (Ουρολογία), Δ. Κομνηνός, Ν. Τσαμπούλας, Γ. Μερικάς, Δ. Μπάκαλος, Κ. Γαρδικάς (Παθολογία και - οι δύο τελευταίοι - Αιματολογία), Δ. Ίκκος (Ενδοκρινολογία), Σ. Σκαρπαλέζος (Νευρολογία), Μ. Γερουλάνος, Μ. Μακκάς, Ν. Σμπαρούνης, Π. Κόκκαλης (Χειρουργική).

Το επιστημονικό προσωπικό του Ευαγγελισμού είχε πάντα υψηλή προβολή και παρουσία στη γενικότερη ζωή της Ελλάδας εκτός από την ιατρική φήμη της οποίας έχαιραν εκατοντάδες στελέχη του. Θεράποντες γιατροί ανώτατου άρχοντα και “υψηλών” προσωπικοτήτων: Θ. Δοξιάδης, Β. Βοίλας, Μ. Γερουλάνος, Μ. Μακκάς, Αλ. Μάνος, (πάντοτε εκ των νεκρών). Υπουργοί υπηρεσιακών κυβερνήσεων: Α. Χρηστομάνος, Α. Παπάς, Α. Μάνος, Ν. Σμπαρούνης, Γ. Μερικάς. Κι’ ένας “πρωθυπουργός” της κατοχής καταδικασθείς σαν δοσίλογος (Κ. Λογοθετόπουλος), αλλά κι’ ένας υπουργός στην κυβέρνηση της αντίστασης (Π. Κόκκαλης).

Η γενικότερη αυτή παρουσία δεν περιορίζεται στο επιστημονικό προσωπικό! Ο Αλέξανδρος Κοριζής ήταν Πρόεδρος του Ευαγγελισμού όταν κλήθηκε το 1941 στη “θυσιαστική” ουσιαστικά ανάληψη της πρωθυπουργίας

μετά το θάνατο του Ι. Μεταξά. Ο διατελέσας ιερέας του ναού μας πριν από τον πόλεμο πατήρ Δημήτριος, που ήταν τόσο αγαπητός ώστε κλήθηκε και σαν ιερέας των ανακτόρων, με την έναρξη του πολέμου εμφανίσθηκε περήφανα με στολή Βρετανού αξιωματικού αφού ήταν ο ταγματάρχης David Balfour της Intelligence Service! Κί' άλλος ιερέας μας, ο π. Ιερώνυμος, έγινε επίσης ιερέας των ανακτόρων, καθηγητής στο Αριστοτέλειο και αργότερα αρχιεπίσκοπος επί χούντας, αλλά και άλλοι δύο ιερείς μας έγιναν μητροπολίτες, ο π. Ηλίας Δημητριάδος και ο π. Ιάκωβος Κυθήρων. Από την άλλη πλευρά, το προσωπικό του Ευαγγελισμού είχε θύματα στον πόλεμο, είχε τέσσερα θύματα της – περιορισμένης ευτυχώς – επιδημίας εξανθηματικού τύφου στην κατοχή, αλλά και ένα διευθυντή θύμα τυφλής αντιιατρικής βίας ...

Πέρασαν σαν άρρωστοι από τον Ευαγγελισμό οι περισσότεροι “επώνυμοι” της Ελλάδας: καλλιτέχνες και άνθρωποι του πνεύματος, βασιλείς, πολιτικοί, έχοντες και κατέχοντες ... Εδώ μεταφέρθηκε από την εξορία ημιθανής ο Ανδρέας Μιχαλακόπουλος, εδώ και ο Ελευθέριος Βενιζέλος μετά την απόπειρα δολοφονίας του το 1933. Εδώ νοσηλεύθηκαν όταν χρειάστηκε ο καρδινάλιος Roncalli, μετέπειτα Πάπας Ιωάννης 23<sup>ος</sup> και ο μετέπειτα βασιλιάς της Ισπανίας Χουάν Κάρλος. Από εδώ μεταφέρθηκε ολόκληρο χειρουργείο στο Τατόι για να χειρουργηθεί εκεί ο βασιλιάς Παύλος το 1964. Κυρίως όμως οι αμέτρητοι μη επώνυμοι άνθρωποι που πάντα και μέχρι τώρα “ψηφίζουν με τα πόδια τους”, θέλοντας στην ώρα της ανάγκης τους να εισαχθούν στον Ευαγγελισμό και όχι αλλού. Απόδειξη τούτου έχετε (και είχαμε) όλοι από την πίεση των εισαγωγών, χρονίων ή και “οιονεί επείγουσών”!

Πρέπει να αναφερθεί και η πνευματική τροφός, δηλ. η Βιβλιοθήκη του νοσοκομείου. Μέχρι περίπου το 1970 που λειτούργησε καλά η του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών, ήταν μικρή αλλά αξιόλογη και η μόνη προσιτή ιατρική βιβλιοθήκη εκτός από του Σμπαραούνη στο “Γερούλιανειο Ίδρυμα”. Αργότερα και βαθμιαία οργανώθηκε ποσοτικά και ποιοτικά με σύγχρονες βιβλιοθηκονομικές αρχές και με ηλεκτρονική πλέον πρόσβαση αλλά και με μία αξιόλογη συλλογή πολύ παλιών ιατρικών βιβλίων.

Τιμούμε τέλος και το Σώμα που οργανώνει αυτά τα ετήσια Σεμινάρια, δηλαδή την “Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού Νοσοκομείου Ευαγγελισμός”, την “Επιστημονική Ένωση” όπως πάντα τη λέγαμε. Αναπόσπαστο κομμάτι της επιστημονικής δουλειάς του νοσοκομείου επί δεκαετίες, ιδρύθηκε το 1943 στη μέση της κατοχής, σαν είδος πνευματικής αντίδρασης στη σκοτεινιά και απομόνωση εκείνης της εποχής. Ιδρυτές της οι νεαροί τότε Κων/νος Γαρδίκας, Θωμάς

Δοξιάδης, Χρίστος Σταθάτος, (μετέπειτα διευθυντές κλινικών μας), Αλέξανδρος Συμεωνίδης (μετέπειτα καθηγητής στο Αριστοτέλειο) και Κίμων Παναγόπουλος. Η ένωση αγκαλιάστηκε θερμά από το σύνολο του επιστημονικού προσωπικού και υποστηρίχθηκε από τις εκάστοτε διοικήσεις. Η αρχική και μέχρι το 1964 αίθουσα εκδηλώσεων της ήταν ένα μικρό αμφιθέατρο εκεί που είναι σήμερα το χειρουργικό και ορθοπαιδικό εξωτερικό ιατρείο. Έκτοτε βέβαια μοιράζεται το Δώμα με τις ποικίλες πλέον εκδηλώσεις του Ευαγγελισμού και όχι μόνο. Με εβδομαδιαίες ή αραιότερες συνεδριάσεις με ανακοινώσεις κ.λπ. και με την έκδοση του περιοδικού μας “Νοσοκομειακά Χρονικά” αποτέλεσε επιμορφωτικό φάρο και όχι μόνο για τον Ευαγγελισμό, ιδιαίτερα μετά το 1950 με τις νέες γνώσεις και το άνοιγμα στον κόσμο. Υπήρξαν περίοδοι ακμής και κάμψης όπως σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς, τόσο για την Ένωση όσο και για το περιοδικό, το οποίο πάντως ήταν για αρκετά χρόνια από τις πιο αξιόλογες ιατρικές εκδόσεις. Πέντε ονόματα (πάντα από αυτούς που έχουν εκλείψει) έρχονται στο νου σαν κατά καιρούς στυλοβάτες: Θ. Δοξιάδης, Κ. Γαρδίκας, Σπ. Μπαρτσόκας, Σωτ. Παπασταμάτης, Δ. Ίκκος. Στις δεκαετίες 1960 και 1970 η Ένωση ανοίχθηκε σε “ζωντανή” παρουσία σε όλη την Ελλάδα, οργανώνοντας ημερίδες και σεμινάρια με στελέχη του Ευαγγελισμού που πήγαιναν σε διάφορες πόλεις (και με δικά τους έξοδα ...). Η εξόρμηση γινόταν συνήθως με το τριήμερο της Πεντηκοστής, απουσιάζοντας μόνο το Σάββατο από το νοσοκομείο, διότι τότε δεν υπήρχε η πενήνημερη εργασία ούτε οι εκδρομές του Σαββατοκύριακου! Αν θυμηθούμε την κατάσταση στην περιφέρεια, με τις μικρές αμφιλεγόμενες ιδιωτικές κλινικές, τα ατελή και λίγα δημόσια νοσοκομεία και τους συναδέλφους που μετά τη λήξη της ειδικότητας έχαναν (οι περισσότεροι) κάθε επαφή με την εξέλιξη της γνώσης, κατανοούμε τη σημασία αυτών των εκδηλώσεων την εποχή που ελάχιστα είχαν αναπτυχθεί οι ποικίλες εκδηλώσεις του σημερινού πλήθους των επιστημονικών φορέων. Και από το 1987 στα πλαίσια της Ένωσης, αρκετοί από τους ζώντες άρχισαν και διατηρούν με επιτυχία το θεσμό των Ετησίων Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων που μέρος τους είναι και η σημερινή ομιλία. Αυτά, όπως και η όλη επιστημονική δουλειά, εύχομαι να συνεχιστούν με αυξανόμενη επιτυχία και είμαι βέβαιος γι' αυτό, αλλά εξαρτάται από εσάς (όπως κάποτε από εμάς) αλλά – πλέον – και από την πολιτεία που κινεί (όχι πάντα όπως πρέπει) τα νήματα, ώστε ο Ευαγγελισμός να διατηρήσει το εφηβικό σφρίγος του τίτλου της ομιλίας και στα 150 χρόνια του (δεν είναι πολύ μακριά!) και ακόμα πιο πέρα!

# Αυτοάνοση Παγκρεατίτιδα

Κ Μάρκογλου

## SUMMARY

**MARKOGLU C. Autoimmune Pancreatitis.** Chronic pancreatitis may be caused by autoimmunity. Japanese investigators, first, reported chronic pancreatitis patients characterized by increased serum globulin or IgG levels (IgG4), presence of antinuclear antibodies, diffuse enlargement of the pancreas with irregular narrowing of the main pancreatic duct and extrinsic stenosis of the pancreatic portion of the common bile duct on endoscopic retrograde pancreatography, and cholestasis due to liver dysfunction. Severe fibration of the enlarged organ and infiltration with lymphocytes is characteristic. The disease is also characterized by the development of autoantibodies (antinuclear Ab, anti smooth muscle Ab, aLF, RF) The value of early and correct diagnosis is essential, since steroid treatment is followed by dramatic improvement of the patients. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 61-65, 2008.**

**Key words:** pancreatitis, autoimmunity, imaging, treatment

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυτοάνοση χρόνια παγκρεατίτιδα είναι σπάνια νόσος αυτοάνοσης αιτιολογίας, η οποία αναγνωρίστηκε κυρίως σε ασθενείς στην Απω Ανατολή. Χαρακτηρίζεται από υπεργλαμμασφαιριναιμία και ιδίως αύξηση των IgG4, ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων όπως αντιπυρηνικών, έναντι λείων μυικών ινών, έναντι της καρβονικής ανυδράσης και του ρευματοειδούς παράγοντα κ.λπ. Το πάγκρεας είναι διογκωμένο. Στην ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία ο κύριος παγκρεατικός πόρος απεικονίζεται με πολλαπλές στενώσεις ενώ το ενδοπαγκρεατικό τμήμα του χοληδόχου πόρου παρουσιάζεται εστενωμένο σαν αποτέλεσμα της πίεσης αυτού εκ των έξω. Η σωστή και έγκαιρη διάγνωση της νόσου είναι πολύ σημαντική, δεδομένου ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών συνοδεύεται από ταχεία ανταπόκριση και εντυπωσιακή βελτίωση των ασθενών. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 61-65, 2008.**

**Όροι ευρετηρίου:** παγκρεατίτιδα, αυτοανοσία, απεικόνιση, θεραπεία

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα αποτελεί μια ξεχωριστή οντότητα της χρόνιας παγκρεατίτιδας. Συμπερι-

Av. Διευθυντής Β' Γαστρεντερολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

λαμβάνεται στην ταξινόμηση η οποία βασίζεται στους αιτιολογικούς παράγοντες της νόσου (TIGAR-0) και είναι πρωτοπαθής ή συνδυάζεται με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως το σύνδρομο Sjogren, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (σπανιώτατα), η ελκώδης κολίτιδα και

η νόσος Crohn στο βαθμό που θα μπορούσαν να χαρακτηρισθούν αυτοάνοσα νοσήματα, ο συστηματικός ερυθρερυθμωδής λύκος, η σπειραματονεφρίτιδα κ.ά..

Η αρχική αναφορά στη νοσολογική αυτή οντότητα αφορούσε σε περιγραφή ασθενούς με παγκρεατίτιδα συνοδευόμενη από υπεργαμμασφαιριναιμία (1). Ο συνδυασμός παγκρεατίτιδας με αύξηση των γ-σφαιρινών εμφανίστηκε στη διεθνή βιβλιογραφία σε σποραδικές περιπτώσεις ασθενών κυρίως στην Ιαπωνία και αργότερα και σε δυτικές χώρες, με συνέπεια να διαμορφώνεται η άποψη ότι πρόκειται για ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα (2). Έτσι έγινε προσπάθεια να καθορισθούν διαγνωστικά κριτήρια, κλινικά και εργαστηριακά, προκειμένου να διευκολυνθεί η αναγνώριση των ασθενών με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα και να μελετηθεί η βιολογική συμπεριφορά της νόσου.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα θεωρείται σπάνιο νόσημα, αλλά ο βαθμός της σπανιότητάς της δεν έχει καθορισθεί, διότι υπάρχει σχετική επιφύλαξη όσον αφορά την αναγνωρισιμότητά της στη Δύση (3,4). Άλλωστε δεν υπάρχουν μεγάλες σειρές ασθενών γεγονός που μάλλον στηρίζει τον χαρακτηρισμό της νόσου σαν σπάνιας. Συχνότερα έχει περιγραφεί σε μεσήλικες άνδρες. Συσχετίζεται με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Η φυσική πορεία της νόσου δεν είναι γνωστή παρά το ότι επηρεάζεται εντυπωσιακά από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Έχουν αναφερθεί περιστατικά που παρακολούθηθηκαν επί μακρόν, τα οποία ανέπτυξαν σε μεταγενέστερο στάδιο λίθους στον παγκρεατικό πόρο. Αυτό είναι και ένα από τα κριτήρια διάκρισης από την αλκοολικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδα, η οποία ταχέως μπορεί να επιπλακεί με λιθίαση του παγκρεατικού πόρου (5).

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η κατάταξη της νόσου με βάση τα κριτήρια της Ιαπωνικής Παγκρεατολογικής Εταιρείας απαιτεί: α) ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ, την οίδηματώδη απεικόνιση του παγκρέατος και την παρουσία ανώμαλης στένωσης του παγκρεατικού πόρου, είτε σε όλο το μήκος του, είτε τμηματικά, β) ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ, την ανίχνευση αυτοαντισωμάτων ή την αύξηση των IgG, γ) ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ, ίνωση του παγκρέατος με συνοδό λεμφοπλασματορική διήθηση.

Έχουν περιγραφεί περιστατικά με μορφολογικά χαρακτηριστικά του παγκρέατος συμβατά με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, στα οποία όμως δεν συνυπάρχουν

αυτοάνοσα φαινόμενα. Παρά το ότι οι ασθενείς με τα συγκεκριμένα δεδομένα ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, δεν κατατάχθηκαν στην αυτοάνοση παγκρεατίτιδα. Αντιθέτως χρησιμοποιήθηκαν όροι, όπως σκληρυντική παγκρεατοχολαγγειίτιδα ή χρόνια σκληρυντική φλεγμονή του παγκρέατος, προκειμένου «να καλυφθεί» το κενό. Η συγκεκριμένη διάκριση δεν έγινε αποδεκτή από όλους (6).

Στα πλαίσια των αυτοάνοσων νοσημάτων είναι πιθανό να εκδηλωθεί παγκρεατίτιδα, που αποδίδεται σε αγγειίτιδα ή σε επιπλοκή της φαρμακευτικής αγωγής που χορηγείται για την πρωταρχική νόσο. Επίσης, με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια, η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα δεν προϋποθέτει τη συνύπαρξη με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Η παρουσία αυτοάνοσων φαινομένων είναι επαρκής για την τεκμηρίωση, και η διαταραχή αφορά μόνο στο πάγκρεας. Σε αυτές τις περιπτώσεις έχει χρησιμοποιηθεί ο όρος πρωτοπαθής προσβολή, ενώ ως δευτεροπαθής προσβολή εκτιμήθηκε η βλάβη του παγκρέατος που συνδυάζεται με την ταυτόχρονη εκδήλωση έτερου αυτοάνοσου νοσήματος, ή ότι η εμφάνιση της παγκρεατίτιδας έπεται. Η διάκριση της αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή δεν είναι άσκοπη, δεδομένου ότι και η παθολογοανατομική εικόνα διαφέρει.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι αλλοιώσεις του παγκρέατος στην αυτοάνοση παγκρεατίτιδα φαίνεται ότι αναπτύσσονται με αυτοάνοσο μηχανισμό. Υπάρχουν αρκετά ενδεικτικά στοιχεία, τα οποία υποστηρίζουν την υπόθεση.

Οι ασθενείς με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα παρουσιάζουν υπεργαμμασφαιριναιμία. Έχουν αυξημένα επίπεδα IgG και ιδιαίτερα IgG4 στον ορό. Τα αυξημένα επίπεδα IgG4 αποδίδονται σε χρόνιο αντιγονικό ερεθισμό, ο οποίος απαντάται και σε άλλα νοσήματα διαφορετικού, όμως, παθοφυσιολογικού υπόβαθρου από την αυτοάνοση παγκρεατίτιδα. Οι ασθενείς με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα αναπτύσσουν επίσης αυτοαντισώματα, όπως αντιπυρηνικά (ANA), αντισώματα έναντι λακτοφερρίνης (α LF), έναντι καρβονικής ανυδράσης II (KAlI) και έναντι ρευματοειδούς παράγοντα (RF). Τα αντισώματα έναντι καρβονικής ανυδράσης και λακτοφερρίνης ανευρίσκονται πολύ συχνά και σε άλλα εξωκρινή όργανα και ανατομικά μέρη, όπως οι σιελογόνοι αδένες, τα χοληφόρα και τα άπω εσπειραμένα, όπως συμβαίνει και στο σύνδρομο Sjogren.

Η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, με ιστολογικά κριτήρια, ορίζεται ως λεμφοπλασματοκυτταρική σκληρυντική παγκρεατίτιδα η οποία χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση, πυκνή

ίνωση του παρεγχύματος και αποφρακτική φλεβίτιδα (7). Η ιστολογική εξέταση έχει πολύ σημαντική διαγνωστική αξία και συμβάλλει ιδιαίτερα στη διαφορική διάγνωση της νόσου (8).

Ιστολογικά το πάγκρεας στην αυτοάνοση παγκρεατίτιδα χαρακτηρίζεται από διήθηση με λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Τα φλεγμονώδη αυτά λεμφοκύτταρα σε σημαντικό ποσοστό είναι ενεργοποιημένα CD4+ T κύτταρα, τα οποία φέρουν HLA-DR. Τα λεμφοκύτταρα του αίματος επίσης ταυτοποιούνται ως CD4(+), CD8(+) και ως CD3 (+) T κύτταρα HLA-DR. Η επαγωγή της φλεγμονής φαίνεται να αποδίδεται κυρίως σε ειδικές κυτταροκίνες (Th1) των CD4+ T λεμφοκυττάρων, ενώ για την εξέλιξη της νόσου ενοχοποιούνται κυρίως οι Th2 κυτταροκίνες, οι οποίες έχουν κεντρικό ρόλο στην ενεργοποίηση των B-λεμφοκυττάρων.

### ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η αρχική εντύπωση ότι η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα ήταν νόσημα της Άπω Ανατολής δεν υφίσταται πλέον. Η δυτική ιατρική είναι πλέον ευαισθητοποιημένη. «Αναζητάει» και αναγνωρίζει μια νόσο η οποία δεν ανιχνευόταν διότι απλώς ο γιατρός δεν ήταν εξοικειωμένος με αυτήν.

Ο ασθενής αναφέρει συνήθως ήπιο κοιλιακό άλγος και όχι οξύ άλγος όπως στην οξεία παγκρεατίτιδα. Το άλγος συνοδεύεται συχνά και με αποφρακτικό ίκτερο.

Τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου είναι: τα αυξημένα επίπεδα γ-σφαιρινών ή IgG ή IgG4, τα αυτοαντισώματα του ορού, όπως είναι τα αντιπυρηνικά αντισώματα, τα αντι-a-fodrin, τα έναντι ρευματοειδούς παράγοντα, έναντι λακτοφερρίνης, έναντι καρβονικής ανυδράσης κ.λπ., η διάχυτη αύξηση των ορίων του παγκρέατος, η διάχυτη ανώμαλη στένωση του μείζονος παγκρεατικού πόρου συνοδευόμενη ενίοτε από στένωση της ενδοπαγκρεατικής μοίρας του χοληδόχου πόρου, η σύγχρονη παρουσία άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, ιδιαίτερα του συνδρόμου Sjogren, η απεικόνιση ασβεστώσεων ή κύστεων στο παγκρεατικό παρέγχυμα, η ίνωση του οργάνου και η διήθηση αυτού με λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, η ήπια εκδήλωση της νόσου χωρίς τη συμπτωματολογία των επεισοδίων οξείας παγκρεατίτιδας, και τέλος η ανταπόκριση της νόσου στη χορήγηση κορτικοστεροειδών (9).

Αναφέρεται συχνά μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων, τα οποία όμως συσχετίζονται με συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως το σύνδρομο Sjogren. Σε αυτά τα πλαίσια τοποθετούνται και τα συμπτώματα που

συσχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη, τη σπειραματονεφρίτιδα και την αρθρίτιδα. Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα που συχνά συνυπάρχουν με την αυτοάνοση παγκρεατίτιδα είναι ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, και οι σπειραματικές βλάβες των νεφρών. Σπανιότερα αναφέρεται η συνύπαρξη με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Συχνά τίθεται θέμα διαφορικής διάγνωσης από τον παγκρεατικό καρκίνο (6). Η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων στον ορό, η αύξηση της τιμής της IgG, η διάχυτη στένωση του μείζονος παγκρεατικού πόρου χωρίς σαφή ελλείμματα σκιαγραφήσεως και χωρίς προστενωτικές διατάσεις και η ανταπόκριση στη χορήγηση κορτικοστεροειδών, με τη βελτίωση της απεικόνισης του παγκρεατικού πόρου ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας παραπέμπουν στην αυτοάνοση παγκρεατίτιδα. Η αύξηση της τιμής της χολερυθρίνης και των χολοστατικών ενζύμων παρατηρείται μόνο εάν συνυπάρχει στένωση του χοληδόχου πόρου, οφειλόμενη σε πίεση αυτού έξωθεν, από το διογκωμένο πάγκρεας.

Η νόσος δεν παρουσιάζει αλληλοεπικάλυψη με ιογενείς ηπατίτιδες, αυτοάνοση ηπατίτιδα ή πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, αν και έχουν περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία δυο περιπτώσεις συνύπαρξης πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας και αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας. (10). Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των δύο νοσημάτων είναι ευχερής κυρίως βάσει των απεικονιστικών ευρημάτων στην ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειογραφία, όπου τα όποια ευρήματα στην αυτοάνοση παγκρεατίτιδα αφορούν στην ενδοπαγκρεατική, μόνο, μοίρα του χοληδόχου πόρου. Επιπλέον στην πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, όταν οι ασθενείς λαμβάνουν κορτιζόνη με ευνοικά αποτελέσματα, ανταποκρίνονται, με ήπιο τρόπο και όχι με τον εντυπωσιακό τρόπο που ανταποκρίνεται η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα στη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Σπανιότατα, τα αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA) είναι θετικά, οπότε τίθεται θέμα διαφορικής διάγνωσης με την πρωτοπαθή χολική κίρρωση.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 συνυπάρχει τουλάχιστον στους μισούς από τους ασθενείς με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα. Σύμφωνα με έμμεσες ενδείξεις η λειτουργικότητα των β κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος καταστέλλεται από τη δράση μακροφάγων και T-κυτταροκινών. Συνηγορεί σε αυτό και η ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης κορτικοστεροειδών στην πορεία του διαβήτη, παρά τα αντιθέτως αναμενόμενα αποτελέσματα.

Τα αυξημένα επίπεδα IgG και ιδιαίτερα τα αυξημένα επίπεδα IgG4 στον ορό αποτελούν σημαντικό

στοιχείο στη διαφορική διάγνωση από άλλες μορφές παγκρεατίτιδας. Τα IgG4 είναι στους υγιείς κατά μέσο όρο 51 mg/dl, ενώ στην αυτοάνοση παγκρεατίτιδα είναι κατά μέσο όρο 663 mg/dl (11). Σε άλλα νοσήματα των χοληφόρων και του παγκρέατος οι τιμές των IgG4 δεν ξεπερνούν την τιμή των 135mg/dl, σύμφωνα με συγκριτική μελέτη με ασθενείς με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα (12). Στη χρόνια παγκρεατίτιδα από αλκοόλ, εκτός από το ιστορικό της κατάχρησης, ο έντονος πόνος είναι πολύ συχνό σύμπτωμα, ενώ στην παγκρεατογραφία υπάρχει κυρίως διάταση του πόρου και όχι η διάχυτη στένωση που παρατηρείται στην αυτοάνοση παγκρεατίτιδα. Επίσης στην αλκοολική παγκρεατίτιδα το παρέγχυμα είναι είναι ατροφικό, και συχνά συνυπάρχουν ασβεστώσεις και ψευδοκύστεις. Η παγκρεατίτιδα που οφείλεται σε δράση κάποιου φαρμακευτικού σκευάσματος υποχωρεί με την αποχή από αυτό, αρκεί βεβαίως να «αναγνωρισθεί» σωστά το υπεύθυνο σκεύασμα. Τέλος παγκρεατίτιδα μπορεί να προκληθεί στα πλαίσια κάποιου αυτοάνοσου νοσήματος, από το ίδιο το νόσημα. Εδώ ο λόγος IgG1/IgG4 είναι μεγαλύτερος από ότι στην αυτοάνοση παγκρεατίτιδα η οποία μπορεί μεν να συνυπάρχει, όμως δεν είναι το αποτέλεσμα του αυτοάνοσου νοσήματος.

Απεικονιστικά το πάγκρεας είναι διογκωμένο. Στην αξονική τομογραφία απεικονίζεται με λεπτό υπόηχο περίγραμμα. Είναι υπόπυκνο κατά την έγχυση του σκιαγραφικού στην αρτηριακή φάση. Όταν απεικονισθεί εστιακή αλλοίωση στο παρέγχυμα δίδεται η εντύπωση παρουσίας όγκου (13) και είναι επιτακτική η διαφορική διάγνωση και η ιστολογική ή κυτταρολογική τεκμηρίωση της περιοχής. Η αξία του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος εδώ είναι πολύ σημαντική δεδομένου ότι επιτρέπει όχι μόνο την απεικόνιση της υποτιθέμενης βλάβης αλλά και τη λήψη στον ίδιο χρόνο υλικού με βελόνη (FNA). Η διάχυτη ανώμαλη στένωση του μείζονος παγκρεατικού πόρου απεικονίζεται με ευκρίνεια στη μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP), όπως επίσης και στην ενδοσκοπική παλίνδρομη (ERCP). Η διάμετρος του πόρου είναι μικρότερη από 3mm. Η διάχυτη ανώμαλη στένωση δεν συνοδεύεται από προστενωτικές διατάσεις, και μπορεί να αφορά σε όλο το μήκος του παγκρεατικού πόρου ή να περιορίζεται σε κάποιο τμήμα αυτού (συχνότερα στην κεφαλή). Επανάληψη της MRCP μετά από 1 μήνα θεραπείας με κορτικοστεροειδή απεικονίζει τη σημαντική βελτίωση της εικόνας του παγκρεατικού πόρου (14), ως αποτέλεσμα της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Τα διαγνωστικά κριτήρια της Ιαπωνικής Εταιρείας Παγκρέατος (4) έχουν εμπλουτισθεί και με άλλα κριτήρια, τα εξής (9):

- A) Απεικονιστικά ευρήματα
- B) Ιστολογική εικόνα
- Γ) Ορολογικοί δείκτες
- Δ) Εντόπιση σε άλλα όργανα
- Ε) Ανταπόκριση στην κορτιζόνη

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας γίνεται με κορτικοστεροειδή. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών οι βλάβες, τόσο οι ενδοπαγκρεατικές, όσο και οι βλάβες σε άλλα όργανα, υποστρέφουν και η ανταπόκριση είναι εντυπωσιακή. Η ανταπόκριση είναι εμφανής από τον πρώτο μήνα, αλλά μπορεί να εμφανισθεί με καθυστέρηση μέχρι και 3 μηνών. Αρχικά συνιστάται να χορηγείται πρεδνιζόνη σε δόση 40 mg/24h για 4 εβδομάδες, με σταδιακή μείωση της δοσολογίας (μείωση 5 mg/24h κάθε εβδομάδα για τις επόμενες 8 εβδομάδες (9)). Η βιολογική συμπεριφορά της νόσου σε βάθος χρόνου δεν είναι γνωστή με συνέπεια να μην γνωρίζουμε επακριβώς και την πρόγνωση. Εάν παρατηρηθεί υποτροπή συνιστάται επαναχορήγηση της κορτιζόνης και διατήρηση της αγωγής σε δόση συντήρησης (10mg/24h). Εάν η νόσος υποτροπιάζει χρονίως ή εάν δεν υπακούει στα κορτικοστεροειδή, συζητείται η θεραπεία με αζαθειοπρίνη. Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ ενδεχομένως να προσφέρει στη θεραπεία της νόσου (15), δεν έχει, όμως, επαρκώς μελετηθεί.

Η στένωση της ενδοπαγκρεατικής μοίρας του χοληδόχου πόρου, εάν προκαλέσει αποφρακτικό ίκτερο και διάταση του υπερκείμενου χοληφόρου δέντρου πρέπει να αντιμετωπισθεί ενδοσκοπικά. Με την τοποθέτηση πλαστικής ενδοπρόθεσης στον χοληδόχο πόρο και τη διατήρηση αυτής για 2-3 μήνες ευελπιστούμε ότι αντιμετωπίζουμε τον αποφρακτικό ίκτερο, αρκεί να μην υποτροπιάσει η νόσος.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sarles H, Sarles JC, Camatte R et al. Observation on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis and chronic pancreatitis. *Gut* 1965; 6:545-549.
2. Varadarajulu S, Cotton PB. Autoimmune chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2003; 125(5):1557(letter).
3. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51:1-4.
4. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST et al. Controversies in clinical pancreatology. Autoimmune pancreatitis: Does it exist? *Pancreas* 2003; 27:1-13.
5. Takayama M, Hamano H, Ochi Y et al. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone



- formation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(5):932-937.
6. Kyu-pyo Kim, Myung-hwan Kim, Moon Hee Song et al. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1605-1616.
  7. Suda K, Takase M, Fukumura Y et al. Histopathologic characteristics of autoimmune pancreatitis based on comparison with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30:355.
  8. Zamboni G, Luttges J, Capelli P et al. Histopathologic features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis. *Virchows Arch* 2004; 445:552.
  9. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis. The Mayo Clinic Experience. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2006; 4:1010.
  10. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H et al. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: report of 2 cases and review. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:518-522.
  11. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344:732.
  12. Hamano H, Matsubara S, Arizumi T et al. Serum IgG4 levels in Pancreatic and Biliary Diseases. *Gastroenterology* 2006; 130(4):Suppl 2:A329.
  13. Sahani DV, Kalva S, Farrell J et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004; 233:345.
  14. Horiuchi A, Shigeyuki K, Hamano H, et al. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(4):494.
  15. Tsubakio K, Kiriyaama K, Matsutsuma N et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern Med* 2002; 41(12):1142.

## Σύγχρονες απόψεις για τη λοίμωξη από το ελικοβακτήριο του πυλωρού

A Ρούσσος<sup>1</sup>, Π Μάντζαρης<sup>2</sup>

### SUMMARY

**ROUSSOS A, MANTZARIS IG. What is new for H. pylori infection.** The epidemiology of H. pylori infection in a given population is basically depended on many environmental and hygienic parameters. With regards to Greece, a significant fall in the incidence and prevalence of H pylori infection has been recently reported which is due to the improvement of health-related environmental parameters. The link of H pylori infection to the low-grade gastric MALT- lymphoma, idiopathic thrombopenic purpura, and iron – deficiency anaemia of unknown cause represents the most recent data regarding clinical manifestations and associations of this infection. Finally, recent studies show a trend in favour of the 14–day over the 7-day eradication regimens. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 66-71, 2008.**

**Key words:** H pylori infection, prevalence, clinical manifestations, eradication regimens

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επιδημιολογία της λοίμωξης από E. πυλωρού (H. pylori) σε ένα πληθυσμό αποτελεί μία δυναμική παράμετρο η οποία επηρεάζεται από τις μεταβολές στις συνθήκες διαβίωσης και υγιεινής. Η Ελλάδα λόγω της βελτίωσης των συνθηκών υγιεινής κατατάσσεται πλέον στις αναπτυγμένες, όσον αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα της λοίμωξης από E. πυλωρού, επειδή έχει μειωθεί σημαντικά ο επιπολασμός της λοίμωξης. Η τεκμηριωμένη πλέον συσχέτιση της λοίμωξης με το MALT – λέμφωμα στομάχου μικρής κακοήθειας, την ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα και την σιδηροπενική αναιμία αδιευκρίνιστης αιτίας αποτελούν τα νεότερα δεδομένα σχετικά με τις κλινικές εκδηλώσεις και τις εξωγαστρικές συσχετίσεις της λοίμωξης από E. πυλωρού. Τέλος, πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα των σχημάτων εκρίζωσης διάρκειας 14 ημερών έναντι των επταήμερων θεραπευτικών σχημάτων. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 66-71, 2008.**

**Όροι ευρητηρίου:** ελικοβακτήριο του πυλωρού, επιπολασμός, κλινικές εκδηλώσεις, διάγνωση

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 1983 ανακοινώθηκε για πρώτη φορά η καλ-

<sup>1</sup>Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Γαστρεντερολογικού Τμήματος, <sup>2</sup>Διευθυντής Α' Γαστρεντερολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

λιέργεια ενός σπειροειδούς βακτηρίου σε βιοψίες γαστρικού βλεννογόνου προερχόμενες από ασθενείς με χρόνια ενεργό γαστρίτιδα. Δύο Αυστραλοί ερευνητές, οι Marshall και Warren, ήταν αυτοί οι οποίοι πρώτοι πραγματοποίησαν την καλλιέργεια (1). Το

μικρόβιο, αρχικά, θεωρήθηκε ότι είχε τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του γένους *Campylobacter* και για το λόγο αυτό ονομάστηκε *Campylobacter pyloridis* (2). Αργότερα αποφασίστηκε η μετονομασία του σε *Campylobacter pylori*. Με την πάροδο όμως των ετών και αφού η μορφολογική και γενετική ταυτοποίηση του μικροοργανισμού αυτού έδειξε ότι δεν μπορούσε να θεωρηθεί μέλος του γένους *Campylobacter* (3), επικράτησε η ονομασία *Helicobacter pylori* (*H. pylori*, *Ελικοβακτήριο του πυλωρού*), ονομασία η οποία και χρησιμοποιείται διεθνώς και σήμερα.

Σήμερα, 25 έτη μετά την απομόνωση του, το ερευνητικό ενδιαφέρον για το *H. pylori* παραμένει αμείωτο. Το βακτήριο ήταν το τρίτο στη σειρά του οποίου αναλύθηκε η πλήρης γενετική σύσταση και αποτέλεσε πρότυπο για τη μελέτη της δράσης των μη ή ελάχιστα διεισδυτικών βακτηρίων αλλά και την παρασκευή εμβολίου έναντι «παθογόνων» του πεπτικού σωλήνα. Έχει συσχετισθεί με πλείστες όσες παθολογικές καταστάσεις τόσο του πεπτικού συστήματος όσο και εξωγαστρικές νόσους. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παράθεση των νεότερων βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με την επιδημιολογία, τις κλινικές εκδηλώσεις και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ελικοβακτηριακής λοίμωξης

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το *H. pylori* πιθανώς να μεταφέρθηκε από την Ανατολική Αφρική με τη μετακίνηση των πληθυσμών πριν από περίπου 58.000 έτη (4). Έτσι σήμερα γνωρίζουμε ότι η λοίμωξη από *H. pylori* έχει παγκόσμια γεωγραφική κατανομή. Ο επιπολασμός της όμως διαφέρει από χώρα και χώρα, αλλά και σε διαφορετικούς πληθυσμούς εντός της ίδιας χώρας. Το γεγονός αυτό ερμηνεύεται από το ότι ο επιπολασμός της ελικοβακτηριακής λοίμωξης σε ένα πληθυσμό εξαρτάται, κατά κύριο λόγο, από τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες που τον χαρακτηρίζουν (5).

Για το λόγο αυτό, το ετήσιο ποσοστό προσβολής από *H. pylori* διαφέρει σημαντικά μεταξύ αναπτυσσόμενων και αναπτυσσόμενων χωρών, με τη διαφορά αυτή να αφορά κυρίως την παιδική ηλικία. Έχει υπολογισθεί ότι σε αναπτυσσόμενες χώρες το ποσοστό ετήσιας λοίμωξης στην παιδική ηλικία είναι περίπου 0,5-1%. Το αντίστοιχο ποσοστό σε αναπτυσσόμενες χώρες αγγίζει το 5% ανά έτος. Μετά την ενηλικίωση το ποσοστό ετήσιας λοίμωξης πέφτει στο 1% για τις αναπτυσσόμενες και στο 0,5% για τις αναπτυσσόμενες χώρες (6).

Πρόσφατες μελέτες σε αναπτυσσόμενες αλλά

και αναπτυσσόμενες χώρες επιβεβαιώνουν αυτές τις επιδημιολογικές παρατηρήσεις. Σήμερα είναι σαφές ότι η επιδημιολογία της λοίμωξης από *H. pylori* σε ένα πληθυσμό αποτελεί μία δυναμική παράμετρο η οποία επηρεάζεται από τις μεταβολές στις συνθήκες διαβίωσης και υγιεινής. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι οι χώρες της Ανατολικής Ευρώπης. Πρόσφατη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη στη Ρωσία έδειξε ότι η σημαντική βελτίωση των συνθηκών υγιεινής έχει οδηγήσει σε δραματική μείωση της πρωτολοίμωξης στην παιδική ηλικία (7). Όσον αφορά στην Ελλάδα αν και απουσιάζουν μελέτες στο γενικό πληθυσμό υπάρχουν σαφείς ενδείξεις που δείχνουν ότι η βελτίωση των συνθηκών υγιεινής και στη χώρα μας έχει οδηγήσει σε σημαντική μείωση του επιπολασμού της ελικοβακτηριακής λοίμωξης, γεγονός που κατατάσσει τη χώρα μας στις αναπτυσσόμενες χώρες όσον αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα της λοίμωξης (8)

Τέλος, είναι βέβαιο ότι η αυξανόμενη εφαρμογή σε δομές πρωτοβάθμιας περίθαλψης παγκοσμίως της αγωγής εκρίζωσης έναντι του *H. pylori* συντελεί στην περαιτέρω μείωση του επιπολασμού της λοίμωξης ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Το φαινόμενο αυτό αναμένεται να γίνει ιδιαίτερα έντονο στο μέλλον ιδιαίτερα μετά την πρόσφατη ελαστικοποίηση των κριτηρίων εκρίζωσης του μικροβίου (9).

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Οι μέθοδοι για τη διάγνωση της ελικοβακτηριακής λοίμωξης διακρίνονται σε επεμβατικές και μη επεμβατικές. Στον πίνακα 1 αναγράφονται οι κυριότερες διαγνωστικές μέθοδοι

Η ταχεία δοκιμασία ουρεάσης (*Campylobacter like organisms – test, CLO-test*) στηρίζεται στην ιδιότητα του *H. pylori* να παράγει ουρεάση, ένα ένζυμο το οποίο διασπά την ουρία σε αμμωνία και διοξείδιο του

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Μέθοδοι για τη διάγνωση του *H. pylori*.

#### Επεμβατικές

Ταχεία δοκιμασία ουρεάσης σε βιοπτικό υλικό άντρου του στομάχου

Ιστολογική εξέταση μετά από βιοψία στομάχου

Καλλιέργεια βιοπτικού υλικού

#### Μη επεμβατικές

Ταχεία δοκιμασία ουρίας στον αναπνεόμενο αέρα

Ανίχνευση ελικοβακτηριακού αντιγόνου στα κόπρανα

PCR στα κόπρανα

Καλλιέργεια κοπράνων

Ορολογικές δοκιμασίες

άνθρακα. Για την εκτέλεση του CLO- test λαμβάνεται από το στόμαχο βιοπτικό υλικό το οποίο και εμβαπτίζεται σε υπόστρωμα ουρίας. Σε περίπτωση ύπαρξης ελικοβακτηρίων στο βιοπτικό υλικό το υπόστρωμα διασπάται με αποτέλεσμα την παραγωγή αμμωνίας και διοξειδίου και τη συνακόλουθη μεταβολή του pH. Η μεταβολή αυτή ανιχνεύεται με ένα δείκτη, το ερυθρό της φαινόλης, που αλλάζει το χρώμα του (10).

Η ιστολογική διάγνωση μετά από ενδοσκόπηση και βιοψία αποτελεί άριστη μέθοδο με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα. Για να τεκμηριωθεί η διάγνωση, κατά κανόνα απαιτούνται 4 βιοψίες (2 από το άντρο και 2 από το σώμα). Με τη χρώση αιματοξυλίνης – ηωσίνης ο έμπειρος παθολογοανατόμος μπορεί ευχερώς να ανιχνεύσει την παρουσία *H. pylori* στο ιστολογικό παρασκεύασμα. Έτσι, πιο ευαίσθητες αλλά συνάμα και πιο απαιτητικές τεχνικώς χρώσεις (όπως η τροποποιημένη Giemsa και η Warthin-Starry) έχουν περιέλθει σε αχρησία, όσον αφορά την εκτός κλινικών μελετών ανίχνευση της λοίμωξης.

Η καλλιέργεια από βιοπτικό υλικό χρησιμοποιείται εξαιρετικά σπάνια στην καθημερινή κλινική πράξη παρότι έχει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα επειδή είναι δαπανηρή και χρονοβόρα. Για το λόγο αυτό εφαρμόζεται μόνο για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας των ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά στελεχών του *H. Pylori*, μετά την αποτυχία των κλασικών θεραπειών πρώτης γραμμής (11).

Η ταχεία δοκιμασία αναπνοής της ουρίας (urea breath test, UBT) είναι μία μη επεμβατική δοκιμασία, η οποία χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της επιτυχούς εκκρίζωσης της ελικοβακτηριακής λοίμωξης. Και η μέθοδος αυτή στηρίζεται στην ιδιότητα του *H. pylori* να παράγει ουρεάση, ένα ένζυμο το οποίο διασπά την ουρία σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα. Συγκεκριμένα, χορηγείται στον εξεταζόμενο με την τροφή ουρία σεσημασμένη με  $^{14}\text{C}$ . Στη συνέχεια μετράται η συγκέντρωση  $^{14}\text{C}$  στο εκπνεόμενο διοξείδιο. Δυστυχώς, η ευαισθησία της μεθόδου αυτής δεν είναι μεγάλη καθώς δεν ανιχνεύονται μικρές συγκεντρώσεις *H. pylori* (12).

Οι ορολογικές δοκιμασίες διακρίνονται σε ποιοτικές και σε ποσοτικές. Στις ποιοτικές δοκιμασίες ή δοκιμασίες γραφείου (office-tests) χρησιμοποιείται πλήρες αίμα και τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα εντός λίγων λεπτών. Όμως, οι δοκιμασίες αυτές χαρακτηρίζονται από μικρή ευαισθησία και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ούτε στην κλινική πράξη ούτε σε ερευνητικά πρωτόκολλα (13). Οι ποσοτικές δοκιμασίες στηρίζονται στην ενζυμική ανοσοπροσοροφητική μέθοδο προσδιορισμού [enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)]. Με τη μέθοδο αυτή ανιχνεύεται η συγκέντρωση αντισωμά-

των έναντι του ελικοβακτηρίου σε ορό αίματος, και όχι σε πλήρες αίμα. Αν και με την ELISA είναι εφικτό να προσδιορισθούν συγκεντρώσεις IgG, IgM και IgA αντισωμάτων, ο τίτλος εκείνος ο οποίος αξιολογείται ως ενδεικτικός της ύπαρξης ή όχι λοίμωξης είναι αυτός των IgG αντισωμάτων. Επίσης, με τη μέθοδο ELISA παρέχεται η δυνατότητα ανίχνευσης των *CagA* (+) *H. pylori* στελεχών (14).

Η ευαισθησία και η ειδικότητα των ορολογικών δοκιμασιών είναι εξαιρετικά μεγάλη, θεωρείται δε συγκρίσιμη με αυτή των επεμβατικών μεθόδων που στηρίζονται στη λήψη βιοψιών. Για το λόγο αυτό είναι χρήσιμες στην αρχική διάγνωση της ελικοβακτηριακής λοίμωξης. Η αξία τους γίνεται αντιληπτή αν αναλογισθεί κανείς τη δυσκολία ανεύρεσης του *H. pylori* σε βιοπτικό υλικό προερχόμενο από περιοχές με ατροφική γαστρίτιδα. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει την υπεροχή των ορολογικών δοκιμασιών συγκριτικά με την παθολογοανατομική εξέταση για τη διάγνωση της *H. pylori* λοίμωξης στον υποπληθυσμό των ασθενών με ατροφική γαστρίτιδα (15). Ο κυριότερος παράγοντας ο οποίος επηρεάζει την αξιοπιστία των ορολογικών δοκιμασιών είναι η προηγούμενη θεραπεία εκκρίζωσης του *H. pylori*. Έτσι, οι δοκιμασίες αυτές δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της επιτυχούς εκκρίζωσης. Αν και έχει αναφερθεί ότι η μείωση του τίτλου των αντισωμάτων κατά 20% σε χρονικό διάστημα έξι μηνών από τη συμπλήρωση της θεραπείας εκκρίζωσης είναι αξιόπιστος δείκτης επιτυχούς θεραπείας (16), η μέθοδος αυτή δεν χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Τέλος, σχετικά πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί εργαστηριακές μέθοδοι για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης IgG αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηρίου και σε άλλα βιολογικά υγρά (ούρα, σίελο, επίχρισμα στοματικής κοιλότητας). Αν και η μεθοδολογία είναι ελκυστική καθώς δεν απαιτείται αιμοληψία, τα πρώτα αποτελέσματα σχετικά με τις νέες αυτές τεχνικές είναι μάλλον αποθαρρυντικά. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι μέθοδοι αυτοί έχουν ιδιαίτερα χαμηλή ευαισθησία (17).

Από τις υπόλοιπες μη επεμβατικές μεθόδους (πλην των ορολογικών δοκιμασιών) η ανίχνευση ελικοβακτηριακού αντιγόνου στα κόπρανα, η αντίδραση PCR στα κόπρανα και η καλλιέργεια κοπράνων χρησιμοποιούνται σε ερευνητικό κυρίως επίπεδο και σπανίως στην κλινική πράξη (15).

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες οι οποίες είναι βέβαιο ότι έχουν

άμεση σχέση με τη λοίμωξη από *H. Pylori*, και για τις οποίες συστήνεται θεραπεία εκρίζωσης.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται μία σειρά νοσημάτων ή καταστάσεων τα οποία πιθανώς σχετίζονται με τη λοίμωξη, υπάρχουν όμως αντικρουόμενα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με το αν αποτελούν απόλυτες ενδείξεις εκρίζωσης του μικροβίου (18, 19).

Όσον αφορά τις απόλυτες ενδείξεις εκρίζωσης του μικροβίου αξίζει να αναφερθούμε στη βέβαιη πλέον συσχέτιση *H. Pylori* λοίμωξης – MALT λεμφώματος στομάχου. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι:

- Ο φυσιολογικός γαστρικός βλεννογόνος στερείται λεμφικού ιστού, όμως μετά από *H. pylori* λοίμωξη ένα ποσοστό ασθενών εμφανίζει προϊόντως πυκνές λεμφοπλασματοκυτταρικές αθροίσεις και λεμφοζιδιακή γαστρίτιδα. Αν η υπερπλασία των Β-λεμφοκυττάρων (υπό την επίδραση και ως αντίδραση έναντι αντιγόνων του βακτηρίου) θα επικρατήσει μονοκλωνικός πληθυσμός Β-λεμφοκυττάρων και τελικά θα αναπτυχθεί μορφολογικά το τυπικό MALT λέμφωμα μικρής κακοήθειας (20). Η κακοήθης αυτή εκτροπή επισυμβαίνει σε μικρό ποσοστό ασθενών για άγνωστους προς το παρόν λόγους αλλά η γενετική συνιστώσα του ξενιστή και τα βακτηριακά χαρακτηριστικά παίζουν καθοριστικό ρόλο. Το 72-98% ασθενών με MALT λέμφωμα είναι φορείς του ελικοβακτηρίου (21).
- Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η εκρίζωση και μόνο του *H. pylori* αρκεί για την πλήρη υποστροφή του μικρής κακοήθειας MALT- λεμφώματος (22).

Όσον αφορά τις εκδηλώσεις εκτός του γαστρεντερικού συστήματος για τις οποίες είχε εκδηλωθεί ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία έτη φαίνεται ότι τα βιβλιογραφικά δεδομένα θεωρούνται επαρκή για τη στήριξη της συσχέτισης μεταξύ *H. pylori* λοίμωξης

και ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας αφ' ενός και της σιδηροπενικής αναιμίας αδιευκρίνιστης αιτιολογία αφ' ετέρου. Και στις δύο αυτές περιπτώσεις φαίνεται ότι υπάρχει θεραπευτικό όφελος από την θεραπεία της λοίμωξης. Αντίθετα πάρα τα ενθαρρυντικά παλαιότερα αποτελέσματα σύγχρονες μελέτες δεν επιβεβαιώνουν το θεραπευτικό όφελος από την εκρίζωση του *H. pylori* σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα (19).

Σε ασθενείς με μη πρωτοεμφανιζόμενη δυσπεψία ηλικίας μικρότερης των 45 ετών, χωρίς συμπτώματα συναγερμού, συστήνεται η εκρίζωση του ελικοβακτηρίου ανεξάρτητα αν η υποκείμενη νοσολογική οντότητα είναι λειτουργικής ή οργανικής αιτίας. Αυτό σημαίνει ότι θεραπευτικό όφελος από την εκρίζωση του βακτηρίου αναμένεται και σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία (δυσπεψία χωρίς έλκος) ιδίως όταν αυτή έχει χαρακτήρες ελκωτικού τύπου. Σε ασθενείς με ΓΟΠΝ οι οποίοι πρόκειται να λάβουν μακροχρόνια αναστολείς της αντλίας των πρωτονίων συστήνεται επίσης η εκρίζωση του ελικοβακτηρίου, καθώς η μακροχρόνια λήψη αυτών των φαρμάκων φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ατροφικής γαστρίτιδας. Τέλος, σε ασθενείς οι οποίοι πρόκειται να λάβουν μακροχρόνια ΜΣΑΦ για οποιαδήποτε ιατρική ένδειξη συστήνεται επίσης η εκρίζωση του μικροβίου, καθώς έτσι μειώνονται οι πιθανότητες ελκογένεσης (18,19).

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Στην Ευρώπη για τη θεραπεία της λοίμωξης από *H. pylori* ισχύουν σήμερα οι οδηγίες των επανειλημμένων διασκέψεων ομοφωνίας του Maastricht. Σύμφωνα με αυτές το θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής περιλαμβάνει: i) έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων σε δοσολογία η οποία καταστέλλει πλήρως τη γαστρική έκκριση και ii) δύο από τα ακόλουθα τρία αντιβιοτικά: αμοξικιλίνη (1g), κλαροθρομυκίνη (500 mg), μετρονιδαζόλη (500 mg), όλα χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες. Εναλλακτικά, αντί του αναστολέα αντλίας πρωτονίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί το σύμπλοκο ρανιτιδίνη-κιτρικό βισμούθιο(19). Οι ίδιες οδηγίες ισχύουν και στις ΗΠΑ (23). Η

#### **ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Απόλυτες ενδείξεις εκρίζωσης *H. pylori*.

- Απόλυτες ενδείξεις εκρίζωσης *H. pylori*
- Χρόνια ενεργός, μη ατροφική γαστρίτιδα καθ' υπεροχρήν του άντρου
- Ατροφική πολυεστιακή γαστρίτιδα
- Έλκος στομάχου
- Έλκος βολβού δωδεκαδακτύλου
- Αδενοκαρκίνωμα στομάχου
- MALT –λέμφωμα στομάχου
- Α' βαθμού συγγενείς ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου
- Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
- Σιδηροπενική αναιμία άγνωστης αιτιολογίας

#### **ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Σχετικές ενδείξεις εκρίζωσης *H. pylori*.

- Λειτουργική δυσπεψία (δυσπεψία χωρίς έλκος)
- Μη διερευνηθείσα δυσπεψία
- ΓΟΠΝ
- Μακροχρόνια λήψη ΜΣΑΦ
- Πληθυσμοί με αυξημένο επιπολασμό *H. Pylori*

επιλογή των δύο αντιβιοτικών πρέπει να στηρίζεται στις τοπική ανοχή του βακτηρίου καθώς και σε προηγηθείσες θεραπείες για άλλες νόσους με τα υπό επιλογή αντιβιοτικά.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την ιδανική διάρκεια του θεραπευτικού σχήματος πρώτης γραμμής είναι αντικρουόμενα. Δεν έχει τεκμηριωθεί η υπεροχή των σχημάτων διάρκειας 10 ή/και 14 ημερών μέσα από σειρές μελετών στο σύνολο των *H pylori* θετικών ασθενών. Επίσης, αν και σε ορισμένες μελέτες υποστηρίζεται η υπεροχή των 14ήμερων σχημάτων, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας αυτής της θεραπευτικής πρακτικής (24-26).

Αντικρουόμενα είναι και τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των σχημάτων πρώτης γραμμής. Εκείνο το οποίο, είναι βέβαιο είναι ότι αυτή βαίνει μειούμενη με την πάροδο των ετών. Έτσι, ενώ στις αρχικές μεταanalύσεις η επιτυχής εκρίζωση του μικροβίου με το σχήμα πρώτης γραμμής έφτανε το 95%, τα τελευταία έτη παρατηρείται ελάττωση αυτής σε ποσοστά κοντά στο 80% (27-29). Η τιμή αυτή απέχει σημαντικά από το 90 % το οποίο πρέπει να επιτυγχάνεται με ένα «ιδανικό σχήμα» εκρίζωσης. Το γεγονός αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία αν αναλογιστεί κανείς ότι στην καθημερινή κλινική πράξη τα ποσοστά εκρίζωσης είναι μικρότερα από τα αντίστοιχα των σχεδιασμένων κλινικών μελετών (30).

Μία σημαντική παράμετρος των οδηγιών του Maastricht είναι το πακέτο θεραπείας («treatment package»). Η φιλοσοφία του είναι ότι για μία συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή πρέπει να είναι προαποφασισμένο το θεραπευτικό σχήμα δεύτερης γραμμής το οποίο περιλαμβάνει διαφορετικά αντιβιοτικά από αυτά που δόθηκαν στο πρώτο σχήμα. Στον πίνακα

4 απεικονίζεται η πρόταση του Maastricht για θεραπευτικό σχήμα δεύτερης γραμμής (19). Το πρόβλημα της συμμόρφωσης και εδώ είναι ακόμη πιο επιτακτικό καθώς το σχήμα περιλαμβάνει σημαντικό αριθμό δισκίων (13 ημερησίως για 14 ημέρες), και αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Η χορήγηση του σχήματος για 14 ημέρες, η αποφυγή αντιβιοτικών που έχουν δοθεί στην πρώτη θεραπεία και η χορήγηση της μετρονιδαζόλης σε μεγαλύτερες δόσεις (500mg x 3/24h) είναι παράγοντες οι οποίοι συνδέονται με μεγαλύτερο ποσοστό επιτυχίας αλλά ενδεχομένως και μειωμένη συμμόρφωση των ασθενών (19).

Η χορήγηση του δεύτερου θεραπευτικού σχήματος ως σχήματος πρώτης γραμμής έχει προταθεί από ορισμένους ερευνητές. Όταν χορηγήθηκε ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής δεν υπερέιχε στα δικά μας δεδομένα του τριπλού θεραπευτικού σχήματος που βασίζεται σε αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και 2 αντιβιοτικά (31,32).

Παρότι όμως στο δικό μας υλικό το τετραπλό σχήμα δεν υπερέιχε του τριπλού σχήματος, άλλοι ερευνητές έχουν προτείνει ότι το τετραπλό σχήμα εξ αιτίας των υψηλών ποσοστών εκρίζωσης σε ανθεκτικές περιπτώσεις θα μπορούσε να δοθεί ως σχήμα 1<sup>ης</sup> γραμμής. Σε μία πρόσφατη μετανάλυση 98 μελετών και 7151 ασθενών ο συνδυασμός ομεπραζόλης, βισμούθιου, μετρονιδαζόλης και τετρακυκλίνης για 10-14 ημέρες ως σχήμα 1<sup>ης</sup> γραμμής όχι μόνο εκρίζωσε τη λοίμωξη στο 85% των ασθενών αλλά και εμφάνισε ποσοστά ασφάλειας και συμμόρφωσης συγκρίσιμα με αυτά της τριπλής αγωγής (ομεπραζόλη, αμοξικιλίνη, κλαριθρομυκίνη) (33). Σίγουρα απαιτούνται περισσότερες, καλά σχεδιασμένες μελέτες στο μέλλον για να ελεγχθούν αυτά τα αποτελέσματα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 16:1311-1315.
2. Megraud F, Bonnet F, Garnier M et al. Characterization of "Campylobacter pyloridis" by culture, enzymatic profile, and protein content. *J Clin Microbiol* 1985; 22:1007-1010.
3. Romaniuk PJ, Zoltowska B, Trust TJ et al. Campylobacter pylori, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true Campylobacter sp. *J Bacteriol* 1987; 169:2137-2141.
4. Linz B, Balloux F, Moodley Y. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori. *Nature* 2007; 445:915-918.
5. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347:1175-1186.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Σχήμα δεύτερης γραμμής σύμφωνα με τις οδηγίες του Maastricht.

### Θεραπευτικό σχήμα δεύτερης γραμμής

#### A. Τετραπλό σχήμα (7-14 ημέρες)

- PPI 1x2/24 h
- Βισμούθιο (120 mg) 1x4/24 h
- Τετρακυκλίνη (500 mg) 1x4/24 h
- Μετρονιδαζόλη (500 mg) 1x3/24 h

#### B. Τριπλό σχήμα (7-14 ημέρες)

- Ρανιτιδίνη-κιτρικό βισμούθιο 1x2/24 h
- Δύο από τα ακόλουθα αντιβιοτικά
  - Υδροχλωρική Τετρακυκλίνη (500 mg) 1x4/24 h
  - Μετρονιδαζόλη (500 mg) 1x3/24 h
  - Αμοξικιλίνη (1 g) 1x2/24 h
  - Κλαριθρομυκίνη (500 mg) 1x2/24 h

6. Paterson WL, Graham DY. Helicobacter pylori. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH editors Gastrointestinal and liver Disease. Pathophysiology, diagnosis, management. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2006, p 732-746.
7. Tracheko M, Zhanat LZ, Herman L. Dramatic changes in the prevalence of Helicobacter pylori infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45(4):428-432.
8. Apostolopoulos P, Vafiadis-Zouboulis I, Tzivras M et al. Helicobacter pylori (H. pylori) infection in Greece: the changing prevalence during a ten-year period and its antigenic profile *BMC. Gastroenterol* 2002; 16:11-15.
9. Manuel D, Cutler A, Golstein J. Decreasing prevalence combined with increasing eradication of Helicobacter pylori infection in the United States has not resulted in fewer hospital admissions for peptic ulcer disease-related complications. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(12):1423-1427.
10. Megraud F. How should Helicobacter pylori infection be diagnosed. *Gastroenterology* 1997; 113(6 Suppl): S93-S98.
11. Megraud F. The most important diagnostic modalities for Helicobacter pylori, now and in the future: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; Suppl 1:S13-S15.
12. Atherton JC. Non-endoscopic tests in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(Suppl 1):11-20.
13. Rautelin H, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2003; (Suppl 1):13-20.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-180.
15. Garza-Gonzalez E, Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R et al. Comparison of endoscopy-based and serum-based methods for the diagnosis of Helicobacter pylori. *Can J Gastroenterol* 2003; 17:101-106.
16. Cutler AF, Prasad VM. Long-term follow-up of Helicobacter pylori serology after successful eradication. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:85-88.
17. Gilger MA, Tolia V, Johnson A et al. The use of an oral fluid immunoglobulin G ELISA for the detection of Helicobacter pylori infection in children. *Helicobacter* 2002; 7:105-110.
18. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2007; 133:985-1001.
19. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772-781.
20. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in Helicobacter pylori infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24:577-583.
21. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and Helicobacter pylori. *Annu Rev Med* 1998; 289-299.
22. Steinbach G, Ford R, Globler G et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131:88-95.
23. Chey WD, Wong BC. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808-1825.
24. Bytzer P, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2005; 10 Suppl 1:40-46.
25. Bosques-Padilla FJ, Garza-Gonzalez E, Calderon-Lozano IE et al. Open randomized multicenter comparative trial of rabeprazole, ofloxacin and amoxicillin therapy for Helicobacter pylori eradication: 7 vs. 14 day treatment. *Helicobacter* 2004; 9:417-421.
26. Chaudhary A, Ahuja V, Bal CS et al. Rank order of success favors longer duration of imidazole-based therapy for Helicobacter pylori in duodenal ulcer disease: a randomized pilot study. *Helicobacter* 2004; 9:124-129.
27. Walsh JH, Peterson WL. The treatment of Helicobacter pylori infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1995; 333:984-991.
28. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB et al. Evaluation of treatment regimens to cure Helicobacter pylori infection--a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:857-864.
29. Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M et al. Sources of variation of Helicobacter pylori treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2002; 31:128-139.
30. Qasim A, Sebastian S, Thornton O et al. Rifabutin- and furazolidone-based Helicobacter pylori eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:91-96.
31. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E et al. Omeprazole-triple versus omeprazole-quadruple therapy for healing duodenal ulcer and eradication of Helicobacter pylori infection: A 24-month follow up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1-7.
32. Mantzaris GJ, Petraki C, Petraki K et al. Prospective, Randomized Study of Seven versus Fourteen Days Omeprazole Quadruple Therapy for Eradication of Helicobacter pylori Infection in Patients with Duodenal Ulcer after Failure of Omeprazole Triple Therapy. *Ann Gastroenterol* 2006;18:330-335.
33. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-Helicobacter pylori quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 15:1071-1082.

## ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ: ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ;

Συντονιστής: Π. Πίπης\*

### Αναστολή Γαστρικής Έκκρισης: Μακροχρόνια Θεραπεία - Υπέρ

ΝΑ Ράπτης

#### SUMMARY

**RAPTIS AN. Inhibition of the gastric secretion.** The gastric action and motility, as well as the gastric secretion are being regulated by neural, hormonal and paracrine transmitters. The range of the Maximal and Basal acid output, in combination with damaging (intrinsic, or extrinsic) factors have a detrimental effect on the integrity of the gastroduodenal mucosa. Miscellaneous antiulcer medications, such as Bismuth preparations, Sucralfate and Prostaglandin analogs, that were in use up to now, enhance the treatment of the peptic ulcer only in the acute phase, but they have no role in the healing process. The use of the H<sub>2</sub> antagonists in the maintenance treatment of the peptic ulcer is undisputable. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 72-74, 2008.**

**Key words:** gastric secretion, long-term treatment, peptic ulcer

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γαστρική δραστηριότητα, κινητικότητα και γαστρική έκκριση ελέγχονται από νευρογενείς, ορμονικούς και παρακρινείς παράγοντες. Το εύρος της διακύμανσης του HCl, σε συνδυασμό με την επίδραση βλαπτικών (εξωγενών και ενδογενών) παραγόντων, δρουν καταστροφικά στην ακεραιότητα του γαστροδωδεκακτυλικού βλεννογόνου. Τα χορηγούμενα έως τώρα κυτταροπροστατευτικά, όπως τα διαλύματα Βισμούθιου, Σουκραλφάτης, και ανάλογα Προσταγλανδίνης, ενισχύουν τη θεραπεία του πεπτικού έλκους στην οξεία μόνο φάση, ενώ δεν επιτυγχάνουν επούλωση του. Σε καμία όμως περίπτωση η χρησιμότητα των H<sub>2</sub> ανταγωνιστών στη θεραπεία συντήρησης δεν αμφισβητείται. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 72-74, 2008.**

**Όροι ευρητηρίου:** πεπτικό έλκος, γαστρική έκκριση, μακροχρόνια αγωγή

\*Αν Διευθυντής Γ' Παθολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»  
Αν. Διευθυντής Α' Γαστρεντερολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»



Ο στομάχος είναι το κύριο όργανο της πέψης. Αποθηκεύει προσωρινά τη λαμβανόμενη τροφή, την ρευστοποιεί, διασπώντας τις στερεές τροφές κάτω από την κοινή δράση μιας συντονισμένης κινητικής δραστηριότητας και χημικής επίδρασης από το γαστρικό υγρό και τις προωθεί στο λεπτό έντερο.

Η γαστρική δραστηριότητα, κινητικότητα και γαστρική έκκριση ελέγχεται από νευρικούς, ορμονικούς και παρακρινικούς παράγοντες. Με τη συνεργική τους δράση καθορίζουν τόσο τη βασική και μέγιστη γαστρική έκκριση όσο και την προστασία του γαστρικού βλεννογόνου.

Ο βλεννογόνος του στομάχου αποτελείται από:

- Το καλυπτήριο επιθήλιο
- Τα γαστρικά βοθρία με τους σωληνώδεις αδένες
- Το χόριο
- Τη βλεννογόνια μυική στοιβάδα.

Το καλυπτικό επιθήλιο καλύπτει όλη την ενδοαυλική επιφάνεια του στομάχου και από τα κύτταρα του απελευθερώνεται βλέννα.

Τα καλυπτήρια κύτταρα φέρουν τρεις κατηγορίες μεμβρανικών υποδοχέων:

1. Χολινεργικούς υποδοχείς, μουσκαρινικούς τύπου M2, στους οποίους επιδρά η ακετυλοχολίνη που εκκρίνεται από τις ενδοτοιχωματικές μεταγαγγλιακές απολήξεις του παρασυμπαθητικού (νευροκρινική οδός).
2. Υποδοχείς γαστρίνης που εκκρίνεται στην κυκλοφορία από τα κύτταρα G του βλεννογόνου του άνδρου (ορμονική οδός).
3. Υποδοχείς ισταμίνης τύπου H2 στους οποίους επιδρά η ισταμίνη η οποία εκκρίνεται στην κυκλοφορία ή στο μεσοκυττάριο υγρό από κύτταρα που μοιάζουν με εντεροχρωμαφινικά (παρακρινική οδός).

Η ακετυλοχολίνη και η γαστρίνη προκαλούν έκκριση ισταμίνης από τα αποθέματα του βλεννογόνου που διεγείρουν την έκκριση γαστρικού υγρού με την αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου στα καλυπτήρια κύτταρα, ενώ η ισταμίνη αυξάνει τη συγκέντρωση του κυκλικού αδενοσινομονοφωσφορικού οξέος (cAMP). Η συνεργική δράση μεταξύ ισταμίνης – ακετυλοχολίνης υποδηλώνει αλληλεπίδραση των δύο μηχανισμών που εντοπίζεται στα ενδιάμεσα προϊόντα τους, το ενδοκυττάριο ασβέστιο και το cAMP και έχει ως τελικό αποτέλεσμα την έκκριση ιόντων υδρογόνου.

Είναι γεγονός ότι το εύρος της διακύμανσης του HCL σε συνδυασμό με την επίδραση βλαπτικών (εξωγενών και ενδογενών παραγόντων) δρουν καταστροφικά στην ακεραιότητα του βλεννογόνου η οποία εξαρτάται κατεξοχήν από τη μεταξύ τους ισορροπία. Στους εξωγενείς παράγοντες που είναι δυνητικά

βλαπτικοί συγκαταλέγονται τα φάρμακα, η αλκοόλη και μικροοργανισμοί όπως το *H. pylori*. Αντίστοιχοι ενδογενείς παράγοντες μπορούν να θεωρηθούν το υδροχλωρικό οξύ, η πεψίνη και τα χολικά άλατα της χολής που συχνά παλινδρομεί από τη δεύτερη μοίρα του 12-δαχτύλου.

Έναντι των ανωτέρω παραγόντων ο βλεννογόνος διαθέτει μηχανισμούς προστασίας όπως:

- το φραγμό βλέννας – διττανθρακικών,
- την ιδιαίτερη ανθεκτική στιβάδα των επιφανειακών επιθηλιακών κυττάρων
- ένα μηχανισμό επανόρθωσης των επιφανειακών βλαβών του βλεννογόνου.

Τα τελευταία χρόνια συλλέγονται δεδομένα που αναδεικνύουν την αιματική ροή ως ένα σημαντικότερο παράγοντα προστασίας του βλεννογόνου. Αυτή η προστατευτική της δράση επιτελείται με την παροχή οξυγόνου (ελεύθερες ρίζες οξυγόνου), διττανθρακικών ιόντων και τροφικών συστατικών στο επιθήλιο.

Αξίζει να αναφερθεί ότι μόνο στο 1/3 των ασθενών με πεπτικό έλκος διαπιστώθηκε ενίσχυση των επιθετικών μηχανισμών. Παρ' όλα αυτά, οι μορφές θεραπείας που έχουν εφαρμοστεί στρέφονται κυρίως στην ελάττωση της παρουσίας του HCL οξέος.

Αναστολείς της ΑΤΡάσης H-K, ανταγωνιστές των H2 υποδοχέων, αντιόξινα έναντι του παραχθέντος HCL και φάρμακα που παρεμποδίζουν τη διαβρωτική - εξελκωτική δράση του οξέος στο βλεννογόνο είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη. Επειδή, όμως, σχετικά πρόσφατα άρχισαν να διακρίνονται στον ορίζοντα, να αποκαλύπτονται και να ερευνώνται οι μηχανισμοί άμυνας απέναντι στο πεπτικό έλκος, τα φάρμακα που τους ενισχύουν δεν έχουν ακόμα πρωτεύοντα ρόλο στη θεραπεία της ελκοπάθειας.

Τα χορηγούμενα μέχρι τώρα κυτταροπροστατευτικά ενισχύουν τον γαστρο12δακτυλικό βλεννογόνο σε οξείες μόνο βλάβες. Επούλωση, όμως του έλκους δεν επιτυγχάνουν. Αποτέλεσμα μπορεί να έχουν μόνο όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις ώστε να αναστέλλουν μερικώς την έκκριση του υδροχλωρικού οξέος.

Οι μελλοντικές εξελίξεις αφορούν την έρευνα:

- πάνω στη χρησιμοποίηση πεπτιδίων με αυξητικές ιδιότητες που να επιταχύνουν τον ρυθμό επούλωσης του έλκους
- τη χρησιμοποίηση αγγειοδιασταλτικών ουσιών με εκλεκτική δράση στο γαστρικό βλεννογόνο
- την ενίσχυση νευρογενών αντανεκλαστικών του γαστρικού βλεννογόνου που παίζουν ρόλο στην αντίδρασή του στις επιφανειακές βλάβες
- στην ανοσοτροποποιητική παρέμβαση στη φλεγμονώδη αντίδραση που συνοδεύει το έλκος.

Πρακτικά (σε απουσία κακοήθειας) δεν υφίστανται διαβρώσεις - εξελκώσεις που να μην είναι δυνατόν να επουλωθούν με τον ένα ή τον άλλο τρόπο.

Σύγχρονες κλινικές, ερευνητικές, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση της παραγωγής του οξέος, η βελτίωση των αμυντικών μηχανισμών και η εκρίζωση του *H. pylori* είναι η καλύτερη θεραπευτική στρατηγική κατά του έλκους.

Εδώ γεννάται το ερώτημα «πόσο πρέπει να μειωθεί το pH του στομάχου για να έχουμε επούλωση 100%». Η απάντηση είναι ότι για 8 εβδομάδες τουλάχιστον για 13 ώρες το 24ωρο το pH πρέπει να κυμαίνεται περίπου στο 3,0. Μια τέτοια, όμως, μείωση δεν επιτυγχάνεται με τις συνήθεις δόσεις των φαρμάκων.

Έγκυρες κλινικές και ενδοσκοπικές μελέτες αναφέρουν ότι το 90-100% των ασθενών θα υποτροπιάσουν μέσα σε 18 μήνες.

Σε καμμία όμως, περίπτωση η χρησιμότητα της θεραπείας συντήρησης (6 μήνες με 3 έτη) δεν αμφι-

σβητείται, ειδικά για τους ασθενείς που λαμβάνουν H2 αναστολείς. Οι πραζόλες σε μισές δόσεις ημερησίως ή ολόκληρες 3 φορές την εβδομάδα με βάση τις πρώτες ενδείξεις αποτελούν ασφαλή επιλογή.

Αναμένονται βέβαια περισσότερες μελέτες. Για τη σουκραλφάτη και το βισμούθιο δεν υπάρχουν ασφαλείς ενδείξεις για μακροχρόνια χρήση (θεραπεία) και δε συνιστώνται σήμερα.

Δυστυχώς, εκτός από τα υποτροπιάζοντα υπάρχουν και έλκη που πρωτοεμφανιζόμενα είναι ανθεκτικά στους H2 αναστολείς και στις πραζόλες, δηλαδή που μετά τη θεραπεία 6-8 εβδομάδων δεν επουλώνονται.

Σε κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις η αντιελκωτική αγωγή ακόμα και με υψηλές δόσεις φαρμάκων, όπως σιμετιδίνης 800mg, ρανιτιδίνης 300mg, ομεπραζόλης 30mg κ.λπ., δεν είναι αποτελεσματική και έτσι οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα οδηγηθούν τελικά στο χειρουργείο.

Βέβαια, «ΤΑ ΠΑΝΤΑ ΠΕΙ», *Ηράκλειτος*.

# Οι δυσμενείς επιδράσεις της μακροχρόνιας αναστολής της γαστρικής έκκρισης

ΙΓ Κουτσοβέλης

## SUMMARY

**KOUTSOUVELIS GI. Long time gastric acid suppression and adverse effects.** Current evidence suggests that prolonged gastric suppression for therapy of digestive diseases such as peptic ulcer and esophagitis, sometimes leads to serious adverse effects, such as hypergastrinemia, atrophic gastritis and gastric carcinoids or adenocarcinoma. Increased prevalence of common enteric infection and lower respiratory infection and vitamin (B12), calcium malabsorption, with resulting in risk of hip fractures have been described as well. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 75-78, 2008.**

**Key words:** gastric acid, gastrin, carcinoid, PPIs, adverse effects.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρήση αντιεκκριτικών φαρμάκων (PPIs) για την αντιμετώπιση συνηθών νοσημάτων όπως του πεπτικού έλκους και της παλινδρομικής οισοφαγίτιδος, παρότι είναι ευρέως διαδεδομένη μπορεί να συνοδεύεται με δυσμενείς επιδράσεις όπως υπεργαστριναιμία, ατροφική γαστρίτιδα και περιστασιακή ανάπτυξη νεοπλασμάτων στομάχου, ηυξημένη συχνότητα εντερολοιμώξεων και πνευμονιών, όπως και δυσαπορρόφηση βιταμίνης B12 και ασβεστίου. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 75-78, 2008.**

**Όροι ευρετηρίου:** γαστρικό οξύ, γαστρίνη, δυσμενείς επιδράσεις, καρκινοειδή, PPIs

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το υδροχλωρικό οξύ (HCl) παραμένει ο κυριότερος γνωστός παθογενετικός παράγοντας για την εμφάνιση συχνών νοσημάτων του ανώτερου πεπτικού όπως το πεπτικό έλκος και η παλινδρομική οισοφαγίτις.

Έτσι η κύρια θεραπευτική αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών κατέτεινε στην εξουδετέρωση του οξέος με διάφορα μέσα και κυρίως με ανασταλτικά της έκκρισης του HCl οξέος. Στην τελευταία κατηγορία αρχικά χρησιμοποιούντο οι ανταγωνιστές των H<sub>2</sub>

υποδοχέων της ισταμίνης αλλά την τελευταία 20ετία φαίνεται ότι οι αναστολείς της αντλίας H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase (Proton pump inhibitors, PPIs) που δρουν αναστέλλοντας με μη αναστρέψιμο τρόπο αυτό το ένζυμο, επιτυγχάνουν την ισχυρότερη και πιο παρατεταμένη αναστολή της έκκρισης του HCl οξέος. Συνεπώς φαίνεται ότι αποτελούν τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα στη θεραπεία αυτών των νοσημάτων (1). Τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι η χρήση των φαρμάκων αυτών οδηγεί σε εμφάνιση δυσμενών επιδράσεων, όπως η ανάπτυξη καρκινοειδών όγκων, ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος στομάχου (ιδιαίτερα σε ασθενείς με *Helicobacter pylori*), σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης και εντερικές

λοιμώξεις, όπως και σύνδρομο δυσαπορρόφησης βιταμινών και μετάλλων, με δυσμενείς επιπτώσεις όπως τάση για αύξηση των καταγμάτων ισχίου. Επίσης, έχει περιγραφεί και αυξημένη επίπτωση της πνευμονίας, τόσο της κοινότητας όσο και νοσοκομειακής.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ PPIs

Η μακροχρόνια χρήση των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs) εφαρμόζεται με ολοένα μεγαλύτερη συχνότητα για την αντιμετώπιση της ελκωτικής νόσου, αλλά κυρίως για τη θεραπεία της παλινδρομικής οισοφαγίτιδος. Αυτή η χρήση μέσω της έντονης αναστολής της γαστρικής έκκρισης οδηγεί σε ορισμένες σημαντικές παθοφυσιολογικές διαταραχές:

1. Πολλά άτομα εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα γαστρίνης λόγω της έντονης αναστολής της γαστρικής έκκρισης και του HCl οξέος. Από πολλές μελέτες φαίνεται ότι η έντονη αναστολή της γαστρικής έκκρισης συνοδεύεται με ανάπτυξη καρκινοειδών στομάχου σε ποντίκια. Επίσης καρκινοειδή στομάχου αναπτύσσονται σε τύπου Α ατροφική γαστρίτιδα όπως και σε ασθενείς με σύνδρομο Zollinger-Ellison, ιδίως σε MEN1, κατάσταση που συνοδεύεται με έντονη υπεργαστριναιμία. Η γαστρίνη επίσης φαίνεται να ασκεί αυξημένη τροφική δράση στα κύτταρα του επιθηλίου του γαστρεντερικού σωλήνα που θα μπορούσε να ερμηνεύσει την εμφάνιση νεοπλασμάτων στομάχου και παχέος εντέρου.
2. Η ενδεχόμενη συνύπαρξη λοιμώξεως από *Helicobacter pylori* (HP) και χρήσης PPIs, συνεπάγεται μεταβολές του γαστρικού βλεννογόνου διαφορετικές από εκείνες που εμφανίζουν άτομα χωρίς λοίμωξη από HP που επίσης παίρνουν PPIs.
3. Άτομα με χρόνια αναστολή της γαστρικής έκκρισης οδηγούνται σε βακτηριακή υπερανάπτυξη στομάχου λόγω της χαμηλής οξύτητας. Είναι πιθανό να αναπτύσσονται βακτήρια που παράγουν νιτροζαμίνες, που είναι γνωστές καρκινογόνες ουσίες.
4. Η χρόνια αναστολή του οξέος αυξάνει την πιθανότητα εντερολοιμώξεων. Επίσης έχει ευρεθεί ότι η έλλειψη HCl οξέος μειώνει την απορρόφηση βιταμινών, λίπους και μετάλλων (2).

## ΓΑΣΤΡΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΗ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Η γαστρίνη που εκκρίνεται από τα G κύτταρα έχει δύο φυσιολογικές λειτουργίες, α) διέγερση της γαστρικής έκκρισης δρώντας άμεσα στα καλυπτήρια κύτταρα ή έμμεσα διεγείροντας την παραγωγή ισταμίνης από τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου, β) αυξητική και τροφική δράση

στα καλυπτήρια και εντεροχρωμαφινικά κύτταρα. Ενώ όμως η εκκριτική δράση παρουσιάζεται άμεσα, η τροφική δράση εμφανίζεται βραδύτερα.

Από παλιότερα ήταν γνωστό ότι η παρατεταμένη υπεργαστριναιμία στους επιμύες συνέβαλε στην ανάπτυξη των καρκινοειδών από εντεροχρωμαφινικά κύτταρα. Έτσι διατυπώθηκε η υπόθεση της γαστρίνης σύμφωνα με την οποία η υποχλωρυδρία οποιασδήποτε προέλευσης προκαλεί αντιδραστική αύξηση της παραγωγής γαστρίνης που οδηγεί αρχικά σε υπερπλασία των εντεροχρωμαφινικών κυττάρων και στη συνέχεια στην εξελιγή της σε ανάπτυξη καρκινοειδών (2,3).

Περαιτέρω μελέτες έδειξαν ότι η υπόθεση της γαστρίνης δεν φαίνεται να ισχύει σε άλλα είδη, όπως ποντίκια, άλογα, σκύλους κ.λπ. Σε αυτά τα είδη φαινόταν ότι η πυκνότητα των εντεροχρωμαφινικών κυττάρων αρχικά στο βλεννογόνο ήταν μικρότερη από ότι στους επιμύες. Αυτός είναι ο λόγος που και στον άνθρωπο χρόνιες καταστάσεις μειωμένης γαστρικής έκκρισης προκαλούν ήπια υπερπλασία των εντεροχρωμαφινικών κυττάρων, ενώ οι περιπτώσεις γαστρικών καρκινοειδών είναι εξαιρετικά σπάνιες (4).

Πάντως και στον άνθρωπο καταστάσεις με έντονη υπεργαστριναιμία >500 pg/ml οδηγούν σε καρκινοειδή στομάχου όπως στην αυτοάνοση γαστρίτιδα σώματος Τύπου Α ή στο σύνδρομο Zollinger-Ellison όταν συνυπάρχει με εξάλειψη του γόνου MEN1, υπεύθυνου για το σύνδρομο της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα της γαστρίνης στις καταστάσεις αυτές είναι πολύ μεγαλύτερα από εκείνα που επιτυγχάνονται από τα αντιεκκριτικά φάρμακα. Έτσι πολλές προοπτικές μελέτες που χρησιμοποίησαν PPIs για 4-5 χρόνια για την αντιμετώπιση της παλινδρομικής νόσου, ενώ ανέδειξαν υπερπλασία των εντεροχρωμαφινικών κυττάρων δεν κατέδειξαν νεοπλασματική εκτροπή.

Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι τα επίπεδα της γαστρίνης κυμαίνονται ευρέως μετά μακροχρόνια αναστολή της γαστρικής έκκρισης και σε πολλά άτομα μπορούν να αυξηθούν από 5-10 φορές πάνω από την αρχική τιμή της. Επιπλέον έχει δειχθεί ότι οι τροφικές επιδράσεις της γαστρίνης απαιτούν επίπεδα <400 pg/ml που είναι αρκετά συνηθισμένα σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια PPIs (5). Επιπλέον ο ισχυρισμός ότι οι επιμύες έχουν το δυσμενές προνόμιο να αναπτύσσουν καρκινοειδή μετά χρόνια αναστολή της γαστρικής έκκρισης δεν φαίνεται να ευσταθεί καθώς και σε ποντίκια, υψηλές δόσεις H2 αναστολέων της ισταμίνης πέτυχαν να αναπτύξουν γαστρικά καρκινοειδή (6).

Φαίνεται ότι τα πειράματα με PPIs δεν είχαν δείξει

τέτοια αποτελέσματα λόγω χαμηλής δραστηριότητας αυτής της ομάδος των αντιεκκριτικών τα ποντίκια. Εξάλλου έχει περιγραφεί από τους Manson και συν. περίπτωση γαστρικού καρκινοειδούς σε ασθενή που έπαιρνε 40 mg ομεπραζόλη για 4 έτη θεραπείας παλινδρομικής νόσου. Ανάλογη περίπτωση αναφέρθηκε από τους Waldum και συν. σε ασθενή που ελάμβανε διαλείποντος PPIs σε θεραπεία έλκους (7).

### ΑΤΡΟΦΙΚΗ ΓΑΣΤΡΙΤΙΣ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

Η χρόνια γαστρίτις οφείλεται σχεδόν πάντοτε σε χρόνια λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο πυλωρού (HP). Υπάρχει προβληματισμός αν τα αντιεκκριτικά φάρμακα επιτάχυναν την ανάπτυξη της ατροφικής γαστρίτιδος και την εξέλιξή της σε εντερική μεταπλασία του βλεννογόνου και καρκίνωμα σε άτομα HP(+).

Στη μελέτη από τους Kuipers και συν. (9) δείχθηκε ότι θεραπεία συντηρήσεως με PPIs σε ασθενείς με παλινδρομική νόσο επέφερε επιτάχυνση της ανάπτυξης ατροφικής γαστρίτιδας του σώματος σε HP θετικούς σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετώπισθηκαν με θολοπλαστική. Άλλες μελέτες όμως δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα και το θέμα παραμένει ανοικτό. Γι' αυτό και η σχετική επιτροπή του FDA παρότι δεν επιβεβαιώνει την ανάπτυξη ατροφικής γαστρίτιδος σε HP(+) ασθενείς που έπαιρναν μακροχρόνια αντιεκκριτικά φάρμακα δεν συνιστά θεραπεία εκρίζωσης πριν την έναρξη χορήγησής τους. Παρόλα αυτά συνιστούν τη διεξαγωγή περαιτέρω μελετών για μεγάλο χρονικό διάστημα προκειμένου να λυθεί το ζήτημα αυτό (10).

### ΑΝΤΙΕΚΚΡΙΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

Μακροχρόνια θεραπεία με PPIs ενδέχεται να οδηγήσει στην ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Η υπόθεση αυτή προέρχεται από παρατηρήσεις σε ασθενείς με ατροφική γαστρίτιδα σώματος τύπου A και κακοήγη αναιμία που αναπτύσσουν συχνότερα αδενοκαρκίνωμα από όσο ο γενικός πληθυσμός. Η υπεργαστριναιμία συνιστά τον πλέον υπεύθυνο παράγοντα. Δευτερευόντως, η μείωση της γαστρικής οξύτητας αυξάνει τα ποσοστά του συνδρόμου της βακτηριακής υπερανάπτυξης. Πολλά είδη μικροβίων ευθύνονται για παραγωγή N-νιτροζαμινών που έχουν άμεσα συσχετισθεί με καρκινογένεση (11).

Η υπεργαστριναιμία επίσης έχει ενοχοποιηθεί σαν παράγοντας κινδύνου για ορθοκολικό καρκίνο. Έχει ευρεθεί ότι η γαστρίνη ασκεί τροφική και υπερπλαστική δράση στο επιθήλιο του παχέος εντέρου. Επίσης σε κλινικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων, οι

ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο έχουν υψηλότερα επίπεδα γαστρίνης σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (12). Εντούτοις δε υπάρχουν καλά σχεδιασμένες μελέτες που να αποδεικνύουν τη σχέση καρκίνου και χρόνιας λήψης αντιεκκριτικών φαρμάκων.

Το όξινο περιεχόμενο του στομάχου είναι σημαντικός φραγμός στον αποικισμό του στομάχου και του εντέρου από βακτήρια που προσλαμβάνονται με την πεπτική οδό. Αχλωρυδρία ή ατροφική γαστρίτις καταργούν το φραγμό με αποτέλεσμα τη βακτηριακή υπερανάπτυξη και την ευπάθεια σε εντερολοιμώξεις (13).

Ορισμένα βακτηριακά στελέχη από τα νιτρικά των τροφών με σειρά αναγωγικών αντιδράσεων παράγουν N-νιτροζαμίνες που θεωρούνται καρκινογόνες ουσίες τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και στον άνθρωπο για ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Αν και κλινικές μελέτες δεν έχουν τεκμηριώσει ότι οι PPIs αυξάνουν τα επίπεδα των νιτροζαμινών, το θέμα παραμένει ανοικτό όπως επίσης και ο ρόλος του HP στο υποχλωριδικό στομάχι σε ενδεχόμενη αυξημένη καρκινογόνο δράση των νιτροζαμινών.

Θα πρέπει να τονισθεί ότι ο ρόλος των εντεροχρωμαφινικών κυττάρων δεν εξαντλείται μόνο στην ανάπτυξη γαστρικών καρκινοειδών, αλλά το είδος αυτό των κυττάρων συμμετέχει στην ανάπτυξη των γαστρικών αδενοκαρκινωμάτων δεδομένου ότι 10% εξ αυτών έχουν και νευροενδοκρινική συνιστώσα (14). Πολλά εξ αυτών αναπτύσσονται από εντεροχρωμαφινικά κύτταρα και είναι διάχυτου τύπου όπως αναδεικνύεται σε ανοσοϊστοχημικές μελέτες. Δυστυχώς λόγω της χαμηλής επίπτωσης της νόσου δεν υπάρχουν αξιόπιστες τεκμηριωμένες μελέτες που να απαντούν με σαφήνεια στο ερώτημα αν η χρόνια αναστολή της γαστρικής έκκρισης και η συνοδός υπεργαστριναιμία συμβάλλουν στην ανάπτυξη γαστρικών καρκινωμάτων.

Πάντως σε πρόσφατες μελέτες παρατήρησης φαίνεται ότι διαγράφεται μια μικρή αύξηση της επίπτωσης αυτού του τύπου των καρκινωμάτων από 0,3 σε 1,8/100.000/έτος χωρίς να είναι γνωστό αν είναι αποτέλεσμα αυτό το γεγονός της ευρείας χρήσης των PPIs (15).

### ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Υποχλωρυδρία και αχλωρυδρία έχουν τεκμηριωμένη αυξημένη επίπτωση εντερικών λοιμώξεων (π.χ. δονάκιο χολέρας, Shigella και Salmonella). Μια μεγάλη μελέτη case-control έδειξε μικρή αύξηση του κινδύνου για εντερολοιμώξεις σε ασθενείς που έπαιρναν ομεπραζόλη για 2 μήνες (RR: 1.6:95% CI: 1.0-2.4) (16). Επίσης βρέθηκε συχνότερη διάρροια από κλωστηρίδιο

*difficile* σε νοσοκομειακούς αρρώστους που έπαιρναν PPIs (17).

Παρότι η απορρόφηση λίπους, μετάλλων και ιχνοστοιχείων (Zn, Fe, Cu) δεν φαίνεται να επηρεάζεται ιδιαίτερα από τη μακροχρόνια χορήγηση των PPIs δεν συμβαίνει το ίδιο με τη βιταμίνη B<sub>12</sub>. Υπάρχουν δεδομένα ότι μετά πάροδο λίγων ετών σε μερικούς ασθενείς μειώνονται τα επίπεδα της βιταμίνης B<sub>12</sub> χωρίς όμως να είναι και βέβαιο αν θα αναπτύξουν και κλινικό σύνδρομο ένδειας βιταμίνης B<sub>12</sub> (18). Και εδώ χρειάζονται μελέτες που θα διαρκούν ίσως πέρα της δεκαετίας για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

## ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Τα αντιεκκριτικά φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί για την προφύλαξη από έλκη του stress σε συνθήκες εντατικής θεραπείας αύξαναν τον κίνδυνο της νοσοκομειακής πνευμονίας. Τα αντιεκκριτικά φάρμακα έχουν αυξήσει επίσης τον σχετικό κίνδυνο για πνευμονία της κοινότητας κατά 2 περίπου φορές (19).

## ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΙΣΧΙΟΥ

Η υποχλωρυδρία από PPIs επηρεάζει το οστικό μεταβολισμό μειώνοντας θεωρητικά την απορρόφηση του ασβεστίου, ενώ σε μια αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων ασθενείς με χρήση PPIs είχαν αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα ισχίου κατά 40% περίπου. Ο κίνδυνος αυτός βρέθηκε να είναι υψηλότερος όταν η δόση και ο χρόνος λήψης των φαρμάκων ήταν μεγαλύτερα (20).

Συμπερασματικά, όπως συμβαίνει συχνά, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για μεγάλα χρονικά διαστήματα και σε υψηλές δόσεις δεν στερούνται δυσμενών επιδράσεων. Έτσι και οι PPIs δεν είναι τελείως απαλλαγμένοι δυσμενών επιδράσεων που μπορούν να είναι απλές όπως εντερικές λοιμώξεις και πνευμονία κοινότητας έως και ιδιαίτερα σοβαρές όπως γαστρικά αδενοκαρκινώματα με νευροενδοκρινική συστασία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. D Kasper et al. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, 16th edition.
2. Laine L, Ahnen D, McClain C et al. Review article, potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:651-668.
3. Havu N. Enterochromafin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion* 1986; 35(suppl.):42-55.
4. Ekwan L, Hannson E, Havu N, et al. Toxicological studies on omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20 (suppl. 108):53-69.
5. Waldum HL, Aase S, Kvetnoi I et al. Neuroendocrine differentiation in human gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 83:435-444.
6. Poynter D, Selman SA, Papworth SD et al. Changes in the gastric mucosa of the mouse associated with long lasting insurmountable histamine H<sub>2</sub> blockade. *Gut* 1987; 27:1338-1346.
7. Dawson R, Manson JM. Omeprazole in oesophageal reflux disease. *Lancet* 2000; 356:1770-1771.
8. Haga Y, Nakatsura T, Shibata Y et al. Human gastric carcinoid detected during long-term antiulcer therapy of H<sub>2</sub> receptor antagonist and proton pump inhibitor. *Dig Dis Sci* 1998; 43:253-257.
9. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Eng J Med* 1996; 334:1018-1022.
10. Proton pump inhibitors relieving for cancer risk. Not warranted. F-D-C Reports 1996.
11. Rudell WSJ, Bone ES, Hill MJ et al. Gastric juice-nitrite. A risk factor for cancer in hypochlorhydric patients. *Lancet* 1976; 2:1037-1039.
12. Smith JP, Wood JG, Solomon TE. Elevated gastrin levels in patients with colon cancer or adenomatous polyps. *Dig Dis Sci* 1989; 34:171-174.
13. Bordi C, Cocconi G, Togni R et al. Gastric endocrine cell proliferation association with Zollinger-Ellison syndrome. *Arch Pathol* 1974; 98:274-278.
14. Waldum HL, Gustafson B, Fessmark R, et al. Antiulcer drugs and gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2005; 50(suppl. 1):S39-S44.
15. Henson DE, Dittus C, Younes M et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in USA, 1973-2000, increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:765-770.
16. Garcia LA, Ruigomez A. Gastric acid, acid-suppressing drugs and bacteria gastroenteritis. How much of a risk. *Epidemiol* 1997; 8:571-574.
17. Dial S, Alorasadi K et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors. Cohort and case control studies. *Can Med Ass J* 2004; 171(1):33-38.
18. Maronard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (B<sub>12</sub>). *Ann Intern Med* 1994; 120:211-215.
19. Laheij R, Sturkenboom M, Hassing R et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292:1955-1960.
20. Yu Xiao Yang, Lewis J, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296:2947-2952.

# Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος

Σ Δελήμπαση

## SUMMARY

**DELIMPASI S. New developments in the treatment of multiple myeloma.** Multiple myeloma is a malignant plasma cell disorder which is still considered incurable. In the past fifty years several combination regimens have been assessed, but none was better than the original Melfhalan and Prednisone. In the past ten years high dose Melfhalan with hemopoietic stem cell support has been the only option that has significantly increased the rates of complete response, event free survival and overall survival. Despite all these almost all patients eventually relapse, become chemo resistant and eventually die of the disease. Improved understanding of potential myeloma targets and molecular mechanisms of drug resistance had led to new strategies in the treatment of multiple myeloma. Such new agents are Thalidomide, Lenalinomide and Bortezomib which alone or in combination are now changing the therapeutic paradigm of multiple myeloma and offer hope for better outcomes. Furthermore the allogeneic transplantation in the concept of mini allotransplantation seems to be very promising. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 79-83, 2008.**

**Key words:** multiple myeloma, thalidomide, lenalidomide, bortezomib, mini allotransplantation

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το πολλαπλόν μυέλωμα είναι μια κακοήθης πλάσματοκυτταρική δυσκρασία που θεωρείται ακόμα ανίατη. Τα τελευταία πενήντα χρόνια δοκιμάστηκαν διάφοροι χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί αλλά κανείς δεν αποδείχθηκε καλύτερος του κλασσικού Μελφαλάνης και Πρεδνιζολόνης. Την τελευταία δεκαετία η αυτόλογη μεταμόσχευση περιφερικών στελεχιαίων κυττάρων αποτελεί τη μόνη θεραπευτική επιλογή που αύξησε σημαντικά τα ποσοστά πλήρους ύφεσης, διαστήματος ελευθέρου από νόσο και συνολικής επιβίωσης. Εν τούτοις σχεδόν όλοι οι ασθενείς υποτροπιάζουν, γίνονται ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία και πεθαίνουν από τη νόσο. Η κατανόηση πιθανών στόχων του πολλαπλού μυελώματος και των μηχανισμών της αντοχής του στα φάρμακα οδήγησαν στην ανακάλυψη νέων παραγόντων για τη θεραπεία του. Τέτοιοι παράγοντες είναι η Θαλιδομίδη, η Λεναλιδομίδη και η Βορτεζομίμη που μόνοι ή σε συνδυασμούς αλλάζουν την πορεία της νόσου και δίνουν ελπίδα για καλύτερα αποτελέσματα. Επίσης η αλλογενής μεταμόσχευση με τη μορφή της mini μεταμόσχευσης φαίνεται πολλά υποσχόμενη. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 79-83, 2008.**

**Όροι ευρετηρίου:** Πολλαπλόν Μυέλωμα, Θαλιδομίδη, Λεναλιδομίδη, Βορτεζομίμη, Μίνι Αλλογενής Μεταμόσχευση

Το Πολλαπλούν Μυέλωμα (ΠΜ) είναι μία κακοήθης πλάσματοκυτταρική δυσκρασία, που αριθμεί 15.000 καινούριες περιπτώσεις το χρόνο στην Ευρώπη και θεωρείται μέχρι σήμερα ανίατο νόσημα.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Για περίπου μισό αιώνα καμία από τις συνδυασμένες χημειοθεραπείες δεν φάνηκε να υπερτερεί έναντι του κλασικού συνδυασμού μελφαλάνης και πρεδνιζολόνης (Melphalan, Prednisone - MP). Την τελευταία δεκαετία όμως η εισαγωγή της αυτόλογης μεταμόσχευσης ως θεραπεία εκλογής στους ασθενείς ηλικίας <65 ετών φαίνεται ότι προσφέρει αυξημένα ποσοστά πλήρους ύφεσης (complete remission - CR), συνολικής επιβίωσης (overall survival - OS) και κυρίως διαστήματος χωρίς νόσο (event free survival - EFS), καθιστώντας το ΠΜ ένα χρόνιο νόσημα. Το ΠΜ αποτελεί ένα παρθένο στόχο για να δοκιμαστούν νέες θεραπείες με σκοπό τη μεγαλύτερη επιβίωση και αν είναι δυνατόν την ίαση.

Τρεις είναι οι νέοι αυτοί παράγοντες που αποκαλούνται και 'οι τρεις σωματοφύλακες': η θαλιδομίδη (Thalidomide - T), η λεναλινομίδη (Revlimid - R) και η βορτεζομίμη (Velcade - V).

Επίσης θα γίνει μία σύντομη αναφορά σε πολύ νέους παράγοντες που δεν έχουν εισαχθεί ακόμη στην κλινική πράξη, αλλά έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες φάσης 1 και 2 με πολύ καλά αποτελέσματα.

## 1. ΘΑΛΙΔΟΜΙΔΗ

Ένα παλιό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε τη δεκαετία του '60 για την υπερεμεσία της κύησης, με τερατογόνο δράση, έμελλε να ξανάρθει στο προσκήνιο το 1999, όταν χρησιμοποιήθηκε από την ομάδα του Barlogie στο υποτροπιάζον ή στο ανθεκτικό ΠΜ.

Οι κύριοι μηχανισμοί δράσης της είναι η αντιαγγειογενετική και ανοσοτροποποιητική της δράση (συμπεριλαμβανομένης και της αναστολής του TNF-α).

Η θαλιδομίδη σε δόσεις από 200 - 800 mgr ημερησίως, μόνη της ή καλύτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, έδειξε ποσοστά ανταπόκρισης 40% και median OS 14 μήνες (Glassmacher 2005, 10 μελέτες, 790 ασθενείς), στο υποτροπιάζον ΠΜ. Τα μεγάλα αυτά ποσοστά ανταπόκρισης στην υποτροπιάζουσα νόσο, σε συνδυασμό με την από του στόματος χορήγηση, οδήγησαν τους ερευνητές να θέλουν να δοκιμάσουν τη θαλιδομίδη ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

Οι μελέτες των Rajkumar (Mayo Clinic) και Weber (MD Anderson) με τη θαλιδομίδη 200 mgr ημερησίως + δεξαμεθαζόνη 40 mgr τις ημέρες 1-4, 9-12 και 17-20, για 4 κύκλους, έδειξε σαφή υπεροχή του συνδυασμού

έναντι της δεξαμεθαζόνης, με ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης 60%. Έτσι ο κλασικός συνδυασμός VAD (vincristine, adriamycin, dexamethasone) σαν θεραπεία εφόδου πριν τη μεταμόσχευση, που επικράτησε τα τελευταία 30 χρόνια, τείνει να εγκαταλειφθεί στις ΗΠΑ και την Ευρώπη. Παράλληλα η προσθήκη της θαλιδομίδης στο κλασικό σχήμα MP, ως θεραπεία εφόδου, σε ασθενείς >65 ετών ή σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση φαίνεται ότι έχει σαφή υπεροχή και θεωρείται σήμερα το gold standard.

## Παρενέργειες της θαλιδομίδης:

1. Περιφερική νευροπάθεια, που μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη αν δεν γίνει προσαρμογή της δόσης ή διακοπή του φαρμάκου. Η καλή λήψη του ιστορικού προς αυτή την κατεύθυνση, σε κάθε επίσκεψη, αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση.
2. Θρομβοεμβολικά επεισόδια κυρίως σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη και ανδριαμυκίνη ιδίως κατά την πρωτοδιάγνωση. Τα ποσοστά φθάνουν και 20% σε ορισμένες μελέτες. Συνιστάται πλέον απαραίτητα η χορήγηση αντιπηκτικών ή ασπιρίνης τους 4 πρώτους μήνες της θεραπείας.
3. Χρόνια κόπωση, δυσκοιλιότητα και σπανίως μυελοτοξικότητα.

## 2. ΛΕΝΑΛΙΝΟΜΙΔΗ

Πρόκειται για ανοσοτροποποιητικό παράγοντα νεότερης γενιάς, που κατασκευάστηκε για να αποφευχθεί η νευροτοξικότητα που προκαλεί η θαλιδομίδη, αλλά αποδείχθηκε δραστική ακόμη και στο ΠΜ που δεν ανταποκρίνεται στη θαλιδομίδη. Εν τούτοις ενοχοποιείται για θρομβώσεις και η χορήγηση ασπιρίνης είναι απαραίτητη σε δόση 80 -100 mgr ημερησίως. Επίσης προκαλεί μυελοτοξικότητα (αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία).

Δύο μεγάλες μελέτες φάσης 2, μία στην Αμερική (Weber) και μία στην Ευρώπη (Δημόπουλος), που χρησιμοποίησαν το Revlimid σε δόση 25mgr ημερησίως, για 21 μέρες, σε κύκλο 28 ημερών και δεξαμεθαζόνη 40 mgr τις ημέρες 1-4, 9-12 και 17-20, είχαν σαν αποτέλεσμα 48% PR + CR στο υποτροπιάζον ΠΜ. Με βάση αυτά τα δεδομένα εισήχθη το Revlimid στη φαρέτρα των νέων φαρμάκων για το ΠΜ. Ακολούθησαν μελέτες φάσης 2 στους νεοδιαγνωσθέντες με ΠΜ με ποσοστά ανταπόκρισης PR + CR έως και 80% (Lacy, ASH 2006). Η μείωση δε της δεξαμεθαζόνης σε 40 mgr τις ημέρες 1, 8, 15, και 22, μόνο, κάθε κύκλου, είχε σαν συνέπεια την καλύτερη ανοχή της θεραπείας με λιγότερες λοι-



μώξεις και θρομβοεμβολικά επεισόδια, χωρίς όμως να επηρεαστεί η ανταπόκριση στη θεραπεία.

Πρώτοι οι Ισπανοί επιχείρησαν τη σύγκριση του κλασικού MP με το MPR σε τυχαίοποιημένη μελέτη (Mateos et al). Τα αποτελέσματα ήταν υπέρ του συνδυασμού MPR με αυξημένες όμως ανεπιθύμητες ενέργειες και αμφίβολη δράση στη συνολική επιβίωση σε βάθος χρόνου.

Ενδιαφέρον θα παρουσιάσει η πολυκεντρική μελέτη, που αναμένεται να ξεκινήσει τους επόμενους μήνες και θα συγκρίνει το MPT με το MPR.

### 3. ΒΟΡΤΕΖΟΜΙΜΠΗ (VELCADE)

Πρόκειται για ένα πολύ δραστικό αναστολέα του πρωτεοσώματος, ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση του αντιγραφικού παράγοντα NF-kB μέσω της διάσπασης του αναστολέα του IκB. Ο NF-kB αφού ενεργοποιηθεί μετακινείται από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα, όπου προκαλεί την αντιγραφή γόνων, που εμπλέκονται στην κυτταρική επιβίωση. Αναστολή του πρωτεοσώματος έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη απόπτωση. Φαίνεται ότι αυτό είναι πιο έντονο στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα πλασματοκύτταρα. Το Velcade δρα επιπλέον και στο στρώμα του μυελού των οστών. Έτσι ο νέος αυτός παράγοντας αποτελεί ένα ιδανικό φάρμακο για το ΠΜ. Οι τρεις παρακάτω μελέτες ανέδειξαν το Velcade σε πρωτοποριακό παράγοντα για το ΠΜ:

- A) Μελέτη SUMMIT {Velcade 1.3 mgr/m<sup>2</sup> για 8 κύκλους κάθε 21 μέρες τις ημέρες 1, 4, 8 και 11}. Ποσοστά ανταπόκρισης PR+ CR 35%
- B) Μελέτη APEX (συγκρίθηκε το Velcade με τη δεξαμεθαζόνη στο υποτροπιάζον ΠΜ και έδειξε την υπεροχή του πρώτου)
- Γ) Μελέτη CREST (συγκρίθηκε η δραστικότητα του Velcade σε διάφορες δόσεις αναλογικά με την τοξικότητα και βρήκε ότι και η δόση 1 mgr/m<sup>2</sup> είναι εξίσου αποτελεσματική, ιδίως στη συνδυασμένη χημειοθεραπεία

Το Velcade επιπλέον φάνηκε ότι είχε και τα παρακάτω πλεονεκτήματα:

1. Η δράση του δεν εξαρτάται από τον αριθμό ή το είδος των προηγούμενων θεραπειών
2. Η δράση του είναι ανεξάρτητη δυσμενών προγνωστικών παραγόντων όπως οι κακές καρυοτυπικές ανωμαλίες del13, t(4;14), t(14;16), del17p, μεγάλη ηλικία και αυξημένη LDH
3. Πολύ καλή δράση στην εξωμυελική νόσο (πλασματοκυττώματα -πλασματοκυτταρική λευχαιμία)
4. Αποτελεί πλέον τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς που πρωτοεμφανίζονται με νεφρική ανεπάρκεια

λόγω της γρήγορης μέγιστης ανταπόκρισης (~2 μήνες).

Ως λογική συνέπεια των παραπάνω ήταν η χρήση του Velcade σε μελέτες φάσης 1 και 2 σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΠΜ που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση. Χρησιμοποιούνται διάφοροι συνδυασμοί, σχεδόν πάντα με δεξαμεθαζόνη με ποσοστά ανταπόκρισης μέχρι και 80%.

Ένας πολύ καλός συνδυασμός που χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια στην κλινική μας, στο ΠΜ υψηλού κινδύνου, είναι το PAD:

- Velcade (proteasome inhibitor) 1,3 mgr/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1, 4, 8 και 11
- Adriamycin 9mgr/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1-4 και
- Dexamethasone 40 mgr τις ημέρες 1-4 και 8-11, για 4 κύκλους 21 ημερών.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι πολύ υψηλά (έως και 80%).

Στους ηλικιωμένους ασθενείς >65 ετών χρησιμοποιήθηκε το Velcade σε συνδυασμό με MP συγκριτικά με MP μόνο (στη μελέτη VISTA), με αποτελέσματα υπέρ του MPV αλλά με μεγαλύτερη τοξικότητα.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες (Velcade):

Κόπωση, αιματολογική τοξικότητα, κυρίως αναστρέψιμη θρομβοπενία, και διαταραχές από το ΓΕΣ. Η πιο σοβαρή όμως ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η νευροτοξικότητα. Αφορά την επιπολής και την εν τω βάθει αισθητικότητα αλλά και το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Χρειάζεται μεγάλη προσοχή για να γίνει σωστή εκτίμηση των συμπτωμάτων του ασθενούς και ανάλογα προσαρμογή ή διακοπή του φαρμάκου. Αν και τις περισσότερες φορές η νευροτοξικότητα είναι αναστρέψιμη, μέσα σε ένα εξάμηνο, πολλοί ασθενείς επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση αλλά ταλαιπωρούνται από αισθητικοκινητικά προβλήματα.

Σε αντίθεση με τη θαλιδομίδη και το Revlimid, το Velcade δεν ενοχοποιείται για θρομβώσεις.

Με όλα αυτά τα καινούρια φάρμακα και τους συνδυασμούς τους σε εξέλιξη προκύπτουν πολλά ερωτήματα ως προς το ποια είναι η ιδανικότερη θεραπεία για το ΠΜ σήμερα:

1. Μέχρι σήμερα η αυτόλογη μεταμόσχευση (autologous peripheral blood stem cell transplantation - APBSCT) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για όλους τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΠΜ <65 ετών, γιατί προσφέρει μεγάλα ποσοστά CR και OS (έως και 40% στα 7 χρόνια). Σήμερα με την εισαγωγή των νέων παραγόντων, που υπόσχονται μεγάλα ποσοστά CR, αναρωτιέται κανείς αν είναι ακόμη απαραίτητη. Όπως είναι γνωστό η πλήρης ύφεση

στο ΠΜ δεν είναι ο μόνος παράγοντας που οδηγεί στη μακρά επιβίωση. Αντίθετα μια πολύ καλή μερική ύφεση που διαρκεί πολλά χρόνια είναι ο καλύτερος δείκτης μακράς επιβίωσης. Επιπλέον δεν είναι γνωστό πόσο διαρκεί η ύφεση που επιτυγχάνουν οι νέοι παράγοντες όταν σταματήσει η χορήγηση τους. Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα φαίνεται ότι η δράση τους έχει ημερομηνία λήξης.

Τελικά η αυτόλογη μεταμόσχευση είναι η μόνη θεραπεία που προσφέρει μακρά επιβίωση με τη λιγότερη τοξικότητα. Και αν για μερικούς ασθενείς δεν έχει καταφέρει να αλλάξει τη φυσική πορεία του νοσήματος, προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής και αρκετά χρόνια ελεύθερα νόσου.

2. Ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος χορήγησης των νέων παραγόντων; Όλοι μαζί σε συνδυασμό από την αρχή ή διαδοχικά στην υποτροπή; Και σε αυτό το ερώτημα δεν υπάρχει σαφής απάντηση. Υπάρχουν ερευνητές που αντιμετωπίζουν το ΠΜ με τη λογική της οξείας λευχαιμίας (Barlogie, Total Therapy 3), ενσωματώνοντας όλους τους παράγοντες σε βραχυπρόθεσμα σχήματα πριν τη μεταμόσχευση, με σκοπό την αποφυγή δημιουργίας ανθεκτικών κλώνων, όπως πχ VDT-PACE (Velcade, Thalidomide, Dexamethasone, Cisplatin, Adriamycin, Cyclophosphamide, Etoposide). Άλλοι υποστηρίζουν τη διαδοχική χρήση των νέων παραγόντων επί αποτυχίας των προηγούμενων. Οι περισσότεροι πάντως συμφωνούν πως η επίτευξη μιας πολύ καλής ανταπόκρισης πριν αλλά κυρίως μετά τη μεταμόσχευση, που διαρκεί πάνω από τρία χρόνια είναι κριτική για την πορεία του νοσήματος.
3. Τα τελευταία χρόνια με τη χρήση της κυτταρογενετικής, του FISH και του GEP (Gene expression profile), έχει γίνει μία νέα ταξινόμηση του ΠΜ σε:
  - A) Σταθερού κινδύνου ΠΜ [υπερδιπλοειδία, t(11;14), t(6;14) στον καρυότυπο]
  - B) Υψηλού κινδύνου ΠΜ [del 13, υποδιπλοειδία στον καρυότυπο, t(4;14), t(14;16), del17p με FISH, LI >3]. Στο ΠΜ υψηλού κινδύνου το OS είναι κάτω από τρία χρόνια ακόμη και μετά από διπλή αυτόλογη μεταμόσχευση (tandem). Σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται ότι οι νέοι παράγοντες έχουν θέση στη θεραπεία εφόδου για την επίτευξη της καλύτερης ύφεσης. Επίσης σε αυτούς τους ασθενείς έχει θέση και η αλλογενής μεταμόσχευση. Στην πραγματικότητα η αλλογενής μεταμόσχευση είναι η μόνη θεραπεία που προσφέρει ίση στο ΠΜ. Ωστόσο η μεγάλη τοξικότητα (treatment related mortality – TRM) που φθάνει και το 40%, την καθιστά απαγορευτική στις περισσότερες των περιπτώσεων. Τα τελευταία χρόνια οι mini μεταμοσχεύσεις, που

χρησιμοποιούν μη μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας, έχουν λιγότερη TRM (<20%) και προσφέρουν καλά αποτελέσματα σε επιλεγμένους ασθενείς που είναι σε πλήρη ύφεση και έχουν ΠΜ υψηλού κινδύνου.

Φυσικά ήταν αναμενόμενο εφόσον μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί η ιδανική θεραπεία για το ΠΜ η φάρμακα των παραγόντων να συνεχίζει να εμπλουτίζεται. Παρακάτω παρατίθενται μερικοί από αυτούς που υπόσχονται μόνοι τους ή σε συνδυασμό, να κάνουν το ΠΜ χρόνια νόσο:

1. Παράγοντες που έχουν στόχο το PI3k/Akt δρόμο (Akt αναστολέας, perifosine, rapamycin, enzastayrrin)
2. Παράγοντες που στοχεύουν τη MAPK πρωτεΐνη
3. Αναστολείς των HSP90 (17-AAG, KOS953, IPI504)
4. Μονοκλωνικά αντισώματα (SGN40 και Rituximab)
5. Παράγοντες που στοχεύουν στην οστική νόσο του ΠΜ (anti-RANKL, anti-DKK1 αντισώματα)

#### ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ –ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Το ΠΜ είναι από τα νοσήματα όπου την τελευταία δεκαετία οι εξελίξεις στη φυσιολογία και στη θεραπεία του είναι ραγδαίες
2. Η χρήση της β2 μικροσφαιρίνης και της αλβουμίνης, ως προγνωστικών δεικτών για την επιβίωση των ασθενών, φαίνεται ότι σταδιοποιεί τη νόσο με περισσότερη ακρίβεια
3. Οι ασθενείς με ΠΜ πρέπει να διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: α) σε αυτούς που είναι >65 ετών και φαίνεται ότι ωφελούνται από το συνδυασμό MPT και β) σε νέους ασθενείς <65 ετών, που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση. Καλό είναι αυτοί οι ασθενείς να αντιμετωπίζονται σε κέντρα με εμπειρία. Η τακτική της κλινικής μας είναι οι σταθερού κινδύνου ασθενείς να λαμβάνουν 4 κύκλους θαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη και στη συνέχεια να υποβάλλονται σε αυτόλογη μεταμόσχευση. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου καλό είναι να συμμετέχουν σε πρωτόκολλα με νέους παράγοντες και αν επιτευχθεί ύφεση να τίθεται σοβαρά το ενδεχόμενο mini αλλογενούς μεταμόσχευσης
4. Όλα δείχνουν πως ξεκινά μία καινούργια εποχή στη θεραπεία του ΠΜ. Οι νέοι παράγοντες υπόσχονται πολλά αρκεί κανείς να τους χρησιμοποιήσει σωστά γιατί δυστυχώς και παρενέργειες έχουν, αλλά και μεγάλο κόστος.

#### ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481-488

2. Myeloma Trialists Collaborative Group: combination chemotherapy versus melphalan and prednisone as treatment of MM: an overview of 6,663 patients from 27 randomized trials. *JCO* 1998; 16: 3832-3842
3. Attal M, Harousseau JL, Stoppa M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in MM. *N Engl J Med* 1996; 335:91-97
4. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory MM. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-1571
5. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with MM: randomized control trial. *Lancet* 2006; 367:825-831
6. Knight R, DeLap PJ, Zeldis JB, et al. Lenalinomide and venous thrombosis in MM. *N Engl J Med* 2006; 354: 2079-2080
7. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, et al. Study of lenalinomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in relapsed or refractory MM: results of a phase 3 study (MM-010). *Blood* 2005; 106:230a
8. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalinomide plus dexamethasone for newly diagnosed MM. *Blood* 2005; 106: 4050-4053
9. Orłowski RZ, Baldwin AS. NFκB as a therapeutic target in cancer. *Trends Mol Med* 2002; 8: 385-389
10. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory MM. *N Engl J Med* 2003; 348:2609-2617
11. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed MM. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-2498
12. Orłowski RZ, Voorhees PM, Garcia RA et al. Phase 1 trial of bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 2005; 105: 3058-3065
13. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with MM. *Blood* 2006; 108: 2165-2172
14. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue for MM. *N Engl J Med* 2003; 348:1875-1883
15. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous transplantation for MM. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495-2502
16. Fonseca T, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004; 64:1546-1558

## ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Συντονιστής: **ΜΜ Βασιλαματζής**

### Εισαγωγή

Μετά την πρώτη επιτυχημένη εφαρμογή θεραπείας ασθενούς με γενικευμένο κακοήθες σάρκωμα από τον WB Coley το 1891 με εμβολιασμό στρεπτοκόκκου και για τα επόμενα 50 χρόνια υπήρξε ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την αντιμετώπιση καρκινοπαθών ασθενών με διέγερση του ανοσολογικού τους συστήματος. Το ενδιαφέρον μειώθηκε σημαντικότερα με την εισαγωγή της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση ασθενών με κακοήθη νεοπλάσματα και επαναδημιουργήθηκε τα τελευταία χρόνια, όταν με τη βοήθεια του εργαστηρίου έγινε δυνατή η παρασκευή ισχυρών διεγερτών του ανοσολογικού συστήματος του ανθρώπου, με μικρή τοξικότητα. Στα πλαίσια αυτά κατασκευάσθηκαν και χρησιμοποιούνται εμβόλια κατά δενδριτικών κυττάρων, πρωτεϊνών θερμικού shock, DNA κακοήθων κυττάρων, αντιιδιοτυπικά ή κατά γονιδιακώς τροποποιημένων κυττάρων. Στις μέρες μας καθορίσθηκαν λοιμογόνοι παράγοντες με δυνατότητα νεοπλασματικής εκτροπής των κυττάρων του οργανισμού, ενώ παράλληλα η χρησιμοποίησή, μη συμβατικών θεραπειών (μεταξύ των οποίων και οι εμβολιασμοί) στην αντιμετώπιση των νεοπλασματικών ασθενών καθίσταται περισσότερο αναγκαία από ποτέ, δεδομένης της εξαντλήσεως των ορίων αποτελεσματικότητας των συμβατικών θεραπειών. Τα παραπάνω εξέλιξαν ιδιαιτέρως το αντικείμενο των εμβολίων στην αντιμετώπιση ασθενών με κακοήθεις νόσους και ήδη εξετάζονται ειδικότερες λεπτομέρειες του θέματος όπως ο τρόπος διαφυγής των κακοήθων κυττάρων από τα εμβόλια ή η συνεργική δράση εμβολιασμών με χημειοθεραπεία και χρησιμοποίηση μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Στην ανάπτυξη του θέματος θα συζητηθούν:

- Η θέση των θεραπευτικών και προφυλακτι-

κών εμβολιασμών στην αντιμετώπιση ασθενών με κακοήθη νεοπλάσματα. Ιστορικά στοιχεία, βασικές αρχές, διαφορές θεραπευτικών και προφυλακτικών εμβολιασμών, μηχανισμοί διαφυγής των κακοήθων νεοπλασμάτων, συνδυασμοί εμβολιασμών με χημειοθεραπεία ή χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων από τον υπογράφοντα

- Ανοσιακή κατάσταση των ασθενών με κακοήθη νεοπλάσματα από την κ. **Β. Καψιμάλη**, Αν. Διευθύντρια, του Τμήματος Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
- Οι προοπτικές της ανοσοθεραπείας σε αιματολογικές κακοήθειες από τον κ. **Ι. Αποστολίδη**, Επιμελητή Α΄ της Αιματολογικής Κλινικής - Λεμφωμάτων, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
- Το μελάνωμα ως πρότυπο αναπτύξεως θεραπευτικών εμβολιασμών από τον κ. **Χ. Ζουμπλιό**, Επιμελητή Α΄ του Ογκολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
- Η αντιμετώπιση του καρκινώματος του μαστού με χρησιμοποίηση εμβολιασμών από την κ. **Α. Ντελάκη**, Επιμελήτρια Α΄ του Ογκολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
- Η πρόληψη του πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκίνου με χρησιμοποίηση εμβολιασμών από την κ. **Α. Χρηστίδου**, Επικουρική Επιμελήτρια Β΄, Α΄ Γαστρεντερολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
- Η αντιμετώπιση του καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας με χρησιμοποίηση εμβολιασμών από τον κ. **Ν. Αλεβιζόπουλο**, Ειδικεύμενο του Ογκολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

# Η θέση των θεραπευτικών και προφυλακτικών εμβολιασμών στην αντιμετώπιση ασθενών με κακοήθη νεοπλάσματα

Ιστορικά στοιχεία, βασικές αρχές, διαφορές  
θεραπευτικών και προφυλακτικών εμβολιασμών,  
μηχανισμοί διαφυγής των κακοήθων νεοπλασμάτων,  
συνδυασμοί εμβολιασμών με χημειοθεραπεία ή χρήση  
μονοκλωνικών αντισωμάτων

MM Βασιλαματζής

## SUMMARY

**VASLAMATZIS MM. Active immunization in cancer patients. Historical data, basic principles, differences between prophylactic and therapeutic vaccination and the combination between active vaccination and chemotherapy or monoclonal antibodies. The role of vaccines in the treatment of Small Cell Lung Cancer.** As far back as the 1700s, it was recorded that certain infectious disease processes could exert a beneficial therapeutic effect upon malignancy. The modern era in immunization in cancer patients started in 1891, when William B. Coley injected streptococcal organisms into a patient with inoperable sarcoma. He thought that the infection he produced would have the side effect of shrinking the malignant tumor. He was successful, and this was one of the first examples of immunotherapy. WB Coley observed that the degree of the inducing fever was crucial for tumour regression. Over the next forty years, as head of the Bone Tumor Service at Memorial Hospital in New York, Coley injected more than 1000 cancer patients with bacteria or bacterial products. These products became known as Coley's Toxins. He and other doctors who used them reported excellent results, especially in bone and soft-tissue sarcomas. During his active career (1891-1936) Coley accomplished a cure rate of better than 10%, using active immunization in patients with extended malignant neoplasms. Despite his reported good results, Coley's Toxins came under a great deal of criticism because many doctors did not believe his results. This criticism, along with the development of radiation therapy and chemotherapy, caused Coley's Toxins to gradually disappear from use. However, the modern science of immunology has shown that Coley's principles were correct and that some cancers are sensitive to an enhanced immune system. Because research is very active in this field, William B. Coley, a bone sarcoma surgeon, deserves the title "Father of Immunotherapy. Coley toxins are administered to cancer patients worldwide, though clinical studies assessing efficacy either alone or in combination with conventional cancer therapy are limited. This article provides an overview of Coley toxins immunotherapy and compares the survival experience of cancer patients who received Coley toxins for renal, ovarian, breast cancer, or soft-tissue sarcomas with patients who received conventional treatment other than radiation. The first part of this review examines the history of these efforts and presents a discussion of their corresponding relevance to

*present day immunotherapy. Treatment for many cancers has intensified greatly in recent years, resulting in improved patient outcomes, but few studies of immunity and vaccination have been published during this time period mainly in patients with malignant lymphomas or superficial urothelial bladder cancer. Although there are no formal evidence-based guidelines for the prevention of vaccine preventable infections in oncology patients who (mainly) do not undergo hematopoietic cell transplantation. In the review there is a report about the basic principles of immunization in cancer patients, the differences between prophylactic and therapeutic vaccination, the causes and the manner of escape from the action of vaccines of malignant neoplasms and the combination between active vaccination and chemotherapy or monoclonal antibodies. In the second part of the present article there is a reference of the role of active immunization in the treatment of the small cell lung cancer (SCLC). The disease is characterized by its rapid doubling time, high growth fraction, and the early development of metastases. Although SCLC is highly responsive to both chemotherapy and radiotherapy (RT), it commonly relapses within months despite treatment. Since SCLC usually presents with disseminated disease, treatment strategies have focused on systemic chemotherapy. Although this has resulted in significant improvements in survival for patients with both limited and extensive stage disease, the long-term prognosis remains poor. Attempts to further improve survival have included an evaluation of increases in dose intensity, as well as the use of novel agents, such as various targeted therapies, cancer vaccines, and antisense oligonucleotides. Until the present time none of these approaches has an established role and these should be restricted to the clinical protocol setting. Despite that, more encouraging antitumor activity was suggested in selected phase I trials, in patients with SCLC, treated with combination of conventional approaches and oblimersen or SRL172. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 85-97, 2008.***

**Key words:** WB Coley, Coley's toxins, immunization in cancer, combination treatment, prophylactic and therapeutic vaccination, vaccines Small Cell Lung Cancer

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σύγχρονη περίοδος χρησιμοποίησης θεραπευτικών ή προφυλακτικών εμβολιασμών στην αντιμετώπιση ασθενών με κακοήγη νεοπλάσματα ξεκίνησε και θεμελιώθηκε με τον WB Coley, ο οποίος πρώτος το 1891, περιέγραψε τη ριζική αντιμετώπιση ασθενούς με γενικευμένο κακοήγη σάρκωμα, με έγχυση στρεπτοκόκκων. Τα επόμενα χρόνια, περισσότεροι από 1000 ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα, αντιμετωπίστηκαν, κυρίως στο Memorial Hospital στην Νέα Υόρκη με χορήγηση βακτηριδίων ή βακτηριδιακών προϊόντων, τα οποία έγιναν γνωστά με το όνομα Coley's Toxins. Η χρησιμοποίηση των εμβολιασμών στην αντιμετώπιση ασθενών με κακοήγη νεοπλάσματα, υποχώρησε σχεδόν πλήρως με την εισαγωγή της χημειοθεραπείας και επανήλθε τα τελευταία χρόνια στα πλαίσια νεοτέρων θεραπευτικών προσεγγίσεων και κυρίως, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή τη χρησιμοποίηση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Στην ανασκόπηση περιγράφονται οι βασικές αρχές της ανοσοποίησης ασθενών με κακοήγη νεοπλάσματα, οι διαφορές μεταξύ θεραπευτικών και προφυλακτικών εμβολιασμών και οι μηχανισμοί διαφυγής των κακοήθων κυττάρων από τα εμβόλια. Στη δεύτερη ενότητα της ανασκόπησης γίνεται αναφορά στην θεραπευτική χρησιμοποίηση εμβολιασμών σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα και στη θέση της oblimersen και SRL172, στη συνδυασμένη, με χημειοθεραπεία, αντιμετώπιση της νόσου. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 85-97, 2008.**

**Όροι ευρετηρίου:** WB Coley, τοξίνες Coley's, ανοσοποίηση στον καρκίνο, προκαταρκτική και συνδυασμένη θεραπεία, θεραπευτικός εμβολιασμός, εμβόλια και μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Μολονότι η ογκογόνος ικανότητα ορισμένων ιών και κυρίως της ηπατίτιδας Β (HBV), ήταν ήδη τεκμηριωμένη από 40ετίας και πλέον, η σχέση των περισσότερων λοιμογόνων παραγόντων (ιών, βακτηριδίων, παρασίτων) με την καρκινογένεση διαπιστώθηκε κυρίως μετά το 1975. Μεταξύ των ιών οι οποίοι σχετίζονται με την ανάπτυξη κακοήθων νεοπλασμάτων στον άνθρωπο, ο ιός Ebstein-Barr ήταν ο πρώτος ο οποίος βρέθηκε σε καρκινικούς ιστούς. Παράλληλα και από την 10ετία του 1960 παρατηρήθηκε ότι ο εμβολιασμός ατόμων έναντι λοιμογόνων παραγόντων, οδήγησε σε δραματική μείωση της συχνότητας των αντιστοίχων νόσων. Σήμερα υπολογίζεται ότι το 10%-20% των κακοήθων νόσων στον άνθρωπο συνδέεται με λοιμώξεις. Το ποσοστό ποικίλλει και εξαρτάται από την γεωγραφική περιοχή και το φύλο των πασχόντων. Η σχέση ορισμένων λοιμώξεων και κακοήθων νεοπλασμάτων θεωρείται αναμφισβήτητη και προοπτικά αναμένεται η μείωση των συγκεκριμένων καρκινωμάτων, εφόσον με εφαρμογή των καταλλήλων εμβολίων, επιτευχθεί μείωση της συχνότητας των υπευθύνων λοιμωδών νοσημάτων (1,2). Η πρόληψη των λοιμώξεων έχει προφανή γενικότερη σημασία ιδιαίτερα για τον διαρκώς αυξανόμενο πληθυσμό ατόμων με ανοσολογικό έλλειμμα. Οι λοιμώξεις στην τελευταία ομάδα συνοδεύονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα και η αντιμικροβιακή ή αντιιική ή αντιπαρασιτική θεραπεία είναι λιγότερο αποτελεσματικές σε σχέση με άτομα με ακέραιο ανοσολογικό σύστημα. Μολονότι η ανοσοποίηση φαίνεται να είναι προφανής λόγος

μειώσεως της πιθανότητας λοιμώξεων γενικά, ο κανόνας δεν έχει την ίδια ισχύ σε άτομα με ανοσολογική μειονεξία (3). Στον Πίνακα 1 αναφέρονται οι γνωστοί λοιμογόνοι παράγοντες και τα νεοπλάσματα τα οποία προκαλούν (4).

**ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ**

Η πρώτη αναφορά αντιμετώπισεως κακοήθους νεοπλάσματος με διέγερση του ανοσολογικού συστήματος του πάσχοντος, έγινε τον Ιανουάριο του 1893, όταν ο William B. Coley (1862-1936), νεαρός χειρουργός από την Νέα Υόρκη αντιμετώπισε με έγχυση βακτηριακών τοξινών από *Streptococcus pyogenes* και *Bacillus prodigiosus* (τώρα γνωστής ως *Serratia marcescens*), νέο άνδρα ηλικίας 19 ετών με ανεγγείρητο σάρκωμα διαστάσεων 16 x 13cm, του κοιλιακού τοιχώματος και των οστών της ελάσσονος πυέλου, το οποίο διηθούσε το σύστοιχο νευρικό πλέγμα και προκαλούσε ακράτεια της ουροδόχου κύστεως. Η θεραπευτική προσπάθεια είχε ξεκινήσει από το 1891, όταν ο Coley μετά την ιστολογική τεκμηρίωση της νόσου του ασθενούς, με λήψη μόνον, βιοψίας, προχώρησε σε έγχυση τοξινών στρεπτοκόκκου πλησίον του όγκου. Ο WB Coley επεδίωκε με την έγχυση να προκαλέσει διέγερση του ανοσολογικού συστήματος, με επαγωγή σοβαρού ερυσιπέλατος. Πράγματι η έγχυση προκάλεσε γενικευμένη αντίδραση του ασθενούς, με αύξηση της συστηματικής θερμοκρασίας του σε επίπεδα  $\geq 40^{\circ} C$ . Η επανειλημμένη έγχυση τοξινών για χρονικό διάστημα 4 μηνών επέγγε πλήρη ύφεση του σαρκώματος. Ο ασθενής παρέμεινε ελεύθερος

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Λοιμογόνοι παράγοντες με ογκογόνο ικανότητα

Παράγοντες	Κακόηθες νεόπλασμα	Αριθμός ετήσιων περιπτώσεων
<b>Βακτηρίδια</b>		
<i>Helicobacter pylori</i>	MALT λέμφωμα στομάχου, καρκίνωμα στομάχου	505000
<b>Ιοί</b>		
Ανθρώπινης Θηλωματώσεως	Καρκινώματα τραχήλου της μήτρας, πρωκτού, κόλπου	447000
Ηπατίτιδας Β	Καρκίνωμα ήπατος	285000
Ηπατίτιδας C	Καρκίνωμα ήπατος	113000
Ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)	Σάρκωμα Kaposi, NHL	52000
Ανθρώπινου ερπητοϊού 8 (HHV-8)	Σάρκωμα Kaposi	44000
Ebstein-Barr	Λεμφώματα (Hodgkin's, Non Hodgkin's, Burkitt's)	30000
Ανθρώπινος λεμφοτρόπος ιός των Τ-κυττάρων 1 (HTLV1)	Τ-κυτταρική λευχαιμία των ενηλίκων	3000
<b>Παράσιτα</b>		
Σχιστόσωμα	Καρκίνωμα ουροδόχου κύστεως, Καρκίνωμα ορθού	10000
Ηπατικοί τρηματώδεις σκώληκες	Χολαγγειοκαρκίνωμα	800

νόσου, μέχρι του θανάτου του, ο οποίος συνέβη από καρδιακό επεισόδιο, 26 έτη αργότερα (5).

Τα επόμενα 40 χρόνια στο Τμήμα του Bone Tumor Service στο Memorial Hospital στην New York, περισσότεροι από 1000 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με εμβόλια από βακτηρίδια ή βακτηριδιακά προϊόντα, τα οποία πολύ σύντομα μετά την πρώτη επιτυχή ανακοίνωση, ονομάζονταν Coley's Toxins (6).

Το πρόβλημα των σαρκωμάτων των οστών και μαλακών μορίων είναι πολύ σημαντικό παγκοσμίως δεδομένου του μεγάλου ποσοστού ασθενών με τη νόσο, οι οποίοι πεθαίνουν κατ' έτος. Στις Η.Π.Α. περισσότεροι από 5000 άτομα ετησίως πεθαίνουν εξαιτίας σαρκωμάτων, μολοντί ήδη εφαρμόζονται επαναστατικές χειρουργικές και ακτινοθεραπευτικές τεχνικές και νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση της γενικευμένης νόσου. Στην εποχή του Coley, το πρόβλημα αντιμετώπισης των σαρκωμάτων ήταν σοβαρότερο και δεν πρέπει να εκπλήσσει η επιλογή ασθενούς με σάρκωμα για την πρώτη εφαρμογή της νεωτεριστικής (για τα μέτρα της εποχής) μεθόδου. Είναι πολύ ενδιαφέρον ότι μετά τις πρώτες πολύ ενδιαφέρουσες ανακοινώσεις του WB Coley, δημιουργήθηκε στο Memorial Hospital στη New York το πρώτο Bone Sarcoma Unit παγκοσμίως (6-8).

Πολύ σύντομα μετά τις πρώτες ανακοινώσεις ο WB Coley πήρε τον τίτλο του "Father of Immunotherapy", παρά την έντονη κριτική την οποία υφίσταντο οι μέθοδοί του και ο ίδιος από την τότε επιστημονική κοινότητα. Ανεξαρτήτως της τελευταίας, ο WB Coley αποτέλεσε πρότυπο για τους επιστήμονες της εποχής του για τέσσερις κυρίως λόγους:

1. Αποδείχθηκε ιδιαίτερα εμπνευσμένος επιστήμονας.
2. Μπόρεσε (για πρώτη φορά με τα δεδομένα της εποχής του) να προκαλέσει ίαση σε ασθενή με γενικευμένο κακοήγη νεόπλασμα και εν προκειμένω εκτεταμένο, μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων.
3. Παρέσχε στην βιβλιογραφία στοιχεία μιας επαναστατικής για την εποχή του, επιστημονικής λογικής και θεραπευτικής μεθόδου. Ο WB Coley έδωσε επιστημονικές αποδείξεις με βάση τις οποίες μια λοίμωξη από βακτηρίδια ή βακτηριδιακά προϊόντα μπορεί να επάγει εξαφάνιση ορισμένων τουλάχιστον κακοήθων νεοπλασμάτων.
4. Επέμενε με επιχειρήματα υπέρ των απόψεών του και αυτό προκάλεσε πρωτόγνωρο για την εποχή του ευρύ και γόνιμο επιστημονικό προβληματισμό.

Η Ανοσολογία έχει κάνει μεγάλες προόδους στα επόμενα χρόνια. Εντούτοις πρέπει να γίνει σαφές ότι

αρκετές από τις αρχικές υποθέσεις και παρατηρήσεις του WB Coley επιβεβαιώθηκαν και οι θεωρίες του προσέφεραν δρόμους επιστημονικής σκέψης.

Ο William Coley γεννήθηκε το 1862 στο Connecticut, από μεγάλης ηλικίας γονείς. Πήγε σε Κολλέγιο στο Yale και αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του Harvard το 1888. Ακολούθησε τη Χειρουργική Ειδικότητα στο New York Hospital. Μία από τις πρώτες του ασθενείς του ήταν μια 17χρονη κοπέλλα η Bessie Dashiell το 1890, η οποία είχε, πιθανότατα σάρκωμα Ewing's στο μετακάρπιο. Παρά τον υψηλό ακρωτηριασμό του άκρου, η κοπέλλα πέθανε από γενικευμένη νόσο εντός 10 εβδομάδων από την αρχική διάγνωση της νόσου. Φαίνεται ότι η ταχεία φυσική ιστορία του σαρκώματος και ο θάνατος της Bessie Dashiell επηρέασε βαθύτατα τον WB Coley στην επιστημονική του ζωή. Για τον λόγο αυτό πιθανότατα, ανασκόπησε λεπτομερώς τα αρχεία του Νοσοκομείου του και βρήκε αναφορά ενός ασθενούς, ο οποίος είχε εμφανίσει «κακοήγη ανεγγχείρητο όγκο», επτά χρόνια νωρίτερα. Σύμφωνα με τα Αρχεία, ο ασθενής εμφάνισε πλήρη υποστροφή του όγκου του μετά την εμφάνιση ερυσίπελατος. Ο Coley αναζήτησε τον ασθενή, ερευνώντας προσωπικά σε ευρείες περιοχές της New York. Η Ιστορία αναφέρει ότι μετά επίπονη αναζήτηση βρήκε τον ασθενή στο κατώτερο Manhattan. Ήταν Γερμανός μετανάστης ονομαζόμενος Stein, ο οποίος επιβεβαίωσε πλήρως το ιστορικό του Νοσοκομείου. Ελέγχθηκε πλήρως και βρέθηκε ελεύθερος νόσου.

Η κλινική πορεία του Mr. Stein φαινόταν εκ διαμέτρου αντίθετη με εκείνη της Bessie Dashiell και φαίνεται ότι αυτό ώθησε τον WB Coley στην εκτενή αναδίφηση της βιβλιογραφίας, προσπαθώντας να βρει λογική εξήγηση των διαφορών στην κλινική έκβαση των δύο ασθενών και ανεκδοτικές περιγραφές συνδέουσες υποστροφή κακοήθων νεοπλασμάτων σε ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν «έντονη φλεγμονή με υψηλό πυρετό». Τα αποτελέσματα ήταν ενδιαφέροντα:

Ο A. Didier περιέγραψε ότι μεταξύ 1725 ασθενών με συφιλίδα, ήταν πολύ χαμηλό το ποσοστό εκείνων οι οποίοι εμφάνισαν κακοήθεις νόσους (9). Ο Sir James Paget σημείωνε ότι η εμφάνιση λοιμώξεως μπορεί να επάγει υποστροφή ορισμένων όγκων (10). Ο Γερμανός ιατρός W Busch το 1867 ανέφερε ότι ένας κακοήθης όγκος υπέστρεψε όταν ο ασθενής εμφάνισε σοβαρό ερυσίπελας (11). Πρέπει να σημειωθεί πως η γνώση ότι το ερυσίπελας οφείλεται σε στρεπτόκοκκο τεκμηριώθηκε μόλις το 1881. Τέλος το 1888, ο P Bruns ανέφερε ότι επανειλημμένες εγχύσεις στρεπτοκόκκου σε ασθενή με κακοήγη νόσο προκάλεσε αξιόλογη μείωση των διαστάσεων του νεοπλασμάτος (12). Στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ο WB Coley βρήκε



συνολικά 47 περιπτώσεις στις οποίες ανεδεικνύετο επωφελής δράση της φλεγμονής στην μείωση των όγκων. Τα στοιχεία τον έπεισαν, επεχείρησε και αντιμετώπισε επιτυχώς, τον 19χρονο ασθενή του, προκαλώντας σοβαρή στρεπτοκοκκική λοίμωξη. Εντούτοις τα δεδομένα δεν ήταν πάντα ευνοϊκά και η σχεδόν παράλληλη προσπάθειά του σε δύο ασθενείς με σαρκώματα μακρών οστών απέτυχε πλήρως: Οι ασθενείς του κατέληξαν με εικόνα γενικευμένης λοιμώξεως. Τα περιστατικά των τριών ασθενών ο Coley τα δημοσίευσε για πρώτη φορά το 1891 (13).

Με βάση τα αποτελέσματα αυτά ο Coley κατάλαβε ότι έπρεπε να δοκιμασθούν παράγοντες, οι οποίοι να επάγουν έντονη μεν φλεγμονή αλλά με μικρότερο κίνδυνο για τους ασθενείς και χρησιμοποίησε από το 1893 την *Serratia marcescens*, η οποία στο επόμενο διάστημα έγινε γνωστή με το όνομα *Coley's Toxin* και ήταν η πρώτη της ομάδας αυτής. Τα αποτελέσματα με την *Serratia marcescens* σε 10 ασθενείς ήταν καλά, με τους περισσότερους να ανταποκρίνονται στη θεραπεία (14). Το 1914, ο WB Coley σε μονογραφία του περιέλαβε περισσότερες από 80 περιπτώσεις ασθενών με κακοήγη νεοπλασμάτα, τους οποίους είχε αντιμετωπίσει με πρόκληση σοβαρής λοίμωξεως (15). Από το 1899, η Εταιρεία Parke Davis άρχισε να παρασκευάζει τοξίνες, στις οποίες σε σύντομο χρονικό διάστημα μπορούσαν να είχαν πρόσβαση όλοι οι ενδιαφερόμενοι ιατροί. Τα προϊόντα της Parke Davis & Co χρησιμοποιήθηκαν ευρύτατα τα επόμενα 30 χρόνια, όπως θα τονισθεί λεπτομερέστερα και στην συνέχεια (16).

Οι παρατηρήσεις από την μακρά εργασία του WB Coley μεταξύ 1892-1936, οδήγησαν στην παρασκευή πολλών και τελική επιλογή 13 διαφορετικών σκευασμάτων, από τα οποία τα τρία με τα ονόματα Buxton VI, Tracy X και Tracy XI, ήταν τα πλέον δραστικά. Εντούτοις τα αντίστοιχα εμπορικά σκευάσματα Tracy X και Tracy XI τα οποία άρχισε να παρασκευάζει η Parke Davis & Co από το 1899, αποδείχθηκαν ασθενή στην ανοσολογική διέγερση πασχόντων από κακοήγη νεοπλασμάτα, ώστε ελάχιστοι (ειδικώς) Άγγλοι ιατροί κατέληξαν σε θεραπευτικά αποτελέσματα, όταν εμβολίασαν με αυτά τους ασθενείς τους. Είναι ενδιαφέρον ότι ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν εμφάνιζαν ασθενή πυρετική αντίδραση (17).

Το 1902 ο WB Coley αντιμετώπισε με 8 εγχύσεις σκευάσματος Tracy (ή Parke και Davis IX) ασθενή με υποτροπή ανεγχείρητου ενδοθωρακικού λεμφώματος και μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια, και παρατήρησε ότι η απαιτούμενη εφ'άπαξ δόση ήταν ισοδύναμη με το 1/4 κλασικής δόσεως Buxton VI για την επίτευξη αντίστοιχων θεραπευτικών επιπέδων θερμοκρασίας

(18). Είναι ενδιαφέρον ότι ο WB Coley δεν περιέγραψε γραπτώς ποτέ τα στοιχεία της συγκεκριμένης περιπτώσεως, ενώ φαίνεται ότι προβληματιζόταν επί μακρόν για τις μεγάλες διαφορές στην ανοσολογική απάντηση των ασθενών, την οποία επήγαν τα διάφορα σκευάσματα. Αναλυτικά την περίπτωση και τους προβληματισμούς του περιέγραψε σε ομιλία του, όταν προσεκλήθη επισήμως το 1911 στο Guy's Hospital, London. Ο WB Coley έκλεισε την ομιλία του υπογραμμίζοντας ότι "...the success depends on the preparation..." (18). Η εντύπωση της ομιλίας στο ακροατήριο ήταν εντονότατη, ώστε ο Dr. Hall White από τους διασημότερους ιατρούς της εποχής του έλαβε εκτός προγράμματος τον λόγο και απευθυνόμενος στο ακροατήριο σημείωσε τα εξής: "...You have just heard probably the most interesting lecture that has ever been delivered in this theatre. Therefore I am sure you will agree with me that we ought to pass a very hearty vote of thanks to Dr Coley for having spared the time to give us such a treat...The proposition was carried by acclamation amid a scene of great enthusiasm which lasted some time".

Όπως είναι αναμενόμενο και δεδομένου ότι με τη μέθοδο του WB Coley, υπήρχαν περιπτώσεις ίασεως ασθενών με κακοήγη νεοπλασμάτα, ο ιατρός απετέλεσε σύντομα πρόσωπο και της κοινωνικής ζωής των Η.Π.Α. Στις αρχές της επιστημονικής του καριέρας πήρε μεγάλο χρηματικό βραβείο από την οικογένεια Rockefeller και το 1902 πήρε με άλλους επιστήμονες υποτροφία από την οικογένεια Huntington και ονομάσθηκε, επισήμως πρώτος, μεταξύ όλων, ως ειδικώς ασχολούμενος με τη μελέτη των κακοήθων νεοπλασμάτων (6, 20).

Μολονότι ο WB Coley είχε μεγάλη επιστημονική αποδοχή και κοινωνική καταξίωση η κριτική εναντίον του πολλές φορές ήταν ιδιαίτερα αυστηρή και βασιζόταν στα εξής τρία γεγονότα:

1. Μολονότι ο WB Coley περιέγραφε πολλές πολύ καλές ανταποκρίσεις στην θεραπεία με τις τοξίνες του, η παρακολούθηση των ασθενών του δεν ήταν ικανοποιητική.
2. Χρησιμοποιούσε 13 διαφορετικά παρασκευάσματα, ορισμένα εκ των οποίων ήταν δραστικότερα των άλλων, αλλά δεν εξηγούσε, σχεδόν ποτέ, τη λογική επιλογής του.
3. Η μέθοδος χορηγήσεως των τοξινών ήταν διαφορετική: Άλλοτε οι τοξίνες εδίδοντο ενδοφλεβίως, άλλοτε ενδομυϊκά και άλλοτε, απ' ευθείας ενδοογκικά, χωρίς επαρκή αιτιολόγηση.

Την κριτική επέτεινε το γεγονός ότι τα αναφερόμενα αποτελέσματα από την ομάδα του WB Coley, δεν ήταν αναπαραγώγιμα, από άλλες ομάδες ερευνητών,

μολοντί χρησιμοποιούσαν τις δημοσιευμένες μεθόδους του. Ορισμένες φορές η κριτική ήταν ιδιαίτερα έντονη και ο χαρακτηρισμός «σαρλατάνος», ο οποίος του αποδόθηκε, ήταν μια ακραία διατύπωση αυτής της κριτικής (6). Ιστορικά η πρώτη αυστηρή κριτική δημοσιεύθηκε το 1894, στο Journal of the American Medical Association (JAMA) ως εξής:

**There is no longer much question of the entire failure of the toxin injections, as a cure for sarcomata and malignant growths. During the last six months the alleged remedy has been faithfully tried by many surgeons, but so far not a single well-authenticated case of recovery has been reported** (21).

Εντούτοις οι αυστηρές κριτικές δεν φαίνεται να απέτρεψαν πολλούς ιατρούς από την χρησιμοποίηση των μεθόδων του WB Coley. Είναι χαρακτηριστικό ότι κύριοι υποστηρικτές του ήταν όσοι είχαν προσωπική επαφή μαζί του, δεδομένης μάλιστα της γοητείας την οποία φαίνεται ότι μετέδιδε στον συνομιλητή του.

Το 1915 ο Tuholske στο St Louis περιέγραψε την περίπτωση ασθενούς με εκτεταμένο σάρκωμα του φάρυγγα και του ρινοφάρυγγα και σχεδόν πλήρη απόφραξη των ανωτέρων αναπνευστικών οδών, για την οποία απαιτήθηκε επείγουσα τραχειοτομή. Αφού δοκίμασε ανεπιτυχώς το παρασκεύασμα Tracy XII της Parke-Davis & Co, απευθύνθηκε στον William B. Coley. Αυτός συνέστησε θεραπεία με το σκεύασμα Tracy XI, η οποία απεδείχθη επιτυχής. Από του χρονικού σημείου αυτού και μετά οι Coley και Tuholske εντάχθηκαν στην Parke-Davis & Co και εργάστηκαν για την δημιουργία και προώθηση του σκεύασματος Tracy XIII, το οποίο απεδείχθη δραστικότερο του Tracy XII (22). Συνολικά αρκετές εκατοντάδες ασθενείς με κακοήγη νοσήματα αντιμετωπίστηκαν με εμβολιασμούς τοξινών κατά Coley και σημαντικός αριθμός εξ αυτών εμφάνισε ύφεση της νόσου των ή/και ίαση (8, 23).

Ο William B. Coley συνέχιζε να εργάζεται στον τομέα της ενισχύσεως του ανοσολογικού συστήματος ασθενών με κακοήγη νεοπλασμάτα και έως τον θάνατό του το 1936, αντιμετώπισε περίπου 1000 ασθενείς και στη διάρκεια του βίου του συνέγραψε συνολικά περισσότερες από 150 εργασίες. Το ότι ο WB Coley δεν συνέγραψε βιβλίο με περισσότερες λεπτομέρειες για τη θεωρητική βάση της μεθόδου του και την εξήγηση των αποτελεσμάτων του, πιθανότατα οφείλεται στο ότι δεν είχε επαρκείς απαντήσεις από τους Παθολογοανατόμους της εποχής του, σε συγκεκριμένα ερωτήματα.

Παράλληλα και μολοντί ο William B. Coley συνέγραψε 143 επιστημονικά άρθρα ή μονογραφίες μεταξύ 1893-1936, δεν παρέσχε σαφείς πληροφορίες για τον τρόπο χορηγήσεως των τοξινών, την προτιμητέα, με

ακρίβεια, περιοχή ενέσεώς των, την δόση, την συχνότητα και την διάρκεια των εμβολιασμών, όπως και για το επιθυμητό ύψος του πυρετού. Αντιθέτως ο Tuholske κατενόησε την σημασία των παραμέτρων αυτών και διατύπωσε τον κίνδυνο από πρόωμη διακοπή της θεραπείας και την σημασία επαναχορηγήσεως της ίδιας θεραπείας με ενδομυϊκές ή υποδόριες ενέσεις σε ασθενείς οι οποίοι υποτροπίασαν μετά πρώτη επιτυχή αγωγή. Ενδεικτικά περιέγραψε επιτυχή αντιμετώπιση ασθενούς με κακοήγη νεόπλασμα και υποτροπή στο Κ.Ν.Σ., παρά ότι οι εμβολιασμοί έγιναν στο κοιλιακό τοίχωμα. Ο ασθενής κατέληξε από στεφανιαία νόσο 33 χρόνια αργότερα (17,23,24).

Μεταξύ 1926 - 1946 έγινε σαφής η σημασία της χρονικής διάρκειας της θεραπείας, με πρωτοπόρους τους Christian και Palmer σε μελέτες κυρίως σε ασθενείς με σαρκώματα. Είναι ενδιαφέρον ότι το 80% των ασθενών με ανεγχείρητα σαρκώματα οι οποίοι επιζούσαν για περισσότερο από 5 χρόνια, είχαν εμβολιασθεί για τουλάχιστον, 6 μήνες (17).

Τον Ιανουάριο του 1931 ο William B. Coley συνταξιοδοτήθηκε από το Medical Board of Memorial Hospital, μετά 40ετή υπηρεσία και τιμήθηκε με επίσημο δείπνο στο Waldorf Astoria Hotel, παρουσία 200 επισήμων προσκεκλημένων και των οικογενειών τους, οι οποίοι "...and financial problems, at the present, they were forgotten." με τον τρόπο και την πολυτέλεια της εκδηλώσεως. Τα επόμενα χρόνια έλαβε επανειλημμένα, διακρίσεις και βραβεία, με τελευταίο σημαντικό, τον τίτλο του Honorary Fellow of the Royal College of Surgeons, στην Αγγλία το 1935. Τότε παρέδωσε την τελευταία εργασία του, η οποία δημοσιεύθηκε λίγο πριν από τον θάνατό του τον Απρίλιο του 1936 (25).

Πρέπει να σημειωθεί ότι, ήδη, σε Συμπόσιο το οποίο οργανώθηκε το 1935 ο EA Codman από τους σημαντικότερους πολέμιους της θεραπείας με τοξίνες αποδέχθηκε ότι η ανοσοδιέγερση, όπως είχε περιγραφεί από τον WB Coley, μπορούσε να είναι επωφελής για την αντιμετώπιση ορισμένων μορφών κακοήθων νεοπλασμάτων (26). Σε μελέτη το 1962, ανακοινώθηκε μεγάλη υποχώρηση σε 20 από 93 ασθενείς με καρκινώματα, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ανοσοδιέγερση με βακτηριδιακές τοξίνες (27).

Σήμερα γνωρίζουμε ότι η σύγχρονη ανοσοθεραπεία των κακοήθων νοσημάτων, άνοιξε με τις μελέτες και τις παρατηρήσεις του ο William B. Coley...

Μετά τον θάνατο του WB Coley, ο γιος του Bradley L. Coley (1892-1961), ορθοπαιδικός χειρουργός, ανέλαβε την διεύθυνση του Bone Tumor Service στο Memorial Hospital και συνέχισε τις παρατηρήσεις του πατέρα του στην ανοσοδιέγερση, με τοξίνες, ασθενών με σάρκωμα Ewing, δικτυενδοθηλιακό σάρκωμα, γιγα-

ντοκυτταρικό σάρκωμα και ορισμένα οστεογενετικά σαρκώματα των οστών. Μετά την στρατιωτική θητεία (1942-1946) και την επιστροφή του BL Coley στο τμήμα του, η χημειοθεραπεία των κακοήθων νεοπλασμάτων φαινόταν ως η νέα υποσχόμενη μέθοδος προς την οποία εστρέφοντο πλέον οι περισσότεροι επιστήμονες. Στο μεγάλο βιβλίο αναφοράς για όγκους οστών το οποίο εξέδωσε το 1948, ο BL Coley υποστηρίζει ότι η χειρουργική θεραπεία αποτελούσε την μόνη θεραπεία, η οποία θα μπορούσε να προκαλέσει ίαση της νόσου, ενώ η χρησιμοποίηση των τοξινών είχε θέση στα πλαίσια συμπληρωματικής θεραπείας για την καταπολέμηση μικρομεταστάσεων (23,28). Η αδελφή του Helen Coley Nauts (1907-2001), ασχολήθηκε με την έρευνα του καρκίνου και αφιέρωσε την ζωή της στην μελέτη των τοξινών τις οποίες εφάρμοσε ο πατέρας της. Αντιμετώπισε πολύ προσεκτικά περισσότερους από 1000 ασθενείς με κακοήθη νεοπλασμάτα και στις 18 μονογραφίες τις οποίες δημοσίευσε ανέφερε, ότι περίπου οι 500 εμφάνισαν πολύ καλή μερική ύφεση της νόσου των (29).

Το 1950 η Parke και Davis και Co, σταμάτησε την παραγωγή τοξινών και οι προσπάθειες ανοσοδιεγέρσεως νεοπλασματικών ασθενών με εμβολιασμούς περιορίστηκαν σε μεμονωμένες περιπτώσεις κυρίως καρκινωμάτων μαστού, εντέρου, δικτυοενδοθηλιακών σαρκωμάτων και πολλαπλού μυελώματος, έως το 1976 όταν το Memorial Sloan Kettering Cancer Center σχεδίασε πρωτόκολλο με τυχαία κατανομή ασθενών με οζώδη λεμφώματα (23). Στην μελέτη περιλαμβάνονταν 40 ασθενείς με οζώδη χαμηλής διαφοροποίησεως λεμφώματα, 5 με οζώδη μικτά και 3 με οζώδη ιστοκυτταρικά λεμφώματα, οι οποίοι με τυχαίο τρόπο κατανεμήθηκαν μεταξύ μόνον χημειοθεραπείας ± ακτινοθεραπείας ή/και υποδοριών εγχύσεων MBV, επί πενήντημερον προ κάθε χημειοθεραπευτικού κύκλου. Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν MBV είχαν υψηλότερα ποσοστά πλήρων υφέσεων (73% έναντι 44%), μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο νόσου ( $p=0.005$ ) και μεγαλύτερη επιβίωση ( $p = 0.005$ ).

Σήμερα οι Ογκολόγοι Ορθοπαιδικοί δεν χρησιμοποιούν τις τοξίνες του Coley στην αντιμετώπιση των σαρκωμάτων μαλακών μορίων και οστών. Εντούτοις η εντύπωση είναι ότι πιθανότατα στο προσεχές μέλλον, η ανοσοδιέγερση ασθενών με κακοήθη νεοπλασμάτα να αποτελέσει συμπληρωματική θεραπεία μετά από ριζική εγχείρηση. Μετά τον θάνατο της HC Coley το επίπεδο εφαρμογών της ανοσολογίας σε ασθενείς με σαρκώματα οστών και μαλακών μορίων γίνεται με πλέον «εκλεπτυσμένο τρόπο» και μελέτη της δράσεως παραγόντων όπως ο tumor necrosis factor (TNF), οι interferons, η streptokinase και άλλες κυτταροκίνες,

οι οποίοι σχετίζονται με το ανοσολογικό σύστημα (30).

Ήδη εμβολιασμοί χρησιμοποιούνται επικουρικά στην αντιμετώπιση ποικίλων κακοήθων συμπαγών νεοπλασμάτων και αιματολογικών κακοηθειών και των λεμφωμάτων Hodgkin's και μη Hodgkin's. Από τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενα μορφές ανοσοθεραπείας σε κακοήθη νοσήματα, είναι η ενδοκυστική θεραπεία, με βάκιλλο BCG, ασθενών με επιφανειακό ουροθηλιακό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστεως (6, 31).

#### **ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΩΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ – ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΩΝ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ**

Η μείωση της εκθέσεως των ατόμων σε παράγοντα με αποδεδειγμένη νεοπλασματική δυνατότητα, αποτελεί την κυριότερη διαδικασία για τη μείωση του αριθμού των καρκινωμάτων από την επίδραση περιβαλλοντικών καρκινογόνων. Το μεγάλο χρονικό διάστημα μεταξύ αρχικής λοιμώξεως και αναπτύξεως κακοήθους νοσήματος, υποδηλώνει τη σχετικώς μεγάλη ευκαιρία στην ταυτοποίηση και θεραπεία της. Η ανάπτυξη δραστικών εμβολίων κατά λοιμογόνων παραγόντων με καρκινογόνο ικανότητα, συνιστά σημαντική μορφή παρεμβάσεως στη νεοπλασματική διαδικασία. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί το εμβόλιο κατά του HBV, το οποίο εξασφαλίζει τα άτομα από οξεία λοίμωξη και την σε απώτερο χρόνο ανάπτυξη κακοήθους νόσου (4).

Το ανοσολογικό σύστημα ανταποκρίνεται σε ενδοκυττάρια γεγονότα στα κύτταρα στόχους, αναγνωρίζοντας τμήματα ενδοκυτταρίων πρωτεϊνών τα οποία παρουσιάζονται στην κυτταρική επιφάνεια από το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex – MHC). Τα κυκλοφορούντα T-λεμφοκύτταρα, μπορούν να προσλαμβάνουν τα σύμπλοκα πεπτιδίων MHC, μέσω κυτταρικών υποδοχέων των T-λεμφοκυττάρων. Η ενεργοποίηση των αρχικώς μη μεμυημένων T-κυττάρων γίνεται αφού επιδράσουν σε αυτά, 2 σήματα, τα οποία είναι η παρουσίαση του αντιγόνου από ένα μόριο του MHC συμπλέγματος και η συνδιέγερση από τα μόρια B7.1 και B7.2 (32).

Ο εμβολιασμός αποσκοπεί στην επίτευξη ειδικής ανοσολογικής αντιδράσεως έναντι των αντιγόνων του εμβολίου. Ως ιδανικό αντικαρκινικό εμβόλιο θεωρείται εκείνο το οποίο προκαλεί τον σχηματισμό αντισωμάτων κατά αντιγόνων εκφραζόμενων αποκλειστικά από τα νεοπλασματικά κύτταρα και μπορεί να ξεπερνά την ανοχή του ανοσολογικού συστήματος

του ξενιστή στα συγκεκριμένα αντιγόνα. Ένα ιδεατό εμβόλιο οφείλει να είναι δραστικό στην πρόληψη και θεραπεία προκακοήθων καταστάσεων και να μειώνει την πιθανότητα εξελίξεως του υπευθύνου παράγοντα σε άτομα τα οποία έχουν μόνον μολυνθεί. (33). Αρκετά εμβόλια έχουν ήδη παρασκευασθεί και ελεγχθεί εναντίον πεπτιδικών προϊόντων ή γονιδίων ειδικών του όγκου (π.χ. Her2/neu), αλληλουχιών γονιδίων από ιούς σχετιζόμενους με νεοπλασμάτα (π.χ. ιός Epstein-Barr) ή κατά γονιδίων τα οποία φυσιολογικά εκφράζονται στην εμβρυϊκή ζωή και υπερεκφράζονται επί κακοήθων νοσημάτων (π.χ. α-fetoprotein). Εντούτοις το ποσοστό συνολικής ανταποκρίσεως ασθενών με κακοήθη συμπαγή νεοπλασμάτα, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με εμβολιασμούς είναι εξαιρετικά χαμηλό και δεν ξεπερνά το 3.8% (34). Τα αποτελέσματα φαίνεται ότι είναι καλύτερα σε ασθενείς με λεμφώματα (35).

Ενώ τα εμβόλια κατά λοιμογόνων παραγόντων (σχετιζόμενων ή όχι με καρκινογένεση) χορηγούνται σε υγιείς με σκοπό την αποφυγή ενάρξεως λοιμώδους νόσου, τα (αμιγώς) αντικαρκινικά εμβόλια χορηγούνται σε ασθενείς με εξελισσόμενη νεοπλασματική νόσο.

Οι εμβολιασμοί κατά λοιμογόνων παραγόντων με καρκινογόνο ικανότητα, γίνονται με τρεις κλινικούς σκοπούς: ως προφυλακτικοί για την αποφυγή λοιμώξεως ή οξείας νόσου, ως θεραπευτικοί για την αντιμετώπιση εγκατασταθείσης λοιμώξεως πριν την ανάπτυξη κακοήθους νόσου και ως θεραπευτικοί για την αντιμετώπιση της αναπτυχθείσας κακοήθους νόσου. Με βάση προκλινικές μελέτες, τα προφυλακτικά εμβόλια πρέπει να χορηγούνται σε άτομα υψηλού κινδύνου λόγω επιβαρυντικών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων για ανάπτυξη νεοπλασματικής νόσου. Κλασικά εμβόλια κατά λοιμογόνων παραγόντων, οι οποίοι προκαλούν κακοήθεις νόσους είναι τα εμβόλια κατά των ιών της ηπατίτιδας Β και των ανθρωπίνων θηλωματοδών όγκων. Αντιθέτως τα εμβόλια κατά κακοήθων νεοπλασμάτων τα οποία δεν εξαρτώνται από λοιμογόνους παράγοντες, χορηγούνται σε πάσχοντες από μεταστατικά καρκινώματα, με θεραπευτικό σκοπό την ενίσχυση του ανοσολογικού τους συστήματος, το οποίο πάσχει εξαιτίας της βασικής νόσου ή/και της αντινεοπλασματικής αγωγής (36,37).

Η επιτυχής εφαρμογή θεραπευτικών εμβολίων πιθανότατα υπερέχει της προφυλακτικής χορηγήσεώς των, διότι προκαλεί ταχεία μείωση των εκδηλώσεων και των συνεπειών των κακοήθων νεοπλασμάτων, ενώ η προφύλαξη αφορά σε άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρκινωμάτων, τα οποία όμως στην δεδομένη στιγμή έχουν, στην χειρότερη των περιπτώσεων, μόνον ενεργό λοίμωξη. Όπως είναι αντιληπτό, τα αποτελέσματα των θεραπευτικών

εμβολιασμών μπορεί να αξιολογηθούν με ακρίβεια σε σύντομο χρονικό διάστημα, σε σύγκριση με τα προφυλακτικά εμβόλια. Επί πλέον είναι συνήθως ευκολότερο να εφαρμοσθούν αποτελεσματικά κλινικά θεραπευτικά πρωτόκολλα, σε σχέση με την εφαρμογή προφυλακτικής πολιτικής (4).

Οι μεγάλες πρόοδοι στην βασική ανοσολογία και την μοριακή βιολογία, οι οποίες συνετελέσθησαν τα τελευταία 10 χρόνια, οδήγησαν με πλέον επιστημονικό τρόπο στην εξέλιξη του τομέα του θεραπευτικού εμβολιασμού σε ασθενείς με κακοήθη συμπαγή νεοπλασμάτα. Τα εμβόλια με βάση τον τρόπο σχηματισμού των ομαδοποιούνται σε:

1. κυτταρικά,
2. αντι-ιδιοτυπικά,
3. βασισμένα σε πεπτιδία ή πρωτεΐνες,
4. βασισμένα σε γλυκολιπίδια και
5. βασισμένα σε πυρηνικά οξέα.

Έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί τύποι βοηθημάτων για την διέγερση του ανοσολογικού συστήματος του οργανισμού, μεταξύ των οποίων κλασικά θεωρούνται τα: incomplete Freund's adjuvant (IFA), alum, BCG, QS-21, επιλεγμένες κυτταροκίνες (IL-2, IL-12, GM-CSF), δενδριτικά κύτταρα και πρωτεΐνες θερμικού shock (37).

#### **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΔΙΑΦΕΥΓΟΥΝ ΤΑ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ**

Ο κυριότερος λόγος της άλλοτε σε άλλο βαθμό αναποτελεσματικότητας των εμβολίων στην αναστολή της αναπτύξεως των κακοήθων όγκων στον άνθρωπο, είναι οι επιγενείς μηχανισμοί των νεοπλασματικών κυττάρων με τους οποίους αναγνωρίζουν και απενεργοποιούν τις λειτουργίες του ανοσολογικού συστήματος των ξενιστών. Οι μηχανισμοί αυτοί συνίστανται σε αλλαγή του φαινοτύπου ή της γονιδιακής εκφράσεως των κακοήθων κυττάρων, με τελική συνέπεια την απορρύθμιση της λειτουργίας των κυττάρων τα οποία εμπλέκονται στην διαδικασία της ανοσολογικής απαντήσεως (38). Στην κλινική πράξη παρατηρείται η υποβάθμιση της εκφράσεως του συμπλόκου των HLA-πεπτιδίων, το οποίο αποτελεί στόχο των T- κυττάρων, η έκφραση μορίων τα οποία αναστέλλουν άλλους δραστικούς παράγοντες όπως τα λεμφοκύτταρα φυσικοί φονείς ή η έκκριση παραγόντων, όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων, ο οποίος μπορεί να επιδεινώσει την λειτουργικότητα των δενδριτικών κυττάρων. Τα κύτταρα φυσικοί φονείς του ξενιστού, μπορεί να καταστούν λειτουργικώς ανενεργά, είτε από μόρια τα οποία εκκρίνονται στο μικροπεριβάλλον

των κακοήθων κυττάρων, είτε απ' ευθείας από τα ίδια τα κύτταρα αυτά. Πολύ καλό παράδειγμα αυτού του μηχανισμού συνιστά το μόριο FasL, το οποίο εκκρίνεται από νεοπλασματικά κύτταρα και μπορεί να σκοτώσει ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα ή κύτταρα φυσικούς φρονείς, εκφράζοντα Fas. Το φαινόμενο ονομάζεται στη διεθνή βιβλιογραφία counterattack, ταυτοποιήθηκε πρόσφατα όταν και αποδείχθηκε ότι το μόριο FasL δεν εκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη των κακοήθων κυττάρων, αλλά εκκρίνεται στο μικροπεριβάλλον από μικροκυτίδια, όπως τα μελανοσώματα σε κακοήθη μελανωματικά κύτταρα (39).

### ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Έχει ελεγχθεί η συνέργεια εμβολίων με βάση την MUC-1 (THERATOPE) και υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας, με υποστήριξη με αυτόλογα αρχέγονα κύτταρα του περιφερικού αίματος σε 70 ασθενείς, από τις οποίες οι 53 είχαν καρκίνωμα μαστού και οι 17 καρκίνωμα ωοθήκης. Οι ασθενείς εμφάνισαν ειδική STn- IgG απάντηση και αύξηση των Τ-λεμφοκυττάρων, αλλά ο μικρός αριθμός δεν επέτρεψε την ανάδειξη ισχυρών στατιστικών συμπερασμάτων (40). Σε άλλη μελέτη 55 ασθενείς με καρκίνωμα μαστού έλαβαν 1 εβδομάδα μετά το τέλος της συμβατικής χημειοθεραπείας, εμβόλιο με το αντιιδιοτυπικό μονοκλωνικό αντίσωμα 11D10. Το συγκεκριμένο αντίσωμα μιμείται έναν επίτοπο δίκην MUC-1, το οποίο βρίσκεται στο λίπος του ανθρώπινου γάλακτος. Το εμβόλιο επαναλαμβάνονταν κάθε εβδομάδα επί 3 εβδομάδες, προ της συλλογής των αρχέγονων περιφερικών κυττάρων του αίματος. Μετά την χορήγηση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας και την υποστήριξη με αυτόλογα αρχέγονα κύτταρα του περιφερικού αίματος, οι εμβολιασμοί επαναλήφθηκαν μέχρι συμπλήρωσεως 2ετίας. Η ειδική χυμική ιδιοτυπική απάντηση και η αύξηση της παραγωγής των Τ-λεμφοκυττάρων εμφάνιζαν κορύφωση 3.5 και 4.8 μήνες μετά την χορήγηση των αυτόλογων αρχέγονων κυττάρων του περιφερικού αίματος, αντιστοίχως (41).

Μολονότι τα αποτελέσματα είναι εξαιρετικά αμφίβολα για την θεραπευτική χρησιμότητα του συνδυασμού εμβολίων και χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνωμα μαστού, πολύ προκαταρκτικά αποτελέσματα αφήνουν μεγαλύτερη αισιοδοξία σε καρκινώματα του παχέος εντέρου και του παγκρέατος. Ήδη είναι σε εξέλιξη μελέτες για την επιλογή του καταλληλότερου (από τα πολλά χρησιμοποιούμενα) χημειοθεραπευτικού σχήματος σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα παχέος εντέρου, το οποίο θα μπορούσε να δώσει καλύτερα αποτελέσματα σε συνδυασμό με

το, κλασικό, ALVAC-CEA εμβόλιο (42).

Πρόσφατα, ασθενείς οι οποίοι αντιμετώπισθηκαν με τυπική εγχείρηση Whipple για αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος ανοσοποιήθηκαν αμέσως μετά την εγχείρηση και στην συνέχεια κάθε μήνα για 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση 6 μηνών συμπληρωματικής χημειο-ακτινοθεραπείας. Μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος εμβολιασμού παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων, σε 3 ασθενείς οι οποίοι, σε μακρά παρακολούθηση, δεν υποτροπίασαν (43).

Οι διαφορές μεταξύ συμβατικής χημειοθεραπείας και μεγαθεραπείας, πιθανότατα σχετίζονται με τη μεγάλου βαθμού Τ-λεμφοπενία η οποία προκαλείται από την δεύτερη. Η λεμφοπενία επάγει σε δεύτερο χρόνο με ομοιοστατικό μηχανισμό, μεγάλη αύξηση της παραγωγής των Τ-λεμφοκυττάρων, η οποία είναι ο αναγκαίος μηχανισμός για την αποκατάσταση του διαμερίσματος των μνημονικών Τ-κυττάρων (44,45).

### ΣΥΝΕΡΓΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ ΚΑΙ ΧΡΗΣΕΩΣ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να τροποποιούν τη βιολογία των κακοήθων κυττάρων, να επηρεάζουν τη χυμική ανοσιακή απάντηση ή να στοχοποιούν κριτικά ανοσολογικά σημεία, τα οποία ελέγχουν την αντινεοπλασματική ανοσολογική απάντηση των ατόμων. Έχει αποδειχθεί επανειλημμένα από το 1997 ότι η χυμική ανοσία έχει σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση των ασθενών κατά των κακοήθων νεοπλασμάτων τα οποία φιλοξενούν (46-48). Πολλοί πιθανοί μηχανισμοί για τη δυναμική συνέργεια μεταξύ εμβολίων και μονοκλωνικών αντισωμάτων έχουν προταθεί. Κλασικό παράδειγμα μπορεί να θεωρηθεί η trastuzumab η οποία αποτελεί ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του HER-2/neu και φαίνεται ότι μπορεί να ενορχηστρώνει την ανάπτυξη της εξαρτώμενης από τα αντισώματα κυτταρικής τοξικότητας (49), να αυξάνει τη λυτική δραστηριότητα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξεως I, περιορίζοντας την ειδική και εξαρτώμενη από το HER-2/neu κυτταροτοξικότητα των Τ-λεμφοκυττάρων σε όγκους μαστού ή ωοθηκών υπερεκφράζοντες το συγκεκριμένο αντιγόνο (50) και να αναστέλλει την κυτταρική αύξηση και πολλαπλασιασμό, ελέγχοντας ευοδωτικά σήματα με αποτέλεσμα την επαγωγή της αποπτωτικής διαδικασίας (47). Σε πειραματόζωα με καρκίνωμα μαστού τα οποία εξέφραζαν το HER-2/neu, ο συνδυασμός μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του συγκεκριμένου αντιγόνου και εμβολίου κατά του HER-2/neu με διεγέρτη GM-CSF, αποδείχθηκε ανώτερος

μιας εκάστης των θεραπειών και προκάλεσε ίαση στο 40% των περιπτώσεων. Ο συνδυασμός μονοκλωνικών αντισωμάτων και εμβολίου, προκάλεσε σημαντική αύξηση των CD8+ T-λεμφοκυττάρων, μετρηθέντων με την μέθοδο ELISPOT (51). Παράλληλες μελέτες έδειξαν ότι το εμβόλιο επάγει αύξηση ειδικής IgG ανοσοσφαιρίνης, η οποία μπορεί να αναστέλλει την αύξηση των κακοήθων όγκων και να επάγει την εξαρτώμενη από τα αντισώματα κυτταρική τοξικότητα (52). Τα αποτελέσματα αφήνουν μεγάλη αισιοδοξία για επιτυχή μεταφορά ανόλογων θεραπευτικών προσεγγίσεων σε ασθενείς.

### Η ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (Μ.Κ.Π.) διακρίνεται από το μη μικροκυτταρικό, από το υψηλό ποσοστό των κυττάρων, τα οποία βρίσκονται σε διαδικασία ταχέως πολλαπλασιασμού και αυξημένη συχνότητα διαγνώσεως της νόσου με μεταστάσεις. Μολονότι το Μ.Κ.Π. ανταποκρίνεται πολύ καλά στην χημειοθεραπεία ή/ και την ακτινοθεραπεία, η νόσος συνήθως υποτροπιάζει, λίγους μήνες μετά την θεραπεία. Η θεραπεία εκλογής της νόσου είναι η συστηματική χημειοθεραπεία, η οποία αύξησε τα ποσοστά ανταποκρίσεως (κυρίως) της περιορισμένης και της εκτεταμένης νόσου, αλλά η πρόγνωση του Μ.Κ.Π. παραμένει πτωχή και πρακτικώς αμετάβλητη τα τελευταία 20 χρόνια.

Με σκοπό την βελτίωση της εκβάσεως ασθενών με τη νόσο, έχουν δοκιμασθεί τα τελευταία χρόνια, νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, μεταξύ των οποίων οι εμβολιασμοί και τα antisense ολιγονουκλεοτίδια. Μέχρι σήμερα καμμία από τις μεθόδους αυτές δεν θεωρείται αποδεκτή θεραπεία για ασθενείς εκτός κλινικών πρωτοκόλλων (53).

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΕΜΒΟΛΙΑ

Το Μ.Κ.Π. εκφράζει πολυάριθμες γαγλιοσίδες, μεταξύ των οποίων οι, μη εκφραζόμενες στους περισσότερους φυσιολογικούς ιστούς, fucosyl GM1, polysialic acid, GM2, GD2 and GD3 (54-56). Η μελέτη εμβολίων κατά αυτών των γαγλιοσίδων ήδη βρίσκεται υπό έρευνα (57-60) και ήδη δοκιμάζεται το αντι-ιδιοτυπικό αντίσωμα BEC2, το οποίο μιμείται την γαγλιοσίδη GD3 και μπορεί να προκαλέσει αντισώματα κατά της GD3 γαγλιοσίδης in vivo (57). Μολονότι προκαταρκτικά αποτελέσματα είχαν αποδείξει την δραστηριότητα του συνδυασμού BEC2 + BCG στην επαγωγή anti-BEC2

anti-GD3 αντισωμάτων, μία μελέτη φάσεως III (60) με εμβολιασμό 515 ασθενών μετά από χημειοθεραπεία, δεν έδειξε όφελος στην επιβίωση (14 έναντι 16 μηνών της ομάδας ασθενών χωρίς εμβολιασμό).

Άλλη ανοσολογική στρατηγική συνίσταται σε εμβολιασμό με SRL172, ουσία η οποία σκοτώνει το mycobacterium vaccae και έχει δράση συμπληρωματικής ανοσοθεραπείας, όταν δόθηκε σε συνδυασμό με αυτόλογα νεοπλασματικά κύτταρα σε πειραματόζωα. Μία μελέτη φάσεως II με τυχαία κατανομή έδειξε ότι η ομάδα ασθενών η οποία αντιμετωπίστηκε με τον συνδυασμό, εμφάνιζε αυξημένη επιβίωση, μολονότι σε βαθμό όχι στατιστικά σημαντικό (61). Εντούτοις προκαταρκτικά αποτελέσματα μελέτης φάσεως III στην οποία 76 ασθενείς κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο μεταξύ carboplatin + etoposide ± SRL172, δεν έδειξαν διαφορές στα ποσοστά συνολικής ανταποκρίσεως, στην διάρκεια της ανταποκρίσεως και στη διάμεση επιβίωση μεταξύ των ασθενών στα δύο θεραπευτικά σκέλη (62).

### ANTISENSE ΟΛΙΓΟΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΑ

Η μέθοδος περιλαμβάνει αντινεοπλασματική θεραπεία με αλληλουχίες ειδικών (στόχων) αλληλουχιών RNA με χρησιμοποίηση συμπληρωματικών ολιγονουκλεοτιδίων και σκοπό την μείωση της μεταγραφής του μηνύματος του mRNA σε πρωτεΐνη συγκεκριμένου γονιδίου και τελικά πρωτεϊνική έκφραση. Η νατριούχος oblimersen (G3139) είναι ένα antisense ολιγονουκλεοτίδιο με στόχο το bcl-2 γονίδιο, αναστολέα της αποπτώσεως η οποία εκφράζεται έντονα στο Μ.Κ.Π. Υπερέκφραση του bcl-2 παρατηρείται σε ποσοστά 69% - 90%, στην νόσο (63, 64), και η απορρύθμιση του bcl-2 φαίνεται ότι έχει ρόλο στην αντίσταση στην χημειοθεραπεία (65). In vitro μελέτες ενισχύουν την υπόθεση ότι antisense αλληλουχίες κατά του bcl-2 επάγουν την απόπτωση και αυξάνουν την κυτταροτοξικότητα της χημειοθεραπείας κατά κυτταρικών σειρών Μ.Κ.Π. (66, 67). Σε μελέτη 12 ασθενείς με χημειοανθεκτικά Μ.Κ.Π., αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό oblimersen + paclitaxel και παρατηρήθηκαν μόνο 2 σταθεροποιήσεις της νόσου, ενώ ένας ασθενής παρέμεινε ελεύθερος προόδου νόσου για > 30 εβδομάδες. (68).

Αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα φαίνεται να υπάρχουν σε μελέτη φάσεως I, κατά την οποία 12 από 14 ασθενείς με μη προθεραπευμένο Μ.Κ.Π. εκτεταμένου σταδίου αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό oblimersen + carboplatin + etoposide και παρατηρήθηκε μία μερική ύφεση, διάμεση επιβίωση της ομάδας 12.5 μήνες (69). Τα αποτελέσματα δίνουν την αίσθηση ότι μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών είναι απαραίτητες για την

επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων. Ήδη η Cancer and Leukemia Group B σχεδίασε πρωτόκολλο τυχαίας κατανομής ασθενών, με εκτεταμένου σταδίου Μ.Κ.Π., οι οποίοι αντιμετωπίζονται με πρώτης γραμμής θεραπεία με carboplatin + etoposide ± oblimersen (53).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eckhart W. Viruses and human cancer. *Sci Prog* 1998; 81: 315-328.
2. zur Hausen H. Cancers preventable by vaccination. In: Abstract Book of 17th ICACT, 2006; p 95-98.
3. Hibberd PL. Immunizations in patients with cancer. Available online at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) last revised 26/7/2006.
4. Lowy DR, Schiller JT. Cancer vaccines. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 7<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams και Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2005; p 2839-2846.
5. Nauts HC, Swift WE, Coley BL. The treatment of malignant tumors by bacterial toxins, as developed by the late William B Coley, M.D., reviewed in the light of modern research. *Cancer Res* 1964; 6: 205-216.
6. McCarthy EF. The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas *Iowa Orthop J* 2006; 26: 154-158.
7. Dorfman HD, Czerniak B. Bone Cancers. *Cancer* 1995; 75(1): 203-210.
8. Starnes CO. Coley's toxins in perspective. *Nature* 1992; 357: 11-12.
9. Deidier A. Dissertation medicinale et Chirurgicale sur les Tumeurs. Paris: 1725.
10. Hobohm U. Fever and cancer in perspective. *Cancer Immunol Immunother* 2001; 50: 391-396.
11. Busch W. Aus der Sitzung der medicinischen Section vom 13 November 1867. *Berl Klin Wochenschr* 1868; 5: 137.
12. Bruns P. Die Heilwirkung des Erysipelas auf Geschwülste. *Beitr Klin Chir* 1888; 3: 443.
13. Coley WB. Contribution to the knowledge of sarcoma. *Ann Surg* 1891; 14:199-220.
14. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci* 1893; 105: 487-511.
15. Coley WB. The treatment of malignant inoperable tumors with the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus. Brussels: M Weissenbruch; 1914.
16. Bickels J, Kollender Y, Merimsky O et al. Coley's toxin: historical perspective. *Isr Med Assc J* 2002; 4(6): 471-472.
17. Nauts HC. Beneficial effects of immunotherapy (bacterial toxins) on sarcoma of the soft tissues, other than lymphosarcoma. End results in 186 determinable cases with microscopic confirmation of diagnosis - 49 operable, 137 inoperable. Cancer Research Institute Inc, New York 1975, Monograph #16.
18. Nauts HC, Fowler GA. End results in lymphosarcoma treated by toxin therapy alone or combined with surgery and/ or radiation (87 cases) or with concurrent bacterial infection (14 cases). New York Cancer Research Institute Inc. (name changed to Cancer Research Institute Inc in 1973), New York 1969. Monograph #6.
19. Coley WB. The treatment of cancer. *Guy's Hosp Gaz* 1911; 26: 7-14.
20. Hall SS. A Commotion in the Blood. New York: Henry Holt and Company, Inc; 1997.
21. Editorial: The Failure of the Erysipelas Toxins. *JAMA*. 1894; 24: 919.
22. Nauts HC, Swift WE, Coley BL. The treatment of malignant tumors by bacterial toxins, as developed by the late William B Coley, M.D., reviewed in the light of modern research. *Cancer Res* 1964; 6: 205-216.
23. Hopton-Cann SA, van Netten JP, van Netten C, et al. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgrad Med J* 2003; 79(938): 672-680.
24. Nauts HC. Bibliography of reports concerning the experimental of clinical use of Coley toxins *Streptococcus pyogenes* and *Serratia marcescens* 1893-1989 (394 references, including 143 by W.B. Coley). New York, Published 1975, 1977, 1980, 1982, 1984, 1985, 1986, 1987, 1988, 1989.
25. Coley WB. Diagnosis and treatment of bone sarcoma. *Glaskow M J* 1936, 126: 49-86 & 128-164.
26. Codman EA. Symposium on the treatment of primary malignant bone tumors. The Memorial Hospital conference on the treatment of bone sarcoma. *Am J Surg* 1935; 27: 3-6.
27. Johnston B, Novales ET. Clinical effect of Coley's toxin: a seven-year study. *Cancer Chemother Rep* 1962; 21: 43-68.
28. Coley BL. Neoplasms of Bone. New York: Medical Book Department of Harper & Brothers; 1949; p 565-570.
29. Coley-Nauts H, McLaren JR. Coley Toxins - the first century. *Adv Exp Med Biol* 1990; 267: 483.
30. Chang AE, Shu S. Current status of adoptive immunotherapy of cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1996; 22: 213-228.
31. Chamberlain RS, Kaufman H. Innovations and strategies for the development of anticancer vaccines. *Exp Opin Pharmacother* 2000; 1(4):603-614.
32. Ribas A, Butterfield LH, Glaspy JA et al. Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2415-2432.
33. Hurvitz SA, Timmerman JM. Current status of therapeutic vaccines for non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 432-440.

34. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004; 10: 909-915.
35. Timmerman JM, Levy R. Cancer vaccines: pessimism in check. *Nat Med* 2004; 10: 1279, author reply 1279-1280.
36. Forni G, Lollini PL, Musiani P et al. Immunoprevention of cancer: Is the time ripe? *Cancer Res* 2000; 60: 2571-2575.
37. Parmiani G, Pilla L, Castelli C et al. Vaccination of patients with solid tumours. *Ann Oncol* 2003; 14: 817-824.
38. Marincola FM, Jaffe EM, Hicklin DJ, et al. Escape of human solid tumors from T cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol* 2000; 74: 181-271.
39. Andreola G, Rivoltini L, Castelli C, et al. Induction of lymphocytes apoptosis by tumor cell secretion of FasL bearing microvesicles. *J Exp Med* 2002; 195: 1303-1316.
40. Holmberg L, Oparin D, Gooley T et al. The role of cancer vaccines following autologous stem cell rescue in breast and ovarian cancer patients: experience with the STn-KLH vaccine (TheratopeR). *Clin Breast Cancer* 2003; 3(Suppl 4): S144-S151.
41. Reece D, Foon K, Bhattacharya-Chatterjee M et al. Use of anti-idiotypic breast cancer vaccine 11D10 in conjunction with autologous stem cell transplantation in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003; 3(Suppl 4): S152-S157.
42. Emens LA, Reilly RT, Jaffee EM. Breast cancer vaccines: Maximizing cancer treatment by tapping into host immunity. *Endocrine Related Cancer* 2005; 12: 1-17.
43. Thomas AM, Santarsiero LM, Lutz ER, et al. Mesothelin-specific CD8+ T-cell responses provide evidence of in vivo cross-priming by antigen-presenting cells in vaccinated pancreatic cancer patients. *J Exp Med* 2004; 200: 297-306.
44. Cho B, Rao V, Ge Q, et al. Homeostasis-stimulated proliferation drives naive T-cells to differentiate directly into memory T-cells. *J Exp Med* 2000; 192: 549-556.
45. Goldrath AW, Bogatzki LY, Bevan MJ. Naive T-cells transiently acquire a memory-like phenotype during homeostasis-driven proliferation. *J Exp Med* 2000; 192: 557-564.
46. Vasovic LV, Dyal R, Clynes RA, et al. Synergy between an antibody and CD8+ cells in eliminating an established tumor. *Eur J Immunol* 1997; 27: 374-382.
47. Reilly RT, Machiels J-PH, Emens LA et al. The collaboration of both humoral and cellular HER-2-targeted immune responses is required for the complete eradication of HER-2/neu-expressing tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 880-883.
48. Yang X-F, Wu CJ, McLaughlin S, et al. CML66 a broadly immunogenic tumor antigen, elicits a humoral immune response associated with remission of chronic myelogenous leukemia. *PNAS* 2001; 98: 7492-7497.
49. Clynes R, Towers T, Presta L et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000; 6: 443-446.
50. zum Buschenfelde CM, Hermann C, Schmidt B et al. Antihuman epidermal growth factor receptor 2 (HER2) monoclonal antibody Trastuzumab enhances cytolytic activity of Class I-restricted HER2 specific T lymphocytes against HER2- overexpressing tumor cells. *Cancer Res* 2002; 62: 2244-2247.
51. Wolpoe ME, Lutz ER, Ercolini AM et al. HER-2/neu-specific monoclonal antibodies collaborate with HER-2- targeted granulocyte macrophage colony-stimulating factor secreting whole cell vaccination to augment CD8+ T cell effector function and tumor free survival in HER-2/neu transgenic mice. *J Immunol* 2003; 15: 2161-2169.
52. Jasiska J, Wagner S, Radauer C et al. Inhibition of tumor cell growth by antibodies induced after vaccination with peptides derived from the extracellular domain HER-2/neu. *Int J Cancer* 2003; 107: 976-983.
53. Karen Kelly. Experimental approaches to treatment for small cell lung cancer. [www.uptodate.com/revision/19/9/2007/](http://www.uptodate.com/revision/19/9/2007/).
54. Zhang S, Cordon-Cardo C, Zhang HS et al. Selection of tumor antigens as targets for immune attack using immunohistochemistry: I. Focus on gangliosides. *Int J Cancer* 1997; 73: 42-49.
55. Grant SC, Kris MG, Houghton AN et al. Long survival of patients with small cell lung cancer after adjuvant treatment with the anti-idiotypic antibody BEC2 plus Bacillus Calmette-Guerin. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1319-1323.
56. Dickler MN, Ragupathi G, Liu NX et al. Immunogenicity of a fucosyl-GM1-keyhole limpet hemocyanin conjugate vaccine in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2773-2779.
57. Chapman PB, Houghton AN. Induction of IgG antibodies against GD3 ganglioside in rabbits by an anti-idiotypic monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1991; 88:186-192.
58. Krug LM, Ragupathi G, Ng KK, et al. Vaccination of small cell lung cancer patients with polysialic acid or N-propionylated polysialic acid conjugated to keyhole limpet hemocyanin. *Clin Cancer Res* 2004; 10:916-923.
59. Krug LM, Ragupathi G, Hood C et al. Vaccination of patients with small-cell lung cancer with synthetic fucosyl GM-1 conjugated to keyhole limpet hemocyanin. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6094-6100.
60. Giaccone G, Debruyne C, Filip E, et al. Phase III study of adjuvant vaccination With Bec2/Bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; Silva Study). *J Clin Oncol* 2005; 23: 6854-6864.
61. Assersohn L, Souberbielle BE, O'Brien ME, et al. A



- randomized pilot study of SRL172 (*Mycobacterium vaccae*) in patients with small cell lung cancer (SCLC) treated with chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14: 23-27.
62. Harper-Wynne CL, Sumpter K, O'Brien MER et al. Addition of SRL172 (*Mycobacterium Vaccae*) to standard chemotherapy in small cell lung cancer (SCLC) confers no survival benefit: Results of a randomized multicentre study (abstract). *Lung Cancer* 2003; 41: S181.
63. Jiang SX, Sato Y, Kuwao S et al. Expression of bcl-2 oncogene protein is prevalent in small cell lung carcinomas. *J Pathol* 1995; 177: 135-138.
64. Higashiyama M, Doi O, Kodama K et al. High prevalence of bcl-2 oncoprotein expression in small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1995; 15(2): 503-505.
65. Sartorius UA, Krammer PH. Upregulation of Bcl-2 is involved in the mediation of chemotherapy resistance in human small cell lung cancer cell lines. *Int J Cancer* 2002; 97: 584-592.
66. Ziegler A, Luedke GH, Fabbro D et al. Induction of apoptosis in small-cell lung cancer cells by an antisense oligodeoxynucleotide targeting the Bcl-2 coding sequence. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1027-1036.
67. Zangemeister-Wittke U, Schenker T, Luedke GH et al. Synergistic cytotoxicity of bcl-2 antisense oligodeoxynucleotides and etoposide, doxorubicin and cisplatin on small-cell lung cancer cell lines. *Br J Cancer* 1998; 78:1035-1042.
68. Rudin CM, Otterson GA, Mauer AM et al. A pilot trial of G3139, a bcl-2 antisense oligonucleotide, and paclitaxel in patients with chemorefractory small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 539-545.
69. Rudin CM, Kozloff M, Hoffman PC et al. Phase I Study of G3139, a bcl-2 Antisense Oligonucleotide, Combined With Carboplatin and Etoposide in Patients With Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1110.

# Ανοσιακή κατάσταση ασθενών με κακοήθη νεοπλασμάτα

**Β Καψιμάλη-Βαϊοπούλου**

## SUMMARY

**KAPSIMALI-VAIOPOULOU V. Immune status in cancer patients.** It has become evident that patients with malignant tumors may spontaneously elicit immune responses against cancer antigens and that, these responses can be stimulated by a variety of immunization strategies. But in contrast to the findings in patients and animal models, these immune reactions are, in general, not paralleled with clinical data, and unfortunately are often ineffective. Moreover, tumors use multiple mechanisms to evade, deceive and suppress the host immune system. In parallel of tumor growth, several alterations occur in the surrounding normal tissues, leading to establishment of the tumor microenvironment in order to support survival of cancer cells. Potential danger signals, from tumor microenvironment as a result of tissue remodeling, or directly from transformed cells in response to oncogenic signaling, may link tumorigenesis and anti-cancer immunity. Further studies concerning cancer immunosurveillance will be required for the development of safe and effective immunotherapy, aiming to harness anti cancer immune responses. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 98-101, 2008.**

**Key words:** tumor immunity, immune status, cancer patients, immunosurveillance

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Δεδομένα προερχόμενα από πληθώρα μελετών, δείχνουν ότι σε ασθενείς με καρκίνο ανιχνεύονται ανοσιακές απαντήσεις έναντι νεοπλασματικών αντιγόνων, οι οποίες μπορεί να επαχθούν από ποικίλες στρατηγικές ανοσοποίησης. Έχει διαπιστωθεί όμως (παρά τα ευρήματα σε ασθενείς και σε συστήματα πειραματικών μοντέλων) ότι οι ειδικές για τα νεοπλασματικά αντιγόνα ανοσιακές απαντήσεις, δεν βαίνουν παράλληλα με το κλινικό όφελος. Η ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου διευκολύνεται από την ικανότητα των νεοπλασματικών κυττάρων να διαφεύγουν, να εξαπατούν και να καταστέλλουν το ανοσιακό σύστημα του ξενιστή, χρησιμοποιώντας πολλαπλές στρατηγικές. Παράλληλα με την ανάπτυξη του νεοπλασμάτος, συμβαίνουν μεταβολές στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς οδηγώντας στην εγκατάσταση του καρκινικού μικροπεριβάλλοντος, που είναι απαραίτητο γιατί εξασφαλίζει την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Η ενεργοποίηση και κινητοποίηση του ανοσιακού συστήματος εξαρτάται από τα σήματα συναγερού/ κινδύνου που μπορεί να προέρχονται από το νεοπλασματικό μικροπεριβάλλον σαν αποτέλεσμα της ιστικής ανακατασκευής, ή μέσω μηχανισμών καρκινογένεσης, απευθείας από τα κακοήθη κύτταρα. Η διερεύνηση και η σαφέστερη κατανόηση των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που διέπουν την ανοσορύθμιση στον καρκίνο, έχει ιδιαίτερη σημασία και βρίσκεται συνεχώς στο επίκεντρο συστηματικής έρευνας, διότι θα αποβεί χρήσιμη στο σχεδιασμό ασφαλούς και αποτελεσματικής ανοσοθεραπείας. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 98-101, 2008.**

**Όροι ευρετηρίου:** ανοσιακή κατάσταση, ανοσοεπιτήρηση καρκίνου, καρκίνος

Το ανοσιακό σύστημα που αναπτύχθηκε και εξελίχθηκε, για να προστατεύει τον ξενιστή από την επίδραση δυνητικά ατέρμονης ποικιλίας βλαπτικών παραγόντων, αποτελεί το κορυφαίο σύστημα που εποπτεύει, ρυθμίζει και διατηρεί την ομοιόσταση του οργανισμού. Στο επίκεντρο της ανοσιακής απόκρισης βρίσκεται η με οιονδήποτε τρόπο προκαλούμενη ιστική βλάβη. Η κινητοποίηση ποικίλων και πολυπλόκων ανοσιακών μηχανισμών με στόχο την εξουδετέρωση επιβλαβών αιτιών και την επίτευξη ομοιόστασης, καλείται ανοσορύθμιση και μέσω αυτής ο οργανισμός προσπαθεί να αντιμετωπίσει το αίτιο, να εμποδίσει την αυτοανοσία και να προλάβει κυτταρικές και γενετικές μεταβολές (νεοπλάσματα). Η ανοσιακή απάντηση που για περιγραφικούς και διδακτικούς λόγους διακρίνεται στη μη ειδική/φυσική και στην ειδική/επικήτητη, είναι ενιαία και με την αρμονική συνεργασία και των δύο αυτών σκελών επιτυγχάνεται η επιτυχής της έκβαση. Τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος αποτελούν τις κινητές λειτουργικές μονάδες της ανοσοεπιτήρησης.

Ο οργανισμός αντιδρά σε κάθε επικείμενη διαταραχή της ομοιόστασης του με ποικίλους μηχανισμούς και σε συνθήκες κινδύνου πυροδοτείται ένας καταρράκτης αντιδράσεων με αποτέλεσμα την έκλυση της ανοσιακής απάντησης. Η ενεργοποίηση και κινητοποίηση λοιπόν του ανοσιακού συστήματος εξαρτάται (σύμφωνα με το μοντέλο κινδύνου) από τα σήματα κινδύνου που παρέχονται π.χ. από τραυματισμένα ή μολυσμένα κύτταρα. Σήματα συναγερμού/κινδύνου μπορεί να προέρχονται από το νεοπλασματικό μικροπεριβάλλον σαν αποτέλεσμα της ιστικής ανακατασκευής, ή μέσω μηχανισμών καρκινογένεσης, απευθείας από τα κακοήθη κύτταρα. Η τοπική ιστική βλάβη ως συνέπεια της ανάπτυξης όγκου, μπορεί να κινητοποιήσει και εμμέσως το ανοσιακό σύστημα μέσω της απελευθέρωσης διαφόρων ουσιών π.χ. προϊόντα διάσπασης της εξωκυττάριας θεμελίας ουσίας, κυτταροκίνες, χημειοκίνες, προϊόντα διάσπασης RNA και DNA, πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας/HSP (1).

Οι HSPs που απελευθερώνονται μετά από ερεθίσματα που προκαλούν stress όπως ο κυτταρικός θάνατος, φαίνεται ότι ενεργοποιούν τα δενδριτικά κύτταρα και επάγουν την έκφραση συνδιεγερτικών μορίων, χρησιμοποιώντας τον υποδοχέα TLR-4, ενώ περαιτέρω προάγουν την απελευθέρωση IL-12 και TNFα από τα μακροφάγα μέσω των TLR-2 και TLR-4 υποδοχέων (2).

Τα σήματα κινδύνου θεωρούνται γενικά, συνδετικός κρίκος μεταξύ καρκινογένεσης και της αντίστοιχης ανοσοεπιτήρησης, και πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι κάτω από ειδικές συνθήκες, η ενεργοποίηση της γήρανσης των καρκινικών κυττάρων

μπορεί να επάγει ανοσιακή απάντηση (3,4). Όμως, οι μοριακοί μηχανισμοί που πυροδοτούν αυτές τις αποκρίσεις δεν έχουν διευκρινισθεί

Δεδομένα προερχόμενα από πληθώρα μελετών, δείχνουν ότι σε ασθενείς με καρκίνο ανιχνεύονται ανοσιακές απαντήσεις έναντι νεοπλασματικών αντιγόνων, οι οποίες μπορεί να επαχθούν από ποικίλες στρατηγικές ανοσοποίησης. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας τετραμερών συμπλεγμάτων (πεπτιδίου/MHC μορίων) και η πολυπαραμετρική ανάλυση με κυτταρομετρία ροής έχει διευκολύνει σημαντικά τη μελέτη αυτών των ειδικών αποκρίσεων.

Έχει διαπιστωθεί όμως (παρά τα ευρήματα σε ασθενείς και σε συστήματα πειραματικών μοντέλων) ότι οι ειδικές για τα νεοπλασματικά αντιγόνα ανοσιακές απαντήσεις δεν βαίνουν παράλληλα με το κλινικό όφελος. Ως εκ τούτου δημιουργείται σκεπτικισμός για το ρόλο του ανοσιακού συστήματος στην ανάπτυξη και έκβαση του καρκίνου και προβληματισμός για την εξιχνίαση των μηχανισμών διαφυγής του όγκου από την ανοσοεπιτήρηση.

Η ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου διευκολύνεται από την ικανότητα των νεοπλασματικών κυττάρων να διαφεύγουν, να εξαπατούν και να καταστέλλουν το ανοσιακό σύστημα του ξενιστή, χρησιμοποιώντας πολλαπλές στρατηγικές.

Είναι γνωστό ότι κάποιοι όγκοι χάνουν νεοπλασματικά αντιγόνα και επικρατούντες T επιτόπους, μέσω μεταλλάξεων και ελάττωσης της έκφρασης των MHC μορίων στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, με αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση της αναγνώρισης από τα T κύτταρα και της NK κυτταροτοξικότητας (5,6). Επίσης διαταραχή στην έκφραση συνδιεγερτικών μορίων και μορίων προσκόλλησης έχει ως αποτέλεσμα να μην παρουσιάζονται σωστά τα καρκινικά αντιγόνα, να μην μεταδίδονται τα συνδιεγερτικά σήματα και να διαταράσσεται η ανοσιακή απάντηση. Τα κακοήθη κύτταρα ενδέχεται να εκφράζουν μόρια (πχ PD-L1) που μεταδίδουν αρνητικά σήματα και καταστέλλουν τα ειδικά δραστικά T κύτταρα, επάγοντας μια κατάσταση ανεργίας (7).

Τα νεοπλάσματα μπορεί επίσης να εκκρίνουν ανοσοκατασταλτικές κυτταροκίνες, δημιουργώντας έτσι ένα μικροπεριβάλλον που καθιστά τα ειδικά T-λεμφοκύτταρα μη δραστικά. Ο TGF-β εκκρίνεται από κακοήθη κύτταρα και καταστέλλει απευθείας τη λειτουργία των κυτταροτοξικών T κυττάρων μέσω ελάττωσης της έκφρασης δραστικών μορίων (περφορίνη, κοκκιοένζυμα A και B, FasL, IFNγ) (8).

Η IL-10 αποτελεί μία άλλη σημαντική, προερχόμενη από νεοπλασματικά κύτταρα, κυτταροκίνη που καταστέλλει την έκφραση των MHC τάξης I μορίων του

όγκου και επιπροσθέτως αναστέλλει τις TAP πρωτεΐνες (που εμπλέκονται στην παρουσίαση του αντιγόνου) στα νεοπλασματικά και στα δενδριτικά κύτταρα. Αναφέρεται επίσης και η γενικότερη ανοσοκατασταλτική δράση των ρυθμιστικών CD4+ λεμφοκυττάρων που προσελκύονται τοπικά στον όγκο (9).

Στους άλλους μηχανισμούς διαφυγής περιλαμβάνονται: μειωμένη ικανότητα των ειδικών ανοσοκυττάρων να μεταναστεύουν και να διηθούν τον όγκο, πρόκληση προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου στα φυσικά κυτταροκτόνα και στα κυτταροτοξικά μέσω της οδού Fas/Fas L, ελλείμματα στο T ρεπερτόριο, διαταραχή επιδεκτικότητας των καρκινικών κυττάρων σε απόπτωση.

Παράλληλα με την ανάπτυξη του νεοπλάσματος, συμβαίνουν μεταβολές στους περιβάλλοντες υγείς ιστούς οδηγώντας στην εγκατάσταση του καρκινικού μικροπεριβάλλοντος, που είναι απαραίτητο γιατί εξασφαλίζει την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Η τοπική ιστική αντίδραση στην ανάπτυξη του όγκου υποδύεται χρόνια φλεγμονή με τη χαρακτηριστική παρουσία κυτταρικών πληθυσμών συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων που είναι υπεύθυνα για την ανοσιακή απόκριση και την ιστική αποκατάσταση. Λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά, διηθούν τον όγκο και μαζί με ινοβλάστες και εξωκυττάρια θεμέλια ουσία σχηματίζουν ένα ικρίωμα στο οποίο τρέφεται και αναπτύσσεται ο καρκίνος. Τα ανοσοκύτταρα είναι πηγές αυξητικών παραγόντων, οξειδωτικών προϊόντων και ρυθμιστών της αγγειογένεσης και συχνά διευκολύνουν την ανάπτυξη του όγκου (10).

Οι τοπικές ανοσιακές αντιδράσεις μεσολαβούνται από τα TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes) που συσσωρεύονται σε πολλούς συμπαγείς όγκους, ο ρόλος των οποίων στην έκβαση της νόσου, παραμένει αντιφατικός. Συνήθως πρόκειται για CD3+TCR+ ενεργοποιημένα μνημονικά T λεμφοκύτταρα (αν και κάποιοι όγκοι διηθούνται από μακροφάγα) με φαινότυπο CD4+ ή CD8+ (με το λόγο CD4/CD8 να ποικίλει ευρέως) και με φάσμα έκκρισης κυτταροκινών που διαφέρει από τα φυσιολογικά αντίστοιχα κύτταρα, αφού περιλαμβάνει κυρίως IL-10 και TGF-β, αντί για IL-2 και IFNγ. Για την εξήγηση αυτού του φαινομένου, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι πρόκειται για εμπλουτισμό με ρυθμιστικά CD4+ T λεμφοκύτταρα που συσσωρεύονται τοπικά, κάτι που θα εξηγούσε και την παρατηρούμενη καταστολή της ανοσιακής απάντησης (11). Η λειτουργική διαταραχή των TILs θα μπορούσε να εξηγήσει και την ευαισθησία τους για απόπτωση.

Γενικά υποστηρίζεται ότι τόσο η τοπική όσο και η συστηματική ανοσιακή απάντηση καταστέλλεται σε άτομα με καρκίνο αν και η έκταση της καταστολής

και οι υπεύθυνοι μηχανισμοί ποικίλουν και εξαρτώνται από το νεοπλασματικό φορτίο.

Ο βαθμός της προκαλούμενης από το νεόπλασμα καταστολής και η λειτουργική διαταραχή των TILs πιθανώς να συσχετίζονται με την επιθετικότητα της νόσου, αφού οι πλέον επιθετικοί όγκοι χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερα ανοσοκατασταλτικό μικροπεριβάλλον που ίσως αποτελεί προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης.

Τα μακροφάγα που διηθούν τους όγκους θεωρούνται επαναπρογραμματισμένα λόγω της προκαλούμενης, από τον όγκο, ενεργοποίησης, και αναστέλλουν ως εκ τούτου τις λεμφοκυτταρικές λειτουργίες μέσω απελευθέρωσης κατασταλτικών κυτταροκινών, προσταγλανδινών και ROS /Reactive Oxygen Species (12).

Τα δενδριτικά κύτταρα (κυρίως τα μυελικής προέλευσης και σπανίως τα πλασματοκυτταροειδή) που διηθούν τα νεοπλάσματα, λόγω του ότι αποτελούν τα πλέον δυναμικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, ενοχοποιούνται ως αιτία των μη αποδοτικών ειδικών έναντι των όγκων ανοσιακών αποκρίσεων και φαίνεται ότι ορισμένοι καρκίνοι επηρεάζουν (προκαλώντας καταστολή των συστατικών της APM/antigen presenting machinery) την ικανότητα των δενδριτικών να επεξεργάζονται και να παρουσιάζουν τα αντιγόνα (13,14). Επίσης αναφέρεται ότι τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να επάγουν την απόπτωση των δενδριτικών κυττάρων. Συνολικά το νεοπλασματικό μικροπεριβάλλον είναι μοναδικό και χαρακτηρίζεται από μεταβολές που συμβαίνουν καθώς η νόσος εξελίσσεται. Έτσι η στιγμιαία απεικόνιση του σε κάποιο στάδιο της νόσου παρέχει ατελή εικόνα των κυτταρικών αλληλεπιδράσεων που συμβαίνουν in vivo, και ως εκ τούτου οι συσχετίσεις με κλινικά δεδομένα ή με την πρόγνωση δεν ενδείκνυται.

Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι έχει διατυπωθεί η άποψη ότι ο αναπτυσσόμενος καρκίνος είναι μια θέση χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης που ενορχηστρώνεται από τα καρκινικά κύτταρα. Ένας τουλάχιστον σύνδεσμος μεταξύ φλεγμονής και καρκίνου έχει προσδιορισθεί: Η μεσολαβούμενη από τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κB, οδός μεταγωγής μηνύματος, η οποία προάγει την επιβίωση των κακοήθων κυττάρων, ή υποστηρίζει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα κύτταρα της φλεγμονής εντός του όγκου (15). Κατ' αυτόν τον τρόπο το ίδιο μοριακό μονοπάτι μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη μεσολάβηση αντιθέτων δράσεων, που εξαρτώνται από τη συνάφεια των διαθέσιμων μηνυμάτων στο νεοπλασματικό μικροπεριβάλλον.

Η διερεύνηση και η σαφέστερη κατανόηση των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που διέπουν

την ανοσορύθμιση στον καρκίνο, έχει ιδιαίτερη σημασία και βρίσκεται συνεχώς στο επίκεντρο συστηματικής έρευνας, διότι θα αποβεί χρήσιμη στο σχεδιασμό ασφαλούς και αποτελεσματικής ανοσοθεραπείας.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425: 516-521.
2. Vabulas RM, Braedel S, Hilf N et al. The endoplasmic reticulum- resident heat shock protein Gp96 activates dendritic cells via the Toll- like receptor 2/4 pathway. *J Biol Chem* 2002; 277: 20847-20853.
3. Xue W, Zender L, Miething C et al. Senescence and tumor clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature* 2007; 445: 656-660.
4. Ventura A, Kirsch DG, McLaughlin ME et al. Restoration of p53 function leads to tumor regression in vivo. *Nature* 2007; 445: 661-665.
5. Garrido F, Algarra I. MHC antigens and tumor escape from immune surveillance. *Adv Cancer Res* 2001; 83:117-138.
6. Soloski MJ. Recognition of tumor cells by the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 2001; 13:154-162.
7. Blanc C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54:307-314.
8. Jarnicki AG, Lysaght J, Todryk S et al. Suppression of antitumor immunity by IL-10 and TGF- $\beta$  producing T cells infiltrating the growing tumor. *J Immunol* 2006; 177:896-904.
9. Livanage UK, Moore TT, Joo HG et al. Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma. *J Immunol* 2002; 169:2756-2761.
10. Reichert TE, Strauss L, Wagner EM et al. Signaling abnormalities and reduced proliferation of circulating and tumor- infiltrating lymphocytes in patients with oral carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8:3137-3145.
11. Alberts et al. Immune response to p53 in patients with cancer: enrichment in tetramer +p53 peptide-specific T cells and regulatory T cells at tumor sites. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 62:670-679.
12. Al Sarirech B, Eremin O. Tumor-associated macrophages (TAMS): disordered function, immune suppression and progressive tumor growth. *JR Coll Surg Edinb* 2000; 45:1-16.
13. Treilleux I, Blay TY, Bendriss-Verman N et al. dendritic cell infiltration and prognosis of early stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:7466-7474.
14. Whiteside TL, Stanson J, Shurin MR, et al. Antigen processing machinery (APM) in human dendritic cells: up-regulation by maturation and down-regulation by tumor cells. *J Immunol* 2004; 173:1526-1534.
15. Balkwill F, Coussens LM. Cancer: An inflammatory link. *Nature* 2004; 431:405-406.

# Προοπτικές ανοσοθεραπείας σε αιματολογικές κακοήθειες

I Αποστολίδης

## SUMMARY

**APOSTOLIDIS J. Perspective of immunotherapy in hematological malignancies.** Immunotherapy is a promising approach for the treatment of haematological malignancies and offers the potential of cure without the side effects of conventional chemotherapy. The efficacy of allogeneic transplantation and monoclonal antibodies illustrates this principle and is now part of our routine therapeutic practice. Newer cellular and vaccine based approaches aimed at stimulating cytotoxic activity against host derived tumor associated antigens will further contribute towards the cure of hematological malignancies. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 102-109, 2008.**

**Key words:** Leukemia, Lymphoma, Immunotherapy, Monoclonal antibodies, Vaccines

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανοσοθεραπεία είναι μια υποσχόμενη προσέγγιση για την αντιμετώπιση των αιματολογικών κακοηθειών και προσφέρει την προοπτική της ίασης χωρίς τις παρενέργειες της συμβατικής χημειοθεραπείας. Η αποτελεσματικότητα της αλλογενούς μεταμόσχευσης και των μονοκλωνικών αντισωμάτων αντικατοπτρίζουν αυτήν την αρχή και αποτελούν πλέον μέρος της ακολουθούμενης θεραπευτικής μας πρακτικής. Νεότερες κυτταρικές και τύπου εμβολίων στρατηγικές που στοχεύουν στην επαγωγή κυτταροτοξικής δραστηριότητας έναντι αντιγόνων των νεοπλασματικών κυττάρων θα συνεισφέρουν περαιτέρω στη κατεύθυνση της ίασης των αιματολογικών κακοηθειών. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 102-109, 2008.**

**Όροι ευρητηρίου:** Λευχαιμία, Λέμφωμα, Ανοσοθεραπεία, Μονοκλωνικά αντισώματα, Εμβόλια

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρόοδος στην κατανόηση της κυτταρικής και μοριακής βιολογίας του ανοσολογικού συστήματος απετέλεσε τον κινητήριο μοχλό για την αναθεώρηση της θεραπευτικής στρατηγικής στην αντιμετώπιση νοσημάτων που μέχρι πρότινος ήταν ανίατα. Διανύουμε πλέον μια περίοδο όπου υπάρχουν σαφή

κλινικά δεδομένα ότι η ανοσοθεραπεία (η προσέγγιση που έχει ως στόχο την κινητοποίηση ή τον χειρισμό του ανοσολογικού συστήματος με σκοπό την αντιμετώπιση νοσημάτων) μπορεί να εξαλείψει κακοήθη αιματολογικά νοσήματα.

**Αλλογενής μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων**

Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

ρων (αλλο-ΜΑΚ) και κατέπεκταση η κυτταρική ανοσοθεραπεία αποτελούν τα πιο τρανταχτά παραδείγματα της δυνατότητας του ανοσολογικού συστήματος να εκριζώσει κακοήθη αιματολογικά νοσήματα. (1-2) Με την αλλο-ΜΑΚ επιτυγχάνεται η συνύπαρξη στο λήπτη του μοσχεύματος κυττάρων τόσο του λήπτη, όσο και του δότη (χμαιορισμός). Η απουσία ανοσολογικής ταυτότητας μεταξύ δότη και δέκτη πυροδοτεί αμοιβαίες ανοσολογικές αντιδράσεις, η ένταση των οποίων εξαρτάται από τις διαφορές στα μείζονα και ελάσσονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA). Οι ευεργετικές συνέπειες αυτής της ανοσολογικής διαμάχης είναι η ικανότητα των ανοσοϊκανών Τ κυττάρων του δότη να αναγνωρίζουν τα ελάσσονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (human minor histocompatibility antigens, mHags) που εκφράζονται στα λευχαιμικά κύτταρα ως ξένα με αποτέλεσμα να ασκείται αντινεοπλασματική δράση του μοσχεύματος (graft versus tumor effect, GVT). Οι ανεπιθύμητες συνέπειες είναι η αντίδραση των ανοσοϊκανών Τ κυττάρων με αντιγόνα που εκφράζονται σε φυσιολογικούς ιστούς του δέκτη (δέρμα, πεπτικό, ήπαρ), που μπορεί να οδηγήσουν στην απειλητική για την ζωή του ασθενούς νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (graft versus host disease, GVHD). Η έρευνα πλέον εστιάζεται στην ανάπτυξη τεχνικών για τον διαχωρισμό της GVT από την GVHD (ειδική κυτταρική ανοσοθεραπεία).

### Κυτταρική ανοσοθεραπεία

Ένας απλός ορισμός για την κυτταρική ανοσοθεραπεία είναι η χορήγηση Τ κυττάρων που αντιδρούν με πρωτεΐνες-στόχους με σκοπό τη πρόληψη ή τη θεραπεία μιας νόσου. Ένα κλασικό παράδειγμα της ανοσοθεραπευτικής δράσης των αλλοαντιδραστικών Τ κυττάρων είναι η επιτυχής έγχυση λεμφοκυττάρων του δότη (donor lymphocyte infusion, DLI) για την θεραπεία της υποτροπής της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας μετά από αλλο-ΜΑΚ. (1) Η αντιλευχαιμική δράση (graft-versus-leukemia effect, GvL) των DLI είναι μη ειδική και συχνά πυροδοτεί την εμφάνιση GVHD.

Η πρόοδος που έχει επιτευχθεί στην ειδική κυτταρική ανοσοθεραπεία οφείλεται κυρίως στην: α) ανάπτυξη μεθόδων ενεργοποίησης, απομόνωσης, και έκπτυξης ειδικευμένων κυτταροτοξικών Τ κυττάρων (cytotoxic T lymphocytes, CTL) *in vitro* και β) αναγνώριση αντιγόνων στόχων που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη GvL δράση, όπως τα mHags. Σημαντική δραστηριότητα έχει αναπτυχθεί και στο πεδίο των ιογενών λοιμώξεων με την ανάπτυξη ειδικής κυτταρικής ανοσοθεραπείας για DNA ιούς που ενεργοποιούνται μετά από αλλο-ΜΑΚ και ευθύνονται για την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Πρόσφατα

δεδομένα υποδεικνύουν ότι και ένας άλλος πλυθισμός κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος, τα φυσικά κυτταροκτόνα (natural killer, NK) κύτταρα, μπορούν να επηρεάσουν θετικά την έκβαση της αλλογενούς ΜΑΚ προλαμβάνοντας την υποτροπή σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία ασκώντας GvL δράση, και ταυτόχρονα αποτρέποντας τις καταστροφικές επιπλοκές της GvH και της αντίδρασης του ξενιστή κατά του μοσχεύματος (host-versus-graft, HvG).

### Κυτταρική θεραπεία για EBV σχετιζόμενα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα μετά από ΜΑΚ (posttransplantation lymphoproliferative disease, PTLD)

Τα Β κύτταρα μνήμης είναι ο τόπος όπου φωλιάζει ο EBV για το υπόλοιπο της ζωής μετά από λοίμωξη. Το γονιδίωμα του EBV από γραμμικό γίνεται κυκλικό σχηματίζοντας επίσωμα, και παραμένει σε λανθάνουσα φάση μέσα στα κύτταρα αυτά. Αντιγραφή του ιού συμβαίνει τυχαία μόνο σε μικρό ποσοστό λανθανόντων μολυσμένων Β κυττάρων. Σε υγιείς ανθρώπους 1 – 50 Β- κύτταρα ανά 10<sup>6</sup> στη κυκλοφορία είναι μολυσμένα με EBV. Η άγρυπνη ανοσολογική επιτήρηση με τα EBV-ειδικά κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα (CTL) παρεμποδίζει τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των EBV-μολυσμένων Β-κυττάρων. Η διατάραξη της ισορροπίας αυτής, απότοκη της ανοσοανεπάρκειας και κατά συνέπεια της στέρησης των EBV-ειδικών CTL, αποτελεί και τον παθογενετικό μηχανισμό ανάπτυξης των PTLD μετά από αλλογενή ΜΑΚ.

Ιστορικά, η κυτταροθεραπεία με εγχύσεις μη ειδικών λεμφοκυττάρων του δότη (donor lymphocyte infusions, DLI) απέτελεσε τη θεραπεία εκλογής για την θεραπεία των PTLD, αλλά ο κίνδυνος θανάτου από GVHD ήταν σημαντικός. (3) Μια μέθοδος που απαλλάσσει από τις επιπλοκές της GVHD είναι η θεραπεία με EBV-ειδικά CTL, παραγόμενα από EBV μεταμορφωμένες Β λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές του δότη (lymphoblastoid cell lines, LCL) που αντιπροσωπεύουν ιδανικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. (4) Το μεγάλο μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι η παραγωγή EBV-ειδικών CTL απαιτεί 8 με 12 εβδομάδες, από τις οποίες 4 με 6 εβδομάδες είναι απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό επαρκούς αριθμού LCL για τη διέγερση των CTL. Αν και η θεραπεία με EBV-ειδικά CTL είναι αποτελεσματική, η διαδικασία παραγωγής κυτταρικών σειρών είναι χρονοβόρα, εργώδης και απαιτεί εξειδικευμένη εργαστηριακή υποδομή, γεγονός που έχει περιορίσει την ευρεία αποδοχή της στην κλινική πράξη. Σημαντικός αριθμός ασθενών με PTLD (70%-80%) ανταποκρίνονται

στη χορήγηση αντι-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος (rituximab), απαλλάσσοντάς τους από την αναγκαιότητα χορήγησης EBV-ειδικών CTL. (5) Η πρόληψη είναι πολύ σημαντική, και με την ευρεία χρήση της ποσοτικής PCR για την ανίχνευση του ιϊκού φορτίου του EBV μπορούμε πλέον να προβλέψουμε την ανάπτυξη των PTLD, και να χορηγήσουμε προληπτική (preemptive) θεραπεία επί μεταβολών του EBV ιϊκού φορτίου. (6)

### Ελάσσονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (mHags) ως στόχοι για κυτταρική θεραπεία

Τα mHags είναι πολυμορφικά ενδοκυττάρια αντιγόνα (πεπτιδία) που κληρονομούνται ανεξάρτητα από το HLA σύστημα και κωδικοποιούνται από αυτοσωματικά γονίδια και γονίδια στο χρωμόσωμα Υ. Η ανοσογονικότητά τους οφείλεται στην έκφρασή τους στην κυτταρική μεμβράνη, εμφανίζουν ευρεία ή περιορισμένη ιστική έκφραση και αναγνωρίζονται από αλλοαντιδραστικά T κύτταρα με MHC-περιορισμό. Τα mHags HA-1 και HA-2 εκφράζονται αποκλειστικά σε αιμοποιητικούς ιστούς, και συνδέονται με HLA-A2 μόρια. Τα HA-1 και HA-2 αποτελούν ιδανικούς στόχους για κυτταρική θεραπεία σε αλλογενή MAK. (7) Προς την κατεύθυνση αυτή έχουν υιοθετηθεί πρωτόκολλα για την *ex vivo* παραγωγή HA-1- και HA-2-ειδικών κυτταροτοξικών CTLs για την ανοσιακή θεραπεία της υποτροπής της λευχαιμίας μετά από HLA-συμβατή και HA-1- και/ή HA-2-ασύμβατη MAK. (6) Στη περίπτωση HA-1-ασυμβατότητας (δότης HA-1-αρνητικός, ασθενής HA-1-θετικός), HA-1-ειδικά CTL προερχόμενα από τον δότη εξουδετερώνουν τα HA-1-θετικά αιμοποιητικά και λευχαιμικά κύτταρα, ενώ HA-1-αρνητικοί στόχοι της GVHD όπως δερματικοί ινοβλάστες, κερατινοκύτταρα, ή ηπατοκύτταρα διασώζονται της δράσης των CTL. (8)

Η κυτταρική θεραπεία προϋποθέτει την *ex vivo* παραγωγή CTLs από προγονικά κύτταρα του δότη, μια εργώδης διαδικασία που απαιτεί την ύπαρξη εξειδικευμένου προσωπικού και υψηλού κόστους εργαστηριακή υποδομή. Για την απλούστευση της διαδικασίας, στο μέλλον εναλλακτικές στρατηγικές θα επικεντρωθούν στον εμβολιασμό του δότη πριν την συλλογή με αυτόλογα δενδριτικά κύτταρα που έχουν επωαστεί με mHag πεπτιδία. Η αντι-HA-1 ανταπόκριση θα ελέγχεται, και λεμφοκύτταρα για DLI θα συλλέγονται και αποθηκεύονται για μελλοντική χρήση ή για ενίσχυση της GvL δράσης σε κάποια φάση μετά τη μεταμόσχευση εάν αυτό κριθεί σκόπιμο.

### NK κύτταρα και ο αναδυόμενος ρόλος της ασυμβατότητας των KIR επιτόπων στις MAK από απλοταυτόσημο δότη

Τα NK κύτταρα είναι κυτταροτοξικά κύτταρα της φυσικής ανοσίας που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσοαπάντηση του ξενιστή σε ιούς, ενδοκυττάρια βακτηρίδια, και καρκινικά κύτταρα. Σε αντίθεση με τα CTL, τα NK κύτταρα θανατώνουν τα κύτταρα στόχους χωρίς προηγούμενη διέγερση (priming) μέσω διαφόρων κυτταροκτόνων οδών με επικρατέστερες τις κοκκοένζυμο/περφορίνη και την μέσω Fas απόπτωση. Κάθε NK κύτταρο εκφράζει ένα ρεπερτόριο ευδοωτικών και ανασταλτικών υποδοχέων, η κυτταροτοξικότητά τους ρυθμίζεται από μια ισορροπία των σημάτων των υποδοχέων αυτών που αλληλεπιδρούν με MHC τάξης I και παρόμοια με MHC τάξης I μόρια στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων.

Οι NK κυτταρικοί υποδοχείς KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors) ανήκουν στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών (Ig), περιλαμβάνουν στην δομή τους δύο ή τρεις εξωκυττάριας Ig τύπου υποομάδες και αναγνωρίζουν ομάδες MHC τάξης I αλληλίων (HLA-A, HLA-B, και HLA-C). Από λειτουργικής σκοπιάς υπάρχουν δύο ομάδες KIR, ανασταλτικοί και ευδοωτικοί. Κάθε ομάδα έχει ταυτόσημη εξωκυττάρια υποομάδα και όπως είναι επόμενο, κάθε ομάδα έχει ταυτόσημους προσδέτες (ligands). Οι διαμεμβρανικές και ενδοκυττάριας υποομάδες των KIR διαφέρουν, επομένως μία ομάδα KIR μεταβιβάζει ανασταλτικό σήμα, και μία ομάδα μεταβιβάζει ευδοωτικό σήμα μετά από πρόσδεση σε ταυτόσημο MHC τάξης I αλληλία.

Τα HLA-C μόρια είναι ο επικρατών τάξης I ισότυπος που συντονίζει την ανασταλτική ή ευδοωτική έκφραση των NK κυττάρων με απώτερο σκοπό την προστασία ή προαγωγή της λύσης του κυττάρου στόχου, αντίστοιχα. Δύο ομάδες HLA-C αλλότυπων αναγνωρίζονται ανάλογα με αμινοξύ στις θέσεις 77 και 80 στην α1 έλικα του HLA-C μορίου. Κάθε αλληλίου της HLA-C ομάδας I έχει Ser77 και Asn80, και περιλαμβάνει HLA-Cw1, -Cw3, -Cw7, Cw8. Οι ανασταλτικοί KIR2DL2 και KIR2DL3 αναγνωρίζουν τα ομάδας 1 HLA-C αλληλία. Οι ευδοωτικοί KIR2DS2 και KIR2DS3 επίσης αναγνωρίζουν τα ομάδος I HLA-C αλληλία επειδή, όπως αναφέραμε πριν, έχουν τις ίδιες εξωκυττάριας υποομάδες με τα αντίστοιχα ανασταλτικά τους ταίρια. Κατ' ανάλογο τρόπο οι ανασταλτικοί KIR2DL1 και ευδοωτικοί KIR2DS1 NKR αναγνωρίζουν τα ομάδας 2 HLA-C αλληλία. Κατά κανόνα οι ανασταλτικοί KIR έχουν μεγαλύτερη συγγένεια με τα αντίστοιχης ομάδας HLA-C αλληλία απ' ό,τι οι ευδοωτικοί KIR. Γι' αυτό και στα NK κύτταρα που εκφράζουν ανασταλ-



τικούς και ευοδωτικούς KIR που αναγνωρίζουν ένα συγκεκριμένο αλληλίο τελικά επικρατεί η αναστολή της απόπτωσης. (9)

Για να αποφευχθούν καταστροφικές συνέπειες, όταν ασθενείς υποβάλλονται σε αλλογενή ΜΑΚ προτιμώνται αδελφία με πλήρη HLA συμβατότητα (έχουν κληρονομήσει τον ίδιο συνδυασμό HLA γόνων από πατέρα και μητέρα). Σε πολλές περιπτώσεις ο ασθενής δεν διαθέτει HLA συμβατό συγγενή δότη και δεν ανευρίσκεται μη συγγενής συμβατός δότης από διεθνή κέντρα αναζήτησης δοτών. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χρησιμοποιηθεί απλοταυτόσημος δότης, δηλαδή ένας από τους γονείς ή ένα από τα αδελφία (50% πιθανότητα συμβατότητας). Βέβαια στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει ο κίνδυνος έντονης T-κυτταροεξαρτώμενης αλλοαντιδραστικότητας στη HnG και GvH κατεύθυνση. Για την πρόληψη της απόρριψης χορηγούνται έντονα ανοσοκαταστατικά σχήματα προετοιμασίας και για την πρόληψη της GvHD γίνεται αφαίρεση των T κυττάρων του μοσχεύματος, που ως γνωστόν συνοδεύεται από αυξημένη επίπτωση υποτροπής της νόσου λόγω μείωσης του φαινομένου GvL.

Η ομάδα της Perugia έχει αναλάβει πρωτοπόρο ρόλο στις μεταμοσχεύσεις με απλοταυτόσημο δότη ανακαλύπτοντας ένα άλλο επίπεδο αλλοαντιδραστικότητας από ασυμβατότητες στους KIR επίτοπους που εκφράζονται από τα HLA τάξης I αλληλία. Οι Ruggeri και συν. υπέθεσαν ότι τα NK κύτταρα επίσης επηρεάζουν την έκβαση των αλλογενών ΜΑΚ μέσω των HLA, αλλά με διαφορετικούς κανόνες απ' αυτούς που γνωρίζαμε μέχρι πρόσφατα. Τα NK κύτταρα ενεργοποιούνται ανιχνεύοντας την απουσία self MHC σε άλλα κύτταρα (missing self recognition). Εκφράζουν υποδοχείς KIR που αναγνωρίζουν self HLA μόρια σε κύτταρα στόχους. Οι υποδοχείς αυτοί μεταδίδουν ανασταλτικό σήμα που ακυρώνει το πρόγραμμα κυτταροτοξικής δράσης που είχε προηγουμένως πυροδοτηθεί από την επαφή με το κύτταρο στόχο. Όταν απουσιάζει το ανασταλτικό σήμα, η θανάτωση του κυττάρου στόχου ευοδώνεται αυτόματα. Τα NK κύτταρα όμως διακρίνουν ομάδες HLA μορίων και όχι μεμονωμένες παραλλαγές αλληλίων, επομένως οι Ruggeri και συν. ταξινομήσαν τις απλοταυτόσημες ΜΑΚ σε δύο κατηγορίες βάσει της HLA τυποποίησης: (i) συνδυασμούς δότη-δέκτη όπου τα NK κύτταρα στο μόσχευμα ανιχνεύουν απουσία HLA μορίων στο δέκτη και επομένως ασυμβατότητα με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αλλοαντιδραστικότητας στην κατεύθυνση της GvH, και (ii) συνδυασμούς συμβατούς μεταξύ δότη-δέκτη χωρίς την εμφάνιση αλλοαντιδραστικότητας.

Όταν δότης και δέκτης είναι ομόζυγοι για ομάδος 2 HLA-C αλληλία παράγουν NK κύτταρα που αναγνω-

ρίζουν ομάδος 2 HLA-C αλληλία, όπως KIR2DL1 και KIR2DS1, ενώ όταν είναι ομόζυγοι για ομάδος 1 HLA-C αλληλία παράγουν NK κύτταρα που αναγνωρίζουν ομάδος 1 HLA-C αλληλία, όπως KIR2DL3 και KIR2DS3. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα NK κύτταρα του δότη συνδέονται με ιστικούς HLA-C τάξης I προσδέτες του δέκτη με μεγαλύτερη ειδικότητα μέσω των ανασταλτικών KIR απ' ότι μέσω των ευοδωτικών KIR, διατηρώντας κατ' αυτόν τον τρόπο φυσική ανοσολογική ανοχή και αποφεύγοντας την ανάπτυξη αλλοαντιδραστικότητας. Αν ο δότης εκφράζει το ομάδος I αλληλίο HLA-Cw3 και το ομάδος 2 αλληλίο HLA-Cw2, θα διαθέτει NK κύτταρα που εκφράζουν KIR που αναγνωρίζουν ομάδος I (Cw1, Cw3, Cw7, και Cw8) και ομάδος II (Cw2, Cw4, Cw5, και Cw6) αλληλία. Αν τα NK κύτταρα του δότη επωαστούν με αλλογενή κύτταρα από απλοταυτόσημο δέκτη που εκφράζει μόνο ομάδος I αλληλία (π.χ. HLA-Cw3), τότε τα NK κύτταρα του δότη που εκφράζουν KIR2DL1 υποδοχείς δεν θα αναγνωρίσουν τα ομάδος I αλληλία. Στην περίπτωση αυτή θα επισυμβεί λύση αν υπάρχει προσδέτης για τον ευοδωτικό NKR. Στην περίπτωση που τα ίδια κύτταρα του δότη επωαστούν με αλλογενή κύτταρα από απλοταυτόσημο δέκτη που εκφράζει και ομάδος 2 αλληλίο (π.χ. HLA-Cw4), τότε δεν θα επισυμβεί κυτταρική λύση. Και στις δύο περιπτώσεις, αν και τα NK κύτταρα επώαστηκαν με HLA-C ασύμβατους αλλογενείς κυτταρικούς στόχους, μόνο στη πρώτη περίπτωση έχουμε ενεργοποίηση των κυτταροτοξικών μηχανισμών των NK κυττάρων.

Για την επιβεβαίωση των ανωτέρω, οι Ruggeri και συν. απομόνωσαν NK κυτταρικούς κλώνους του δότη από ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αλλογενή ΜΑΚ από απλοταυτόσημο συγγενή δότη. Οι NK κλώνοι επώαστηκαν με κρουκατεψυγμένα λεμφοκύτταρα του ασθενούς που είχαν ληφθεί πριν την μεταμόσχευση. Παρά την απουσία GvH νόσου, ανιχνεύτηκαν υψηλές συχνότητες NK κλώνων που θανάτωναν κύτταρα-στόχους του ασθενούς. Η κυτταρική λύση ακολούθησε τους κανόνες της NK αλλοαντιδραστικότητας, με αναστολή να παρατηρείται μόνον με την απουσία του MHC τάξης I KIR επίτοπου στον δέκτη. Το πιο εντυπωσιακό εύρημα της ομάδας της Perugia σε περίπτωση ασυμβατότητας KIR-προσδέτη ήταν η δραματική μείωση του κινδύνου υποτροπής σε ασθενείς με ΟΜΛ, που αποδόθηκε στην GvL δράση των NK κυττάρων του μοσχεύματος. Σε ασθενείς με ΟΜΛ η πιθανότητα επιβίωσης στα 5 έτη όταν υπήρχε συμβατότητα KIR-προσδέτη ήταν 5%, ενώ όταν υπήρχε ασυμβατότητα KIR-προσδέτη ήταν 60%. Μάλιστα, η πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών που μεταμοσχεύτηκαν σε πλήρη ύφεση και με KIR ασυμβατότητα ήταν 80%. (10) Ένα άλλο σημαντικό αποτέλεσμα της μελέτης αυτής ήταν η απουσία GvH αντίδρασης, που

αποδόθηκε στη διαφορετική έκφραση των προσδετών των ευοδωτικών ΝΚR στους αιμοποιητικούς και μη αιμοποιητικούς ιστούς. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε σε μελέτη της ίδιας ομάδας με αμιγή σειρά ποντικών. Χορηγήθηκε μεγάλος αριθμός κεκαθαρμένων αλλοαντιδραστικών ΝΚ κυττάρων σε ποντίκια που είχαν λάβει μυελοαφανιστική δόση ακτινιβολίας. Όχι μόνο δεν παρατηρήθηκε GvH αντίδραση, αλλά αντίθετα η έγχυση των κυττάρων αυτών άσκησε προστατευτική δράση έναντι της GvHD προκαλώντας λύση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων.

## Εμβόλια

Σε αντίθεση με τα εμβόλια έναντι λοιμωδών παραγόντων που χορηγούνται προφυλακτικά για προστασία από ξένα αντιγόνα, τα εμβόλια έναντι κακοηθιών χορηγούνται θεραπευτικά με σκοπό την επαγωγή ανοσοαπάντησης κατά αντιγόνων στα οποία ο άνθρωπος έχει ήδη εκτεθεί. Καθοριστικά στοιχεία στον σχεδιασμό ενός αποδοτικού εμβολίου είναι η ικανότητά του να υπερκεράσει τους μηχανισμούς ανοχής και η δυνατότητα στόχευσης ανοσοεπικρατούντων κακοήθων αντιγόνων, ικανών να συντηρήσουν μια αντινεοπλασματική ανταπόκριση με διάρκεια. Τα κακοήθη αντιγόνα που έχουν χρησιμοποιηθεί στην παρασκευή εμβολίων είναι τα κάτωθι: α) μοναδικά για την κακοήθεια αντιγόνα (bcr/abl, pml/rara, ιδιότυπος ανοσοσφαιρίνης, ιδιότυπος T κυτταρικού υποδοχέα), β) αντιγόνα διαφοροποίησης του αιμοποιητικού ιστού (proteinase-3, WT-1), γ) ογκοκατασταλτικά αντιγόνα (p53), δ) αντιγόνα σχετιζόμενα με ιούς (EBV), και ε) GM-CSF επαγόμενες νεοπλασματικές κυτταρικές σειρές. (11)

Τα πιο πειστικά κλινικά αποτελέσματα προέρχονται από κλινικές μελέτες με ιδιοτυπικά εμβόλια που στρέφονται κατά του ιδιότυπου της ανοσοσφαιρίνης που εκφράζεται στην επιφάνεια των B κυτταρικών λεμφωμάτων. (12) Ιστορικά, η πρώτη προσπάθεια ξεκίνησε από την ομάδα του Ron Levy στο Stanford. Ως γνωστόν κάθε B κύτταρο φέρει στην επιφάνειά του ένα B κυτταρικό υποδοχέα με μοναδικό ιδιότυπο, δηλαδή ένα συνονθύλευμα από αντιγονικούς επίτοπους στην μεταβλητή περιοχή της ανοσοσφαιρίνης. Με την κλωνική εκτροπή εκφράζεται αποκλειστικά ένας ιδιότυπος στην επιφάνεια των κακοήθων κυττάρων. Από τα τέλη της δεκαετίας του 1970 με την ανακάλυψη της μεθοδολογίας για την παραγωγή αντισωμάτων με την τεχνολογία των υβριδωμάτων από τους Köhler και Mullstein, ο Levy πέτυχε την σύντηξη λεμφωματικών κυττάρων του ασθενούς με μυελωματικές κυτταρικές σειρές, και την παραγωγή

υβριδικών κυττάρων που παρήγαγαν ιδιοτυπική πρωτεΐνη. Με την έγχυση της πρωτεΐνης αυτής σε ποντίκια κατάφερε να απομονώσει αντιιδιοτυπικά αντισώματα ειδικά για κάθε ασθενή. Σε μια περίοδο 11 ετών, χορηγήθηκαν αντιιδιοτυπικά αντισώματα σε 45 ασθενείς με οζώδες λέμφωμα, μερικοί εκ των οποίων επιβιώνουν επί μακρόν σε ύφεση. (13) Η παραγωγή των αντισωμάτων αυτών είναι χρονοβόρα και υψηλού κόστους και συχνά παρατηρείται κλωνική εξέλιξη με ιδιοτυπικά αρνητικά λεμφωματικά κύτταρα (κλωνική διαφυγή).

Στη συνέχεια έγινε προσπάθεια βελτίωσης της ανοσογονικότητας με την παρασκευή εμβολίου που περιέχει την ιδιοτυπική πρωτεΐνη αλλά και έναν πρωτεϊνικό φορέα, το keyhole limpet hemocyanin (KLH), με στόχο την αύξηση της ανοσογονικότητας του εμβολίου. Τα αποτελέσματα από την χρήση των εξατομικευμένων (patient-specific) αυτών εμβολίων ήταν πειστικά με κλινικές ανταποκρίσεις και T κυτταρική ανοσοαπάντηση στο 75% των ασθενών. (14,15)

Μεσολάβησαν 20 έτη από την πρώτη αυτή Φάσεως I πιλοτική μελέτη για να επιτευχθεί πρόοδος στη μοριακή βιολογία και την σχετική απλούστευση της διαδικασίας παραγωγής των εξατομικευμένων αυτών εμβολίων. Το γεγονός αυτό προσέλκυσε το ενδιαφέρον των εταιριών βιοτεχνολογίας και πλέον την περίοδο αυτή τρέχουν 3 διπλές-τυφλές Φάσεως III μελέτες, μία από το NCI και 2 από εταιρίες βιοτεχνολογίας. (12) Το 2010 αναμένονται τα αποτελέσματα των μελετών αυτών και θα έχουμε μια οριστική απάντηση για το όφελος ή μη της χρήσης των εξατομικευμένων αντιιδιοτυπικών εμβολίων στα οζώδη λεμφώματα.

Οι προσπάθειες έχουν εστιάσει και στην βελτίωση της παρασκευής, μεταφοράς, και παραγωγής των εμβολίων αυτών. Προς την κατεύθυνση αυτή για την επαγωγή της ανοσογονικότητας των εμβολίων γίνεται χρήση δενδριτικών κυττάρων ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Επίσης ετοιμάζονται τα επόμενης γενιάς εξατομικευμένα εμβόλια που θα περιέχουν κλωνοποιημένο DNA της υπερμεταβλητής περιοχής της ανοσοσφαιρίνης υπό μορφή κατατμήσεων μονής – αλύσου (scFv) συνδεδεμένων με φορέα πολυπεπτιδικής αλύσου. (16) Άλλα εναλλακτικά εμβόλια στο στάδιο πειραματικών μελετών είναι αυτά που περιλαμβάνουν εκχυλίσματα μεμβρανικών πρωτεϊνών από λεμφωματικά κύτταρα ενσωματωμένα με ιντερλευκίνη 2 σε λιποσώματα (membrane-patched proteoliposomes, MPL). (17)

## Βιολογικές θεραπείες στόχευσης

Εδώ και έναν αιώνα είχε συλληφθεί η ιδέα ότι οι

πρωτεΐνες που εκφράζονται στην επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων μπορούν να λειτουργήσουν ως ανοσογόνα και ότι η παραγωγή αντισωμάτων (“μαγικών σφαιρών”) κατά των πρωτεϊνών αυτών θα οδηγούσε στην εκρίζωση των νεοπλασματικών κυττάρων. Τα μέσα για την δημιουργία και παραγωγή αντισωμάτων με προκαθορισμένες φαρμακολογικές ιδιότητες δεν ήταν διαθέσιμα μέχρι το 1975, όταν οι Kohler και Milstein ανακάλυψαν την τεχνολογία των υβριδωμάτων (για την οποία αργότερα τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel) που επέτρεψε την μαζική παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων (MoAb) σε ποντίκια, ικανά να συνδέονται σε νεοπλασματικά αντιγόνα με εξαιρετική ειδικότητα.

Όταν όμως άρχισαν να χρησιμοποιούν MoAb ποντικού σε ανθρώπους εμφανίστηκαν προβλήματα. Γρήγορα συνειδητοποιήθηκε ότι τα αντισώματα αυτά δεν λειτουργούσαν σωστά γιατί αν και η μεταβλητή περιοχή του αντισώματος συνδεόταν με το αντιγόνο στόχο, οι βαριές αλυσίδες του αντισώματος αδυνατούσαν να στείλουν σήμα στο ανοσολογικό σύστημα για να επιτεθεί στο σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος. Επίσης το ανοσολογικό σύστημα του ασθενούς γρήγορα αναγνώριζε τα MoAb του ποντικού ως ξένες πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα την παραγωγή ανθρώπινων αντισωμάτων κατά των MoAb του ποντικού (human anti-mouse antibodies, HAMA). Κατ’ αυτόν τον τρόπο οι πρωτεΐνες του ποντικού αδρανοποιούνταν στη κυκλοφορία πριν τους δοθεί η ευκαιρία να ασκήσουν την θεραπευτική τους δράση.

Το 1980 ο Lee Nadler ήταν ο πρώτος που χορήγησε MoAb ποντικού σε ασθενή ο οποίος έπασχε από λέμφωμα. (18) Αν και ο ασθενής εμφάνισε μόνο παροδική ανταπόκριση στη ανοσοθεραπεία, εν τούτοις το πείραμα αυτό απέτελεσε ιστορικό σταθμό γιατί έδειξε ότι οι ασθενείς ανέχονται τα MoAb χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες και ότι είναι εφικτή η θεραπευτική αυτή προσέγγιση. Την περίοδο αυτή ήταν αδύνατον να παραχθούν πλήρη ανθρώπινα MoAb γιατί δεν υπήρχαν κατάλληλες ανθρώπινες μυελωματικές κυτταρικές σειρές για την παραγωγή υβριδωμάτων. Πάυτο και οι επιστήμονες εστράφησαν στη γενετική μηχανική (genetic engineering), στην οποία γίνεται ανάμειξη και ταίριασμα DNA γονιδίων ποντικού και ανθρώπου που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση ανοσοσφαιρινών με σκοπό την παραγωγή αντισωμάτων που θα είναι πιο φιλικά και δεν θα απορρίπτονται από το ανοσολογικό σύστημα. Τα πρώτα “χιμαιρικά” MoAb που παρήχθησαν με τον τρόπο αυτό είχαν σύσταση 30% ποντικού (μεταβλητές αλυσίδες) και 70% ανθρώπου (αλυσίδες σταθερής περιοχής). Η παρέμβαση αυτή όμως δεν ήταν επαρκής για την εύρυθμη επικοινωνία

του ανοσολογικού συστήματος με τα MoAb. Μια ανακάλυψη σταθμός στην ιστορία των MoAb ήρθε το 1986 όταν η ομάδα του Greg Winter αντικατέστησε τις περιοχές που καθορίζουν την συμπληρωματικότητα (complementary-determining regions, CDR) σε ένα ανθρώπινο αντίσωμα με αυτές από ποντικό, μειώνοντας το κλάσμα των αλληλουχιών του χιμαιρικού MoAb που προέρχονταν από γονίδια ποντικού στο 5 – 10%, κλάσμα που αντιπροσώπευε τις υπερμεταβλητές περιοχές των αλύσεων που προσδίδουν την ειδικότητα στο αντίσωμα και που είναι υπεύθυνες για την σύνδεση με το αντιγόνο επιφανείας του κυττάρου στόχου. Τα “ανθρωποποιημένα” αυτά αντισώματα είχαν εξαιρετική ανοσογόνο δράση. Τέλος, έχουν καταφέρει πλέον να εισάγουν το πλήρες γονιδίωμα των ανθρώπινων ανοσοσφαιρινών σε διαγονιδιακά ποντίκια και να παράγουν “πλήρη” ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία συνδέονται με νανομοριακή ειδικότητα στο αντιγόνο στόχο. Το HuMax-CD20 είναι ένα τέτοιο αντίσωμα που δοκιμάζεται τώρα σε κλινικές μελέτες. Με την εκμετάλλευση της τεχνογνωσίας από τις σημαντικές αυτές ανακαλύψεις έχουμε γίνει πλέον μάρτυρες μιας περιόδου παραγωγής μιας πληθώρας MoAb για θεραπευτική χρήση κυρίως σε κακοήθειες. Τα αντισώματα αυτά όπως θα δούμε χορηγούνται είτε “γυμνά” είτε συνδεδεμένα με ραδιοουκλετίδια ή τοξίνες.

#### Χιμαιρικό αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα (rituximab)

Το χιμαιρικό αντι-CD20 MoAb rituximab (MabThera®) είναι μια ανθρώπινη IgG1k ανοσοσφαιρίνη με μεταβλητές περιοχές ποντικού που έχουν απομονωθεί από αντι-CD20 αντίσωμα ποντικού (IDEC-2B8). (19) Η δράση του ασκείται με μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα (CDCC), εξαρτώμενη από το αντίσωμα και μεσολαβούμενη από κύτταρα κυτταροτοξικότητα (ADCC) μέσω ανοσοαντιδραστικών κυττάρων, ενώ φαίνεται ότι ασκεί και άμεση αποπτωτική δράση στο κύτταρο στόχο. Σε μια πολυκεντρική Φάσεως II μελέτη χορηγήθηκε σε ασθενείς με Β κυτταρικής προέλευσης χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα (ΧΚΛ) σε υποτροπή. Είχε ήπια αποδεκτή τοξικότητα, ευνοϊκή φαρμακοκινητική, και σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα με ανταπόκριση στο 48% των ασθενών (6% πλήρεις υφέσεις, ΠΥ). Το χιμαιρικό αντι-CD20 προκαλεί ταχεία μείωση των λεμφωματικών και φυσιολογικών Β κυττάρων στη κυκλοφορία η οποία διατηρείται για διάστημα 6 με 9 μήνες. Η παρατεταμένη αυτή περίοδος λεμφοπενίας δεν συνοδεύεται από σημαντική αύξηση των ευκαι-

ριακών λοιμώξεων επειδή τα πλασματοκύτταρα δεν εκφράζουν CD20 και δεν επηρεάζονται τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών. Βάσει των αποτελεσμάτων αυτών το 1997 το χημειοθεραπευτικό αντι-CD20 ήταν το πρώτο MoAb που έλαβε άδεια κυκλοφορίας για τη θεραπεία νεοπλασματικής νόσου, με ένδειξη χορήγησης σε ασθενείς με ΧΚΛ σε υποτροπή.

Σαν φυσικό επακόλουθο, ακολούθησαν μελέτες εκτίμησης της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού χημειοθεραπείας με το χημειοθεραπευτικό αντι-CD20 MoAb. Δύο φάσεως III τυχαίοποιημένες μελέτες σύγκρισης χημειοθεραπείας ± rituximab έδειξαν ότι ο συνδυασμός CHOP + rituximab υπερέρχει του CHOP και παρατείνει την επιβίωση σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλής και υψηλής κακοήθειας λεμφώματα (ΥΚΛ). (20,21) Ιστορικά, είναι οι πρώτες μελέτες που έχουν καταφέρει να επιδείξουν υπεροχή ενός συνδυασμού έναντι του κλασσικού σχήματος CHOP, και ο συνδυασμός χημειοθεραπείας + rituximab έχει πλέον καθιερωθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ΧΚΛ και ΥΚΛ. Ο ρόλος της θεραπείας συντήρησης με rituximab μετά από πρώτης γραμμής θεραπεία με τον συνδυασμό χημειοθεραπείας + rituximab αποτελεί αντικείμενο διερεύνησης σε Φάσεως III μελέτες στα ΧΚΛ και στα ΥΚΛ, τα αποτελέσματα των οποίων αναμένονται να ανακοινωθούν σύντομα. Νέότερης γενιάς “πλήρη” ανθρώπινα αντι-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα (HuMax-CD20, AME-133) βρίσκονται πλέον στο στάδιο Φάσεως II μελετών.

#### Ανθρωποποιημένο αντι-CD52 αντίσωμα alemtuzumab (Campath-1H®)

Το ανθρωποποιημένο MoAb Campath-1H στρέφεται κατά του CD52 αντιγόνου που εκφράζεται στην επιφάνεια των Β και Τ λεμφοκυττάρων. Φάσεως II μελέτες έχουν δείξει ότι το 30% των ασθενών με ανθεκτική και το 90% των ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα ΧΛΛ ανταποκρίνονται στην χορήγηση του Campath-1H. (22) Η μέγιστη δράση παρατηρείται στο περιφερικό αίμα όπου προκαλεί εκσεσημασμένη λεμφοπενία, ενώ είναι λιγότερο αποτελεσματική στις λεμφαδενικές εστίες της νόσου, προφανώς λόγω μειωμένης διεισδυτικότητας. Η θεραπεία με Campath 1-H οδηγεί σε παρατεταμένης διάρκειας λεμφοπενία, με αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα σοβαρών ευκαιριακών λοιμώξεων, ιδιαίτερα σε πολυχημειοθεραπευμένους ασθενείς.

#### Ραδιοσημασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-CD20

Η ενδογενής ευαισθησία των λεμφωματικών κυτ-

τάρων στην ακτινοβολία τα κάνει ιδανικούς στόχους για ραδιοανοσοθεραπεία. Τα ραδιοσημασμένα αντισώματα θανατώνουν τα λεμφωματικά κύτταρα με την εκπομπή ραδιενεργών σωματιδίων (βήτα και γάμα) τα οποία έχουν την ικανότητα να είναι κυτταροτοξικά σε ακτίνα τουλάχιστον μερικών κυττάρων. Αυτή η ιδιότητα επιτρέπει την θεραπευτική δράση σε αντιγονο-αρνητικά νεοπλασματικά κύτταρα μέσω των “διασταυρούμενων πυρών” των γειτονικών αντιγονο-θετικών ραδιοσημασμένων κυττάρων, αλλά και σε κύτταρα που διηθούν ιστούς στους οποίους το αντίσωμα δεν έχει πρόσβαση λόγω ανατομικών φραγμών. Τα ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται στην ραδιοανοσοθεραπεία είναι το Ιώδιο-131 και το Ιττριο-90, και χορηγούνται συνδεδεμένα με αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα. Το ibritumomab tiuxetan (ίττριο-90-αντι-CD20 MoAb, Zevalin®) χορηγείται σε δόση 0.4 mCi/kg, ενώ η δόση του tositumomab (ιώδιο-131-αντι-CD20 MoAb, Bexxar®) είναι εξατομικευμένη και υπολογίζεται κατόπιν χορήγησης δοκιμαστικής δόσης του ραδιοφαρμάκου και μέτρησης της βιοδιαθεσιμότητας και απέκκρισης του με γάμα κάμερα. Σε φάσεως II μελέτες χορήγησης ραδιοανοσοθεραπείας σε ασθενείς με ΧΚΛ σε υποτροπή ή με ανθεκτική νόσο διαπιστώθηκε σημαντική αποτελεσματικότητα (60% - 80% ανταπόκριση), με 25% - 30% από τους ασθενείς να επιτυγχάνουν ΠΥ. (23) Μία ενδιαφέρουσα Φάσεως III μελέτη που έχει ολοκληρωθεί συγκρίνει τον συνδυασμό CHOP + rituximab με τον συνδυασμό CHOP + tositumomab και τα αποτελέσματα της αναμένονται στα επόμενα έτη.

#### Αντι-CD33 MoAb gemtuzumab ozagamicin (Mylotarg®)

Το CD33 αντιγόνο εκφράζεται στην επιφάνεια των βλαστών στο 85% των ασθενών με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) και αποτελεί ιδανικό στόχο για ανοσοθεραπεία. Το gemtuzumab αποτελείται από ένα “ανθρωποποιημένο” IgG1 αντι-CD33 MoAb συνδεδεμένο με το αντινεοπλασματικό αντιβιοτικό καλικάμυκίνη. Μετά από σύνδεση με το CD33 αντιγόνο στην επιφάνεια των βλαστών, το αντιβιοτικό μεταφέρεται στο εσωτερικό του κυττάρου και κατευθύνεται στο πυρήνα όπου ασκεί την αντινεοπλασματική του δράση διασπώντας τις διπλές έλικες του DNA. Σε μια πολυκεντρική φάσεως II μελέτη το gemtuzumab χορηγήθηκε σε 142 ασθενείς με CD33+ ΟΜΛ σε πρώτη υποτροπή. Η συνολική ανταπόκριση ήταν 30%, με το 16% των ασθενών αυτών να επιτυγχάνει ΠΥ ενώ η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν μόλις 3 μήνες. (24) Ο συνδυασμός gemtuzumab με χημειοθεραπευτικά αποτελεί αντικείμενο μελετών που

βρίσκονται σε εξέλιξη.

### Συμπεράσματα

Με την ανοσοθεραπεία είτε με καθοδηγούμενη από κύτταρα στρατηγικές ('cell-driven strategies') είτε με βασιζόμενη σε αντισώματα θεραπείες ('antibody-based therapies') έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στη θεραπευτική αντιμετώπιση των αιματολογικών κακοηθειών. Με την εκμετάλλευση των διαφαινόμενων καινοτόμες εξελίξεων στη γενετική μηχανική και τη μοριακή βιολογία, το όραμα του πατέρα της ανοσολογίας Paul Ehrlich περί χαλιναγώγησης των ιδιοτήτων του ανοσολογικού συστήματος και ανάθεσης σε αυτό εξειδικευμένων αποστολών, δεν φαντάζει πλέον σαν μακρινή ουτοπία αλλά ως πραγματικότητα.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thomas ED. A history of bone marrow transplantation. In Blume K, Forman S, Appelbaum F (eds): *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 3<sup>rd</sup> edition. Malden, MA: Blackwell Publishing 2004; 3-9.
2. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354: 1813-1826.
3. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, et al. Infusions of donor lymphocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330: 1185-1191.
4. Heslop HE, Rooney CM. Adoptive immunotherapy of EBV lymphoproliferative diseases. *Immunol Rev* 1997; 157: 217-222.
5. Kuehne I, Huls MH, Liu Z, et al. CD20 monoclonal antibody (rituximab) for the therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 1502-1505.
6. Lucas KG, Sun Q, Burton RL, et al. Semiquantitative Epstein-Barr (EBV) polymerase chain reaction for the determination of patients at risk for EBV-induced lymphoproliferative disease after stem cell transplantation. *Blood* 1998; 95: 1502-1505.
7. Bleakly M, Riddell SR. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukemia effect. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 371-380.
8. Marijt WA, Heemskerk MH, Kloosterboer FM, et al. Hematopoiesis-restricted minor histocompatibility antigens HA-1 or HA-2-specific T cells can induce complete remission of relapsed leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2742-2747.
9. Farag SS, Fehniger TA, Ruggeri L, et al. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft versus leukemia effect. *Blood* 2002; 100: 1935-1947.
10. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002; 295: 2097-2100.
11. Caligiuri MA, Velardi A, Scheinberg DA, et al. Immunotherapeutic approaches for hematologic malignancies. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004; 337-353.
12. Neelapu SS, Kwak LW. Vaccine therapy for B-cell lymphomas: Next-generation strategies. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2007; 243-249.
13. Davis TA, Maloney DG, Czerwinski DK, et al. Anti-idiotypic antibodies can induce long-term complete remissions in non-Hodgkin's lymphoma without eradicating the malignant clone. *Blood* 1998; 92: 1184-1190.
14. Kwak LW, Campbell MJ, Czerwinski DK, et al. Induction of immune responses in patients with B-cell lymphoma against the surface-immunoglobulin idiotype expressed by their tumors. *N Engl J Med* 1992; 327: 1209-1215.
15. Hsu FJ, Casper CB, Czerwinski DK, et al. Tumor-specific idiotype vaccines in the treatment of patients with B-cell lymphoma – long term results of a clinical trial. *Blood* 1997; 89: 3129-3135.
16. King CA, Spellerberg MB, Zhu D, et al. DNA vaccines with single-chain Fv fused to fragment C of tetanus toxin induce protective immunity against lymphoma and myeloma. *Nat Med* 1998; 4: 1281-1286.
17. Popescu MC, Robb RJ, Batenjany MM, et al. A novel proteoliposomal vaccine elicits potent antitumor immunity in mice. *Blood* 2007; 109: 5407-5410.
18. Nadler LM, Stashenko P, Hardy R, et al. Serotherapy of a patient with monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen. *Cancer Res* 1980; 40: 3147-3154.
19. Reff M, Carner K, Chambers K, et al. Depletion of B cells in vivo by chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435-445.
20. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Front-line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas compared to CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2005; 106: 3725-3732.
21. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-242.
22. Osterborg A, Mellstedt H, Keating M. Clinical effects of alemtuzumab (Campath 1-H) in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Med Oncol* 2002; 19: 21-26.
23. Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2003; 101: 391-398.
24. Giles F, Estey E, O'Brien S. Gemtuzumab ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia. *Cancer* 2003; 98: 2095-2104.

# Η χρήση των εμβολίων στο κακόηθες μελάνωμα

Χ Ζουμπλιός

Δεν παραδόθηκε κείμενο.

# Η χρήση των εμβολίων στη θεραπεία του καρκινώματος του μαστού

Α Ντελάκη<sup>1</sup>, Α Ταράση<sup>2</sup>

## SUMMARY

**NTELAKIA, TARASSI K. The use of vaccines in breast cancer therapy.** The emerging need for new therapy in breast cancer is obvious with 40% of afflicted women still dying from the disease. Remarkable advances in molecular immunology and biotechnology have created a unique opportunity for developing active vaccination strategies that engage the patient's own immune system in the fight against breast cancer, creating: 1) therapeutic breast cancer vaccines, 2) preventive breast cancer vaccines targeting either an infectious agent or tumor-associated antigen. Some of the approaches to the development of the therapeutic vaccine show promise, including tumor cell/dendritic cell fusion and DNA vaccines based on single purified antigens or DNA fragments from whole cells. Most of the experimental vaccines have either not moved beyond preclinical testing or have not shown a significant clinical response but they were safe and well tolerated. Prophylactic vaccines typically target infectious agents, but the evidence of an infectious etiology of breast cancer is descriptive and difficult to interpret. Another strategy for a preventive breast cancer vaccine is to target tumor associated antigens with monoclonal antibodies like the Her-2/neu-specific antibody transtuzumab (Herceptin). Ongoing clinical trials are utilizing this approach with preliminary results that are encouraging. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 111-118, 2008.**

**Key words:** breast cancer, vaccines, prophylactic, therapeutic

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανάγκη για βελτίωση των ήδη υπάρχουσών θεραπειών στον καρκίνο του μαστού – δεδομένου ότι 40% των γυναικών που πάσχουν από καρκίνο μαστού πεθαίνουν από την ασθένεια – οδήγησε την έρευνα σε αναζήτηση νέων θεραπειών. Οι πρόοδοι της ανοσολογίας και βιοτεχνολογίας επέτρεψαν: 1) τη δημιουργία θεραπευτικών εμβολίων που θα χρησιμοποιούν το ανοσολογικό σύστημα της ασθενούς στη μάχη κατά του καρκίνου και 2) τη δημιουργία προληπτικών εμβολίων έναντι λοιμωδών παραγόντων ή αντιγόνων που σχετίζονται με την ανάπτυξη του καρκίνου. Κάποιες προσεγγίσεις προς την κατεύθυνση ανάπτυξης θεραπευτικών εμβολίων μοιάζουν ελπιδοφόρες, όπως εμβόλια προερχόμενα από τη σύντηξη δενδριτικών κυττάρων και καρκινικών κυττάρων ή εμβόλια DNA βασισμένα σε κεκαθαρισμένο αντιγόνο ή θραύσματα DNA από ολόκληρα κύτταρα. Τα περισσότερα πειραματικά εμβόλια όμως δεν προχώρησαν πέραν του προκλινικού σταδίου ούτε έδειξαν σημαντική κλινική ανταπόκριση, όμως ήταν ασφαλή και αρκετά καλά ανεκτά. Τα προφυλακτικά εμβόλια κλασικά στοχεύουν λοιμώδεις παράγοντες κάτι που προς το παρόν δεν έχει αποδειχτεί στον καρκίνο του μαστού. Μια άλλη στρατηγική

<sup>1</sup>Επιμελήτρια Α', Ογκολογικό Τμήμα, <sup>2</sup>Αν. Διευθύντρια, Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

είναι η στόχευση με μονοκλωνικά αντισώματα αντιγόνων που σχετίζονται με τον όγκο, όπως το έναντι Her-2/neu ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα *trastuzumab* (*Herceptin*), το οποίο έφερε μια μικρή επανάσταση στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Οι προκλινικές μελέτες έδειξαν τη σημασία αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης και τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 111-118, 2008.**

**Όροι ευρητηρίου:** Καρκίνος μαστού, εμβόλια, θεραπευτικά, προφυλακτικά

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι σημαντικές εξελίξεις στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού τα τελευταία 20 χρόνια οδήγησαν σε σημαντική αύξηση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης καθώς και της συνολικής επιβίωσης των γυναικών με πρώιμη νόσο (*American Cancer Society 2002*).

Η κυκλοφορία στοχευμένων φαρμάκων όπως οι αναστολείς αρωματάσης: *anastrozole* (*Arimidex*), *letrozole* (*Femara*), *examestan* (*Aromacin*), *fulvestrant* (*Faslodex*), *trastuzumab* (*Herceptin*) βελτίωσαν την ποιότητα ζωής των γυναικών με προχωρημένη νόσο. Οι τρέχουσες μελέτες με χρήση των φαρμάκων αυτών, ως συμπληρωματική θεραπεία σε πρώιμη νόσο (*adjuvant trials*) αναδεικνύουν αύξηση της επιβίωσης των γυναικών με πρώιμο καρκίνο του μαστού. Παρ' όλες όμως αυτές τις σημαντικές προόδους, περίπου στο 40% των γυναικών αυτών αποτυγχάνουν οι πρώιμοι χειρουργικοί, ορμονικοί και χημειοθεραπευτικοί χειρισμοί και αναπτύσσονται απομακρυσμένες μεταστάσεις (*American Cancer Society 2002*). Επίσης, είναι σαφές ότι ενώ οι γυναίκες με μεταστατική νόσο απολαμβάνουν καλή ποιότητα ζωής κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο μεταστατικός καρκίνος μαστού παραμένει ανίατη νόσος.

Για ασθενείς όπου είναι γνωστός ο αιτιολογικός παράγοντας (π.χ. ιογενείς νόσοι όπως η γρίπη ή η πολιομυελίτις), τα εμβόλια σχεδιάζονται για προφύλαξη, είναι ανοσογόνα και εισάγονται στον οργανισμό πριν από την έκθεση στη νόσο. Ο καρκίνος είναι φυσικά μια εξαιρετικά πολυσύνθετη κατάσταση. Παρά το ό,τι μερικοί καρκίνοι, όπως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, συνδέονται με συγκεκριμένο λοιμώδη παράγοντα, τέτοια ένδειξη για τους περισσότερους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του μαστού, δεν είναι σαφής ούτε τεκμηριωμένη (1). Ως εκ τούτου, τα περισσότερα πειραματικά εμβόλια σχεδιάστηκαν να διαγείρουν μια κυτταρική απάντηση έναντι αντιγόνων από συγκεκριμένους όγκους.

## Στοιχεία ανοσολογίας

Από παλιά ήταν γνωστό ότι το ανοσολογικό σύ-

στημα διαδραματίζει ρόλο στην αναγνώριση των κακοήθων νεοπλασμάτων και στην αντίσταση του οργανισμού εναντίον αυτών. Γι' αυτό και ασθενείς με ανοσοκαταστολή π.χ. μεταμοσχευμένοι, που έχουν λάβει ανοσοκατασταλτικά ή πάσχοντες από σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), αλλά και ασθενείς της τρίτης ή νηπιακής ηλικίας που το ανοσολογικό σύστημα ανεπαρκεί, παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο ποσοστό κακοήθων νεοπλασιών.

Οι ανοσολογικές αντιδράσεις που αναπτύσσονται μπορεί να εμπλέκονται στην πρόληψη εμφάνισης του όγκου (ανοσοεπιτήρηση-*immuno-surveillance*) ή να συμμετέχουν στον περιορισμό του ή ακόμα και στην εξαφάνισή του.

Το σώμα αμύνεται έναντι ξένων εισβολέων με την πρόκληση ανοσολογικής απάντησης που είναι χυμική ή κυτταρική. Η ανοσοαπάντηση εκ μέρους του ξενιστή μπορεί σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις να είναι τόσο ισχυρή με συνέπεια απόρριψη του όγκου (1). Συνήθως η αντίδραση είναι ασθενής ή δεν παρουσιάζεται καμία αντίδραση ή η προκαλούμενη αντίδραση δεν είναι επιτυχής (ανοσολογική διαφυγή-*immunological escape*) (2).

Στην χυμική ανοσοαπάντηση, τα Β λεμφοκύτταρα αντιδρούν με το ξένο αντιγόνο στην αρχική του μορφή οδηγώντας σε μεγαλύτερη διαφοροποίηση των Β κυττάρων είτε προς πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν συγκεκριμένα αντισώματα έναντι του αντιγόνου είτε προς κύτταρα μνήμης τα οποία είναι αυτά που θα αντιδράσουν σε μία επόμενη έκθεση στο ίδιο αντιγόνο.

Καθοριστικό όμως ρόλο στην ανοσολογία του καρκίνου παίζουν κυρίως τα Τ λεμφοκύτταρα. Η Τ κυτταρική απάντηση, αφορά την αλληλεπίδραση μεταξύ Τ λεμφοκυττάρων και τμημάτων (πεπτιδίων) της ξένης πρωτεΐνης, που παρουσιάζονται στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (*antigen presenting cells-APCs*), από μόρια του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (*Major Histocompatibility Complex-MHC*). Τα Τ-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το σύμπλεγμα ΜHC/πεπτίδιο με τους ειδικούς υποδοχείς που φέρουν στην επιφάνεια τους (*TCRs-T cell Receptors*).



Τα μόρια του ΜHC διακρίνονται σε τάξης I (HLA-A, -B, -Cw), τα οποία ανευρίσκονται σε όλα τα εμπύρηνια κύτταρα του οργανισμού και στα αιμοπετάλια και παρουσιάζουν στη θήκη τους πεπτιδία τα οποία προέρχονται από την ενδογενή οδό επεξεργασίας του αντιγόνου. Το σύμπλεγμα ΜHC-I/πεπτιδίο θα αναγνωριστεί από τα CD8+ κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα μέσω του Τ κυτταρικού υποδοχέα (TCR). Αυτή η οδός επεξεργασίας και παρουσίασης λαμβάνει χώρα κατά την είσοδο ιών στον οργανισμό. Τα ενεργοποιημένα Τ κυτταροτοξικά κύτταρα θα καταστρέψουν τα μολυσμένα π.χ. από ιούς κύτταρα του ξενιστή είτε με άμεση κυτταροτοξική δράση είτε με την έκκριση διαφόρων ουσιών (π.χ. κυτταροκίνες) που επάγουν την απόπτωση των μολυνθέντων κυττάρων.

Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) π.χ. δενδριτικά, εκφράζουν ΜHC τάξης II μόρια (HLA-DR, -DQ, -DP) στην επιφάνειά τους τα οποία συνδέονται με πεπτιδία προερχόμενα από την εξωγενή οδό επεξεργασίας του αντιγόνου. Το σύμπλεγμα ΜHC-II/πεπτιδίο αναγνωρίζεται από τα CD4+ βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα, τα οποία προάγουν τόσο τη χυμική όσο και την κυτταροεξαρτώμενη ανοσοαπάντηση.

Άλλοι υποπληθυσμοί λεμφοκυττάρων είναι τα κύτταρα φυσικοί φονείς, (Natural killers-NK), τα οποία αναγνωρίζουν το αντιγόνο χωρίς ΜHC περιορισμό δηλ. χωρίς να παρουσιάζεται μέσα στη θήκη των ΜHC μορίων, καθώς και τα ενεργοποιούμενα από λεμφοκίνες κύτταρα φονείς (Lymphokine Activated Killer- LAK)

### Γιατί είναι δύσκολη η παρασκευή εμβολίων κατά του καρκίνου του μαστού;

Αν και η ιδέα της παρασκευής εμβολίων ως θεραπευτική προσέγγιση για τον καρκίνο του μαστού φάνηκε αρχικά εφικτή και ελπιδοφόρα, εν τούτοις στην κλινική πράξη αποδείχτηκε ότι η ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων, όπως και για τους άλλους συμπαγείς όγκους, έχει μειωμένα ποσοστά επιτυχίας (μόλις 2,6% για τα αντιπεπτιδικά εμβόλια τα οποία χρησιμοποιούνται κυρίως στο μεταστατικό μελάνωμα) (2).

Για αυτά τα χαμηλά ποσοστά επιτυχίας υπάρχουν πολλές δυνητικές ερμηνείες. Ακόμα και αν ένα αντιγόνο συσχετίζεται ειδικά με έναν συγκεκριμένο κυτταρικό τύπο καρκινικών κυττάρων, τα καρκινικά αυτά κύτταρα μπορεί να εκφράζουν ελαττωμένα επίπεδα του αντιγόνου ή το αντιγόνο να εκφράζεται σε απομονωμένες θέσεις και ως εκ τούτου να διαφεύγει την ανοσοεπιτήρηση. Επιπλέον, οι όγκοι συχνά αλλάζουν το αντιγονικό τους προφίλ καθώς αναπτύσσονται ή

ακόμα μόνο ένα ποσοστό των καρκινικών κυττάρων μπορεί να εκφράζουν το συγκεκριμένο αντιγόνο. Είναι επίσης γνωστό ότι τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν πολύ χαμηλά ποσοστά ΜHC και άλλων συνδιεγερτικών μορίων, τα οποία είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη μιας αποτελεσματικής ανοσοαπάντησης έναντι των αντιγόνων του όγκου (3).

Επιπρόσθετα προβλήματα στην ανάπτυξη αυτών των εμβολίων προέρχονται από την επιλογή των ασθενών που λαμβάνουν μέρος στις κλινικές μελέτες φάσης I/II. Συχνά οι ασθενείς αυτοί έχουν μεγαλύτερους μεταστατικούς όγκους και ως εκ τούτου τα κύτταρα στο εσωτερικό του όγκου πολλές φορές δεν είναι προσπελάσιμα. Επιπλέον, οι μεταστατικοί όγκοι εκκρίνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες στο περιβάλλον τους και ακόμη συσχετίζονται με ελαττωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα και δυσλειτουργία των δενδριτικών κυττάρων (3-5).

Ενώ όμως ορισμένοι ή όλοι από τους προαναφερθέντες παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στη δυσκολία ανάπτυξης αποτελεσματικών εμβολίων, το κυριότερο πρόβλημα είναι ότι τα περισσότερα καρκινικά αντιγόνα είναι «ίδια» (self) αντιγόνα και ως εκ τούτου, στην καλύτερη των περιπτώσεων είναι ασθενώς ανοσογονικά, δηλαδή επάγουν ήπιες ανοσοαπαντήσεις. Αυτό έχει ως συνέπεια τα πεπτιδικά εμβόλια, με ή χωρίς ανοσοενισχυτικούς παράγοντες, να έχουν μειωμένα ποσοστά επιτυχίας. Για το σκοπό αυτό αναπτύχθηκαν στρατηγικές που αποσκοπούν αφενός στην αύξηση της ανοσιακής απάντησης, επιλέγοντας τα κατάλληλα αντιγόνα και εξασφαλίζοντας την αποτελεσματική τους παρουσίαση στο ανοσιακό σύστημα, και αφετέρου στην υπερπήδηση παραγόντων του ξενιστή που καταστέλλουν την ανοσοαπάντηση.

### Επιλέγοντας τον στόχο

Ως δυνητικοί στόχοι για την ανάπτυξη εμβολίων για τον καρκίνο του μαστού έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα αντιγόνα, όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Τα αντιγόνα αυτά εκφράζονται και στα φυσιολογικά κύτταρα, αν και η έκφρασή τους μπορεί να περιορίζεται μόνο στα εμβρυικά κύτταρα (καρκινοεμβρυικό αντιγόνο) ή στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (hTERT). Όλα όμως υπερεκφράζονται ή εμφανίζουν μεταλλάξεις στα καρκινικά κύτταρα του μαστού (6-9).

Δεδομένου ότι το ανοσιακό σύστημα αναγνωρίζει μόνο ορισμένους επιτόπους (δηλ. τμήματα) των πρωτεϊνών ή των πεπτιδίων, δίδεται προσοχή ώστε να επιλεγούν οι πλέον ανοσογονικοί επίτοποι. Η επιλογή

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Αντιγόνα στόχοι για την πειραματική παραγωγή εμβολίων εναντίον του καρκίνου του μαστού

Αντιγόνο	Σχέση με καρκίνο του μαστού
<b>Her-2/neu</b>	Υπερέκφραση στο 20-40% των ασθενών με καρκίνο μαστού. Σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση.
<b>MUC-1</b>	Υπερέκφραση σε πάνω από 70% όλων των καρκίνων.
<b>CEA</b>	Εκφράζεται σε καρκινώματα μαστού, πνεύμονα, παγκρέατος, ορθού και κόλου.
<b>HTERT</b>	Εκφράζεται σχεδόν σε όλα τα ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα. Η συνεχιζόμενη παραγωγή τελομεράσης επιτρέπει να συμβούν απεριόριστες κυτταρικές διαιρέσεις.
<b>P53</b>	Μεταλλαγμένο στο 20% των καρκίνων μαστού.
<b>Mammoglobin A</b>	Υπερεκφράζεται στο 80% πρώιμου και προχωρημένου καρκίνου μαστού.

αυτή όμως είναι πολλές φορές δύσκολη, δεδομένου ότι οι επίτοποι οι οποίοι είναι ανοσοεπικρατούντες *in vitro*, αποδεικνύονται λιγώτερο ανοσογόνοι *in vivo*.

### Νέες προσεγγίσεις για την ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων για τον καρκίνο του μαστού

Δεδομένου ότι τα εμβόλια που βασίζονται σε απλά αντιγόνα δεν έδωσαν ικανοποιητικά αποτελέσματα *in vivo*, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν εναλλακτικά:

- 1) εμβόλια προερχόμενα από τη σύντηξη δενδριτικών κυττάρων είτε με αντιγόνα του όγκου είτε με ολόκληρα καρκινικά κύτταρα, τα οποία φέρουν πολλαπλά αντιγόνα, με σκοπό την επίτευξη ισχυρότερης ανοσιακής απάντησης. Η χρησιμοποίηση των δενδριτικών κυττάρων αποσκοπεί στην καλύτερη παρουσίαση των αντιγονικών πεπτιδίων στα ανοσοϊκανά κύτταρα του οργανισμού, δεδομένου ότι τα δενδριτικά είναι τα καλύτερα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) (10). Τα εμβόλια αυτά παρά τα περιορισμένα κλινικά αποτελέσματα έχουν προοπτικές, παραμένει όμως το πρόβλημα της παραγωγής ικανοποιητικού αριθμού κυττάρων μετά τη σύντηξη, ώστε να είναι εφικτοί πολλαπλοί εμβολιασμοί.
- 2) DNA εμβόλια βασισμένα σε κεκαθαμένα αντιγόνα ή σε γονιδιακά τμήματα ολόκληρου κυττάρου έχουν χρησιμοποιηθεί μόνο σε πειραματόζωα και δεν έχουν ξεπεράσει τις προκλινικές μελέτες (11).

### Στρατηγικές για την υπερπήδηση της ανοσοκαταστολής του ξενιστή

Ανεξάρτητα από το αντιγόνο-στόχος που θα επιλεγεί ή τον τύπο του εμβολίου που θα χρησιμοποιηθεί οι ερευνητές θα πρέπει να αντιμετωπίσουν τους μηχανισμούς της ανοσοκαταστολής που αναπτύσσονται καθώς ο όγκος εξελίσσεται και δημιουργεί

μεταστάσεις.

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις για την υπερπήδηση της ανοσοκαταστολής διακρίνονται σε :

- 1) Μη ειδικές: επιτυγχάνονται με την πρόκληση λεμφοπενίας είτε με χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης είτε με χορήγηση ακτινοβολίας (TBI-Total Body Irradiation). Πρώιμες μελέτες όπου χορηγήθηκε μία χαμηλή δόση κυκλοφωσφαμίδης πριν από τον εμβολιασμό, οι ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα πρόδρομων κυτταροτοξικών T-κυττάρων ή αντισωμάτων στο περιφερικό αίμα. Έχει βρεθεί ότι η κυκλοφωσφαμίδη αναστέλλει επιλεκτικά ή προκαλεί απάλειψη των κατασταλτικών κυττάρων ιδιαίτερα των ρυθμιστικών T κυττάρων. Η TBI δεν επιδρά άμεσα στον όγκο, αλλά φαίνεται ότι καταστέλλει τα καρκινικά κύτταρα, μέσω ενός μηχανισμού, που προκαλεί απομάκρυνση των λεμφοειδών κυττάρων. Φαίνεται δέ τελικά, ότι η επαγόμενη λεμφοπενία όχι μόνο συμβάλλει στη μείωση της ανοσοκαταστολής, αλλά και επίσης παρέχει τη δυνατότητα στους αναπτυσσόμενους T κυτταρικούς πληθυσμούς να εκπαιδευτούν ενάντια στα αντιγόνα του όγκου.
- 2) Ειδικές: α) μέσω των T ρυθμιστικών κυττάρων (T regulatory-Tregs). Μολονότι τα Tregs έχουν αναπτυχθεί με σκοπό την ανάπτυξη ανοχής έναντι των ξένων αντιγόνων (αλλοαντιγόνων) που συναντά ο οργανισμός κατά τη διάρκεια της κύησης, φαίνεται ότι συμβάλλουν επίσης στην επαγωγή ανοχής έναντι των αντιγόνων που εκφράζουν τα καρκινικά κύτταρα. Έτσι έχουν βρεθεί σε αυξημένο ποσοστό στο περιφερικό αίμα αλλά και στο μικροπεριβάλλον του όγκου σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Για την απάλειψη των Tregs έχουν χρησιμοποιηθεί είτε μονοκλωνικά αντισώματα είτε έναντι του CD25, που αποτελεί ειδικό δείκτη επιφανείας των Tregs, είτε μια ειδική τοξίνη (ONTAK) που στρέφεται έναντι κυττάρων που εκφράζουν τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης 2. Πιστεύεται

ότι η ONTAK έχει επιλεκτική κυτταροτοξικότητα έναντι των καρκινικών κυττάρων αλλά και έναντι των Tregs, τα οποία εκφράζουν εγγενώς τον IL-2R. β) μέσω αντιγόνων που εμπλέκονται στην αρνητική ρύθμιση της T κυτταρικής απάντησης. Τα τελευταία χρόνια οι ερευνητές έχουν στρέψει την προσοχή τους και προς αντιγόνα, τα οποία σχετίζονται με την αρνητική ρύθμιση των T κυττάρων, πιστεύοντας ότι ο αποκλεισμός αυτών των αντιγόνων θα προκαλέσει ενίσχυση της ανοσιακής απάντησης που επάγεται μετά τον εμβολιασμό. Έτσι έχει δοκιμασθεί αποκλεισμός του CTLA-4 με το ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα *ipilimumab* σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού (Medarex, West Lebanon, NH). Ακόμα έχει προταθεί ο αποκλεισμός μέσω αντισωμάτων της διασύνδεσης του PD-1 (Programmed death-1) των ενεργοποιημένων T κυττάρων με τον συνδέτη τους B7-H1 που εκφράζεται στο 50% περίπου του καρκίνου του μαστού, με το δεδομένο ότι η διασύνδεση αυτή οδηγεί σε αναστολή της ανοσοαπάντησης έναντι των καρκινικών κυττάρων (12).

### Ανάπτυξη προφυλακτικού εμβολίου για τον καρκίνο του μαστού

Η ανάπτυξη ενός προφυλακτικού εμβολίου για τον καρκίνο του μαστού παραμένει μια πιθανότητα που διαγείρει το ενδιαφέρον των ερευνητών. Δεδομένου ότι κανένας λοιμώδης αιτιολογικός παράγοντας δεν έχει συσχετισθεί άμεσα με τον καρκίνο του μαστού μέχρι σήμερα, η ανάπτυξη του ενός εμβολίου που θα στοχεύει σε έναν τέτοιο παράγοντα παραμένει ανέφικτη τουλάχιστον στο άμεσο μέλλον. Μια δεύτερη στρατηγική αποσκοπεί στην ανάπτυξη εμβολίων που στοχεύουν σε γνωστά αντιγόνα σχετιζόμενα με τον καρκίνο του μαστού. Προς το παρόν, η χρήση τέτοιων εμβολίων περιορίζεται σε ασθενείς ελεύθερους νόσου ύστερα από την εφαρμογή συμβατικών θεραπευτικών σχημάτων (χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία) με σκοπό την πρόληψη υποτροπής της νόσου. Τέλος, η ανοσοποίηση ασθενών με καθαρά προφυλακτικό χαρακτήρα, δηλαδή πριν την εμφάνιση της νόσου, εξακολουθεί να αποτελεί έναν απώτερο στόχο (12).

### Εμβόλια καρκίνου του μαστού βασισμένα σε καρκινικά αντιγόνα

Πολλά αντιγόνα όγκου που χρησιμοποιούνται στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου του μαστού εκφράζονται και στο φυσιολογικό ιστό, αλλά υπερεκφράζονται ή

είναι μεταλλαγμένα στα καρκινικά κύτταρα όπως: MUC1, HER-2, CEA, hTERT, p53 και αντιγόνα πολυσακχαριτών (13). Αυτά που χρησιμοποιήθηκαν για να δημιουργηθούν εμβόλια για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού αναφέρονται παρακάτω.

#### HER-2/neu

Her-2/neu είναι ένας γλυκοπρωτεϊνικός υποδοχέας 185 kDa με δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης, που εκφράζεται σε πολλούς επιθηλιακούς όγκους και υπερεκφράζεται στο 20% των πρωτοπαθών καρκίνων του μαστού. Υπερέκφραση του υποδοχέα συνδέεται με επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά και μικρότερη επιβίωση. Παράλληλα όμως παρέχει τη δυνατότητα χρησιμοποίησης του αντι Her-2 (*Herceptin*, *trastuzumab*) μονοκλωνικού αντισώματος, το οποίο αυξάνει την πιθανότητα ανταπόκρισης του όγκου, το ελεύθερο νόσου διάστημα και τη συνολική επιβίωση σε μεταστατικό καρκίνο μαστού καθώς και το ελεύθερο νόσου διάστημα και τη συνολική επιβίωση στην συμπληρωματική θεραπεία σε πρώιμο καρκίνο μαστού (14, 15).

Her-2/neu είναι κατάλληλος στόχος γιατί έχει ένα εξωκυττάριο τμήμα (ECD) που μπορεί να συνδεθεί με αντισώματα που παράγονται από B κύτταρα. Αυτά τα αντισώματα μπορούν να δράσουν είτε με λειτουργικό τρόπο δηλαδή δεσμεύοντας την οδό μεταβίβασης του μηνύματος του Her2 ή με ανοσολογικό μηχανισμό όπως η αντισωματοεξαρτώμενη κυτταρική τύπου κυτταροτοξικότητα (antibody-dependent cellular cytotoxicity-ADCC). Προκλινικές και οι πρώτες πιλοτικές μελέτες έδειξαν καταλληλότητα των βασισμένων στο Her2 εμβολίων (16-20).

Το E75 Her2/neu peptide αναμίχθηκε με (GM-CSF) και χορηγήθηκε ενδοδερματικά σε 24 ασθενείς με καρκίνο μαστού με θετικούς λεμφαδένες, ελεύθερους νόσου, αλλά υψηλού κινδύνου υποτροπής. Το εμβόλιο ήταν ασφαλές -μόνο μία grade 3 μυελοτοξικότητα παρατηρήθηκε- και ελάττωσε τον κίνδυνο υποτροπής (8% έναντι 21% στην ομάδα ελέγχου  $p < 0,21$ ) ενώ αύξησε το διάστημα ελεύθερο νόσου σε 85,7% έναντι 59,8% της ομάδας ελέγχου σε 22 μήνες παρακολούθησης.

Σε μια άλλη μελέτη το Her2/neu-derived πεπτιδίο (GP2) βρέθηκε να έχει συγκρίσιμη ανοσογονικότητα με το E75 (21). Τα περισσότερα πεπτιδία που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη με τα εμβόλια προέρχονται είτε από το εξωκυττάριο (ECD) ή το ενδοκυττάριο τμήμα ICD του Her2.

Σε μια μελέτη φάσης I, 64 ασθενείς με καρκίνο μαστού, ωοθηκών ή μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που υπερεκφράζουν Her2/neu ελέγχθηκαν για

HLA-A2 φαινότυπο και οι θετικοί εξ αυτών έλαβαν το HLA-A2 εμβόλιο, ενώ οι αρνητικοί τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε το ECD ή το ICD εμβόλιο. Δεν υπήρχαν τοξικότητες Grade 3 ή 4. 38 ασθενείς συμπλήρωσαν 6 εμβολιασμούς (ECD: n=13, ICD n=11, HLA-A2 n=14). Συνολικά 60% των ασθενών ανέπτυξαν αντισώματα IgG έναντι τουλάχιστον ενός πεπτιδίου του Her2/neu που περιλαμβάνονταν στο εμβόλιο. Όμως, μόνο η μειονότητα ανέπτυξε αντισώματα έναντι ολόκληρου της πρωτεΐνης Her2/neu μετά τον εμβολιασμό με τα πεπτίδια. (22-24).

Στην επόμενη μελέτη, 4 κεκαθαρμένα τάξης II Her2/neu πεπτίδια που βρέθηκαν να δημιουργούν ανιχνεύσιμη ειδική ανοσοαπάντηση χρησιμοποιήθηκαν για ένα εμβόλιο, το οποίο δόθηκε ενδοδερμικά με GM-CSF σαν συμπληρωματική θεραπεία, σε 10 ασθενείς με υπερέκφραση Her2/neu καρκίνου πνεύμονα ή μαστού. 25% των ασθενών ανέπτυξαν T κυτταρική ανοσία, 50% ανέπτυξαν αντισώματα έναντι Her2/neu πεπτιδίου, αλλά κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε ανοσία ή παραγωγή αντισωμάτων έναντι του ολόκληρου του μορίου του Her2/neu. Υπάρχουν τρέχουσες μελέτες και σε προχωρημένη νόσο και ως συμπληρωματική θεραπεία. Σε 3 ομάδες των 15 ασθενών η καθεμία με καρκίνο μαστού Stage II ή Stage III (25) δόθηκε ένα εμβόλιο από ανασυνδυασμένη dHer2 πρωτεΐνη που περιλαμβάνει ECD και ICD τμήμα. Οι ασθενείς έλαβαν 6 εμβολιασμούς μέσα σε 14 εβδομάδες. Ελέγχθηκαν 3 δόσεις dHer2 20, 100, 500μg. Το dHer2 εμβόλιο εμφανίζεται ασφαλές προς το παρόν σε αυτή την ομάδα ασθενών. Αναμένονται αποτελέσματα παρακολούθησης (25).

Σε μια άλλη μελέτη φάσης I / II 14 HLA-A2 ασθενείς με υπερέκφραση Her2 σταδίου IV έλαβαν εμβόλιο Her2 πεπτιδίου με GM-CSF ανά μήνα, ενώ ελάμβαναν συγχρόνως και *Transtuzumab*, χωρίς να παρουσιάσουν επιπλέον καρδιοτοξικότητα. Το εμβόλιο οδήγησε σε σημαντική αύξηση των ειδικών Her2 λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα (26).

Τέλος, ένα άλλο εμβόλιο, το AE37, Her2 neu/MHC class II, δοκιμάστηκε σε ασθενείς με καρκίνο μαστού. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν 3 ομάδες των 3 ασθενών η κάθε μία να λάβει 100, 500 ή 1000μg του AE37 μαζί με GM-CSF σε 6 μηνιαίες δόσεις. Η ανοσοαπάντηση ήταν δοσοεξαρτημένη. Το πρώιμο αυτό αποτέλεσμα δίνει ελπίδα ότι το AE37 θα είναι χρήσιμο σαν CD4+ ειδικό εμβόλιο μόνο του ή σε συνδυασμό με CD8+ ειδικό εμβόλιο για καλύτερη ανοσοθεραπεία.

Τα εμβόλια με Her2 πεπτίδια είναι πολλά υποσχόμενα και προσφέρουν ευκαιρία ενεργού ανοσοποίησης σε μία ομάδα ασθενών με ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο μετά χημειοθεραπεία ή σαν συμπληρωματική θεραπεία μαζί με μονοκλωνικό αντίσωμα. Πρόκληση

για το μέλλον είναι οι συνδυασμοί με μονοκλωνικά αντισώματα (*trastuzumab*+Her2 εμβόλια) καθώς και με χαμηλές δόσεις μετρονομικής χημειοθεραπείας (για να αυξήσει την ανοσοαπάντηση) ή με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (*Lapatinib*+Her2 εμβόλια).

## MUC-1

Το TAA MUC-1 πεπτίδιο υπερεκφράζεται στην κυτταρική επιφάνεια πολλών αδενοκαρκινωμάτων σε σχέση με φυσιολογικούς ιστούς και σχετίζεται με κακή πρόγνωση και υψηλή πιθανότητα μετάστασης. Σε προκλινικές μελέτες με καρκινικά κύτταρα βρέθηκε ότι το MUC-1 πεπτίδιο μπορούσε να επάγει χυμική απάντηση. Έτσι έγιναν μελέτες με MUC-1 εμβόλια, βασισμένα σε διαφορετικές τεχνικές: είτε εμβόλια βασισμένα στο πεπτίδιο MUC-1 είτε ανασυνδυασμένα εμβόλια ιών είτε γονιδιακής μεταφοράς και τροποποίησης

Σε μια μελέτη φάσης I, το συνθετικό MUC-1 πεπτίδιο με 5 επιτόπους αναμειγμένο με *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) ελέγχθηκε σε 63 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα (εκ των οποίων 9 με καρκίνο μαστού). Χορηγήθηκε ανά 3 εβδομάδες επί 3 δόσεις. Το εμβόλιο ήταν καλά ανεκτό. Μόνον 3 ασθενείς είχαν καθυστερημένη ανοσοαπάντηση, εκ των οποίων κανένας με καρκίνο μαστού (27).

Σε μια άλλη μελέτη, 16 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού έλαβαν εμβόλιο από 26 αμινοξέα MUC-1 πεπτιδίου με προσθήκη KLH και DETOX. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 4 εμβολιασμούς και έλαβαν χαμηλή δόση κυκλοφωσφαμιδης 300mg/m<sup>2</sup> πριν τον πρώτο εμβολιασμό και μετά τον δεύτερο. Τέσσερις εβδομάδες μετά τον τέταρτο εμβολιασμό, ανιχνεύθηκαν σε 7 ασθενείς anti-MUC-1 CTLs με HLA class I περιορισμό, χωρίς αυτό να συνοδεύεται από ανάλογη κλινική απάντηση (28).

Το αντικαρκινικό εμβόλιο *Theratope* δημιουργήθηκε από ένα θετικό STn αντιγόνο που ανταγωνίζεται το ανθρώπινο καρκινικό αντιγόνο. Το έλαβαν 6 ασθενείς με καρκίνο μαστού, όπου η T κυτταρική απάντηση ήταν μειωμένη με την παρατηρούμενη έναντι του KLH, ενώ δεν υπήρχαν ενδείξεις για αυτοάνοση αντίδραση.

Οι παραπάνω μελέτες δείχνουν ότι είναι πιθανόν να προκληθεί CTL απάντηση έναντι MUC1 αντιγόνου, αλλά η παραγωγή αντισωμάτων ποικίλει και η κλινική ανταπόκριση δεν είναι ικανοποιητική.

## Εμβόλια βασισμένα καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA)

Το CEA είναι μια γλυκοπρωτεΐνη 180 kDa που εκφράζεται σε αρκετούς ιστούς και στα περισσότερα

καρκινώματα εντέρου, ορθού, μαστού, πνεύμονα, παγκρέατος και γαστρεντερικού σωλήνα. Έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες φάσης I.

Στην πρώτη μελέτη (29), 21 ασθενείς HLA-A2 θετικοί με μεταστατικό καρκίνο που εκφράζει το CEA (περιλαμβάνει ασθενείς με καρκίνο μαστού), έλαβαν το εμβόλιο ενδοφλέβια ανά εβδομάδα ή ανά δύο εβδομάδες. Το εμβόλιο ήταν καλά ανεκτό, αλλά υπήρξε μόνο ελάχιστη κλινική απάντηση, καθώς και σταθεροποίηση της νόσου σε μια μόνο ασθενή.

Σε μια άλλη μελέτη (30), 18 ασθενείς πήραν υποδορίως ενέσεις CEA πρωτεΐνη μαζί ή χωρίς GM-CSF. Και οι 9 ασθενείς που έλαβαν CEA μαζί με GM-CSF είχαν IgG απάντηση ενώ μόνο οι 3 από τους 9 που έλαβαν CEA μόνο του είχαν ανάλογη απάντηση. Αυτή η προσέγγιση ήταν ασφαλής χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε μια άλλη μελέτη (31), 18 ασθενείς (μόνο 2 με Ca μαστού) έλαβαν συνδυασμό CEA εμβολίου ακολουθούμενο από 3 ενέσεις ALVAC ή 3 ενέσεις ALVAC-CEA. Παρά το ότι δεν υπήρξε ένδειξη κλινικής απάντησης, 2 από 18 ασθενείς είχαν σταθερή νόσο για 20 στους 21 μήνες παρακολούθησης.

Συμπερασματικά, τα εμβόλια με CEA μπορούν να εγείρουν ανοσολογική απάντηση στους περισσότερους ασθενείς. Διερευνάται, αν τα εμβόλια μπορούν να δράσουν συνεργικά με τις υπάρχουσες συνδυασμένες χημειοθεραπείες ώστε να έχουμε κλινική ανταπόκριση στις μεταστατικές θέσεις.

### Human telomerase reverse transcriptase (hTERT)

Το hTERT είναι ένα κοινό αντιγόνο, που ανιχνεύεται στο 85% όλων των ανθρωπίνων καρκίνων και παίζει ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου. Μερικά από τα πεπτιδία του hTERT μπορούν να αναγνωριστούν από CTLs. Το κρυπτικό πεπτιδίο TERT (572Y) δόθηκε σε προθεραπευμένους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο από την ομάδα του Πανεπιστημίου της Κρήτης. 19 ασθενείς σε πρόοδο νόσου μετά θεραπεία έλαβαν 2-6ng (escalated dose) από 2 υποδόριες ενέσεις από το TERT (572Y) πεπτιδίο ακολουθούμενο από 4 υποδόριες ενέσεις από το native TERT (572) πεπτιδίο ανά 3 εβδομάδες. Αξιολογήθηκε η τοξικότητά ανά 3 εβδομάδες και μετρήθηκε η παραγωγή ειδικών CD8+ κυττάρων με κυτταρομετρία ροής. Αποτελέσματα: οι 14 στους 19 ασθενείς συμπλήρωσαν το πρόγραμμα εμβολιασμού χωρίς τοξικότητες Grade III, IV. Δεν υπήρξε πλήρης ή μερική ανταπόκριση, αλλά 4 ασθενείς με TERT (572Y) specific CD8+ είχαν σταθερή νόσο για 10,5 μήνες.

### P53

Το p53 είναι το πιο κοινό μεταλλαγμένο γονίδιο στους ανθρώπινους καρκίνους και βρίσκεται μεταλλαγμένο στο 20% των καρκίνων του μαστού. Το μεταλλαγμένο p53 σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Μελέτες φάσης I έχουν γίνει αλλά αφορούν κυρίως κολοορθικό καρκίνο.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι πρόσφατες επιτυχίες σχετικά με την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με την παρασκευή εμβολίου έναντι του Human Papilloma virus καθώς και στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο με την παρασκευή του εμβολίου έναντι του HBV δίνουν ώθηση στην έρευνα για την πρόληψη όλων των τύπων των καρκίνων.

Στις προκλινικές μελέτες δείχτηκε ότι τα εμβόλια για καρκίνο του μαστού είναι ασφαλή. Από την άλλη μεριά, τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο ικανοποιητικά ώστε να εφαρμοσθούν στην κλινική πράξη. Με τα συμβατικά κριτήρια κλινικής ανταπόκρισης σε μελέτες με εμβόλια καρκίνου μαστού, η ανταπόκριση είναι μόλις 2,6%. Η χρήση των εμβολίων φαίνεται να έχει θέση στα πρώιμα στάδια, αφού φάνηκε ότι η μαζική νόσος δρα ανοσοκατασταλτικά. Αναμένεται επιβεβαίωση από τρέχουσες μελέτες εμβολίων σε συμπληρωματική θεραπεία (adjuvant setting). Χρειάζεται οπωσδήποτε καλύτερη επιλογή των ασθενών και στανταρισμένες μέθοδοι για να μετρηθεί η ανοσοαπάντηση.

### ΒΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-3044.
2. Rosenberg SA, Yang JC Restifo NP. Cancer immunotherapy; moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004; 10: 909-915.
3. Campoli M, Ferrone S, Zea A et al. Mechanisms of tumor evasion *Cancer Treat Res* 2005; 123:61-88.
4. Kortylewski M, Kujawski M, Wang T et al. Inhibiting Stat 3 signaling in the hemopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. *Nat Med* 2005; 11:1314-1321.
5. Gillanders WE, Thalachallour M. Progress in the development of a breast cancer vaccine: mammoglobin A as an attractive target for vaccine therapy. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly* 2006; 17: 26-28.
6. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA et al. Studies of the HER2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian

- cancer. *Science* 1989; 244:707-712.
7. Chung M, Luo Y, O' Donnell et al. Development and preclinical evaluation of a Calette-Guerin-MUC1 based novel breast cancer vaccine. *Cancer Res* 2003; 63:1280-1287.
  8. Hodge JW. Carcinoembryonic antigen as a target for cancer vaccines. *Cancer Immunol Immunother* 1996; 43:127-134.
  9. Watson MA, Dintzis S, Darrow CM et al. Mammaglobin expression in primary, metastatic and occult breast cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 3028-3031.
  10. Avigan D, Vasir B, Gong J et al. Fusion cell vaccination of patients with metastatic breast and renal cancer induces immunological and clinical responses. *Clin Cancer Res* 2004; 4699-4708.
  11. Narayanan K, Jaramillo A, Benshoff ND et al. Response of established human breast tumors to vaccination with mammaglobin-A cDNA. *Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1388-1396.
  12. Mittendorf E, Peoples G, Singletary SE. Breast cancer vaccines. Promise for the future or pipe dream? *Cancer* 2007; 110:1677-1686.
  13. Curigliano C, Spitaleri G, Pietri E et al. Breast cancer vaccines: a clinical reality or fairy tale? *Ann Oncol* 2006; 17:750-762.
  14. Slamon DJ. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792.
  15. Piccart M et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-1672.
  16. Nagata Y, Furugen R, Hiasa A et al. Peptides derived from a wild-type murine proto-oncogene c-erb-2/HER2/neu can induce CTL and tumor suppression in syngeneic hosts. *J Immunol* 1997; 159:1336-1343.
  17. Disis ML, Shiota FM, Cheever MA et al. Human Her-2/neu protein immunization circumvents tolerance to rat neu: a vaccine strategy for "self" tumor antigens. *J Immunol* 1998; 93:192-199.
  18. Disis MI, Grabstein KH, Sleath PR et al. Her-2/neu peptide vaccines elicit T cell immunity to the Her2/neu protein in patients with breast or ovarian cancer. *Proceedings of the 34<sup>th</sup> American Society Clinical Oncology CA, USA* 16-19 May 1998. Abstract 97a.
  19. Peoples GE, Goedegeburre PS, Smith R et al. Breast and ovarian cancer- specific cytotoxic T lymphocytes recognize the same HER2/neu-derived peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 192:432-436.
  20. Fisk B, Blevins TL, Wharton JT et al. Identification of an immunodominant peptide of the HER2/neu proto-oncogene recognized by ovarian tumor- specific CTL lines. *J Exp Med* 1995; 181:2109-2117.
  21. Mittendorf EA, Storrer CE, Foley RJ et al. Evaluation of the HER2/neu-derived peptide GP2 for the use in a peptide based breast cancer vaccine trial. *Cancer* 2006; 106:2309-2317.
  22. Acres B, Limacher JM, Bonnefoy J. et al. Discovery and development of therapeutic cancer vaccines. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2007; 10: 185-192.
  23. Nencioni A, Gruenback F, Patrone F et al. Anticancer vaccination strategies. *Ann Oncol* 2004; 15(suppl 4):153-160.
  24. Disis MI, Goodell V, Schiffman et al. Humoral epitope-spreading following immunization with HER2/neu peptide based vaccine in cancer patients. *J Clin Immunol* 2004; 24:571-578.
  25. Limentani S, Dorval T, White S et al. Phase I dose escalation trial of a recombinant HER2 vaccine in in patients with stage II/III HER2+ breast cancer. *Proceedings of the 41<sup>th</sup> American Society of Clinical Oncology* 2005; Abstract 2520.
  26. Webster DJ, Aisman J, MacLeod B et al. A phase I/II study of a HER2/neu peptide vaccine plus concurrent trastuzumab. *Proceedings of the 42<sup>th</sup> American Society Clinical Oncology* 2006. Abstract 2528a.
  27. Apostolopoulos V, Xing PX, McKenzie IE et al. Murine immune response to cells transfected with human MUC1: immunization with cellular and synthetic antigens. *Cancer Res* 1994; 54:5186-5193.
  28. Karakinas V, Hwang LA, Pearson J et al. Antibody and T cell responses of patients with adenocarcinoma immunized with human MUC1 fusion protein. *J Clin Invest* 1997; 100:2783-2792.
  29. Morse M, Deng Y, Coleman D et al. A phase I study of active immunotherapy with carcinoembryonic antigen peptide CAP-1 pulsed autologous human cultured dendritic cells in patients with metastatic malignancies expressing carcinoembryonic antigen. *Clin Canc Res* 1999; 5:1331-1338.
  30. Samanci A, Yi Q, Fagerberg J et al. Pharmacological administration of GM-CSF is of significant importance for the induction of a strong humoral and cellular response in patients immunized with CEA. *Cancer Immunol* 1998; 47:131-142.
  31. Marshall J, Hoyer RJ, Toomey MA et al. Phase I study in advanced cancer patients of a diversified prime-and-boost vaccination protocol using recombinant vaccinia virus and recombinant nonreplicating avipox virus to elicit anti-CEA immune responses. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3964-3974.
  32. Σκάρλος ΒΔ. Βασικές αρχές θεραπείας του καρκίνου με βιολογικούς τροποποιητές. Στο: Βασικές αρχές θεραπείας του καρκίνου. Φούτζηλας (ed) Σελ. 333-370.

# Η χρήση των εμβολίων για την πρόληψη του πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκίνου

Α Χρησιτίδου

## SUMMARY

**CHRISTIDOU A. The use of vaccines for the prevention of hepatocellular carcinoma.** Hepatocellular carcinoma is among the commonest cancers worldwide. Its incidence is increasing especially in industrialized countries and its mortality is high. One of the unique characteristics of hepatocellular carcinoma is that acquired factors are directly responsible for carcinogenesis in the majority of cases so it is amenable to prevention. Chronic hepatitis B and C and cirrhosis are the main causes of hepatocellular cancer. Chronic hepatitis B can be prevented with the use of HBV vaccines. Universal vaccination has been shown to decrease the incidence of hepatocellular carcinoma in endemic areas. There is not yet available vaccine for hepatitis C. Understanding critical aspects of the mechanisms of carcinogenesis and the biologic and immunologic behaviour of hepatocellular carcinoma, along with the detection of specific immune targets –tumour antigens- led to the development of therapeutic vaccines for the prevention of recurrence of the tumour after resection or after failure of conventional treatments. The goal of immunotherapy is to make the tumour more immunogenic and to activate the immune system to recognize and destroy cancer cells. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 119-123, 2008.**

**Key words:** hepatocellular carcinoma, prevention, vaccines, hepatitis B, hepatitis C, cirrhosis, immunotherapy

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος είναι ένας από τους συχνότερους καρκίνους διεθνώς. Η θνητότητα του είναι υψηλή και η επίπτωση του αυξάνεται ειδικά στις αναπτυγμένες χώρες. Πρόκειται όμως για μία από τις ελάχιστες περιπτώσεις καρκίνου του οποίου η αιτιολογική συσχέτιση με συγκεκριμένους παράγοντες έχει αποδειχθεί και για το λόγο αυτό αποτελεί πρότυπο πρόληψης της νεοπλασματικής νόσου. Τα συνηθέστερα αίτια του ηπατοκυτταρικού καρκίνου είναι οι χρόνιες λοιμώξεις από τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C και η κίρρωση του ήπατος. Σήμερα υπάρχουν εμβόλια για την πρόληψη της ηπατίτιδας Β αλλά όχι για την ηπατίτιδα C. Η εφαρμογή πανεθνικών προγραμμάτων εμβολιασμού για την ηπατίτιδα Β μείωσε την επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε χώρες υψηλής ενδημικότητας. Η κατανόηση βασικών μηχανισμών της καρκινογένεσης και της βιολογικής και ανοσολογικής συμπεριφοράς του ηπατοκυτταρικού καρκίνου συνετέλεσαν στην δημιουργία και εφαρμογή θεραπευτικών «εμβολίων» για την πρόληψη της υποτροπής του ηπατοκυτταρικού καρκίνου μετά από χειρουργική εκτομή ή σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης σε άλλες θεραπείες. Τα εμβόλια αυτά αποτελούνται κυρίως από καρκινικά αντιγόνα – πρωτεΐνες,

γονίδια, κύτταρα – που χορηγούμενα στον οργανισμό του πάσχοντος καθιστούν τον καρκίνο πιο ανοσογόνο και το ανοσολογικό σύστημα ικανότερο να τον αναγνωρίσει και να τον καταστρέψει. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 119-123, 2008.**

**Όροι ευρετηρίου:** ηπατοκυτταρικός καρκίνος, πρόληψη, εμβόλια, ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, κίρρωση, ανοσοθεραπεία

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πρωτοπαθής ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) είναι ένας από τους συχνότερους καρκίνους παγκοσμίως. Σύμφωνα με τα στοιχεία της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας αφορά το 5,6% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασιών (1). Πρόκειται για τον 5<sup>ο</sup> κατά σειρά συχνότερο καρκίνο στους άνδρες και τον 8<sup>ο</sup> στις γυναίκες. Η συχνότητα στους άνδρες είναι 2-3 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τις γυναίκες. Η ετήσια επίπτωση του ΗΚΚ με βάση στοιχεία του έτους 2000 είναι 564.000 νέες περιπτώσεις παγκοσμίως. (2)

Ο ΗΚΚ είναι συχνότερος στην Άπω Ανατολή και την υποσαχάρια Αφρική, ενώ είναι λιγότερο συχνός στις Ηνωμένες Πολιτείες. Στην Ευρώπη οι μεσογειακές χώρες (Ιταλία και Ισπανία) έχουν ενδιάμεση συχνότητα της νόσου ενώ το ίδιο ισχύει και για την Ιαπωνία. Ετερογένεια στη συχνότητα του ΗΚΚ εμφανίζεται και μεταξύ γεωγραφικών περιοχών της ίδιας χώρας αλλά και μεταξύ υποπληθυσμών διαφορετικής εθνολογικής προέλευσης (ειδικά σε χώρες χαμηλού επιπολασμού). Στις χώρες υψηλού επιπολασμού εμφανίζεται σε νεώτερες ηλικίες σε σχέση με τις χώρες χαμηλού επιπολασμού όπου είναι σπάνιος πριν την ηλικία των 50 ετών. (3)

Η συχνότητα του ΗΚΚ αυξάνεται σημαντικά τα τελευταία χρόνια στις αναπτυσσόμενες χώρες ενώ υπάρχουν τάσεις μείωσης στις αναπτυσσόμενες χώρες (3). Αυτό οφείλεται όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια, αφενός στα μέτρα πρόληψης του σχετιζόμενου με την Ηπατίτιδα Β ΗΚΚ στις χώρες υψηλού επιπολασμού αφετέρου δε στην αύξηση της συχνότητας του σχετιζόμενου με την Ηπατίτιδα C ΗΚΚ στις χώρες χαμηλού επιπολασμού.

## ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΗΚΚ

Ο ΗΚΚ είναι ίσως ο μοναδικός καρκίνος του οποίου η αιτιολογία είναι γνωστή και για το λόγο αυτό αποτελεί πρότυπο πρόληψης της νεοπλασματικής νόσου. Τα αίτια του ΗΚΚ αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Η χρόνια ηπατίτιδα Β και C ευθύνονται για το 75%-80% των περιπτώσεων ΗΚΚ παγκοσμίως. Η μόλυνση της τροφής με αφλατοξίνη φαίνεται ότι δρα αθροιστικά,

αυξάνοντας τον κίνδυνο για ΗΚΚ σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (2).

## ΠΡΟΛΗΨΗ ΗΚΚ

Η πρόληψη του ΗΚΚ είναι πολυεπίπεδη αλλά μπορεί να εστιαστεί σε 3 σημεία:

1. Πρόληψη της χρόνιας ηπατίτιδας Β και C
2. Πρόληψη της ανάπτυξης κίρρωσης σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο
3. Πρόληψη του ΗΚΚ σε ασθενείς με κίρρωση.

Σήμερα διαθέτουμε εμβόλια για την πρόληψη της ηπατίτιδας Β αλλά όχι για την πρόληψη της ηπατίτιδας C. Διαθέτουμε αποτελεσματικά αντιικά φάρμακα για την πρόληψη της εξέλιξης της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας προς κίρρωση. Η πρόληψη του ΗΚΚ σε ασθενείς με κίρρωση αφορά χορήγηση αντιικής θεραπείας αλλά και μεθόδους επιτήρησης και έγκαιρης διάγνωσης του ΗΚΚ. Τέλος έχουν αρχίσει να δοκιμάζονται τα λεγόμενα «θεραπευτικά» εμβόλια που σκοπό έχουν την ενίσχυση της ικανότητας του οργανισμού να ανιχνεύει και να καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αίτια ηπατοκυτταρικού καρκίνου

### ΛΟΙΜΩΔΗ

Χρόνια ηπατίτιδα Β (HBV)

Χρόνια ηπατίτιδα C (HCV)

Χρόνια ηπατίτιδα δ (HDV)

### ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Αιμοχρωμάτωση

Έλλειψη α1-αντιθρυψίνης

Όψιμη δερματική πορφύρα

Κληρονομική τυροσιναιμία

Σακχαρώδης Διαβήτης (?)

### ΤΟΞΙΝΕΣ

Αλκοόλ

Αφλατοξίνη

### ΟΡΜΟΝΕΣ

Οιστρογόνα, ανδρογόνα

### ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Κίρρωση ανεξαρτήτως αιτιολογίας

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (?)



Εάν και τα τελευταία εντάσσονται στα πλαίσια της θεραπείας και όχι της πρόληψης θα αναφερθούν κάποια στοιχεία σχετικά με τη χρήση τους.

## ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β ΚΑΙ ΗΚΚ

Ο ιός της Ηπατίτιδας Β (HBV) ανήκει στην οικογένεια των *Hepadnaviridae*. Η δομή του και η διάταξη του DNA γονιδιώματος του ιού έχουν προσδιορισθεί εδώ και αρκετά χρόνια (4). Η συσχέτιση του με τον ΗΚΚ έχει τεκμηριωθεί (5),(6). Οι μηχανισμοί με τους οποίους ο HBV επάγει την καρκινογένεση στο ήπαρ είναι υπό διερεύνηση αλλά φαίνεται ότι αυτό γίνεται με πολλούς τρόπους: α) μέσω της ενσωμάτωσης του γονιδιώματος του ιού στο γενετικό υλικό των ηπατοκυττάρων επηρεάζεται η λειτουργία γονιδίων που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη των κυττάρων β) τα ενσωματωμένα γονίδια του ιού με την επίδραση και άλλων παραγόντων αλλά και της χρόνιας φλεγμονής προκαλούν χρωμοσωμική αστάθεια και ανακατατάξεις στο γενετικό υλικό του ξενιστή γ) η χρόνια νεκροφλεγμονώδης δραστηριότητα στο ήπαρ λόγω της χρόνιας ηπατίτιδας, οδηγεί στην παραγωγή κυτταροκινών, επάγει κυτταρική βλάβη, αναγέννηση, ίνωση δ) πρωτεΐνες του ιού όπως οι πρωτεΐνες X, pre-S2/S, hepatitis B spliced protein, επιδρούν άμεσα στην ανάπτυξη και την απόπτωση των ηπατοκυττάρων (7).

## ΕΜΒΟΛΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Εμβόλια για την ηπατίτιδα Β είναι διαθέσιμα εδώ και 25 έτη περίπου. Η Π.Ο.Υ έχει συστήσει να συμπεριλαμβάνεται το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β στα υποχρεωτικά για τα παιδιά εμβόλια παγκοσμίως. Μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας απέδειξαν ότι είναι εφικτός ο καθολικός εμβολιασμός των νεογνών για την ηπατίτιδα Β (8).

Όλα τα διαθέσιμα εμβόλια έναντι του HBV περιέχουν πρωτεΐνη ή τμήματα πρωτεΐνης του περιβλήματος του ιού (9). Το αντιγόνο S (LHBs) (Αυστραλιανό αντιγόνο) του περιβλήματος του ιού αποτελείται από τρεις επιμέρους πρωτεΐνες που ονομάζονται pre-S1, pre-S2 (MHBs) και S (SHBs). Στο αίμα ο ιός βρίσκεται είτε με τη μορφή πλήρων ιικών σωματιδίων είτε με τη μορφή σφαιριδίων ή νηματοειδών ραβδίων που αποτελούνται από το αντιγόνο επιφανείας. Επομένως εμβόλιο που περιέχει μόνο τα σφαιρίδια ή τα νημάτια είναι ικανό να προκαλέσει ανοσολογική απάντηση έναντι και των 3 επιμέρους πρωτεϊνών του ιού. Μέχρι σήμερα έχουν προσδιορισθεί 4 ορολογικοί υπότυποι του ιού (adw, adr, ayw, ayr) και 7 γονότυποι (A-G). Η αντιγονική ειδικότητα α είναι κοινή σε όλους τους υποτύπους, άρα

αντισώματα έναντι του α προσφέρουν προστασία έναντι όλων των υποτύπων του ιού. Παρά ταύτα έχουν αναφερθεί αρκετές μεταλλάξεις των πρωτεϊνών επιφανείας είτε μετά από εμβολιασμό ή είτε μετά από χορήγηση υπεράνοσης γ-σφαιρίνης (10).

Ο ρόλος των 3 πρωτεϊνών στην λοίμωξη από τον HBV ποικίλλει. Τα αντιγόνα pre-S είναι σημαντικά για την υποβοηθούμενη από τα T-λεμφοκύτταρα παραγωγή αντισωμάτων, τα οποία είναι εξουδετερωτικά αντισώματα που αναστέλλουν την προσκόλληση, ενδοκυττάρωση και μεμβρανική διείσδυση του ιού στο ηπατοκύτταρο. Σε μελέτες σε πειραματόζωα φάνηκε ότι η χρήση εμβολίου με αντιγόνα pre-S είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή αντισωμάτων σε πειραματόζωα που δεν είχαν απαντήσει στη χορήγηση του SHBs αντιγόνου. Έτσι δημιουργήθηκαν τα εμβόλια 3<sup>ης</sup> γενιάς της ηπατίτιδας Β που περιέχουν pre-S αντιγόνα.

Τα εμβόλια 1<sup>ης</sup> γενιάς (Hepatavax-B, Hevac-B) περιέχουν κεκαθαρμένο HBsAg από τον ορό HBsAg φορέων. Ανάλογα με τον κατασκευαστή περιέχουν ή όχι μικρές ποσότητες pre-S αντιγόνων.

Τα εμβόλια 2<sup>ης</sup> γενιάς (Engerix, RECOMBIVAX HB) είναι ανασυνδυασμένα εμβόλια που παράγονται σε μύκητες και είναι αυτά που χρησιμοποιούνται ευρέως. Έχουν ισχυρή αντιγονικότητα, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Υπάρχουν επίσης ανασυνδυασμένα εμβόλια που παράγονται σε κύτταρα θηλαστικών (AG-3, Gen-Hevac B).

Τα εμβόλια 3<sup>ης</sup> γενιάς είναι ανασυνδυασμένα εμβόλια που παράγονται είτε σε μύκητες είτε σε κύτταρα θηλαστικών και περιέχουν αντιγόνα pre-S2/S ή pre-S1/pre-S2/S. Φαίνεται ότι διαθέτουν ισχυρότερη αντιγονικότητα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε εκείνες τις υποομάδες των ασθενών που μπορεί να μην ανταποκριθούν στον εμβολιασμό με τα εμβόλια 2<sup>ης</sup> γενιάς (αιμοκαθαιρόμενοι, παχύσαρκοι, ηλικιωμένοι, ανοσοκατασταλμένοι, ασθενείς με χρόνια ηπατική ή νεφρική νόσο).

Τέλος έχουν κυκλοφορήσει πολυδύναμα εμβόλια (Διφθερίτιδα – Τέτανος – Κοκκύτης – HBV) ή συνδυασμένο εμβόλιο ηπατίτιδος Α και Β (9).

## ΕΜΒΟΛΙΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΟΣ Β ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΗΚΚ

Το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β είναι ίσως το πρώτο αντικαρκινικό εμβόλιο. Μελέτες από χώρες υψηλού επιπολασμού της λοίμωξης όπου εφαρμόστηκε από ετών καθολικός εμβολιασμός νεογνών και παιδιών έδειξαν ότι η συχνότητα του ΗΚΚ μειώθηκε.

Στις χώρες υψηλής ενδημικότητας (Ταϊβάν, Κίνα, Γκάμπια κ.ά.) η μετάδοση της ηπατίτιδας είναι κάθετη (περιγεννητική) ή οριζόντια (ενδοοικογενειακή). Άτομα

που μολύνονται σε νεογνική ή παιδική ηλικία γίνονται χρόνιοι φορείς του ιού σε ποσοστό που φτάνει το 80% - 90%. Ο κίνδυνος ΗΚΚ στους φορείς του ιού είναι έως και 100 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με μη φορείς (5).

Η εφαρμογή στην Ταιβάν προγράμματος μαζικού εμβολιασμού των νεογνών (και στη συνέχεια και των παιδιών) από το 1984, είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της φορείας του HBsAg σε παιδιά ηλικίας 6-14 ετών από 10% στο 0,8% έως το 1994. Παράλληλα μειώθηκε και η ετήσια επίπτωση του ΗΚΚ στα παιδιά 6-9 ετών από 0,52 για όσα γεννήθηκαν πριν την εφαρμογή του εμβολιασμού, σε 0,13 για όσα γεννήθηκαν μετά την εφαρμογή του εμβολιασμού (11). Εννέα μελέτες στη συνέχεια από την ίδια περιοχή επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα του πανεθνικού εμβολιασμού στην μείωση της φορείας του ιού ως αποτέλεσμα της μείωσης τόσο της κάθετης όσο και της οριζόντιας μετάδοσης (12). Επιπλέον φάνηκε ότι τα αγόρια ωφελήθηκαν περισσότερο σε σχέση με τα κορίτσια όσον αφορά την πρόληψη του ΗΚΚ, αφού η μέση ετήσια επίπτωση ΗΚΚ ανά 100000 αγόρια μειώθηκε από 4,5 σε 1,9 στη διάρκεια 15 ετών (η αντίστοιχη μείωση στα κορίτσια ήταν 0,67 → 0,38) (13). Ταυτόχρονα αναφέρθηκε σημαντική τάση μείωσης της θνητότητας από ΗΚΚ μετά το 1984 (14). Από την άλλη, αποτυχία του εμβολιασμού να προστατέψει από τη λοίμωξη (φορεία σε παιδιά μετά την εφαρμογή του πανεθνικού εμβολιασμού) είτε λόγω ανεπιτυχούς ανοσοποίησης είτε λόγω μη χορήγησης υπερανόσου σφαιρίνης κατά τη γέννηση είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο κίνδυνο ΗΚΚ στα παιδιά αυτά σε σχέση με τα παιδιά που είχαν γεννηθεί πριν την εφαρμογή του εμβολιασμού (15).

Παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά τη μείωση της φορείας και την πρόληψη της χρόνιας λοίμωξης έχουν αναφερθεί και από την Γκάμπια, όπου εφαρμόστηκε πρόγραμμα πανεθνικού εμβολιασμού (16). Δεκαπέντε έτη μετά την έναρξη του εμβολιασμού η συνολική αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού έφτανε το 83,4% για τη λοίμωξη και 96,5% για τη φορεία, παρότι <50% των εμβολιασθέντων είχαν ανιχνεύσιμα αντι-HBs αντισώματα (17). Στις χώρες της υποσαχάριας Αφρικής η μετάδοση της λοίμωξης γίνεται κατά κανόνα οριζοντίως και αφορά κυρίως παιδιά, εφήβους και ενηλίκους. Αποτελέσματα σχετικά με την πρόληψη του ΗΚΚ είναι ακόμα νωρίς να ανακοινωθούν.

Στις χώρες χαμηλής ενδημικότητας, ο εμβολιασμός αφορούσε καταρχήν τις ομάδες υψηλού κινδύνου (κυρίως ενηλίκους). Με την εξαίρεση των επαγγελματιών υγείας τα ποσοστά εμβολιασμού άλλων ομάδων υψηλού κινδύνου (σεξουαλική μετάδοση, χρήστες ναρκωτικών) ήταν χαμηλά. Αλλά ακόμα και εάν τα

ποσοστά εμβολιασμού ήταν καλύτερα δεν αναμένεται να επηρεάσουν σημαντικά την επίπτωση του ΗΚΚ που είναι αποτέλεσμα κυρίως της ασυμπτωματικής λοίμωξης από την παιδική ηλικία και την εγκατάσταση χρόνιας φορείας. Επιπλέον για να ανιχνευθεί σημαντική αλλαγή στην επίπτωση του σχετιζόμενου με την ηπατίτιδα Β ΗΚΚ μετά τον εμβολιασμό σε ενήλικες θα χρειαστούν μακροχρόνιες (30-40 έτη) μελέτες. Για τους λόγους αυτούς οι περισσότερες αναπτυγμένες χώρες ξεκίνησαν προγράμματα πανεθνικού εμβολιασμού σε παιδιά και εφήβους στην δεκαετία του 1990 (18). Επιπρόσθετα στις αναπτυγμένες χώρες αναμένεται αύξηση της επίπτωσης του σχετιζόμενου με την ηπατίτιδα Β και C ΗΚΚ ως αποτέλεσμα της μόλυνσης στις δεκαετίες 1960/1980 (φαινόμενο κοόρτης). Συνολικά η επίπτωση του ΗΚΚ στις αναπτυγμένες χώρες αυξάνεται και χρειάζονται ειδικά σχεδιασμένες μακροχρόνιες μελέτες για να καταδείξουν αλλαγές στη συχνότητα του ΗΚΚ ως αποτέλεσμα του εμβολιασμού για τη χρόνια ηπατίτιδα Β.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΕΜΒΟΛΙΑ

Ο ΗΚΚ διαγιγνώσκεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο. Ακόμα και όταν είναι δυνατό να εξαιρεθεί χειρουργικά, η υποκείμενη χρόνια ηπατική νόσος μειώνει πολύ τις πιθανότητες επιβίωσης μετά το χειρουργείο. Η δυνατότητα μεταμόσχευσης που αποτελεί ριζική θεραπεία περιορίζεται από την έλλειψη μοσχευμάτων. Επιπλέον πρόκειται για ένα νεόπλασμα ανθεκτικό στα περισσότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα και με υψηλά ποσοστά υποτροπής ακόμα και μετά από θεραπευτική εκτομή. Για τους λόγους αυτούς η ανοσοθεραπεία αποτελεί μια ελκυστική θεραπευτική λύση.

Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας έγκειται στην ενίσχυση της ικανότητας του ανοσολογικού συστήματος του οργανισμού να αναγνωρίζει και να καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα που διαφεύγουν της «επιτήρησης» του. Διακρίνεται σε παθητική και ενεργητική. Κατά την ενεργητική ανοσοθεραπεία χρησιμοποιούνται ως «εμβόλια» αντιγόνα (πρωτεΐνες, γονίδια, κύτταρα) που διεγείρουν ανοσολογικές απαντήσεις μη ειδικές και ειδικές. Ο ΗΚΚ είναι μη ανοσογονικός όγκος γιατί τα κύτταρά του δεν εκφράζουν αντιγόνα του Μειζονος Συστήματος Ιστοσυμβατότητας Τάξεως II (MHC II) τα οποία είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση των βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων, αλλά ούτε και μόρια προσκόλλησης και παράγοντες επαγωγής ανοσοαπόκρισης. Από την άλλη πολλά αντιγόνα που εκφράζονται από τα καρκινικά κύτταρα του ΗΚΚ έχουν προσδιορισθεί (AFP, αντιγόνα MAGE, ιικά αντιγόνα όπως η HBx πρωτεΐνη του ιού της ηπατί-

τιδας Β, μεταλλάξεις ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή ογκογονιδίων) και χρησιμοποιούνται ως ειδικοί στόχοι της ανοσοθεραπείας (19).

Ως θεραπευτικά «εμβόλια» στον ΗΚΚ έχουν χρησιμοποιηθεί οι παρακάτω παράγοντες:

- 1) Κυτταροκίνες (Ιντερφερόνη – γ).
- 2) Επεξεργασμένα λεμφοκύτταρα (Lymphokine activated Killer Cells – LAK, Tumor Infiltrating Lymphocytes – TIL, ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος – PLB). Στη μεγαλύτερη τυχαίοποιημένη μελέτη με τους παράγοντες αυτούς χορηγήθηκαν anti-CD3 ενεργοποιημένα PLB και IL-2, ή placebo σε 150 ασθενείς με ΗΚΚ μετά από χειρουργική εκτομή. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον κίνδυνο υποτροπής και στο χρόνο μέχρι την υποτροπή (20).
- 3) Β κύτταρα (ενεργοποιημένα) συντετηγμένα μέσω πεγκυλίωσης με καρκινικά κύτταρα ή δενδριτικά κύτταρα από το περιφερικό αίμα που φέρουν καρκινικά αντιγόνα.
- 4) Αυτόλογα καρκινικά κύτταρα (ως φορείς καρκινικών αντιγόνων) σε συνδυασμό με CM-CSF (αυξητικός παράγοντας αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων), IL-2 (ενεργοποιητής Τ λεμφοκυττάρων) και βάκιλλο Calmette-Guerin (εξωτερικό αντιγονικό ερέθισμα). Σε τυχαίοποιημένη μελέτη που περιέλαβε 41 ασθενείς μετά από χειρουργική εκτομή του όγκου διαπιστώθηκε ότι όσοι πήραν το εμβόλιο (19 ασθενείς) είχαν μικρότερο κίνδυνο υποτροπής και μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ως την υποτροπή (21).
- 5) Αντιγονικοί επίτοποι της AFP, δενδριτικά κύτταρα που εκφράζουν γονίδια AFP που έχουν εισαχθεί μέσω πλασμιδίων ή ιών. Στις μελέτες που έχουν γίνει μέχρι τώρα η χορήγηση των αντιγόνων αυτών είχε ως αποτέλεσμα την παραγωγή ειδικών AFP-T κυττάρων και δραστικών AFP-T κυττάρων που παράγουν ιντερφερόνη-γ, όμως δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες κλινικές απαντήσεις (ελάττωση AFP ορού, υποστροφή όγκου).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P et al GLOBOCAN 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. Lyon: IARC Press, 2001.
2. Bosch FX, Ribes J, Diaz M et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5-S16.
3. Di Bisceglie AM. Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: S169-S171.
4. Lau JYN, Wright TL. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet* 1993; 342:1335-1340.
5. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2:1129-1133
6. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61:1942-1956
7. Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004; 127:S56-S61.
8. Ginsberg GM, Shouval D. Cost-benefit analysis of a nationwide inoculation programme against hepatitis B in an area of intermediate endemicity. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46:587-594.
9. Shouval D. Hepatitis B vaccines. *J Hepatol* 2003; 39: S70-S76.
10. Oon CJ, Lim GK, Ye Z et al. Molecular epidemiology of HBV vaccines variants in Singapore. *Vaccine* 1995; 13:699-672.
11. Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997; 336:1855-1859.
12. Chien YC, Jan CF, Kuo HS et al. Nationwide hepatitis B vaccination program in Taiwan: effectiveness in the 20 years after it was launched. *Epidemiol Rev* 2006; 28:126-135.
13. Chang MH, Shau WY, Chen CJ et al. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA* 2000; 284:3040-3042.
14. Lee CL, Ko YC. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Pediatrics* 1997; 99:351-353.
15. Chang MH, Chen THH, Hsu HM et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and the problems. *Clin Cancer Res* 2005; 11:7953-7957
16. Whittle HC, Inskip H, Hall AJ et al. Vaccination against hepatitis B virus and protection against chronic viral carriage in the Gambia. *Lancet* 1991; 337:747-750
17. van der Sand MAB, Waihtg P, Mendy M et al. Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination. *JID* 2006; 193:1528-1535
18. Muraskin WA. The war against hepatitis B: a history of the international task force on hepatitis B immunization. Philadelphia: University of Pennsylvania Press 1995.
19. Butterfield LH. Immunotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(Suppl 5):S232-241
20. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356:802-807
21. Kuang M, Peng BG, Lu MD et al. Phase II randomized trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for postsurgical recurrence of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:1574-1579.

# Η χρήση των εμβολίων στο καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας

ΝΔ Αλεβιζόπουλος<sup>1</sup>, ΜΜ Βασιλαματζής<sup>2</sup>

## SUMMARY

**ALEVIPOULOS ND, VASLAMATZIS MM. Cervical cancer and prophylactic vaccines.** *Epidemiologic clinical trials and worldwide data based upon molecular techniques show the dominant role of Human Papilloma Virus (HPV) infection, sexually transmitted, in the development of precancer and invasive cervical cancer. All screening tests (pap test, cytologic tests, PCR HPV DNA) reduce the incidence of cervical cancer, and vaccination HPV prophylaxis promise further pre-cancer lesions and cervical cancer reduction. Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 124-135, 2008.*

**Key words:** cervical cancer, screening tests, HPV, vaccines

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Επιδημιολογικές μελέτες σε όλο τον κόσμο, με τη βοήθεια μοριακών τεχνικών δείχνουν αναμφισβήτητα τον καθοριστικής σημασίας ρόλο των ιών των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) στην ανάπτυξη καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας (ΚΤΜ). Τα προγράμματα προληπτικού ελέγχου έχουν μειώσει την επίπτωση του ΚΤΜ και τα εμβόλια έναντι των ογκογόνων τύπων HPV υπόσχονται πρόληψη και μείωση της επίπτωσης των προκαρκινικών βλαβών και του ΚΤΜ. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 124-135, 2008.**

**Όροι ευρητηρίου:** καρκίνος τραχήλου μήτρας, μαζικός προληπτικός έλεγχος, HPV, εμβόλια

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας (ΚΤΜ) αποτελεί παγκοσμίως μείζον πρόβλημα νοσηρότητας μεταξύ των γυναικών. Το 2004 στις Η.Π.Α. υπολογίζονται 10520 νέες περιπτώσεις της νόσου και 3900 θάνατοι από αυτήν (1).

Η νόσος είναι συχνότερη στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ στο Cali, Colombia και την Costa Rica κατεγράφησαν οι υψηλότερες συχνότητες, 42/100000 και 26/100000 αντιστοίχως (2).

Ιστορικά αναφέρουμε ότι το 1842, ο Rigoni Stern (3) είχε πρώτη φορά διαπιστώσει ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ήταν 18 φορές συχνότερος από το καρκίνωμα του μαστού μεταξύ ανύπανδρων γυναικών έναντι των έγγαμων γυναικών στην περιοχή της Verona. Επιδημιολογικές μελέτες που ακολούθησαν την παρατήρηση του, κατέγραψαν μικρή επίπτωση του ΚΤΜ σε καθολικές καλόγριες (4) και μεγαλύτερη σε έγγαμες γυναίκες νεαρών ηλικιών (5,6).

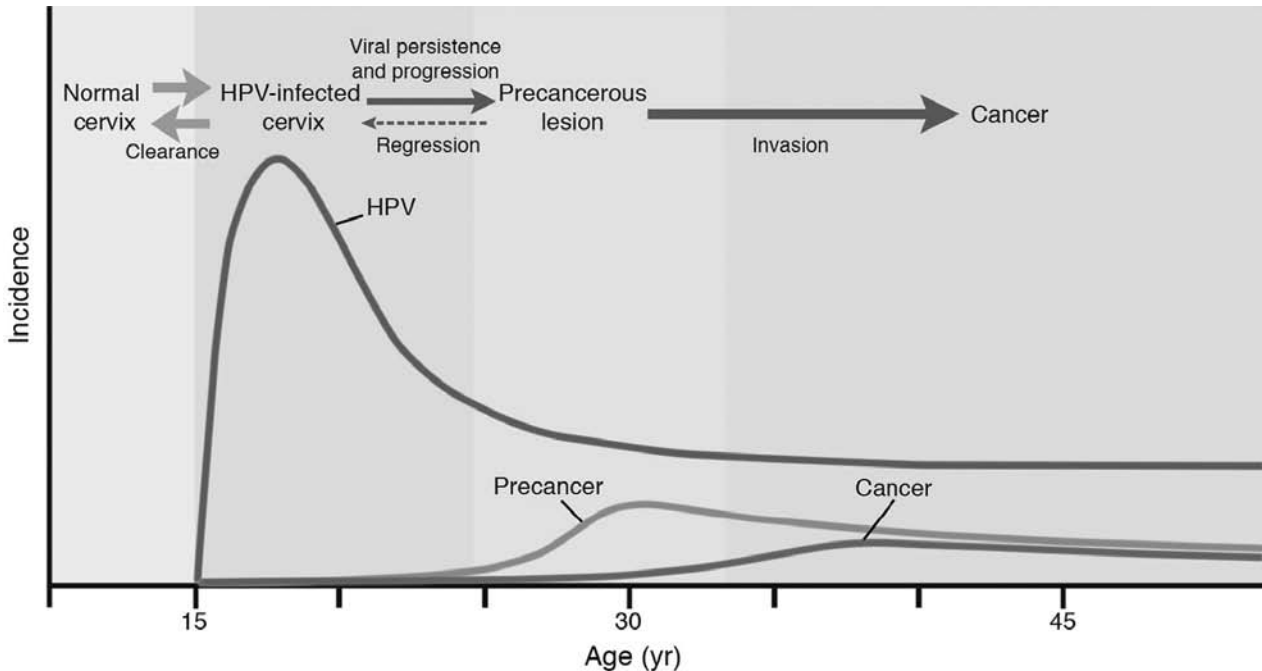
## ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ (ΚΤΜ)

Το καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας έχει συγκεκριμένες, ενδιαφέρουσες, ιδιαιτερότητες:

<sup>1</sup>Ειδικευόμενος Ογκολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»,

<sup>2</sup>Αν. Διευθυντής Ογκολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

1. Είναι συχνό νεόπλασμα, αφορά νέες γυναίκες, σεξουαλικά ενεργείς και δεν προκαλεί κατ'ανάγκη το θάνατο. Η λοίμωξη του τραχήλου της μήτρας από HPV αποδεικνύεται σε ποσοστά 20%-40% μεταξύ των νέων σεξουαλικά ενεργών γυναικών. Σημαντική για την ανάπτυξη του ΚΤΜ είναι η χρονίως παραμένουσα λοίμωξη (Εικόνα 1) από ορισμένα στελέχη HPV τα οποία ονομάζονται υψηλού κινδύνου (ΥΚ HPV). Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες στο 84-99% των καρκινωμάτων τραχήλου μήτρας ανιχνεύεται DNA των HPV ΥΚ. Στους HPV ΥΚ ανήκουν οι τύποι 13, 1, 18, 31, 33, 35, 40, 42, 45, 52, 58, 59, 68, οι οποίοι προκαλούν καρκινώματα, και χαμηλού και υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις πλακώδους επιθηλίου (low-grade squamous intraepithelial lesion, L-SIL και high-grade squamous intraepithelial lesion, H-SIL). Αντίθετα, οι τύποι 6, 11, 42, 43 και 44 προκαλούν καλοήθεις εξωφυτικές αλλοιώσεις (κονδυλώματα) ή μόνο ελαφρού βαθμού δυσπλασίες και θεωρούνται χαμηλού κινδύνου για ανάπτυξη κακοηθείας.
2. Παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με περιβαλλοντικούς παράγοντες, από τους οποίους σημαντικότερος είναι ο human papillomavirus (HPV). Άλλοι παράγοντες κινδύνου για καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας είναι η μικρή ηλικία έναρξης της εμμήνου ρύσεως, η ανοσοκαταστολή, η ύπαρξη πολλών σεξουαλικών συντρόφων, το κάπνισμα (λόγω ελαττώσεως του αριθμού κυττάρων Langerhans στο τραχηλικό επιθήλιο των καπνιστριών με συνέπεια τη μείωση της τοπικής ανοσολογικής απόκρισης στα αντιγόνα του HPV), η λήψη αντισυλληπτικών από του στόματος (λόγω εκθέσεως του κοιλιοτραχηλικού σωλήνα σε πληθώρα παθογόνων ιών και μικροβίων, η επίδραση των οποίων διευκολύνεται από την τοπικά ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα των προσταγλανδινών του ανδρικού σπέρματος) και η έλλειψη beta-carotene.
3. Διαγιγνώσκεται σχετικά εύκολα και
4. Χαρακτηρίζεται από μακρά περίοδο (περί τα 20 έτη) δυσπλαστικής/προκαρκινικής καταστάσεως (Τραχηλική Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία - TEN - CIN)



**Εικόνα 1.** Επίπτωση HPV λοίμωξης του τραχήλου, προκαρκινικών καταστάσεων και εμφάνισης ΚΤΜ. Η καμπύλη HPV δείχνει την υψηλή επίπτωση της λοίμωξης στην έναρξη της σεξουαλικής ζωής και την μείωσή της, στα επόμενα χρόνια, απότοκη του αυτοπεριοριζόμενου των λοίμωξεων. Η καμπύλη επίπτωσης των προκαρκινικών βλαβών ακολουθεί αρκετά χρόνια μετά την HPV λοίμωξη, διότι απαιτείται ένα χρονικό διάστημα από την πρωτολοίμωξη μέχρι την ανάπτυξη προκαρκινικών βλαβών. Η καμπύλη του ΚΤΜ ακολουθεί περισσότερα χρόνια μετά, δεδομένου του μεσοδιαστήματος που απαιτείται για εξέλιξη των προκαρκινικών βλαβών σε διηθητικό καρκίνωμα. Όσο η ηλικία των γυναικών πλησιάζει τα 40, η επίπτωση του ΚΤΜ φαίνεται να πλησιάζει την επίπτωση των προκαρκινικών βλαβών (New England journal of Medicine 353:2101-2104).

η οποία προηγείται των κλινικών εκδηλώσεων, όπως έχει ήδη προταθεί ως ιστολογικό μοντέλο (Εικόνα 2) από τους Richard και Barron, (7) οι οποίοι πρώτοι κατέγραψαν τη σταδιακή αύξηση σοβαρότητας των ιστολογικών τραχηλικών επιθηλιακών βλαβών, από ήπια (CIN1) σε μέτρια (CIN2) και σοβαρή (CIN3) δυσπλασία μέχρι τελικής αναπτύξεως διηθητικής καρκινικής βλάβης (8-10).

Πληθώρα συμπαράγοντων στη διάρκεια των ετών, βάσει επιδημιολογικών κλινικών μελετών, έχουν προταθεί ως σημαντικοί στην ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακής δυσπλασίας CIN και ΚΤΜ. Πρωταρχικό ρόλο κατέχουν οι λοιμώξεις του τραχήλου της μήτρας από HPV, αν και μπορεί να είναι χρονίως παραμένουσες, αυτοπεριοριζόμενες, συχνά να καταγράφεται κλινική ίαση ή να παρουσιάζεται ανοχή σε επαναμολύνσεις.

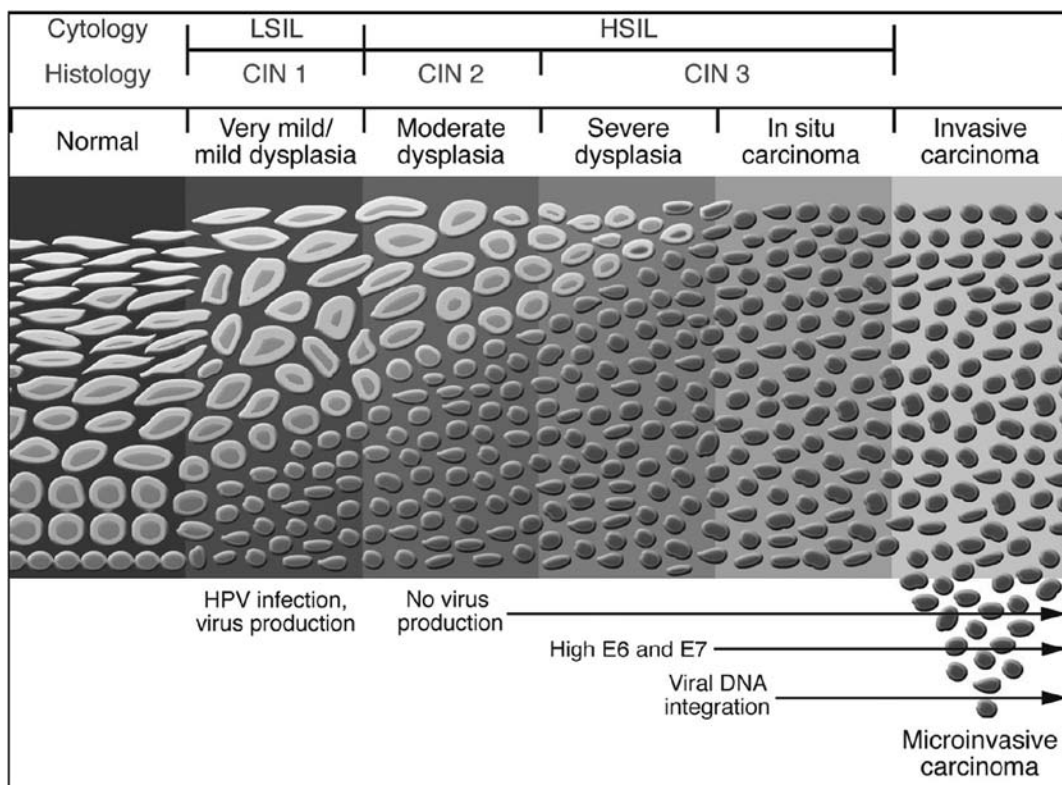
### HPV

Οι HPV είναι DNA ιοί. Περιβάλλονται από πρωτε-

ϊνική κάψα σφαιρικού σχήματος και δεν έχουν έξω-εξωτερικό λιποπρωτεϊνικό περίβλημα. Έτσι είναι πιο σταθεροί, μολυσματικοί για χρόνια και ανθεκτικοί στις θεραπείες. Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί πάνω από 100 τύποι του ιού (11) (με βάση τον ακριβή προσδιορισμό της αλληλουχίας των νουκλεοτιδίων), εκ των οποίων περίπου 38 προκαλούν μόλυνση στην πρωκτογεννητική περιοχή (12).

Οι HPV χωρίζονται σε δυο ομάδες: α) στους χαμηλού κίνδυνου (μη ογκογόνους ΧΚ HPV), όπως οι τύποι 6,11 και β) στους υψηλού κίνδυνου (ογκογόνους ΥΚ HPV), όπως οι τύποι 16, 18, 31 και 45, οι οποίοι δυνητικά προκαλούν κακοήθεις βλάβες (13). Όμως τα πράγματα είναι πιο περίπλοκα στην πράξη καθώς πολλές φορές διαπιστώνεται συνύπαρξη πολλών τύπων του ιού στον ίδιο ασθενή (10-15%) και, επιπλέον, δεν υπάρχει επαρκής πληροφόρηση για την ογκογόνο δράση πολλών άλλων τύπων.

Κύριοι παράγοντες κίνδυνου για την μετάδοση των HPV μολύνσεων είναι: ο αριθμός των σεξουαλι-



**Εικόνα 2.** Richard RM, Barron BA. (7). Εξέλιξη από αρχόμενη τραχηλική δυσπλασία σε διηθητικό καρκίνωμα τραχήλου της μήτρας. Οι ΥΚ HPV μπορούν να προκαλέσουν μια αρχόμενη κονδυλωματώδη βλάβη, χαμηλού βαθμού δυσπλασία ή ευθύς εξ αρχής υψηλού βαθμού δυσπλασία. Το in situ καρκίνωμα συμβαίνει πολλά χρόνια μετά την πρωτολοίμωξη. Προέρχεται από τη συνδυασμένη δράση της εκφράσεως των HPV γόνων, E6 και E7, που είναι οι δύο κύριες ιικές ογκοπρωτεΐνες που διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στην τραχηλική καρκινογένεση.

κών συντρόφων, η ηλικία έναρξης της σεξουαλικής ζωής, η χρήση προφυλακτικού, οι συνυπάρχουσες λοιμώξεις (χλαμύδια, ερπητοϊοί), η ανδρική σεξουαλική συμπεριφορά, και η ύπαρξη ή όχι περιτομής (14). Οι περισσότερες επιδημιολογικές έρευνες δείχνουν ότι οι έφηβοι, οι νεαροί ενήλικες και τα άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους είναι οι πιο επιρρεπείς στην HPV λοίμωξη (15,16).

Φαίνεται ότι η περιτομή περιορίζει τον κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης και φυσικά την εμφάνιση ΚΤΜ (17). Στις γυναίκες παρατηρείται αυξημένη επίπτωση της HPV λοίμωξη στην αρχή της σεξουαλικής τους ζωής, (Εικόνα 1) και μεγάλη μείωση της με την πάροδο της ηλικίας. (18)

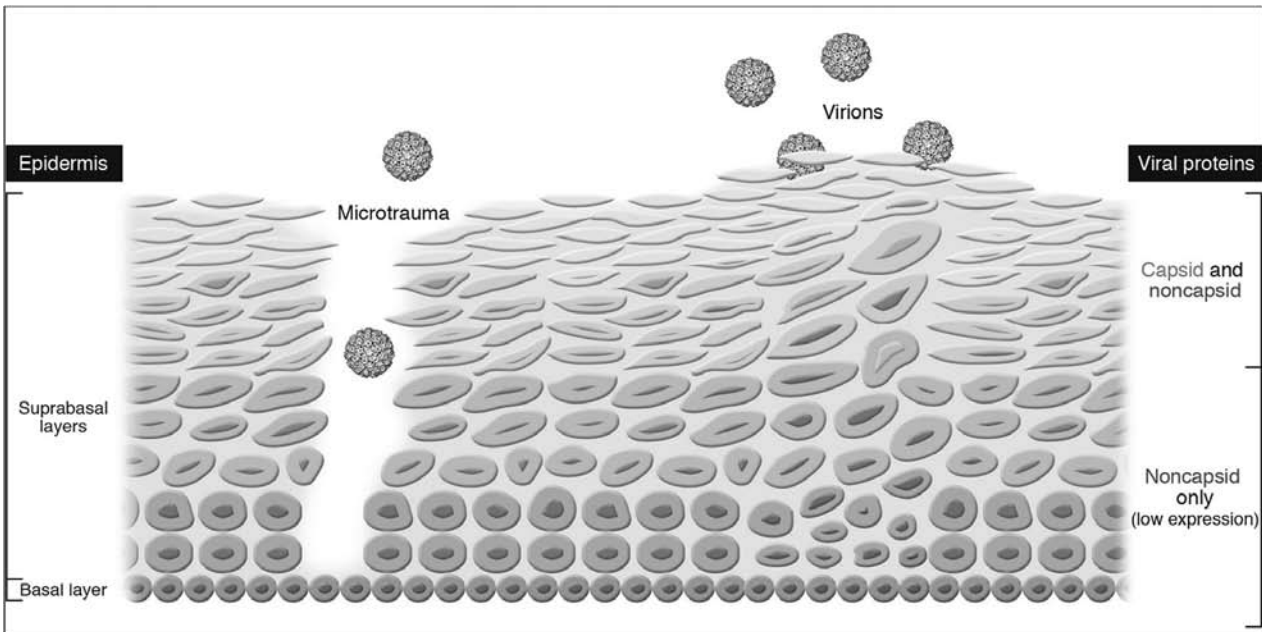
Αν και η σεξουαλική επαφή θεωρείται η κυρία οδός μετάδοσης της HPV λοίμωξης, εντούτοις και άλλοι τρόποι μετάδοσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν, όπως η άμεση επαφή με τα χέρια ή η έμμεση μετάδοση (14).

Γενικά γνωρίζουμε πολύ λίγα για την υποκλινική μόλυνση και για την ίαση από τον ιό. Οι HPV λοιμώξεις είναι συνήθως παροδικές και γίνονται μη ανιχνεύσιμες μέσα σε δυο περίπου χρόνια από την πρωτομόλυνση. Η επίμονη παρουσία του ιού μετά το διάστημα αυτό

υποδηλώνει πιθανά προκαρκινική ή καρκινική κατάσταση. Ο HPV είναι ανιχνεύσιμος με PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) στο 99,7% του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (19).

Αυτό τον αναδεικνύει στον πιο σημαντικό παράγοντα κίνδυνου αυτής της νόσου (8), όπως και των καρκινωμάτων των εντοπιζομένων στα έξω γεννητικά όργανα και την περιπρωκτική χώρα και των δυο φύλων. Όμως πρέπει να επισημανθεί ότι ακόμα και μετά από μόλυνση από ΥΚ HPV, μπορεί να επακολουθήσει αυτόματη υποστροφή των βλαβών χωρίς μακροπρόθεσμες παρενέργειες (20). Πιθανότατα για την ογκογένεση να χρειάζεται να συνυπάρχουν επιπρόσθετοι παράγοντες κίνδυνου (21,22), όπως έχει ήδη αναφερθεί. Οι υποκλινικές και οι λανθάνουσες βλάβες μπορεί να είναι το ίδιο μολυσματικές και ογκογόνες όπως οι κλινικές. Επίσης μπορούν να ενεργοποιηθούν σε περίπτωση εγκυμοσύνης ή ανοσοκαταστολής (HIV λοίμωξη ή μετά από μεταμόσχευση οργάνου).

Ο ιός εισέρχεται στο δέρμα μετά από λύση της συνέχειάς του (Εικόνα 3), και εγκαθίσταται στο κύτταρα της βασικής στοιβάδας σαν απλό DNA και από εκεί μεταφέρεται σταδιακά προς τα επάνω και όταν φτάσει κάτω από την κοκκώδη στοιβάδα, πολ-



**Εικόνα 3.** Κύκλος ζωής – HPV. Μικροτραυματισμός – λύση συνέχειας της υπερκείμενης επιδερμίδας επιτρέπει στον ιό να εισέλθει στα κύτταρα της βασικής στοιβάδας. Το γένωμα του ιού παραμένει ως επίτοπος στα βασικά κύτταρα όπου τα ιικά γονίδια εκφράζονται κατά το ελάχιστο. Η αντιγραφή του ιού συμβαίνει στην υπερκείμενη της βασικής στοιβάδας και ενσωματώνεται στη διαδικασία διαφοροποίησης των κυττάρων της επιδερμίδας. Η παρουσία του HPV προκαλεί μορφολογικές ανωμαλίες στο επιθήλιο, όπως παρακεράτωση και κοίλοκυττάρωση. Οι νέοι ιοί απελευθερώνονται στα κύτταρα που αποφολιδώνονται.

λαπλασιάζεται στον πυρήνα των προσβεβλημένων ακανθωτών κυττάρων.

Ιστολογικά παρατηρείται ελαφριά πάχυνση της κεράτινης στιβάδας λόγω παρακεράτωσης. Υπάρχει έντονη ακάνθωση και θηλωμάτωση με πάχυνση και επιμήκυνση των επιθηλιακών καταδύσεων. Το πιο χαρακτηριστικό εύρημα, σημαντικό για τη διάγνωση, είναι η εμφάνιση περιοχών στις οποίες τα επιθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν περιπυρηνική κενοτοπιώδη εκφύλιση (κοιλοκύτταρα). Τα κύτταρα αυτά είναι σχετικά μεγάλα και έχουν υπερχρωματικό, στρογγυλό πυρήνα. Επειδή η κενοτοπιώδης εκφύλιση είναι φυσιολογικό φαινόμενο στα ανώτερα στρώματα της ακανθωτής στιβάδας των βλεννογόνων, θεωρείται ότι οφείλεται σε HPV μόλυνση, μόνο όταν αυτή επεκτείνεται και σε κύτταρα των βαθύτερων στρωμάτων της επιδερμίδας (23).

### HPV ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

Τα γονίδια E6 και E7 του γενώματος της υποομάδας HPV ΥΚ έχουν ανεβρεθεί σε όγκους στους οποίους παρατηρείται απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων p53 και Rb, αντιστοίχως.

Συγκεκριμένα τα γονίδια E6 και E7 κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες με την ογκογόνο δράση. Οι πρωτεΐνες αυτές σχετίζονται δομικώς μεταξύ τους και ανευρίσκονται σε όλα τα στελέχη των HPV. Η E6 των HPV ΥΚ φαίνεται να επιταχύνει την απενεργοποίηση της p53, πράγμα που ενισχύεται από τα ανευρισκόμενα επίπεδα της σε κύτταρα όγκων τραχήλου μήτρας θετικά για HPV κατά τρεις φορές λιγότερο συγκριτικά με τα ανευρισκόμενα στα φυσιολογικά κύτταρα. Ο δε χρόνος ημιζωής της p53 είναι ελαττωμένος κατά 90% στα κύτταρα που εκφράζουν την E6. Η E7 δεσμεύει προϊόντα του ογκοκατασταλτικού γονιδίου pRb που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φωσφορυλίωση, στις φάσεις G<sub>0</sub> και G<sub>1</sub> του κυτταρικού κύκλου. Έχει φανεί λοιπόν ότι οι ιοί έχουν αναπτύξει μηχανισμούς για να δημιουργούν συμπλέγματα και να αποδομούν - αδρανοποιούν τα ογκοκατασταλτικά γονίδια όπως το p53 και pRb. Η βλάβη στο DNA των κυττάρων εκ των HPV και η έκφραση του E7 οδηγεί σε αύξηση του επιπέδου της p53, τα αυξημένα επίπεδα της οποίας (το επίπεδο της p53 είναι χαμηλό σε φυσιολογικά κύτταρα) μπορούν να οδηγήσουν σε αναχαίτιση του κυτταρικού κύκλου στη φάση G<sub>1</sub> ή στην απόπτωση. Οι ιικές ογκοπρωτεΐνες παρεμβαίνουν στην λειτουργία της p53 είτε με την απομόνωση της σε ένα σταθερό μη ενεργό σύμπλοκο είτε με αύξηση της αποδόμησης της όπως αυτή προκαλείται με την E6 ογκοπρωτεΐνη των ιών υψηλού κινδύνου.

### ΜΑΖΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΡΑΧΗΛΟΥ - ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ HPV

Η αναγνώριση της εμπλοκής των ιών HPV στην καρκινογένεση επιβάλλει την ανάπτυξη τρόπων αποφυγής των μολύνσεων εξ αυτών προς ελαχιστοποίηση του κινδύνου. Σημαντική θέση κατέχει η πρόληψη, τόσο με την ευρεία εφαρμογή κυτταρολογικών - μοριακών τεχνικών ανίχνευσης πρώιμων βλαβών (screening test) όσο και με την ανάπτυξη εμβολίων.

Η κυτταρολογική εξέταση με τη μορφή του test Παπανικολάου συνέβαλε αποφασιστικά στη μείωση των κρουσμάτων ΚΤΜ. Η ευαισθησία όμως της κυτταρολογικής εξέτασης σήμερα δεν μπορεί να θεωρηθεί επαρκής για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου. Σύμφωνα με μελέτη μεγάλου αριθμού περιπτώσεων (24), στην εντόπιση της δυσπλασίας υψηλού βαθμού (HSIL) η συμβατική κυτταρολογική εξέταση έχει ευαισθησία 68,1% και η κυτταρολογία υγρής φάσης 87,8%, ενώ ο συνδυασμένος έλεγχος του HPV DNA με το Pap-test σχεδόν 100%. Σε μία πρόσφατη μετανάλυση (25) προσδιορίζεται ότι σε μερικές χώρες η ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης κατά Παπανικολάου έφτανε το 51% για στάδιο CIN1 ενώ ο μέσος όρος ειδικότητας αυτής άγγιζε το 98%. Η περιορισμένη ευαισθησία της εξέτασης αυτής μπορεί να εξηγήσει γιατί παρατηρήθηκε στο 66% των γυναικών που εμφάνισαν ΚΤΜ το 2003 στη Μ. Βρετανία είχε προηγηθεί αρνητικός έλεγχος Pap-test (26). Η υψηλή συχνότητα ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της κυτταρολογικής μελέτης επιχρίσματος τραχήλου είναι ο σημαντικότερος περιορισμός της εξέτασης, αφού τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα εγκυμονούν σημαντικές ιατρικές και νομικές επιπτώσεις. Η επανάληψη της κυτταρολογικής εξέτασης, π.χ. 3-5 φορές ετησίως είναι εκείνη η οποία εξασφαλίζει αρκετά ικανοποιητική ευαισθησία στα προγράμματα προληπτικού ελέγχου για τον ΚΤΜ.

Επιπρόσθετα η περαιτέρω διερεύνηση πιθανής παθολογίας του τραχήλου της μήτρας προκαλεί σημαντική νοσηρότητα και ανησυχία σε ένα μεγάλο μέρος των εξεταζόμενων γυναικών, αφού περίπου το 10% του συνόλου των κυτταρολογικών εξετάσεων θα βρεθούν παθολογικές (27). Για παράδειγμα σε πληθυσμό 20 εκατομμυρίων ατόμων στη Μ. Βρετανία, κατά το 2004-2005, διενεργήθηκαν σχεδόν 4 εκατομμύρια κυτταρολογικές εξετάσεις επιχρισμάτων τραχήλου μήτρας, οι οποίες οδήγησαν σε 124.238 παραπομπές για περαιτέρω κολποσκόπηση λόγω παθολογικών ευρημάτων (28). Οι γυναίκες με χαμηλού βαθμού δυσπλασία τραχήλου φάνηκε πως βιώνουν εξίσου το ίδιο άγχος με τις γυναίκες με υψηλού βαθμού δυσπλασία και η ανησυχία είναι μεγαλύτερη στις μι-



κρότερες ηλικιακές ομάδες και σχετίζεται με το φόβο υπογονιμότητας (29).

Δεν πρέπει να παραγνωρίσουμε την παρατηρούμενη χαμηλή συμμετοχή από ορισμένες ομάδες γυναικών στον προληπτικό έλεγχο (28), ακόμη και στα καλύτερα οργανωμένα προγράμματα, από μειονεκτούσες ευπαθείς ομάδες και εθνικές μειονότητες, που μπορεί να μη φθάνει το 20-25%. Οι παραπάνω γυναίκες μπορεί να συναντούν προβλήματα πρόσβασης σε τέτοια προγράμματα προληπτικού ελέγχου λόγω γλωσσικής ανεπάρκειας, να απέχουν από φόβο για τις συνέπειες της έρευνας, ή να τίθεται θέμα χαμηλού επιπέδου πληροφόρησης σε νεαρότερες κυρίως ηλικίες (29,30).

Δεν πρέπει να ξεχνάμε επίσης την πτωχή προγνωστική αξία της εξέτασης για την ανίχνευση του αδενοκαρκινώματος έναντι του πλακώδους απότοκη τεχνικών δυσκολιών πρόσβασης του τραχηλικού σωλήνα από τον εξεταστή (31,32).

Όλες οι ανωτέρω αναφερθείσες δυσκολίες στην διενέργεια των προγραμμάτων προλήψεως KTM (Screening test), καθιστούν αναγκαία τη χρήση και άλλων μεθόδων ανιχνεύσεως των ομάδων υψηλού κινδύνου που έχουν προσβληθεί από HPV. Προς αυτή τη κατεύθυνση, οι HPV ταυτοποιούνται και με μοριακή ανίχνευση του γενετικού τους υλικού. Οι σπουδαιότερες τεχνικές ανίχνευσης HPV στην κλινική πρακτική είναι η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) και η τεχνική του *in situ* υβριδισμού. Η τεχνική PCR μπορεί εύκολα να εφαρμοσθεί σε κύτταρα τα οποία λαμβάνονται με ειδικό βουρτσάκι από την περιοχή της μεταβατικής ζώνης του τραχήλου. Τα πλακώδη κύτταρα της επιφανείας του τραχήλου που λαμβάνονται περιέχουν μεγάλο αριθμό ιών γεγονός που καθιστά εύκολη την ανίχνευση του ιού με την ενισχυτική ικανότητα της PCR.

Εκτός της πολύ καλής οργάνωσης και εφαρμογής μαζικών προγραμμάτων προληπτικού ελέγχου, προεξέχοντα ρόλο παίζει η ολοένα αυξανόμενη προσπάθεια στις μέρες μας για ανάπτυξη εμβολίων προς την κατεύθυνση μείωσης της HPV λοίμωξης που αιτιοπαθογενετικά συνδέεται με το KTM.

## ΕΜΒΟΛΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ HPV

Δυο σύγχρονα εμπορικά προφυλακτικά εμβόλια για τον ιό HPV κυκλοφορούν σήμερα στην αγορά: Το Gardasil της Sanofi Pasteur MSD/Merck και το Cervarix της Glaxo – Smith – Klein.

Τόσο το Gardasil όσο και το Cervarix αποτελούνται από ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες του L1 καψιδίου του HPV16 και 18 οι οποίες σχηματίζουν σωματίδια όμοια

με τον ιό (virus like particles-VLPs), συνδυαζόμενες με ένα βοηθητικό σωματίδιο. Το Gardasil είναι ένα τετραδύναμο εμβόλιο το οποίο περιέχει VLPs και για τους υποτύπους 6 και 11 πλην των 16 και 18. Οι υποτύποι 6 και 11 είναι ιοί HPV χαμηλού κινδύνου, υπεύθυνοι για το 90% των εξωτερικών γεννητικών κονδυλωμάτων και για ένα μικρό ποσοστό χαμηλού βαθμού δυσπλασίας του τραχήλου της μήτρας. Το Cervarix είναι ένα διδύναμο εμβόλιο (33,34), το οποίο περιέχει VLPs για τους 16 και 18 υποτύπους, συνδυαζόμενο με ένα νέο βοηθητικό σωματίδιο το AS04, το οποίο περιέχει ένα τρισδιάστατο μόριο μονοφοσφορικού λιπιδίου A (MPL), το οποίο επάγει ανοσοδιεγερτικά την παραγωγή αντισωμάτων.

Ο συνδυασμός αυτός του MPL και των περιεχομένων αλάτων αλουμινίου στο διδύναμο εμβόλιο, φαίνεται πως ασκεί διεγερτικό ρόλο τόσο την κυτταρική όσο και τη χυμική ανοσία, και είναι ασφαλές (32,35).

Οι κλινικές μελέτες (32,35,36), με χρήση των εμβολίων αυτών και σκέλος ελέγχου κατέληξαν σε υψηλή παρεχόμενη προστασία σε ό,τι αφορά  
 α) την πρόληψη HPV λοιμώξεως  
 β) την προστασία από επίμονη HPV λοίμωξη από υποτύπους 16/18 και  
 γ) την πρόληψη εξελίξεως των προκακοήθων καταστάσεων.

Έως σήμερα δεν έχει καθοριστεί με ακρίβεια η ιδανική ηλικία εμβολιασμού των γυναικών, ενώ η χορήγηση εμβολίου σε άνδρες με σκοπό την προφύλαξη τους από λοιμώξεις HPV και την αποφυγή μεταδόσεως του ιού στις σεξουαλικές συντρόφους τους, βρίσκεται ήδη υπό έλεγχο.

Στις μελέτες αυτές σε όλες τις ασθενείς παρατηρήθηκε μετά τον εμβολιασμό αντισωματική απάντηση. Το αρχικό peak επιπέδων αντισωμάτων ορού φαίνεται να ελαττώνεται περίπου 10 φορές στο διάστημα των 2 χρόνων μετά τον εμβολιασμό αλλά στη συνέχεια τα επίπεδα παρέμειναν σταθερά σε όλο το διάστημα παρακολούθησης (4 έτη). Οι τίτλοι αντισωμάτων ανήλθαν πάντως 10-80 φορές συγκριτικά με τους τίτλους που παρατηρήθηκαν μετά από πρωτολοίμωξη από HPV. Πάντως ο ελάχιστος τίτλος αντισωμάτων για την προστασία από HPV λοίμωξη, μένει να καθοριστεί.

Όταν οι πλήρως εμβολιασθείσες γυναίκες (που παρέμειναν αρνητικές σ' όλο το διάστημα της παρακολούθησης) αναλύθηκαν έναντι αυτών που έλαβαν εικονικό (placebo) ο εμβολιασμός έδειξε 100% αποτελεσματικότητα στην προστασία και από εμφάνιση CIN2 απότοκη λοιμώξεως από HPV 16 και 18 και μη εμφάνιση κονδυλωμάτων σχετιζόμενα με τον HPV 6 και 11 (35,36).

Ακόμα και όταν μελετήθηκε η αποτελεσματικότη-

τα εντός μηνός από τον πρώτη δόση εμβολιασμού η παρεχόμενη προστασία ξεπερνούσε το 90%.

Τελικώς η συστηματική ανοσοποίηση μπορεί να παρέχει υψηλού βαθμού προστασία σε γυναίκες και σε επίπεδο αρχόμενων προκαρκινικών βλαβών που προκαλούνται από HPV λοίμωξη και σε επίπεδο εξελίξεως προκαρκινικών αλλοιώσεων σε ΚΤΜ.

### ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΟΜΕΝΑ ΟΦΕΛΗ ΤΩΝ HPV ΕΜΒΟΛΙΩΝ

Ο επιπολασμός των ΥΚ HPV έχει ως εξής: HPV 16 (53%), HPV 18 (17,2%), HPV 45 (6,7%), HPV 31 (2,9%), HPV 33 (2,6%), HPV 52 (2,3%), HPV 58 (2,2%), HPV 35 (1,4%) (34).

Αμφότερα τα κυκλοφορούντα εμβόλια εγγυώνται προστασία για τους HPV 16/18 έναντι του 70% των υψηλού κινδύνου στελεχών του ιού, και σημαντική μείωση της συχνότητας εμφανίσεως ΚΤΜ (37). Προκειμένου όμως να υπάρξει προστασία σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των υψηλής δυνητικής τραχηλικής κακοήθειας υποτύπων, ένα εμβόλιο θα πρέπει να εμπεριέχει τις LI VLPs για τους οκτώ επικρατέστερους τύπους (38). Πάντως, οι υπότυποι 16, 18 και 45 θεωρούνται επικρατέστεροι στο πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου συγκριτικά με την υψηλού βαθμού δυσπλασία τραχήλου. Ορισμένα στελέχη του ιού όπως τα 31, 33, 52 και 58 ανιχνεύονται λιγότερο συχνά στο ΚΤΜ συγκριτικά με την εμφάνισή τους σε υψηλού βαθμού δυσπλασία του τραχήλου (39).

Η προστασία έναντι του ΚΤΜ με το εμβόλιο για τους HPV 16/18 αναφέρεται ότι μπορεί να είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη. Ενώ τα εμβόλια με πρωτεΐνες VLPs θεωρητικά είναι ειδικά για κάθε υπότυπο του ιού, υπάρχουν αναφορές για προστασία και έναντι άλλων υποτύπων, πέραν των 16/18 που εγγυώνται. Το εμβόλιο παρείχε 94% (95% CI 63.9-99.9) προστασία κατά των HPV 45 και 54% (95% CI 11.5-77.7) κατά του HPV 31. Αυτό πιθανά απορρέει από την αλληλοεπι κάλυψη επιτόπων των γονοτύπων 16, 31, 18 και 45 οι οποίοι περιέχουν παρόμοιες αλληλουχίες (40). Έτσι, η κάλυψη κατά των υψηλού κινδύνου τραχηλικής κακοήθειας υποτύπων μπορεί να ανέλθει στο 75-80% με τη χρήση του εμβολίου HPV 16/18.

Παρότι οι πολλά υποσχόμενες μελέτες φάσεως 2/3 κατέδειξαν πολύ υψηλή αποτελεσματικότητα για τα εμβόλια του HPV 16/18, είναι δύσκολη η πρόβλεψη του επακριβούς αποτελέσματος του εμβολιασμού στην επίπτωση του προδιηθητικού και διηθητικού ΚΤΜ στην κοινότητα, ειδικά όταν ο εμβολιασμός συνοδεύεται από υψηλής ποιότητας υπηρεσίες προληπτικού ελέγχου. Διάφορα μαθηματικά μοντέλα υποστηρίζουν υψηλό

ποσοστό οφέλους της δημόσιας υγείας και πρόληψης της κακοήθειας από HPV στον κόσμο. (41,42) Η επιπρόσθετη αξία του ανδρικού εμβολιασμού στην προσπάθεια βελτίωσης της πληθυσμιακής ανοσιακής απάντησης και κατά συνέπεια στην περαιτέρω μείωση της κακοήθειας από τον HPV, είναι ακόμη άγνωστη. Άλλα μαθηματικά μοντέλα (41) υποστηρίζουν ότι είναι μικρό το επιπρόσθετο πλεονέκτημα αν η κάλυψη για τον HPV στο γυναικείο πληθυσμό υπερβαίνει το 70%

Στην Αγγλία, οι Kohli et al διεξήγαγαν μία cohort ανάλυση (41,42) για την εκτίμηση της επίδρασης του προφυλακτικού εμβολιασμού για τους HPV16/18 στην επίπτωση του ΚΤΜ, βάσει διαφορετικού σεναρίου. Έτσι υπολόγισαν ότι σε μία ομάδα δωδεκάχρονων κοριτσιών η οποία θα καλύπτονταν με εμβολιασμό στο 100% για τους HPV 16/18, θα παρατηρείτο κατά την διάρκεια της ζωής τους μία ελάττωση κατά 70% της επίπτωσης των υψηλού βαθμού δυσπλασιών του τραχήλου και κατά 76% των θανάτων από ΚΤΜ. Αν, σύμφωνα με την ίδια μελέτη, ο εμβολιασμός δεν γινόταν ως την ηλικία των 18 ετών, η προληπτική επίδραση του εμβολιασμού στον πληθυσμό αυτό θα μειωνόταν. Επιπρόσθετα φαίνεται ότι ο αριθμός παθολογικών κυτταρολογικών εξετάσεων, διαγνωστικών εξετάσεων, βιοψιών και κολποσκοπήσεων θα μειωνόταν κατά το ήμισυ μετά τον εμβολιασμό (42). Έτσι ο εμβολιασμός κατά του HPV μπορεί να οδηγήσει σε αξιοσημείωτη ελάττωση της νοσηρότητας και της ανησυχίας των γυναικών οι οποίες πρέπει να υποβάλλονται στον περιοδικό προληπτικό έλεγχο.

### ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΕΚ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ HPV

Στις μελέτες, οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς) είναι πυρετός και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (ερυθρότητα, πόνος, οίδημα). Ο πλήρης κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη χρήση των εμβολίων HPV έως το 2006 στο σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών εμβολίων (VAERS) του Αμερικάνικου Οργανισμού Φαρμάκων και τροφίμων (FDA) είναι: συγκοπή (55%), ζάλη (41%), πυρετός (41%), εξάνθημα (33%), παραισθησία (32%), κνησμός (31%), πονοκέφαλος (19%), εμετός (1%), μυαλγία (13%), λεμφαδενοπάθεια (10%), αρθραλγία(7%) σύνδρομο Guillain-Barre(1%). Ως γενετικό προϊόν που είναι δέχθηκε επίσης σωρεία επιθέσεων για πρόκληση τερατογενέσεων και γονιδιακών βλαβών, κίνδυνος ο οποίος δεν έχει εκτιμηθεί πλήρως και δεν έχει διασαφηνιστεί εκ των εταιρειών. Τελικώς καταλήγουν οι οδηγίες ότι τα εμβόλια:

- α) δεν πρέπει να χορηγούνται σε άτομα που μπορεί να είναι υπερευαίσθητα (αλλεργικά) στη δραστική ουσία του εμβολίου ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του.
- β) εάν ένα άτομο εμφανίσει σημάδια αλλεργίας έπειτα από μία δόση εμβολίου, δεν πρέπει να λάβει τις υπόλοιπες δόσεις.
- γ) ο εμβολιασμός πρέπει να αναβάλλεται σε άτομα με υψηλό πυρετό.

### **ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΠΗΡΕΑΣΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΟΥ ΟΦΕΛΟΥΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ**

Η τελική αποτίμηση του αποκομισθέντος οφέλους εκ του μαζικού εμβολιασμού θα πρέπει να συμπεριλάβει τους κάτωθι παράγοντες:

#### **α. Η ηλικία του εμβολιασμού:**

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι οι L1 VLPs του HPV μπορούν να δράσουν θεραπευτικά σε επίμονη HPV λοίμωξη. Επομένως, ο προφυλακτικός εμβολιασμός θα είναι περισσότερο αποτελεσματικός πριν την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας του ατόμου (Εικόνα 1). Τα περισσότερα κορίτσια μολύνονται συνήθως από τον HPV, μέσα σε 2-3 χρόνια από την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής (43). Είναι γνωστό ότι ο ΥΚ HPV 16 είναι ιδιαίτερα καρκινογόνος και ότι ο απόλυτος κίνδυνος για ανάπτυξη CIN αγγίζει το 40% περίπου 5 έτη μετά από επίμονη λοίμωξη (44), ενώ άλλοι τύποι HPV είναι σημαντικά λιγότερο ογκογόνοι (37).

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης (43) κορυφώνονται γύρω στα 20 έτη ηλικίας (Εικόνα 1) και υποχωρούν ραγδαία σε γυναίκες μεγαλύτερες των 30 ετών. Η εμμένουσα λοίμωξη από HPV η οποία συμβαίνει στις μεγαλύτερους εφήβους ή στην τρίτη δεκαετία ζωής οδηγεί σε κορύφωση της επίπτωσης CIN σε ηλικίες 25 ως 30 ετών και ΚΤΜ σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Η επαγόμενη ανοσία για τον ιό χρειάζεται να διαρκεί λοιπόν τουλάχιστον 10 χρόνια μετά τον εμβολιασμό έτσι ώστε να προστατεύει από εμμένουσα λοίμωξη η οποία συμβαίνει στις ηλικίες 18-28 και από την περαιτέρω ανάπτυξη CIN 2/3. Τα δωδεκάχρονα κορίτσια έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζουν καλύτερη ορολογική ανταπόκριση στο εμβόλιο συγκριτικά με γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, πράγμα το οποίο μπορεί θεωρητικά να οδηγήσει σε πιο μακροχρόνια ανοσία (45). Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία που να τεκμηριώνουν τα παραπάνω.

Για τις γυναίκες άνω των 25 ετών, ο βαθμός οφέλους

από τον εμβολιασμό δεν είναι γνωστός κι αναμένονται τα αποτελέσματα σύγχρονων μελετών. Πάντως, από κάποια υπάρχοντα στοιχεία φαίνεται ότι μπορεί να υπάρχει όφελος από τον εμβολιασμό για τις γυναίκες άνω των 25 ετών, οι οποίες δεν έχουν έλθει σε επαφή με τον ιό. Για τις άλλες γυναίκες οι οποίες έχουν εκτεθεί στον ιό και έχουν ανιχνεύσιμο HPV DNA το κέρδος από τον εμβολιασμό αμφισβητείται. Το πιθανό κέρδος από τον εμβολιασμό γυναικών στις οποίες έχει εκκριωθεί επιτυχώς η HPV λοίμωξη, προκειμένου να ενισχυθεί η φυσική τους ανοσία και να αποφευχθεί μία επαναλοίμωξη, δεν μπορεί να εκτιμηθεί.

#### **β. Αποδοχή του εμβολιασμού**

Η αποδοχή των γονέων σε ότι αφορά τον εμβολιασμό των εφήβων για τον ιό HPV είναι άγνωστη. Ενώ η λογική του εμβολιασμού στην εφηβεία είναι παραδεκτή, για κάποιους εγείρει ανησυχία ότι μπορεί να οδηγήσει στην εσφαλμένη άποψη των εφήβων για ανέμελη ή πρώιμη σεξουαλική ζωή. Αυτό μπορεί να ισχύει σε κοινότητες γονέων οι οποίοι θεωρούν ότι τα παιδιά τους έχουν χαμηλό κίνδυνο λοίμωξης από τον HPV, ειδικά σε ορισμένες θρησκευτικές ή εθνικές μειονοτικές ομάδες. Οι τρέχουσες πληροφορίες σχετικά με την αποδοχή του εμβολιασμού η οποία αγγίζει το 80% , βασίζεται σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί στις Η.Π.Α. με τη χρήση ερωτηματολογίων (45). Υπάρχουν ενδείξεις ότι με τις ανάλογες ενημερωτικές παρεμβάσεις θα βελτιωθεί το επίπεδο αποδοχής του εμβολιασμού από τους αναποφάσιστους γονείς (46). Η μοναδική μελέτη η οποία έχει πραγματοποιηθεί στην Αγγλία, στο Μάντσεστερ κατέδειξε ότι το 81% των γονιών μάλλον ή σίγουρα θα συμφωνούσε να εμβολιαστεί το παιδί του το δε 84% συμφωνεί μάλιστα στον εμβολιασμό πριν από την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής (47).

Η ενεργητική παρουσία ενός επαγγελματία υγείας μπορεί να αντιμετωπίσει τις ανησυχίες γονέων και εφήβων σχετικά με τον προφυλακτικό εμβολιασμό για τον ιό HPV. Ελάττωση του βαθμού αποδοχής του προφυλακτικού εμβολιασμού σε ποσοστά μικρότερα του 80% του πληθυσμού των εφήβων, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της συνολικής επίδρασης του εμβολιασμού στην επίπτωση CIN 2/3 και ΚΤΜ (με αντίστοιχες επιπτώσεις 53,1% και 63,9%).

#### **γ. Διάρκεια της ανοσοποίησης**

Οι σύγχρονες κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η ανοσία η οποία παρέχεται μετά τον εμβολιασμό υπερβαίνει τα 4 έτη (45). Προς το παρόν δεν υπάρχουν ενδείξεις προοδευτικής μείωσής της με το πέρασ του

χρόνου, αν και δεν είναι γνωστή η ανάγκη χορήγησης αναμνηστικής δόσης. Είναι πιθανό ότι μία επαναλοίμωξη μπορεί να αποτελέσει το μέσο διατήρησης του επίπεδου της φυσικής ανοσίας, ελλείψει αναμνηστικής ανοσοποίησης. Η συνεχής παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού είναι αναγκαία έτσι ώστε να καθοριστεί η αναγκαιότητα επαναληπτικών δόσεων.

#### δ. Επίδραση του εμβολιασμού στον προληπτικό έλεγχο με τεστ Παπανικολάου

Ο προληπτικός έλεγχος των γυναικών με το test Pap είχε τεράστια επίδραση στην επίπτωση του ΚΤΜ και στη θνησιμότητα από τη νόσο. Μετά τον προφυλακτικό εμβολιασμό για τον ιό HPV είναι αναγκαία η συνέχιση της προληπτικής κυτταρολογικής εξέτασης επιχρίσματος τραχήλου, για την επιτήρηση των γυναικών οι οποίες είχαν έλθει σε επαφή με τον ιό προ του εμβολιασμού αλλά και για την αναγνώριση του 25-30% των λοιμώξεων που δεν καλύφθηκαν από τα εμβόλια για τον HPV 16/18.

Ενώ ο προληπτικός εμβολιασμός συνδυαζόμενος με την προληπτική κυτταρολογική εξέταση τραχηλικού επιχρίσματος μπορεί να μειώσει κατά 50-60% τις δυσπλαστικές αλλοιώσεις του τραχήλου (42), μπορεί, παραδόξως, να λειτουργήσει αρνητικά για τον προληπτικό έλεγχο με κυτταρολογική εξέταση επιχρίσματος τραχήλου της μήτρας. Κατά κύριο λόγο, θεωρείται ότι μπορεί να επηρεάσει το βαθμό προληπτικής εξέτασης του πληθυσμού, αφού δημιουργείται η εσφαλμένη εντύπωση, ιδιαίτερα στις νέες γυναίκες, ότι δεν υπάρχει ανάγκη εξετάσεων μετά τον προφυλακτικό εμβολιασμό. Επομένως, οποιοδήποτε πρόγραμμα εμβολιασμού, πρέπει να συνοδεύεται από προγράμματα ενημέρωσης ώστε να ενδυναμώνεται η αξία του διαρκούς προληπτικού ελέγχου.

Κατά δεύτερο λόγο, ο εμβολιασμός μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ευαισθησίας και της ειδικότητας της κυτταρολογικής εξέτασης τραχηλικού επιχρίσματος (μέσω της ελάττωσης του αριθμού των ανωμαλιών πλακώδους επιθηλίου), οπότε να ελαττώσει την αρνητική προγνωστική αξία της εξέτασης.

Στις ανεπτυγμένες χώρες, ο επιπολασμός κυτταρολογικών ανωμαλιών σε ένα test Pap κυμαίνεται μεταξύ 5 και 10%. Μετά τον εμβολιασμό, η μείωση κατά 50-60% που παρατηρείται στον επιπολασμό των ανωμαλιών αυτών μπορεί να ελαττώσει την προγνωστική αξία της εξέτασης κατά 10 ως 20%. Επίσης, αυτή η πτώση του επιπολασμού δυσπλασιών τραχήλου μπορεί να αυξήσει ψευδώς τις διαγνώσεις

φλεγμονωδών αλλοιώσεων, οπότε να οδηγήσει σε άσκοπο διαγνωστικό έλεγχο.

Τελικά, η εξέταση ανίχνευσης του HPV με τη μεγάλη ευαισθησία αλλά τη χαμηλότερη ειδικότητα της θα μπορούσε να αποτελέσει την πρωταρχική εκτίμηση του εμβολιασμένου πληθυσμού, ακολουθούμενη από κυτταρολογική εξέταση τραχηλικού επιχρίσματος επί θετικής εξέτασης για HPV. Έτσι θα ήταν εφικτή η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού.

#### ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗΣ

Βάσει επιδημιολογικών μελετών (48-64) που κατέδειξαν την ανεπάρκεια ιχνοστοιχείων σε περιπτώσεις ασθενών με CIN έναντι μαρτύρων μια ποικιλία ιχνοστοιχείων, διατροφικών παραγόντων δοκιμάστηκαν σε πολλές κλινικές μελέτες, χωρίς ωστόσο καμία να έχει αποδείξει στατιστικά σημαντική υποχώρηση των ιστολογικών βλαβών στην υπό θεραπεία ομάδα ασθενών.

#### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Άλλοι εναλλακτικοί τρόποι ευκολότερης ανοσοποίησης των γυναικών υψηλού κινδύνου, που έχουν δοκιμαστεί είναι η ανοσοποίηση του βλεννογόνου του τραχήλου της μήτρας με χρήση κεκαθαρωμένων στελεχών VLPs ή με χρήση μη παθογόνων εντερικών βακτηριδίων τα οποία εκφράζουν την πρωτεΐνη L1.

Σε όλες αυτές τις μελέτες χρησιμοποιήθηκε συμπληρωματικά, διεγέρτης της συγκεντρώσεως των κυττάρων τα οποία παρουσιάζουν τα αντιγόνα στο ανοσολογικό σύστημα, στην περιοχή της εγγύσεως. Στις περισσότερες περιπτώσεις για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται κυτταροκίνες και δη ο GM-CSF, η ιντερλευκίνη 2, και το αναφερόμενο στη διεθνή βιβλιογραφία ως incomplete Freund's adjuvant (65).

Κανένας εκ των ανωτέρω εναλλακτικών τρόπων δεν κατέδειξε ωστόσο στατιστικά σημαντική παρεχόμενη προστασία στις υπό μελέτη ομάδες έναντι των ομάδων ελέγχου.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Για λόγους έχοντες σχέση με τα ήδη αναφερθέντα χαρακτηριστικά της νόσου, είναι ευκόλως αντιληπτό ότι το καρκίνωμα τραχήλου της μήτρας αποτελεί νόσο η οποία μπορεί να προληφθεί σε μεγάλο βαθμό. Η αιτιοπαθογενετική σχέση των HPV ιών και του ΚΤΜ επιβάλλει την ανάπτυξη τρόπων αποφυγής

των μολύνσεων εξ αυτών προς ελαχιστοποίηση του κινδύνου. Σημαντική θέση στην πρόληψη κατέχει και ο περιοδικός έλεγχος των γυναικών με Pap-test.

Η πρωτογενής πρόληψη γίνεται κυρίως μέσω της εκπαίδευσης και της ενημέρωσης και με την ανάπτυξη προφυλακτικών εμβολίων. Η εκπαίδευση και η ενημέρωση αποτελούν μια ακίνδυνη και χαμηλού κόστους παρέμβαση. Όλοι οι γιατροί θα πρέπει να εκπαιδεύονται κατάλληλα και να ενημερώνουν για πρακτικές ασφαλούς σεξ και για έλεγχο των συμπαραγόντων που ευνοούν τη μετάδοση των λοιμώξεων HPV και την ανάπτυξη νεοπλασμάτων του τραχήλου της μήτρας. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου η επίπτωση της νόσου είναι μεγαλύτερη, τα προγράμματα Screening δεν μπορούν να εγυηθούν την καθολική συμμετοχή και συμμόρφωση του πληθυσμού. Τα εμβόλια ανακύπτουν ως ο αποτελεσματικότερος τρόπος. Ο μαζικός HPV εμβολιασμός θα μπορούσε να εγγυάται μια αποτελεσματικότερη μέθοδο πρόληψης εκ του ΚΤΜ.

Σε επίπεδο δευτερογενούς προλήψεως η διατήρηση σε υψηλό επίπεδο του βαθμού συμμόρφωσης του πληθυσμού στα τρέχοντα προγράμματα προληπτικού ελέγχου φαίνεται να εγγυάται μείωση των καταγραφόμενων ποσοστών του ΚΤΜ. Γι' αυτό η Επιτροπή Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ (FDA) το Μάρτιο του 2003, λαμβάνοντας υπόψη τις πρόσφατες μελέτες μαζικού ελέγχου προτείνει την καθιέρωση του ελέγχου του HPV DNA ως κύριου εργαλείου μαζικού ελέγχου σε γυναίκες ηλικίας άνω των 30 ετών, σε συνδυασμό με το Pap test

Η μονήρης κυτταρολογική εξέταση βεβαίως δεν είναι επαρκής για την ανίχνευση των σοβαρών προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου. Αποτελεσματική παρακολούθηση και πρόληψη επιτυγχάνεται σήμερα μόνο με την κυκλική εφαρμογή ολοκληρωμένου συστήματος που περιλαμβάνει το Pap test σε συνδυασμό με τον έλεγχο του HPV DNA, την κολποσκόπηση και ιστολογική εξέταση της βιοψίας και τη θεραπεία της προκαρκινικής αλλοίωσης.

Η πρόληψη της λοίμωξης από τον ιό HPV 16 και 18 με τον προφυλακτικό εμβολιασμό σε συνδυασμό με την προληπτική κυτταρολογική εξέταση τραχήλου μπορεί να αποτελέσει μέτρο περαιτέρω πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Παρόλα αυτά το μέγεθος του αντίκτυπου μίας τέτοιας στρατηγικής στην πρόληψη κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι προς το παρόν ασαφής

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jemal A, Tiwari R, Murray T et al. Cancer statistics, 2004, *CA Cancer J Clin* 2004, 54: 8-29.
2. Βασιλαματζής ΜΜ, Πετράκη ΚΔ. Η θέση της χημειοπροφυλάξεως στον καρκίνο. *Νοσοκ Χρονικά* 2001; 63(Συμπλήρωμα):197-241.
3. Stern R. Fatti statistiche relativi alia malattie cancerose *Giornale per servise al progesi delia pathologia dell therapeutica.* 1842; 2:507-517.
4. Fraumeni IF, Lloyd IW, Smith EM et al. Cancer mortality among nuns: Role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. *J Nat Cancer Inst* 1969; 42:455-468.
5. Boyd JT, Doll R. A study of the aetiology of carcinoma of the cervix uteri. *Br J Cancer* 1964; 18:419-434.
6. Jones EG, MacDonald I, Breslow L. A study of epidemiologic factors in carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 65:1-10.
7. Richard RM, Barron BA. A follow up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105:386-393.
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999, 189:12-19.
9. Tsao AS, Kim ES, Hong WK. Chemoprevention of cancer. *CA Cancer J Clin* 2004, 54:150-180.
10. Mandic A, Vujkov T. Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer: a dream or the future? *Ann Oncol* 2004, 15:197-200.
11. Gharizadeh B, Kalandari M, Garcia CA et al. Typing of human papillomavirus by pyrosequencing. *Lab Invest* 2001; 81:673-675.
12. Fleischer AB, Parrish CA, Glenn R et al. Condylomata acuminata (Genital Warts): Patient demographics and treating physicians. *Sex Transm Dis* 2001; 28:643-647.
13. Brentjens MH, Yeung-Yue KA, Lee PC, et al. Human papillomavirus: a review. *Dermatol Clin* 2002; 20:315-331.
14. Schiffman M, Kjaer SK. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Nati Cancer Inst Monograph* 2003; 31:14-19.
15. Koutsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102:3-8.
16. Habel LA, Van Den Eeden SK, Sherman KJ et al. Risk factors for incident and recurrent condylomata acuminata among women: a population-based study. *Sex Transm Dis* 1998; 25:285-292.
17. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346:1105-1112.
18. Kjaer SK, Svare EI, Worm AM et al. Human papillomavirus infection in Danish female sex workers. Decreasing prevalence with age despite continuously high sexual activity. *Sex Transm Dis* 2000; 27:438-445.
19. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of world-wide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer*

- 1993; 54:594-599.
20. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180:1415-1418.
  21. Bjorge T, Kravdal O. Reproductive variables and risk of uterine cervical cancer in Norwegian registry data. *Cancer Causes Control* 1996; 7:351-353.
  22. Daling JR, Madeleine MM, McKnight B et al. The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette-smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:541-544.
  23. Penneys N. Diseases caused by viruses. In: Elder D, Elen-itsas R, Jaworsky C, Johnson B (eds) *Lever's Histopathology of the Skin*. Philadelphia: Lippincott-Raven, Philadelphia. 1997; p. 569-589.
  24. Clavel C, Masure M, Bory J et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high grade cervical lesions: a study of 7932 women. *British Journal of Cancer* 2001; 84:1616-1623.
  25. Nanda K, McCrory DC, Myers ER et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Int Med* 2000; 132:810-819.
  26. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from UK audit of screening histories. *Br J Cancer* 2003; 89:88-93.
  27. Benard VB, Ehemann CR, Lawson HW et al. Cervical screening in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program 1995-2001. *Obstet Gynecol* 2004; 103:564.
  28. Office of National Statistics Cervical Cancer Screening Programme England 2004-2005.
  29. Gray NM, Sharp L, Cotton SC et al. Psychological effects of low grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. *Br J Cancer* 2006; 94:1253-1263.
  30. NHS Health και Social Care Information Centre. Community Health Services Statistics website: <http://www.cnhs.uk>.
  31. Krane JF, Ganter SR, Trask CE, et al. Papanicolaou smear sensitivity for the detection of adenocarcinoma of the cervix: a study of 49 cases. *Cancer* 2001; 93:8-15.
  32. Bulk S, Visser O, Roendaal L, et al. Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: decrease of squamous carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer* 2005; 1134:1005-1009.
  33. Vogel FR. Improving vaccine performance with adjuvants. *Clin Infect Dis* 2000; 30(Suppl. 3):469-475.
  34. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL. Glycoprotein-d adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002; 347:1652-1661.
  35. Koutsky LA, Harper DM. Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006; 24S3:114-121.
  36. Munoz N. Review of the initial phase 3 clinical data for the quadrivalent human papilloma virus vaccine. In: 6th international multidisciplinary congress of the European research organization on genital infection and neoplasia (EUROGIN) 2006.
  37. Clifford GM, Gallus S, Herero R et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366:991-998.
  38. Munoz N, Bosch FX, Castellsaque X et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111:278-285.
  39. Clifford GM, Ran RK, Franceschi S et al. Human papilloma virus genotype distribution in low grade lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:278-285.
  40. Hagensee ME, Yaegashi N, Galloway DA. Self assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *J Virol* 1993; 67:315-322.
  41. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papilloma virus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1915-1923.
  42. Kohli M, Ferko N, Martin A et al. Estimating the long term impact of a prophylactic human papilloma virus (HPV) 16/18 vaccine on the burden of cervical disease in the UK. In: 2006 poster P-200 23rd International Papilloma Conference and Clinical Workshop. 2006.
  43. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, et al. Updating natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24S3:S3/42-51.
  44. Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ, et al. HPV vaccine introduction in industrialised countries. *Vaccine* 2006; 24S3:S3/122-131.
  45. Mao C, Koutsky LA, Ault KA et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107:18-27.
  46. Zimet GD, Liddon N, Rosenthal SL, et al. Psychosocial aspects of vaccine acceptability. *Vaccine* 2006; 24S3:201-209.
  47. Brabin L, Roberts SA, Farzaneh F, et al. Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: a survey of parental attitudes. *Vaccine* 2006; 24(16):3087-3094.
  48. Solomon D, Daney D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114-2119.
  49. Mitchell MF, Hittelman WK, Lotan R et al. Chemoprevention trials and surrogate end point biomarkers in the cervix [review]. *Cancer* 1995; 76(Suppl):1956-1977.
  50. Pollen M, Meyskens FL, Atkinson EN, et al. Why most

- randomized phase II cervical cancer chemoprevention trials are uninformative: lessons for the future. *Nati Cancer Inst* 2001; 93:1293-1296.
51. Pollen M, Vlastos A-T, Meyskens FL, et al. Why phase II trials in cervical chemoprevention are negative: what have we learned? *Cancer Causes Control* 2002; 13:855-873.
  52. Romney SL, Dwyer A, Slagle S et al. Chemoprevention of cervix cancer: Phase I-II. A feasibility study involving the topical vaginal administration of retinyl acetate gel. *Gynecol Oncol* 1985; 20:109-119.
  53. Surwit EA, Graham V, Droegemueller W et al. Evaluation of topically applied trans-retinoic acid in the treatment of cervical intraepithelial lesions. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 821-823.
  54. Meyskens FL Jr, Graham V, Chvapil M et al. A phase I trial of 13-all-trans-retinoic acid delivered via a collagen sponge and a cervical cap for mild or moderate intraepithelial cervical neoplasia. *Nati Cancer Inst* 1983; 71:921-925.
  55. Weiner SA, Surwit EA, Graham VE et al. A phase I trial of topically applied trans-retinoic acid in cervical dysplasia— clinical efficacy. *Invest New Drugs* 1986; 4:241-244.
  56. Graham V, Surwit ES, Weiner S, et al. Phase II trial of 13-ALL- trans-retinoic acid for cervical intraepithelial neoplasia via collagen sponge and cervical cap. *West J Med* 1986; 145:192-195.
  57. Meyskens FL Jr, Surwit E, Moon TE et al. Enhancement of regression of cervical intraepithelial neoplasia II (moderate dysplasia) with topically applied all- trans-retinoic acid: a randomized trial. *J Nati Cancer Inst* 1994; 86:539-543.
  58. Pollen M, Atkinson EA, Schottenfeld D et al. A randomized clinical trial of 4-HPR for high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Clin Cancer Res* 2001; 11:3356-3365.
  59. Alvarez RD, Conner MG, Weiss HL et al. The efficacy of 9-cis-retinoic acid (alitretinoin) as a chemopreventive agent for cervical dysplasia: results of a randomized double blind clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:114-119.
  60. Romney SL, Basu J, Vermund S, et al. Plasma reduced and total ascorbic acid in human uterine cervix dysplasias and cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 498:132-143.
  61. Romney SL, Ho GYF, Palan PR et al. Effects of 13-carotene and other factors on outcome of cervical dysplasia and human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* 1997; 65:483-492.
  62. Manetta A, Schubbert T, Chapman J et al. 13-carotene treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a phase II study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:929-932.
  63. Current Clinical Trials Oncology. Protocol 13869. *National Cancer Institute PDQ* 2000; 7(1).
  64. Keefe KA, Schell MJ, Brewer C et al. A randomized, double blind, phase III trial using oral beta-carotene supplementation for women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 10:1029-1035.
  65. Parmiani G, Pilla L, Castelli C, et al. Vaccination of patients with solid tumours. *Ann Oncol* 2003; 14:817-824.

# Η Ιατρική μεταξύ Θετικισμού και Φαινομενολογίας – Μία αφηγηματολογική, διεπιδραστική προσέγγιση από τη σκοπιά της Κοινωνικής Ανθρωπολογίας

ΛΔ Τσιτσιπής

## SUMMARY

**TSITSIPIS DL. *Medicine between Positivism and Phenomenology: A Narratological, Interactional Approach from the Point of View of Social Anthropology.*** Medical Practice along with the theoretical models accompanying it has been classified as an expression of positive, normal science along with other fields of scientific endeavor that share with medicine similar research principles. In positive science one deals with observable facts and attempts to build the laws discoverable from various empirical observations. In spite of the usefulness and productivity of such an approach quite a few voices are being currently heard from within the academic community of M.Ds that tend to enrich this positivistic trend with alternative views concerning medical practice. Many medical doctors reflexively comment on their practice as not being characterized by the absolute principle of “one plus one equals two”. Such voices express an ongoing concern with the adequacy of our inherited and enshrined models, and some researchers are discovering merits in proposals and methodologies developed in other, primarily social, fields of inquiry. Ideas such as the value of narratives in medical doctor-patient interaction, various attempts at an interpretive (phenomenological) understanding of the ongoing discourse as it unfolds in a variety of medical encounters and other social parameters (traditionally studied by sociolinguists, anthropologists, and sociologists) are now called upon by medical practitioners to help them view critically parts of the field as currently pursued. In this paper I examine such aspects of the medical profession recruiting ideas developed in socio-cultural anthropology, semiotics, and linguistics and base my arguments on the theoretical and methodological products of an enlarged interdisciplinary field of inquiry. I also recruit to the purposes of the present discussion notions related to social and cultural ideologies. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 136-144, 2008.**

**Key words:** Medical Practice, Positivism, Interpretation (Phenomenology), Social Studies, Semiotics, Dialogue, Narration, Ideologies

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιατρική πρακτική, μαζί με τα θεωρητικά μοντέλα που τη συνοδεύουν, έχει θεωρηθεί έκφραση της θετικής επιστήμης, όπως και άλλα πεδία που μοιράζονται με την ιατρική όμοιες ερευνητικές αρχές. Στη θετική επιστήμη, αντιμετωπίζει κανείς παρατηρήσιμα γεγονότα και τις προσπάθειες



να καταγραφούν οι νόμοι που προκύπτουν από τις διάφορες εμπειρικές παρατηρήσεις. Παρά τη χρησιμότητα και την παραγωγικότητα μίας τέτοιας προσέγγισης, τελευταία, ακούγονται κάποιες φωνές από την ακαδημαϊκή κοινότητα των ιατρών, οι οποίες επιχειρούν να εμπλουτίσουν αυτή τη θετικιστική τάση με εναλλακτικές οπτικές γωνίες. Πολλοί ιατροί σχολιάζουν αναστοχαστικά (αυτοκριτικά) τον κλάδο τους ως κάτι που δεν χαρακτηρίζεται από την απόλυτη αρχή « ένα και ένα κάνουν δύο». Τέτοιες φωνές προβληματίζονται ως προς την επάρκεια των κληρονομημένων μοντέλων μας, και μερικοί ερευνητές ανακαλύπτουν οφέλη σε προτάσεις και μεθοδολογίες που προέρχονται κυρίως από τις κοινωνικές επιστήμες. Ιδέες που σχετίζονται με την αξία των αφηγημάτων στη διεπίδραση ιατρού-ασθενούς, διάφορες προσπάθειες για μία κατανόηση του λόγου που παράγεται σε μία ποικιλία ιατρικών συνεντεύξεων, και άλλες κοινωνικές παράμετροι (που παραδοσιακά έχουν μελετηθεί από κοινωνιογλωσσολόγους, ανθρωπολόγους και κοινωνιολόγους) επιστρατεύονται τώρα και από ιατρούς προκειμένου να δουν κριτικά περιοχές του δικού τους κλάδου. Σε αυτό το άρθρο, εξετάζω ορισμένες πλευρές του ιατρικού λειτουργήματος επιστρατεύοντας ιδέες που έχουν αναπτυχθεί στη κοινωνική ανθρωπολογία, τη σημειωτική και τη γλωσσολογία, και στηρίζω τα επιχειρήματά μου σε θεωρητικό και μεθοδολογικό προβληματισμό που πηγάζει από διακλαδικό ενδιαφέρον. Επίσης, για τους σκοπούς αυτού του άρθρου, χρησιμοποιώ έννοιες από τη μελέτη των γλωσσικών και πολιτισμικών ιδεολογιών.

**Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 136-144, 2008.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** Ιατρική Πρακτική, Θετικισμός, Ερμηνευτική (Φαινομενολογία), Κοινωνικές Επιστήμες, Σημειωτική, Διάλογος, Αφήγηση, Ιδεολογίες

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μία βασική υποχρέωση του επιστήμονα όταν διασχίζει τα σύνορα των διαφόρων κλάδων είναι να εξηγεί προκαταρκτικά αλλά και εν πορεία πώς χρησιμοποιεί τις ποικίλες έννοιες που χρειάζονται στην ανάλυσή του. Αυτό θα επιχειρήσω προσεχτικά να το κάνω στο παρόν άρθρο και ανακοίνωση.

Ο τίτλος της ανακοίνωσης από μόνος του δηλώνει ότι το περιεχόμενο των επιστημονικών πεδίων δεν ορίζεται άπαξ διά παντός, και κάνει φανερό ότι μπορούμε να τα δούμε μέσα από ποικίλες οπτικές γωνίες. Αυτό συμβαίνει διότι κάθε επιστημονικός κλάδος είναι σε μεγάλο βαθμό απότοκος των ιστορικών και κοινωνικών συνθηκών που τον γεννούν, αν και ιδεολογικοί λόγοι (για τους οποίους θα μιλήσω στη συνέχεια) μας κάνουν να νομίζουμε ότι υπάρχει και λειτουργεί με σταθερή μορφή και περιεχόμενο μέσα σε ένα κοινωνικό κενό. Η επιστήμη όμως δεν έχει δικό της βίο πέρα και πάνω από τις συνθήκες που την ορίζουν ιστορικά.

Ο κύριος Μιχάλης Βασιλαματζής (1) είχε την καλοσύνη να φέρει εις γνώση μου μία σειρά άρθρων από το BMJ (1999) στα οποία ανακάλυψα με ευχάριστη έκπληξη ότι οι συγγραφείς ανιχνεύουν τις επιπτώσεις αυτού που ονομάζουν Narrative based medicine (αφηγηματολογική ιατρική) και τις συνδυάζουν με την

κλασική ιατρική προσέγγιση η οποία στηρίζεται στην απαραίτητη γενίκευση από τις επιμέρους περιπτώσεις που εξετάζουν στηριζόμενοι σε τυποποιημένα στατιστικά εργαλεία. Λέω «με ευχάριστη έκπληξη» διότι αυτά που χρησιμοποιούν μερικώς ως εργαλεία οι ιατροί-συγγραφείς των άρθρων προέρχονται και από πεδία των κοινωνικών επιστημών όπως η κοινωνιογλωσσολογία, η ανάλυση του λόγου, ή ακόμη και η θεωρία της λογοτεχνίας. Θεωρούν ότι παράλληλα με τη λεγόμενη σκληρή μαρτυρία (hard evidence) η διεπίδραση ιατρού-ασθενούς είναι ένας χώρος όπου γεννώνται πλούσιες σημασίες και για την επίλυση διαγνωστικών θεμάτων και για την αντιμετώπιση δεοντολογικών ζητημάτων, πέρα και πάνω από το απλό ιστορικό του ασθενούς που βέβαια δεν είναι καθόλου απλό.

## ΘΕΤΙΚΙΣΜΟΣ, ΕΡΜΗΝΕΙΑ, ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΔΙΕΠΙΔΡΑΣΗ

Με βάση τα λίγα που έχω ως τώρα πει αρχίζει να αποκτά νόημα ο τίτλος της παρουσίασης αυτής, αλλά πριν εξηγήσω πιο λεπτομερώς τον τίτλο, θα αναφερθώ στη θέση της ιατρικής στη σφαίρα των επιστημών γενικότερα, κάτι που συνδέεται άρρηκτα με τον τίτλο και το όλο περιεχόμενο της παρουσίασης μου. Ο ιστορικός Carlo Ginzburg (1992) αποδέχεται ότι η ιατρική χαρακτηρίζεται από αυτό που ονομάζει

Evidential Paradigm (Επιστημονικό Παράδειγμα της Μαρτυρίας) και συγγενεύει με την κριτική της τέχνης ή την αστυνομική ιστορία και άλλα είδη δραστηριότητας. Τι κοινό έχουν όλα αυτά? Απλά από διάφορα ίχνη ή σημεία τα οποία ανιχνεύουν συγκροτούν μια γενικότερη εικόνα. Άρα και η ιατρική χρησιμοποιεί «σημεία» για να κάνει τις γενικεύσεις της. Θα έρθω σε αυτό που θα ονομάζαμε σημειωτική ή σημειολογική προσέγγιση και ποιο μέρος της αφορά την ιατρική αργότερα.

Από την άλλη μεριά ο κορυφαίος μελετητής της γλώσσας και εκπαίδευσης Basil Bernstein (1996) ταξινομεί τις επιστήμες σε δύο μεγάλες κατηγορίες οι οποίες από άλλα σχήματα ταξινόμησης μας είναι ήδη κάπως γνωστές. Ο Bernstein διακρίνει ανάμεσα σε αυτό που ονομάζει *singulars* και σε αυτό που αποκαλεί *regions*. Το πρώτο αναφέρεται σε κλάδους που λίγο πολύ λειτουργούν μεμονωμένα ως πεδία γνώσης ενώ το δεύτερο αναφέρεται σε εκείνο που είναι γνωστό ως διακλαδικότητα (*interdisciplinarity*) με την ιατρική να ταξινομείται στο δεύτερο. Πριν μπούμε σε περισσότερες λεπτομέρειες ας προσέξουμε ότι η αντίληψη αυτή (χωρίς τη χρήση των ίδιων όρων) χαρακτηρίζει και τις αναλύσεις της ομάδας των ιατρών στις οποίες παρέπεμψα πιο πάνω και στις οποίες θα αναφερθώ ξανά αργότερα.

Και τώρα ο τίτλος της παρουσίασης μου και η συζήτηση που τον στηρίζει. Εάν η ιατρική ανήκει στις *regions*, δεν είναι παράξενο, με βάση την ιστορική εμπειρία που έχουμε για τον κλάδο, να αναζητήσουμε κυρίαρχες μορφές επιστημονικών κατευθύνσεων που την χαρακτηρίζουν. Μία τέτοια κατεύθυνση είναι ο θετικισμός (*positivism*) τον οποίο ο R. Williams περιγράφει ως ακολούθως – «στην ιστορία της η έννοια του θετικισμού έχει συνδεθεί με αυτό που θεωρούμε επιστημονική κατανόηση στηριγμένη σε παρατηρούμενα γεγονότα και στους νόμους που προκύπτουν από την παρατήρησή τους» (1976, 238-9 *δική μου παράφραση-μετάφραση και έμφαση*). Φυσικά η έννοια έχει πάρει και άλλες σημασίες και το ρεύμα του θετικισμού δεν είναι εσωτερικά ομοιογενές. Όμως αυτές οι λεπτομέρειες δεν αφορούν τη συζήτησή μας. Οι συγγραφείς-ιατροί (της θεματικής συλλογής άρθρων του BMJ) πάνω στην ιατρική πρακτική αφηγηματικού χαρακτήρα δεν φαίνεται να απορρίπτουν αυτή την προσέγγιση. Όμως αναλύουν και προάγουν και τη συμπληρωματική αντίληψη της ιατρικής πρακτικής ως αφηγηματικής διαδικασίας κατά τη διεπίδραση (*interaction*) ιατρού-ασθενούς και των περιβαλλόντων τους ώστε να γίνεται κεντρικό μέρος της πράξης και η σημασία που γεννάται μέσα από αυτή τη διεπίδραση. Η έννοια της φαινομενολογίας που χρησιμοποιώ στον τίτλο μου ανήκει ακριβώς εδώ. Είναι η δυνατότητα

ερμηνείας των λόγων και των νοημάτων των δρώντων υποκειμένων του ενός από το άλλο.

Ως τώρα παρουσίασα κάποιες τάσεις και χαρακτηριστικά της ιατρικής επιστημονικής διαδικασίας λίγο πολύ κρατώντας ίσες αποστάσεις από αυτές τις τάσεις ή, αν θέλετε, σχολές ή ρεύματα. Στην επιστημονική ορολογία θα μιλούσε κανείς για «παραδείγματα» (*paradigms*) από τη χρήση του όρου από τον φιλόσοφο *Kuhn* με τον οποίο όρο εννοεί κάτι σαν σύνολο γενικών αρχών και μοντέλων γύρω από τις οποίες ή τα οποία παγιώνεται μια επιστημονικά κυρίαρχη παράδοση. Και βέβαια αυτή η αντίληψη του παραδείγματος έχει αμφισβητηθεί και υποκατασταθεί από άλλες πιο σύγχρονες αλλά αυτό δεν είναι του παρόντος. Φαίνεται ότι η πρόσληψη της ιατρικής ως θετικής επιστήμης έχει αποτελέσει κυρίαρχη κατεύθυνση. Αλλά μήπως ήρθε η ώρα να δούμε το θετικισμό κριτικά, όπως εξάλλου κάνουν και οι συγγραφείς-ιατροί του *BMJ*? Ο *Anthony Giddens* (1993 [1976]) ο κορυφαίος κοινωνιολόγος μελετητής της ύστερης νεοτερικότητας, της δικής μας δηλαδή εποχής, δίνει κριτική έμφαση σε αυτό που ονομάζει πραγματοποιημένο τρόπο αντίληψης (*reified mode*). Σύμφωνα με την πραγματοποίηση οι άνθρωποι, ειδικοί διαφόρων πεδίων και ερασιτέχνες, αντιλαμβάνονται ποικίλα κοινωνικά και άλλα φαινόμενα ως ξένα πράγματα στη φύση, ξεκομμένα από την ανθρώπινη δραστηριότητα παραγωγής τους. Με απλά λόγια, η πραγματοποίηση συνίσταται στο να βλέπουμε ιστορικές και άλλες διαδικασίες ως κάτι το πολύ συγκεκριμένο ως εάν ήταν πράγματα. Τυπικά παραδείγματα αυτής της πραγματοποίησης είναι η έννοια κοινωνία ή η έννοια γλώσσα. Η κοινωνία και η γλώσσα όμως δεν είναι πράγματα αλλά δυναμικά φαινόμενα, διαδικασίες, για την ύπαρξη των οποίων εμπλέκονται δυναμικά οι κοινωνικά δρώσες μονάδες (*agents*), οι οποίες κατόπιν εγκλωβίζονται στην πλάνη να θεωρούν όλα αυτά τα φαινόμενα ως αποξενωμένα από τη δική τους διαμεσολάβηση.

Ποια είναι η άλλη άποψη? Η άλλη άποψη είναι ότι τα φαινόμενα που μας περιβάλλουν υπόκεινται σε ιστορικές συνθήκες γένεσης και ανάπτυξης και είναι δημιουργήματα των κοινωνικών συνθηκών που τα παράγουν. Η *Trisha Greenhalgh* (1999) στο ειδικό τεύχος του *BMJ* για μια ιατρική αφηγηματικής βάσης, ακολουθώντας μια διαδεδομένη τακτική των κοινωνικών επιστημών, παρατηρεί ότι στην επιστημονική αντίληψη της κοινωνικής κατασκευής (*social constructionism*) ακόμη και τα αντικειμενικά γεγονότα πρέπει να θεωρούνται ως φορτισμένα με θεωρητικούς προειδεασμούς. Δεν υπάρχουν στη φύση σαν αντικείμενα σε κοινωνικό κενό. Η παιδεία των ιατρών, οι προσωπικές τους βιογραφίες, η εργασιακή τους

ένταξη, ο διάλογος με ασθενείς και με ασθένειες βρίσκονται σε συνεχή κατασκευή και διαπραγματεύση. Η αντίληψη που διαμορφώνω για ένα επιφανειακά απλό γεγονός έχει να κάνει με το τι θεωρία υιοθετώ και σε ποιες κοινωνικές συνθήκες ωρίμασε η θεωρητική μου επιλογή. Έτσι εν μέσω κυριαρχίας του θετικισμού ακούμε συχνά τους ιατρούς να λένε ότι στον κλάδο τους «ένα και ένα δεν κάνουν δύο». Ούτε το σύνορο ανάμεσα στον ειδικό και τον ερασιτέχνη είναι πάντα ανυπέρβλητο και απόλυτο. Συχνά η διάγνωση είναι το συνεργατικό αποτέλεσμα του ιατρικού προσωπικού και του ασθενούς και φυσικά και άλλων μετόχων στην επικοινωνία. Η ιατρική είναι λοιπόν σε μεγάλο βαθμό κλάδος παραγωγής και ερμηνείας σημασιών. Οι Trisha Greenhalgh και Brian Hurwitz (1999) στο ίδιο περιοδικό (BMJ) αναφέρονται σε θεωρητικό της λογοτεχνίας (με ισχυρή εμπλοκή στην ιατρική εκπαίδευση) η οποία τονίζει ότι η κλινική ιατρική έχει από κοινού με τις κοινωνικές επιστήμες όπως η οικονομία, το δίκαιο, η ανθρωπολογία, η ιστορία ιδιες ή παρεμφερείς μεθόδους προσέγγισης της γνώσης μόνο που δεν αναγνωρίζει συχνά με ρητό τρόπο τον ερμηνευτικό χαρακτήρα ή τους κανόνες που χρησιμοποιεί για να διαπραγματευθεί τη σημασία.

Για το ρόλο της κοινωνικής κατασκευής και διαμεσολάβησης των ερευνητών στην παραγωγή γνωστικού αποτελέσματος θα αναφερθώ παραδειγματολογικά στο δικό μου κλάδο, την κοινωνικό-πολιτισμική ανθρωπολογία. Και η ανθρωπολογία και η κοινωνιολογία όπως και η ιατρική και άλλα επιστημονικά πεδία έχουν εμπλουτίσει τις εργαλειοθήκες τους με μεθοδολογικά εργαλεία που τείνουν να εξασφαλίζουν το μέγιστο δυνατόν της αντικειμενικότητας. Η παρατήρηση, τα ερωτηματολόγια, η στατιστική επεξεργασία, τουλάχιστον σε ποσοτικού χαρακτήρα έρευνες, θεωρείται ότι στοχεύουν στο να μειωθεί η παρέμβαση του προσωπικού παράγοντα. Όμως ο ανθρωπολόγος γνωρίζει πολύ καλά ότι από τη στιγμή που θα μπει και θα εργασθεί στην κοινότητα η παρουσία του δεν αφήνει ανεπηρέαστα τα πράγματα. Όταν φύγει, η κοινότητα, της οποίας το πολιτισμικό υλικό ήρθε για να μελετήσει, δεν θα είναι πια η ίδια. Η ανθρωπολογική διαμεσολάβηση με τη μορφή της εθνογραφίας, δηλαδή της επιτόπιας έρευνας, έχει σοβαρά επηρεάσει την κοινότητα. Όταν οι ανθρωπολόγοι συναισθάνονται τις συνέπειες του ρόλου τους και μελετούν την παρουσία τους με αυτοκριτική, τότε το φαινόμενο αυτό ονομάζεται αναστοχαστικότητα (reflexivity) η οποία δεν πρέπει να απουσιάζει ποτέ από την έρευνα του κοινωνικού επιστήμονα, και θα έλεγα και του ιατρού του οποίου η δουλειά κατά τους συγγραφείς του BMJ μοιάζει πολύ με αυτή του εθνογράφου. (2) Και εφόσον

η απόλυτη αντικειμενικότητα δεν είναι τελείως εφικτή το πιο έντιμο επιστημονικά είναι να αποδεχθούμε και να αξιοποιήσουμε τα πιο υποκειμενικά στοιχεία τα οποία προκύπτουν από την αφηγηματική και διαλογική μας εμπλοκή στην έρευνα είτε του ασθενούς είτε της κοινότητας. Και βέβαια το χαρακτηριστικό αυτής της εμπλοκής δεν είναι η υποκειμενικότητα αλλά η δι-υποκειμενικότητα (intersubjectivity) μέσα στην οποία κατασκευάζουμε από κοινού τις παραγόμενες σημασίες.

Έχω τελευταία εμπλακεί σε μια κριτική συζήτηση γύρω από τις θετικιστικές και τις κατασκευαστικές προσεγγίσεις εξ αφορμής ενός άρθρου μου που δημοσιεύθηκε πρόσφατα σε ειδικό θεματικό τεύχος του Journal of Sociolinguistics (Tsitsipis 2007). Στο ίδιο τεύχος ο κοινωνιολόγος Hammersley (2007) προσφέρει μια κριτική ματιά στις θεωρίες της κοινωνικής κατασκευής συμπεριλαμβάνοντας στην κριτική του και το δικό μου άρθρο. Θεωρώ ότι οι κριτικές του εν λόγω συναδέλφου είναι χρήσιμες και γόνιμες αλλά απλά το έργο μου δεν αντιπροσωπεύει την ακραία εκδοχή των θεωριών της κοινωνικής κατασκευής όπως αυτός την αντιλαμβάνεται. Αντιπαραθέτει τη θεωρία του ρεαλισμού κατά την οποία τα δεδομένα που μελετάμε υπάρχουν και εμείς ερχόμαστε να τα αναλύσουμε και να τα ερμηνεύσουμε. Δεν δέχεται την έννοια του θετικισμού που χρησιμοποιώ θεωρώντας τον όρο καταχρηστικό (abuse term).

Όμως ουδείς (και πιστεύω και στην ιατρική) ισχυρίζεται ότι οι ερμηνευτικές προσεγγίσεις για τις οποίες μιλάμε καταλύουν την αντικειμενική μαρτυρία. Κάτι τέτοιο δεν πηγάζει από τους συγγραφείς του ειδικού τεύχους του BMJ. Απλά η επιστημονική αντικειμενικότητα δεν ανήκει σε δύο διαφορετικούς κόσμους – τον κόσμο της ερευνητικής μεθόδου και τον κόσμο των δεδομένων αλλά συγκροτείται από τη συνάντηση των δύο σε μια αδιάσπαστη ενότητα. Τι επιστημονικά δεδομένα μπορούν να υπάρξουν χωρίς τη διαμεσολάβηση μας? Αν βέβαια υποθέσουμε ότι η πραγματικότητα γεννάται από μια μαγική παρέμβαση των ερευνητριών/ερευνητών τότε φυσικά η κριτική που ασκούν οι ρεαλιστές έχει βάση.

Έχουμε ήδη παρουσιάσει κάποιες διαστάσεις πάνω στις οποίες προβάλαμε την ιατρική σε σύγκλιση με ή απόκλιση από άλλους κλάδους και ιδιαίτερα με κάποια έμφαση στις κοινωνικές επιστήμες. Οι κοινωνικές επιστήμες έχουν ως ένα βαθμό προσφέρει εργαλεία τα οποία, όπως είδαμε, αξιοποιούν οι ιατροί προκειμένου να αποκτήσουν μία όσο γίνεται πιο ολιστική προσέγγιση του αντικειμένου τους. Αξίζει να δούμε ακόμη μία διάσταση ή χαρακτηριστικό της ιατρικής που έχει να κάνει με τον τρόπο που γίνεται αντιληπτή

και λειτουργεί ως κεφάλαιο γνώσης στη σημερινή κοινωνία. Ο κοινωνιολόγος Giddens (1991), του οποίου τη σκέψη συναντήσαμε ήδη πιο πάνω, αναλύοντας τα χαρακτηριστικά της ύστερης νεωτερικότητας, παρατηρεί την ύπαρξη αλλαγών στην αντίληψη και διαχείριση του χώρο-χρόνου αλλά και της γνώσης από την εποχή της πρώιμης νεωτερικότητας και άλλων παλαιότερων φάσεων της ιστορίας. Κάνει λόγο, ανάμεσα στα άλλα, και για ειδικευμένα συστήματα (expert systems) που είναι μέρος μιας ευρύτερης γκάμας των λεγομένων αφηρημένων συστημάτων (abstract systems). Τέτοια ειδικευμένα συστήματα είναι και οι επιστημονικοί κλάδοι, και φυσικά δεν έχουμε λόγο να εξαιρέσουμε την ιατρική. Σε τέτοια συστήματα τα μέλη της κοινωνίας κατά κανόνα εναποθέτουν την εμπιστοσύνη τους (trust) αλλά αυτή η εμπιστοσύνη δεν είναι κάτι το αδιαπραγμάτευτο. Τα μέλη της κοινότητας συχνά διεκδικούν μέρος στον έλεγχο του γνωστικού κεφαλαίου. Είναι γνωστό το είδος λόγου που πολύ συχνά παράγουν οι ασθενείς και οι συγγενείς τους απαιτώντας από το γιατρό να χορηγήσει αγωγή που έχουν ακούσει από το άμεσο περιβάλλον τους ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Και, παρά το γεγονός ότι κάτι τέτοιο ερεθίζει ευνότητα τους ιατρούς, το φαινόμενο είναι πολύ συνηθισμένο σε πολλούς κλάδους. Βλέπουμε λοιπόν ότι ανάλογα με διάφορες συγκυρίες τότε ενδυναμώνεται αποφασιστικά το ειδικευμένο σύστημα τότε ενδυναμώνονται οι εκπρόσωποι του λεγόμενου ερασιτεχνικού κόσμου.

Ένα στοιχείο όμως, που, με κίνδυνο να επαναλαμβάνουμε κάποια πράγματα, αξίζει να τονισθεί είναι το ότι είδη λόγου τα οποία χαρακτηρίζουν την καθημερινότητα μας μπορούν να χαρακτηρίζουν και τις ιατρικές συνεντεύξεις. Είδαμε ότι τέτοια μοντέλα επεξεργάζονται οι ιατροί της ομάδας του ειδικού θεματικού τεύχους του BMJ (1999). Η Greenhalgh (1999: 323) αναφέρεται σε ένα περιστατικό όπου ο ιατρός διέγνωσε συγκεκριμένο τύπο μηνιγγίτιδος σε παιδί με βάση ποικίλες επιστημονικές ενδείξεις αλλά και τη γνώση που είχε της συγκεκριμένης οικογένειας ως προς τις συνήθειές της. Η μητέρα αντί να χρησιμοποιήσει τους συνηθισμένους περιγραφικούς όρους όπως «δεν είναι ο εαυτός του ή ο εαυτός της», «έχει χάσει το χρώμα του», «είναι ξεπλυμένη» κλπ χρησιμοποιεί τον όρο «παράξενα (strangely)» ο οποίος κινητοποιήσε μέγα μέρος της διαγνωστικής σκέψης του ιατρού προς την κατεύθυνση της συγκεκριμένης νόσου. Ο όρος υπονοούσε ότι κάτι έξω από τα συνηθισμένα συνέβαινε.

Αυτό το φαινόμενο μοιάζει πολύ με τις περιπτώσεις που μελετά η αφηγηματολογία και η κοινωνιογλωσσολογία οι οποίες ενδιαφέρονται για ουσιαστικές

πλευρές της καθημερινής αφήγησης. Οι ομιλητές συχνά χρησιμοποιούν λεξιλογικούς, γραμματικούς και υφολογικούς τρόπους προκειμένου να τονίσουν και να προβάλουν τους λόγους για τους οποίους θεωρούν ότι αυτό που αφηγούνται αξίζει να λεχθεί και το κοινό να το ακούσει. Το σύνολο των τρόπων αυτών είναι τεχνικά γνωστό ως αξιολόγηση (evaluation). Απαντά στο ερώτημα – «γιατί αυτή η ιστορία τώρα, ποιος ο λόγος να λεχθεί»; Συνεισφέρει επομένως στο άξιο προς αφήγηση περιεχόμενο της ιστορίας. Πλείστες όσες προσωπικές ιστορίες από διάφορους λαούς, όπως και ανέκδοτα και άλλα είδη λόγου γίνονται αποδεκτά εξαιτίας του πειστικού μηχανισμού αξιολόγησης που περικλείουν στο σώμα της ιστορίας.

### ΘΕΜΑΤΑ ΙΔΕΟΛΟΓΙΩΝ

Έρχομαι τώρα να συζητήσω ζητήματα ιδεολογιών που, όπως ελπίζω ότι θα φανεί, σχετίζονται και με την ιατρική, όπως και με άλλες δράσεις και πρακτικές της κοινωνίας. Θα αρχίσω με κάποιο τεχνικό ορισμό του φαινομένου της ιδεολογίας προκειμένου να το διαχωρίσω από την ερασιτεχνική χρήση που συχνά του γίνεται. *Οι ιδεολογίες είναι σύνολα απόψεων που έχουν τα μέλη κοινοτήτων (απλοί άνθρωποι, επαγγελματικές ομάδες επιστημόνων και άλλες όπως και κοινωνικές κατηγορίες, ηλικίες, φύλα κλπ) προκειμένου να εκλογικεύσουν τη δομή και τη λειτουργία κάποιου φαινομένου ή σειράς φαινομένων. Με άλλα λόγια, οι ιδεολογίες προσπαθούν να κάνουν ένα φαινόμενο όπως η γλώσσα, η πολιτική, η επιστήμη, η κοινωνία κ.α. να φαίνεται λογικό, να έχει νόημα.*

Τονίσαμε ήδη πιο πάνω ότι κατά τη γνώμη ορισμένων ιατρών που παραπέμπουν σε ειδικούς των κοινωνικών και των ανθρωπιστικών σπουδών η ιατρική είναι σε μεγάλο βαθμό ερμηνευτικός κλάδος. Αναφερόμενος ξανά στον Giddens, θα έλεγα ότι κλάδοι όπως αυτοί των κοινωνικών επιστημών χαρακτηρίζονται από αυτό που ονομάζει διπλή ερμηνευτική (double hermeneutic). Αυτό απλά σημαίνει ότι, όταν μελετάμε ανθρώπους και όχι ζώα, φυτά, αστρικά, γεωλογικά και άλλα συναφή φαινόμενα, στην ουσία ερμηνεύουμε ερμηνευτές. Δηλαδή ερμηνεύουμε μονάδες ή σύνολα που ερμηνεύουν ανεξάρτητα από μας τον εαυτό τους. Η ιατρική κατά την κρίση μου είναι έντονα κομμάτι αυτής της διπλής ερμηνευτικής. Το κυρίαρχο ερμηνευτικό μέρος της ιατρικής πρακτικής είναι οι συζητήσεις με τους ασθενείς και τα περιβάλλοντά τους. Και στις περιπτώσεις των ακραία αφασικών ασθενών ο ιατρός στηρίζεται ή σε προγενέστερες επικοινωνίες ή σε επικοινωνίες με τα περιβάλλοντα των ασθενών. Το ερμηνευτικό μέρος δεν λείπει στην ουσία ποτέ από την κλινική διαδικασία

σία. Και όχι μόνο δεν λείπει αλλά συμπεριλαμβάνεται μαζί με άλλες προσεγγίσεις σε ένα ενιαίο σύνολο το οποίο το κάνουν ενιαίο (όπως, ανάμεσα στα άλλα η ιστορία και η εμπειρία του κλάδου) και οι διάφορες ιδεολογικές διαμεσολαβήσεις. Ας πάρουμε το κλασικό παράδειγμα της μέσης κλινικής εξέτασης. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει δύο μέρη άρρηκτα δεμένα σε ένα αδιάσπαστο σύνολο τα οποία μέρη, κατά την άποψή μου, έχουν διαφορετικό περιεχόμενο και ουσία. Το ένα μέρος είναι η απευθείας επαφή του ιατρού με την κλινική εικόνα και το οποίο θα ονόμαζα σημειωτικό διότι ο ιατρός διαβάσει, βλέποντας, ακούγοντας και ψηλαφώντας, σημεία στο σώμα του ασθενούς. Το άλλο μέρος είναι ο διάλογος με τον ασθενή, και θα ονόμαζα, με βάση την συζήτηση που προηγήθηκε, αυτό το μέρος ερμηνευτικό. Η ιατρική εκπαίδευση προφανώς εκπαιδεύει τους ιατρούς χωριστά για το κάθε ένα από αυτά τα μέρη, στην άσκηση όμως της τελικής πράξης της κλινικής διεκπεραίωσης τα δύο συγχωνεύονται σε ένα αδιάσπαστο όλο και από αυτό προκύπτουν και τα ευεργετικά αποτελέσματα της ιατρικής. Ποια είναι η κόλλα που τα κρατάει μαζί ενώ έχουν τόση επιστημολογική απόσταση? Με το «επιστημολογική» εννοώ τη διαφορετική προέλευση της γνώσης που το καθένα περικλείει. Άλλης φύσης γνώση περικλείεται στην ψηλάφηση από αυτή που περιλαμβάνεται στο διάλογο. Η κόλλα είναι πολλών ειδών, όπως π.χ. η μακρά εμπειρία της ιατρικής έρευνας μέσα στο χρόνο, αλλά είναι και η ιδεολογία η οποία έχει κάνει τον ιατρικό κόσμο να διαβάσει ομοιότητες ή και διαφορές στις επιστημονικές προσεγγίσεις. Εξάλλου από τα πιο χαρακτηριστικά γνωρίσματα των ιδεολογιών είναι το ότι οδηγούν σε κατασκευή ομοιοτήτων ή διαφορών.

Ονόμασα το ένα σκέλος της κλινικής ιατρικής πρακτικής σημειωτικό. Επομένως πρέπει να αφιερώσουμε μέρος της συζήτησης μας και στη θεωρία των σημείων ώστε να μην υπάρχουν αδιευκρίνιστες έννοιες και ασαφείς όροι. Ο κορυφαίος πραγματιστής φιλόσοφος Charles Sanders Peirce (3) θεωρεί ότι το σημείο (sign, representamen) είναι κάτι που στέκει για κάτι άλλο για λογαριασμό κάποιου (το γλωσσικό σημείο-λέξη «αυτοκίνητο» π.χ. στέκει για το αντικείμενο που ονομάζουμε έτσι). Υπάρχουν πολλά σημειωτικά συστήματα ή κώδικες (ένδυση, χειρονομίες κλπ) αλλά το πιο βασικό για τον άνθρωπο είναι η νοούμενη και ομιλούμενη γλώσσα. Ο Peirce ταξινομεί τα σημεία σε τρεις βασικές κατηγορίες – 1) τις εικόνες, 2) τους δείκτες ή ενδείκτες, και 3) τα σύμβολα. Οι εικόνες σημειοδοτούν δυνάμει της ομοιότητας. Μία φωτογραφία κάποιου ατόμου π.χ. είναι η εικόνα του, ή ένα σχεδιάγραμμα της κάτοψης ενός οικοδομήματος είναι η εικόνα του. Οι ενδείκτες σημειοδοτούν δυνάμει της σχέσης γει-

νίασης ή αιτιότητας με το αντικείμενο ή κατάσταση στο οποίο ή στην οποία αναφέρονται. Τα ενδεικτικά στοιχεία της ανθρώπινης γλώσσας είναι κατά κύριο λόγο – οι προσωπικές αντωνυμίες (εγώ, εσύ κλπ), ο γραμματικός χρόνος στο ρήμα (γράφω, έγραφα), τα τοπικά και χρονικά επιρρήματα (εδώ, εκεί, τώρα, μετά κλπ). Φυσικά πολλά άλλα στοιχεία όπως το γλωσσικό ύφος που χρησιμοποιεί κανείς αποτελούν μέρος του δεικτικού συστήματος διότι δίνουν πληροφορίες για την καταγωγή των ομιλητών, για τη στάση τους απέναντι στους συνομιλητές τους, ή απέναντι στο θέμα συζήτησης.

Το δεικτικό σύστημα προκειμένου να έχει σημειακή δύναμη, δηλαδή να σημειοδοτεί, πρέπει να αγκιστρώνεται στην περίπτωση της επικοινωνίας. Μόνο μέσα στο επικοινωνιακό συμφραζόμενο οι δείκτες παράγουν νόημα. Εάν αφήσω έξω από το γραφείο μου ένα μήνυμα που να λέει – «θα είμαι πίσω σε τρεις ώρες» και τυχόν αναγνώστες του μηνύματος δεν γνωρίζουν ποιος είμαι εγώ που έγραψα το μήνυμα ή πότε το έγραψα, ένα τέτοιο μήνυμα δεν παράγει σημασία. Η αν σβήσουν τα φώτα σε μια αίθουσα σεμιναρίου και ρωτήσω κάποιο άτομο χωρίς να το βλέπω ή να με βλέπει – «παρακαλώ τι απορία έχετε?» πάλι δεν παράγεται νόημα διότι δεν μπορεί μέσα στο σκοτάδι να εντοπισθεί το πρόσωπο στο οποίο αναφέρεται το «εσύ».

Λέμε συχνά «ο καπνός δηλώνει την ύπαρξη φωτιάς». Ο καπνός είναι η αιτία της φωτιάς και συχνά βρίσκονται και σε σχέση γειτνίασης. Ο καπνός είναι ενδείκτης της φωτιάς όπως και οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι δείκτες καταστάσεων της υγείας των ασθενών. Μία αξονική τομογραφία είναι κάτι πιο σύνθετο – είναι ενδείκτης με την έννοια που είναι και άλλες εργαστηριακές εξετάσεις αλλά είναι και εικόνα διότι φωτογραφίζει τρόπο τινά μέρος της φυσικής δομής των οργάνων ενός σώματος. Είναι ένας εικονικός ενδείκτης. Τα εικονικά και τα δεικτικά σημεία έχουν κοινά μεταξύ τους λειτουργικά γνωρίσματα. Ανήκουν και τα δύο (όπως τονίζε στο έργο του ο αείμνηστος φίλος και καθηγητής γλωσσολογίας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Αναστάσιο-Φοίβος Χριστίδης) στη θερμή ζώνη της ανθρώπινης σήμανσης διότι λειτουργούν ως σημεία με απόλυτη αμεσότητα. Για να πετύχουν το σημασιολογικό τους αποτέλεσμα απαιτείται η συμπαρουσία των επικοινωνούντων ατόμων ή η στενή σχέση σημείου και αντικείμενου στο οποίο αναφέρεται. Ανήκουν στη πρωτογενή μήτρα της ανθρώπινης γλώσσας και παρουσιάζουν ομοιότητες με τα σημειωτικά συστήματα και άλλων ειδών του έμβιου κόσμου.

Το τρίτο είδος σημείων που διακρίνει ο φιλόσοφος Peirce είναι τα σύμβολα. Τα σύμβολα τα οποία και

ονομάζει *legisigns* (δηλαδή σημεία εκ νόμου) είναι αποτέλεσμα συμβάσεων. Οι κοινωνικές συμβάσεις τα έχουν καταστήσει σε μια οποιαδήποτε γλώσσα σημειοδοτικές μονάδες. Τα σύμβολα δεν έχουν κάποια φυσική ομοιότητα ή γειτνίαση με το αντικείμενο στο οποίο αναφέρονται. Η λέξη «τραπέζι» δεν έχει κάποια φυσική συγγένεια με το αντικείμενο τραπέζι. Απόδειξη τούτου είναι το ότι σε άλλες γλώσσες το αντικείμενο δηλώνεται με διαφορετικούς τρόπους, με διαφορετικές ακολουθίες ήχων, απλά με άλλες λέξεις. Είναι γνωστός ο διάλογος του Πλάτωνα «Κρατύλος» όπου ο Σωκράτης και οι συνομιλητές του προσπαθούν να αναζητήσουν απάντηση στο ερώτημα αν η γλώσσα είναι «φύσει» ή «θέσει». Τα σύμβολα δηλώνουν το μέρος της γλώσσας που είναι «θέσει» με άλλα λόγια θεσμοθετημένο μέρος μιας νόρμας, μιας σειράς επικοινωνιακών συμβάσεων. Τα σύμβολα αποτελούν το φως δηλαδή σημειοδοτούν την πραγματικότητα από απόσταση σε αντίθεση με τις εικόνες και τους δείκτες που αποτελούν τη θερμή πρωτογενή σήμανση. Εδώ βέβαια πρέπει να τονισθεί με προσοχή ότι η ανθρώπινη γλώσσα δεν χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα πρωτογενή δείξη το πρότυπο της οποίας θα ήταν το να τείνουμε το δείκτη του χεριού προκειμένου να εντοπίσουμε ένα αντικείμενο και να το φέρουμε σε γνώση των συνομιλητών μας. Τα εικονικά, τα δεικτικά, και τα συμβολικά στοιχεία της γλώσσας φιλτράρονται μέσα από το γραμματικό σύστημα και μέσα από το λεξιλόγιο και τις υφολογικές ποικιλίες. Και στην ανθρώπινη γλώσσα υπάρχουν καλά συνταριασμένα και τα τρία είδη σημείων. Ένα παράδειγμα από τον ίδιο τον Peirce είναι το ακόλουθο – Ένα παιδί που συνοδεύεται από τον πατέρα του τον ρωτάει βλέποντας ένα μπαλόνι που πετάει στον ουρανό «τι είναι αυτό?». Η λέξη «αυτό» είναι δείκτης, δηλαδή έχει νόημα μόνο αν υπάρχει στην περιοχή το αντικείμενο στο οποίο αναφέρεται. Ο πατέρας απαντάει – «αυτό είναι ένα μπαλόνι». Η λέξη «μπαλόνι» είναι σύμβολο. Σε διαφορετικές γλώσσες χρησιμοποιούμε διαφορετικούς όρους για να το ονομάσουμε. Το παιδί όμως ξαναρωτάει – «τι είναι το μπαλόνι?». Ο πατέρας κάνοντας με τα χέρια το σχήμα ενός στρογγυλού αντικειμένου εξηγεί στο παιδί με τι μοιάζει το μπαλόνι. Το τελευταίο σημείο είναι εικόνα.

Όπως θα έχουμε την ευκαιρία να διαπιστώσουμε κάποιες από τις κατηγορίες των σημείων (που κάπως λεπτομερώς παρουσιάσαμε) εμπλέκονται σε ζητήματα ιδεολογιών, και αυτός είναι και ο λόγος που τις παρουσιάσαμε. Είπαμε ότι οι ιδεολογίες λειτουργούν ως ένα είδος κόλλας φέρνοντας κοντά πράγματα τα οποία μπορεί να έχουν διαφορετική προέλευση ή ακόμη και διαχωρίζοντας πράγματα που αρχικά μπορεί να ήταν μαζί. Επειδή κανένα επιστημονικό πεδίο δεν

λειτουργεί έξω από τις ιστορικές και κοινωνικές συνθήκες που το γεννούν και το συντηρούν για το λόγο αυτό κανένα επιστημονικό πεδίο δεν υπάρχει χωρίς να συνοδεύεται και από ιδεολογικά χαρακτηριστικά. Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί ιδεολογικής φύσης που λειτουργούν στην κοινωνία γενικά και στον επιστημονικό λόγο και πράξη ειδικότερα. Αν θέλαμε να δώσουμε ένα παράδειγμα θα αναφέραμε εκείνο το μηχανισμό που ονομάζουμε εικονικότητα (*iconicity*) και που ως σημειωτικός μηχανισμός μας θυμίζει τις εικόνες που αναλύσαμε πιο πάνω. Μία περίπτωση εικονικότητας είναι, όταν μία σχέση χαρακτηρίζεται από ιστορικούς δεσμούς οι οποίοι είναι ενδεικτικού χαρακτήρα, να εμφανίζεται στη συνειδησή μας ως εικονική. Π.χ. το ότι μία κοινότητα ομιλεί μια γλώσσα είναι ένα ιστορικό γεγονός και δεν υπάρχει κάτι στη φύση της κοινότητας που να την συνδέει με τη γλώσσα αναγκαστικά. Θα μπορούσε να μιλάει μία άλλη γλώσσα ή άλλες γλώσσες. Η σχέση είναι κοινωνική και όχι αποτέλεσμα γονιδίων ή άλλων φυσικών παραμέτρων. Όμως πολύ συχνά, σε ιδεολογικό επίπεδο, θεωρούμε ότι η γλώσσα εικονίζει την κοινότητα. Θεωρούμε ότι όποια γλώσσα μιλάς φέρνει κάποια χαρακτηριστικά σου. Και ακούμε σε καθημερινό επίπεδο συζήτησης τον κόσμο να λέει «τέτοιος που είναι έτσι μιλάει». Και αυτό φυσικά μπορεί να παρατηρηθεί σε πλείστα όσα ζητήματα του πολιτισμού και της συμπεριφοράς και όχι μόνο στη γλώσσα. Έτσι, η ιδεολογία μετατρέπεται (για την ακρίβεια διαστρεβλώνει) μία ενδεικτική, ιστορική σχέση που έχει την κοινωνική της προέλευση σε εικονική. Ο κόσμος αντιλαμβάνεται την ομάδα ή το άτομο ως εάν είχαν από τη φύση τους κάποια χαρακτηριστικά και όχι ως εάν τα απέκτησαν μέσα από ιστορικές συνήθειες και έθιμα που είναι και η πραγματική κατάσταση. Με άλλα λόγια, η ιδεολογία, μέσω της εικονικότητας (και άλλων μηχανισμών) τείνει να εμφανίζει κομμάτια της πραγματικότητας ως εάν ήταν αποτελέσματα της φυσικής τάξης πραγμάτων και όχι της ιστορικής πορείας και συγκυρίας.

Το παράδειγμα της εικονικότητας το έδωσα για να δείξω πώς περίπου λειτουργεί η ιδεολογία σε όλο το εύρος της κοινωνικής μας ζωής, και άρα να συμπεράνουμε ότι οι ιδεολογικές πλευρές δεν είναι ένα προαιρετικό συμπλήρωμα των άλλων διαστάσεων της κοινωνίας που μπορούμε εύκολα να το αποφυγούμε. Αν δεν συνειδητοποιούμε πώς ακριβώς λειτουργούν οι ιδεολογίες αυτό οφείλεται στην ίδια τη φύση τους. Προκειμένου να είναι αποτελεσματικές θα πρέπει να δρουν απαρατήρητες, κάτι που είναι και ο κανόνας. Και ας μου επιτραπεί να επιστρέψω στην ιατρική με ένα παράδειγμα ενός άλλου ιδεολογικού μηχανισμού. Πρόκειται για το μηχανισμό που θα ονομάζαμε απά-

λειψη (erasure). Η απάλειψη απομακρύνει, σβήνει από το οπτικό μας πεδίο πράγματα, ιδιότητες ή καταστάσεις και έτσι απλοποιεί τρόπο τινά το πεδίο αυτό. Ο μηχανισμός της απάλειψης αντιστοιχεί σε αυτό που συχνά ο κόσμος λέει «βλέπουμε ότι θέλουμε να δούμε». Τούτο φυσικά δεν σημαίνει ότι συνειδητά και μονίμως διαστρεβλώνουμε την πραγματικότητα από κακή πρόθεση. Και για να διευκρινίσουμε το ζήτημα λίγο πιο πολύ θα έλεγα ότι η απάλειψη μπορεί να λειτουργεί και ευεργετικά (όπως στο παράδειγμα της ιατρικής που ακολουθεί).

Ας πάρουμε την περίπτωση που εκθέσαμε αναλυτικά σε κάποιες από τις προηγούμενες παραγράφους. Κατά την τυπική κλινική εξέταση ο ιατρός συνθέτει σε μία αδιάρρηκτη ενότητα το σημειωτικό με το ερμηνευτικό μέρος της διαδικασίας για τα οποία μέρη έχει εκπαιδευθεί χωριστά. Εάν δεν υπήρχε μηχανισμός να συγκρατεί, ως κόλλα, σε ενιαίο σύνολο πρακτικές με διαφορετική επιστημολογική προέλευση (ανάγνωση σημείων μέσω της άμεσης αισθητηριακής πρόσληψης και ερμηνεία στοιχείων που παρέχει η διαλογική διεπιδραστική διαδικασία) θα ήταν αδύνατον να λειτουργήσουν ομαλά μαζί. Το ότι δεν γίνονται εύκολα αντιληπτά ως διαφορετικά μέρη μιας σύνθεσης δεν είναι καθόλου παράξενο. Αυτός είναι ο ρόλος της ιδεολογίας που απαλείφει διαφορές και στρογγυλοποιεί γωνίες. Η ιδεολογία σβήνει βαθμηδόν τα σημάδια που αφήνει η σύζευξη των δύο προσεγγίσεων ή ακριβέστερα των δύο πηγών γνώσης και δεν φαίνεται η ραφή. Εάν για οποιοδήποτε λόγο χρειασθεί ξανά η αποσύνδεσή τους αυτό μπορεί να γίνει. Όμως και εδώ χρειάζεται η εκλογίκευση του φαινομένου δηλαδή η εμφάνισή του ως φυσικού προκειμένου να λειτουργεί ομαλά.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΠΙΣΤΩΣΕΙΣ

Σκοπός της ανάλυσης που προηγήθηκε δεν ήταν ούτε κάποια εγκυκλοπαιδική ανασκόπηση ούτε κάποια εναλλακτική πρόταση άσκησης της ιατρικής πρακτικής, για την οποία εξάλλου ο συγγραφέας αυτής της μελέτης δεν είναι ειδικός. Σκοπός μου (ξεκινώντας από προβληματισμούς κάποιων ιατρών οι οποίοι πριμοδοτούν στις έρευνές τους εργαλεία από τις κοινωνικές επιστήμες, την κοινωνιογλωσσολογία και την ανάλυση πεδίων του λόγου) υπήρξε να εξετάσω κριτικά το είδος ή τα είδη της ιατρικής εμπειρικής μαρτυρίας (evidence). Βλέποντας την ιατρική ως θετικιστικό κλάδο με έντονα τα χαρακτηριστικά των θετικών επιστημών προσπάθησα να διερευνήσω και τη δυνατότητα κάποιων φαινομενολογικών, δηλαδή ερμηνευτικών πλευρών κατά την άσκηση της ιατρικής πρακτικής. Στηριζόμενος επομένως πρωτίστως στα

όσα εργαλεία μου παρέχει η σύζευξη των κλάδων της κοινωνικής ανθρωπολογίας και της γλωσσολογίας που αποτελούν και τους χώρους της ειδικότητας μου επιχείρησα στην παρούσα μελέτη να συνεχίσω ένα διάλογο μεταξύ ιατρικής και κοινωνιολογικών ερμηνειών.

Ιατροί που συνεισφέρουν τους προβληματισμούς τους σε ποικίλες επιστημονικές συλλογές, αλλά συγκεκριμένα με άρθρα τους στο BMJ, εξετάζουν κριτικά εκείνες τις πλευρές της άσκησης της ιατρικής πρακτικής οι οποίες ερείδονται και σε οπτικές που πηγάζουν από τους κοινωνικούς κλάδους. Έτσι έρχονται στο προσκήνιο του επιστημονικού προβληματισμού απόψεις για το ρόλο της αφήγησης κατά τη διεπίδραση ασθενών-ιατρών, για την ερμηνευτική δουλειά από την πλευρά του ιατρού που συνεπάγεται μια τέτοια ευαισθησία, το ρόλο των συνεντεύξεων και άλλων παρόμοιων, φαινομενολογικού-ερμηνευτικού χαρακτήρα, δεδομένων τα οποία υπερβαίνουν τις παραδοσιακές και τυποποιημένες στατιστικές προσεγγίσεις χωρίς φυσικά να τις καταργούν.

Τέλος αποπειράθηκα να συμπληρώσω τους προβληματισμούς μου με αναλυτικές αναφορές σε ζητήματα σημειωτικής και ιδεολογιών που αφορούν, σε όχι ευκαταφρόνητο βαθμό, και τη σύλληψη των ιατρικών ιδεών και θεωρητικών μοντέλων και τη μεθοδολογία άσκησης της ιατρικής πρακτικής.

### Σημειώσεις

1. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον κύριο Μιχάλη Βασιλαματζή, αναπληρωτή διευθυντή της Ογκολογικής Κλινικής του Θεραπευτηρίου «Ευαγγελισμός» ο οποίος κατόπιν γόνιμων επιστημονικών συζητήσεων και ανταλλαγών κινητοποίησε και κατέστησε δυνατή αυτή την εργασία. Η πνευματική του παρουσία είναι μέρος του παρόντος άρθρου. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την ομάδα ιατρών που συνέβαλε στο να γίνουν δεκτές η εργασία και η διάλεξη.
2. Προκειμένου να αποφύγω παραβιάσεις χώρου και χρόνου και από σεβασμό στην ειδικότητα των περισσότερων μελών του ακροατηρίου και αναγνωστικού κοινού αυτής της εργασίας, δεν παραθέτω ειδική ανθρωπολογική και εθνογραφική βιβλιογραφία. Δίνω κάπως γενικευμένα τις πιο ουσιαστικές παρατηρήσεις και πληροφορίες.
3. Λόγω του μεγέθους και της εμβέλειας του ονόματος του C. S. Peirce αρκούμαι σε μια σύνοψη των κεντρικών ιδεών του, που είναι κοινό κτήμα σχεδόν όλων μας ως ένα σημείο, χωρίς ειδικές βιβλιογραφικές παραπομπές.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bernstein B. Pedagogizing knowledge: Studies in recontextualizing. *In*: Basil Bernstein, *Pedagogy, Symbolic Control and Identity*. London: Taylor and Francis, 1996; p 54-81.
2. Giddens A. *Modernity and Self-Identity: Self and Society in the Late Modern Age*. Cambridge, UK: Polity Press, 1991.
3. Giddens A. *New Rules of Sociological Method* (first published by Hutchinson, 1976). Cambridge, UK: Polity Press, 1993.
4. Ginzburg C. *Clues, Myths and the Historical Method*, transl. John and Anne Tedeschi. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1992.
5. Greenhalgh T. Narrative based medicine in an evidence based world. *BMJ* 1999; 318:323-325.
6. Greenhalgh T, Hurwitz B. Why study narrative? *BMJ* 1999; 318:48-50.
7. Hammersley M. Reflections on linguistic ethnography. *Journal of Sociolinguistics*, Theme Issue: Linguistic ethnography: Links, problems and possibilities, Issue editors: Ben Rampton, Janet Maybin and Karin Tusting, 2007; 11: 689-695.
8. Tsitsipis DL. Relationality in sociolinguistics: A dialogue with linguistic ethnography. *Journal of Sociolinguistics*, Theme Issue: Linguistic ethnography: Links, problems and possibilities, Issue editors: Ben Rampton, Janet Maybin and Karin Tusting, 2007; 11: 626-640.
9. Williams R. *Keywords*. London: Fontana Press, 1976.



## ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Συντονιστής: **ΚΒ Νούτσης**

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Φαρμακευτικά εξανθήματα μετά τη λήψη διαφόρων φαρμάκων προκαλούνται σχετικά σπάνια (περίπου μια φορά σε κάθε 1000 εκθέσεις σε φάρμακα). Πάντως μερικά συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα π.χ. ημισυνθετικές πενικιλίνες και σουλφαμεθοξαζόλη-τριμεθοπρίμη δημιουργούν συχνότερα ανεπιθύμητες εκδηλώσεις (30-50 φορές ανά 1000 εκθέσεις). Η παρουσία λοιμώξεων από HIV ή Epstein Barr ιούς αυξάνουν σημαντικά τη συχνότητα ανεπιθυμητών εκδηλώσεων σε μερικά φάρμακα. Τα φαρμακευτικά εξανθήματα αποτελούν ένα από τους πιο σημαντικούς λόγους προσελεύσεως των ασθενών στο δερματολογικό ιατρείο. (1-3)

### Αξιολόγηση του ασθενούς

Ο ασθενής δυνατόν να λαμβάνει όχι απαραίτητα φάρμακα. Περικόπτουμε τη λίστα των φαρμάκων στα απολύτως αναγκαία. Ρωτάμε τον ασθενή εάν λαμβάνει μη συνταγογραφούμενα φάρμακα και άλλα σκευάσματα (οφθαλμικά κολλύρια, υπόθετα, εμφυτεύματα, patches). Πάντα θα πρέπει να θέτουμε στη διαφορική διάγνωση το φαρμακευτικό εξάνθημα, όσο άτυπο και αν είναι ένα εξάνθημα.

Το πρώτο βήμα στην αξιολόγηση ασθενούς με φαρμακευτικό εξάνθημα είναι να διαγνώσουμε την κλινική εικόνα του εξανθήματος (π.χ. κνίδωση, ιλαροειδές εξάνθημα, αγγειίτιδα, πολύμορφο ερύθημα). Σκεφτόμαστε ποιο από τα φάρμακα, που λαμβάνει ο ασθενής μπορεί να προκαλέσει το εξάνθημα αυτό, και επίσης πόσο συχνά το φάρμακο αυτό προκαλεί το συγκεκριμένο εξάνθημα.

Οι Kramer et al (4) ανέπτυξαν ένα αλγόριθμο, με τον οποίο μπορεί κάποιος να αξιολογήσει την πιθανότητα κάποιο φάρμακο να προκαλέσει ένα συγκεκριμένο εξάνθημα. Ο αλγόριθμος αυτός περιλαμβάνει τα εξής:

### 1) Προηγούμενη εμπειρία με το φάρμακο

Το ενοχοποιούμενο φάρμακο αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι προκαλεί το εξάνθημα αυτό και πόσο συχνά; Ρωτάμε τον ασθενή εάν είχε στο παρελθόν αντιδράσεις μετά τη λήψη άλλων φαρμάκων, επειδή το παρόν εξάνθημα δυνατόν να αποτελεί διασταυρούμενη αντίδραση σε φάρμακο ληφθέν κατά το παρελθόν.

**2) Άλλες πιθανές αιτίες του εξανθήματος του ασθενούς.** Ένα εξάνθημα δυνατόν να οφείλεται σε κάποιο ιογενές νόσημα και όχι σε φάρμακο.

**3) Χρονική συσχέτιση** του εξανθήματος με το ενοχοποιούμενο φάρμακο. Λεπτομερές ιστορικό του ασθενούς και προσεκτική ανασκόπηση του ιατρικού φακέλου του ασθενούς είναι χρήσιμα για την αξιολόγηση χρονολογικής αλληλουχίας λήψεως φαρμάκων.

**4) Επίπεδα φαρμάκου και υπερβολική δοσολογία.** Μερικά φαρμακευτικά εξανθήματα συσχετίζονται με τον ρυθμό χορηγήσεως του φαρμάκου (π.χ. το red man Syndrome με την ταχεία ενδοφλέβια έγχυση βανκομυκίνης), ή την αθροιστική, συνολική δόση (λειχηνοειδή εξανθήματα μετά χορήγηση σκευασμάτων χρυσού).

**5) Απάντηση στη διακοπή του φαρμάκου (dechallenge).** Παρατηρείται υποχώρηση του εξανθήματος μετά τη διακοπή του φαρμάκου; Επειδή μερικά φαρμακευτικά εξανθήματα υποχωρούν, παρά την συνεχιζόμενη χορήγηση του φαρμάκου η διακοπή του φαρμάκου αποτελεί χρήσιμο, αλλά όχι αδιάσειστο κριτήριο στη διάγνωση του φαρμακευτικού εξανθήματος.

**6) Επαναχορήγηση του υπόπτου φαρμάκου.** Εάν το ενοχοποιούμενο φάρμακο αναπαράγει το εξάνθημα μετά την επαναχορήγηση. Αυτό αποτελεί ισχυρή ένδειξη ότι πράγματι το φάρμακο αυτό προκάλεσε την αντίδραση. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με αύξηση της δοσολογίας δυνατόν να περιλαμβάνονται στην ίδια κατηγορία. Σε μερικές φαρμακευτικές αντιδράσεις ακόμη και μια μικρή ποσότητα της αρχικής δόσεως δυνατόν να αναπαράγει την αντίδραση. Η επαναχορήγηση του ενοχοποιούμενου φαρμάκου δυνατόν να είναι αδύνατη, εάν η προηγηθείσα φαρμακευτική αντίδραση ήταν σοβαρή.

Επιπλέον προς την κλινική εκτίμηση, πλήρης αξιολόγηση δυνατόν να περιλαμβάνει ειδικά tests επιβεβαιώσεως. Τα δερματικά tests είναι τα πιο χρήσιμα για την αξιολόγηση (άμεσης) υπερευαισθησίας τύπος I. Τα tests αυτά είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα στην αξιολόγηση αντιδράσεων έναντι της πενικιλίνης, των τοπικών αναισθητικών, της ινσουλίνης και των εμβολίων. Τα tests RAST (Radioallergosorbent) δίδουν 20% ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα στην αλλεργική αντίδραση Τύπος I έναντι της Ινσουλίνης, γι' αυτό θα πρέπει να γίνεται και δερματικό test. Τα Rast tests δεν μπορούν να αντικαταστήσουν τα δερματικά tests. Τα ενδοδερμικά tests, τα tests σκαριφισμού, και τα patch tests είναι χρήσιμα σε μερικές περιπτώσεις ιλαροειδών και σταθερών φαρμακευτικών εξανθημάτων.

Οι δοκιμασίες lymphocyte transformation, αποκοκκίωσης των βασεοφίλων και του προσδιορισμού ειδικών αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου δεν είναι χρήσιμες κλινικά στην αξιολόγηση ανεπιθυμητών φαρμακευτικών αντιδράσεων.

Στον ασθενή θα πρέπει να δοθούν συγκεκριμέ-

νες οδηγίες σχετικά με το φαρμακευτικό εξάνθημα. Σχετικά με το εάν ο ασθενής μπορεί να λάβει πάλι το φάρμακο, και εάν το ξαναπάρει τι μπορεί να συμβεί. Ποια άλλα φάρμακα θα πρέπει ο ασθενής να αποφύγει. Ασυνήθεις φαρμακευτικές αντιδράσεις θα πρέπει να αναφέρονται στις υπεύθυνες κρατικές υπηρεσίες και την κατασκευάστρια φαρμακευτική βιομηχανία'. (1-3)

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Odom BR, James DW, Berger GT. Andrews' Diseases of the skin. Clinical Dermatology. 9<sup>th</sup> edition, Philadelphia, WB Saunders 2000, p. 123-145.
2. Edwards IR, Aronson IK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356:1255-1259.
3. Shear NH. Diagnosing cutaneous adverse reactions to drugs. *Arch Dermatol* 1990; 126:94-97.
4. Kramer MS et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. *JAMA* 1979; 242:623.

# Παθογένεση, Ψωρίαση, Αλωπεκία, Ακμή φαρμακευτικής αιτιολογίας, Φαρμακευτικά εξανθήματα σε HIV ασθενείς

ΚΒ Νούτσης

## SUMMARY

**Noutsis C. Cutaneous Drug Reactions.** Skin disorders are the most common adverse reactions attributed to drugs. Any skin disorder can be imitated, induced or aggravated by drugs. Adverse drug reactions are a major problem in drug therapy and a major cause of patient morbidity. Cutaneous drug reactions are a challenging diagnostic problem since they can mimic a large variety of skin diseases, neoplasias, bacterial infections, psoriasis, autoimmune bullous diseases. Drug eruptions range from common nuisance eruptions to rare, life-threatening drug-induced diseases. Drug reactions can be solely limited to the skin or they may be a part of systemic reactions, such as drug hypersensitivity syndrome or toxic epidermal necrolysis (TEN). Determining that a particular medication is the cause of an eruption is often difficult when the patient is taking multiple drugs. Drug eruptions are distinct disease entities and a precise diagnosis of the reaction pattern can help narrow possible causes, as different drugs are more commonly associated with different types of reactions. Morphologically the drug eruptions are classified as maculopapular, urticarial, blistering or pustular with or without systemic manifestations. In this review we will describe a clinical approach to the diagnosis and management of the adverse cutaneous drug reactions. After the diagnosis and treatment of cutaneous drug eruption, clear information must be provided to the patient regarding the name of the medication, potentially cross-reacting drugs and drugs which can be safely taken. The patient should be advised to wear a bracelet writing the nature of the allergy. The family counseling is a part of the care plan, because there is genetic predisposition to some drug-induced eruptions such as Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug hypersensitivity syndromes and serum-sickness-like reactions. The cutaneous drug reactions, especially if they are rare, serious or unexpected should be reported to the manufacturer and regular agencies. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 147-155, 2008.**

**Key words:** Drug eruptions, drug-induced skin diseases, adverse drug reactions, drug reactions, viral exanthemas

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φαρμακευτικά εξανθήματα αποτελούν τις πιο συχνές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις μετά χορήγηση φαρμάκων. Αποτελούν μείζον πρόβλημα στη θεραπευτική αγωγή και σημαντική αιτία νοσηρότητας για τους ασθενείς. Τα φαρμακευτικά εξανθήματα δυνατόν να μιμούνται διάφορες δερματοπάθειες,

όπως: νεοπλασίες, βακτηριδιακές λοιμώξεις, ψωρίαση, αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα. Η σοβαρότης των φαρμακευτικών δερματικών αντιδράσεων καλύπτει ένα συνεχές φάσμα από απλώς ενοχλητικά εξανθήματα έως σοβαρές απειλητικές για τη ζωή δερματοπάθειες. Οι φαρμακευτικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις δυνατόν να περιορίζονται μόνο στο δέρμα ή δυνατόν να έχουν και συστηματικά συμπτώματα, όπως στο σύνδρομο φαρμακευτικής υπερευαισθησίας ή την τοξική επιδερμидική νεκρόλυση. Επειδή αρκετοί ασθενείς συνήθως λαμβάνουν πολλά και διάφορα φάρμακα, ο προσδιορισμός του ενοχοποιουμένου φαρμάκου είναι δύσκολος. Τα φαρμακευτικά εξανθήματα αποτελούν ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες και η ακριβής διάγνωση του τύπου του φαρμακευτικού εξανθήματος στενεύει το φάσμα των ενοχοποιουμένων φαρμάκων, επειδή διαφορετικά φάρμακα συσχετίζονται με διαφορετικούς τύπους αντιδράσεων. Μορφολογικά τα φαρμακευτικά εξανθήματα ταξινομούνται ως κηλιδοβλατιδώδη, κνιδωτικά, πομφολυγώδη, φλυκταινώδη με ή χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται κλινική προσέγγιση στη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση των φαρμακευτικών δερματικών ανεπιθυμητών αντιδράσεων. Μετά τη διάγνωση και τη θεραπεία του φαρμακευτικού εξανθήματος παρέχονται στον ασθενή σαφείς πληροφορίες για το ενοχοποιούμενο και άλλα συγγενή προς αυτό φάρμακα καθώς και για φάρμακα, τα οποία ο ασθενής δυνατόν να λαμβάνει με ασφάλεια. Συμβουλευόμε τον ασθενή να φορά βραχιόλι, που αναγράφει το όνομα της αλλεργικής αντιδράσεως. Συμβουλές σε όλη την οικογένεια είναι απαραίτητες επειδή υπάρχει γενετική προδιάθεση σε πολλά φαρμακευτικά εξανθήματα όπως: σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμидική νεκρόλυση, σύνδρομο φαρμακευτικής υπερευαισθησίας και ορρονοσία. Τα φαρμακευτικά εξανθήματα ιδιαίτερα εάν είναι σπάνια, σοβαρά ή μη αναμενόμενα θα πρέπει να αναφέρονται στην κατασκευάστρια φαρμακευτική εταιρεία και τις αρμόδιες κρατικές υπηρεσίες. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 147-155, 2008.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** φαρμακευτικά εξανθήματα, δερματοπάθειες προκαλούμενες από φάρμακα, ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις, φαρμακευτικές αντιδράσεις, ιογενή εξανθήματα

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το δέρμα είναι ένας από τους πιο συχνούς στόχους ανεπιθυμητών εκδηλώσεων μετά χορήγηση φαρμάκων.

Εξανθήματα εμφανίζονται στο 0,1%-1% των ασθενών μετά συστηματική χορήγηση φαρμάκου. Μετά χορήγηση φαρμάκων όπως τα μη στεροειδικά αντιφλεγμονώδη (non-steroidal anti-inflammatory drugs-NSAIDS), τα αντιβιοτικά (αμινοπενικιλίνες, σουλφοναμίδες), και τα αντιεπιληπτικά, εμφανίζονται δερματικά φαρμακευτικά εξανθήματα σε ποσοστό 1-5% των ασθενών. (5,6)

Περίπου το 2% όλων των φαρμακευτικών αντιδράσεων θεωρούνται σοβαρές σύμφωνα με τον ορισμό του Π.Ο.Υ. (World Health Organization-WHO): εάν η αντίδραση επιφέρει τον θάνατο, απαιτεί νοσοκομειακή νοσηλεία, ή παράταση της παραμονής στο νοσοκομείο, προκαλεί επίμονη ή σημαντική αναπηρία ή είναι απειλητική για τη ζωή. Η τοξική επιδερμидική νεκρόλυση (toxic epidermal necrolysis, TEN), και φαρμακευτικές αντιδράσεις με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώ-

ματα (Drug reaction with eosisophilia and systemic symptoms-DRESS) αποτελούν παραδείγματα σοβαρής αντιδράσεως. Απαραίτητη είναι η έγκαιρη διάγνωση σοβαρής ανεπιθυμητής φαρμακευτικής δερματικής αντιδράσεως και διακοπή του ενοχοποιουμένου φαρμάκου για την ελάττωση της νοσηρότητας. (5-7)

## Επιδημιολογία

Οι φαρμακευτικές δερματικές αντιδράσεις είναι υπεύθυνες για το 2% των προσελεύσεων στα εξωτερικά δερματολογικά ιατρεία και το 5% των εισαγωγών για νοσηλεία στις δερματολογικές κλινικές. Η επίπτωση θνησιμότητας λόγω φαρμακευτικών αντιδράσεων (συστηματικών και δερματικών) μεταξύ των νοσηλευόμενων είναι 0.1%-0,3%. (7-10)

Μερικές ομάδες ασθενών έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις. Π.χ. οι γυναίκες εμφανίζουν πιο συχνά φαρμακευτικά εξανθήματα από τους άνδρες. Η επίπτωση ανεπιθυμητών φαρμακευτικών αντιδράσεων αυξάνεται αυξανόμενης της ηλικίας του ασθενούς,

καθώς και αυξανόμενου του αριθμού των φαρμάκων, που λαμβάνει ο ασθενής.(10-13)

Παραδόξως αυξάνεται η επίπτωση φαρμακευτικών αντιδράσεων μέσω ανοσολογικού μηχανισμού σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Σε ασθενείς με AIDS με αριθμό λεμφοκυττάρων CD4 <200/mm<sup>3</sup> ο κίνδυνος εμφάνισης ιλαροειδούς εξανθήματος μετά χορήγηση σουλφαμεθοξαζόλης είναι 10-50 μεγαλύτερος συγκριτικά προς το γενικό πληθυσμό.(14,15,19-22)

Η επιδημιολογία συχνών δερματικών ανεπιθυμητών φαρμακευτικών αντιδράσεων είναι ακόμη στη βρεφική ηλικία. Κλινικές μελέτες διεξαγόμενες πριν τη χορήγηση της αδειάς κυκλοφορίας ενός φαρμάκου, περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών και έτσι δεν υπάρχει ακριβής εκτίμηση της πραγματικής επιπτώσεως. Ακριβές προφίλ των ανεπιθυμητών εκδηλώσεων ενός φαρμάκου έχουμε αρκετούς μήνες ή έτη μετά την κυκλοφορία ενός νέου φαρμάκου. Επιπλέον οι υπάρχουσες πληροφορίες θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Κατά σειράν συχνότητας οι πιο συχνά αναφερόμενες φαρμακευτικές αντιδράσεις σε νοσηλευόμενους σε γενικό νοσοκομείο είναι: κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα 92%, κνίδωση 6%, αγγειίτιδα 2%. Τα πιο συχνά ενοχοποιούμενα φάρμακα: πενικιλίνες, σουλφοναμίδες, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.(5)

Με εξαίρεση μελέτες σε νοσηλευόμενους ασθενείς, και άλλες αναφερόμενες σε βαριές φαρμακευτικές αντιδράσεις, δεδομένα σχετικά με την επίπτωση δερματικών φαρμακευτικών αντιδράσεων στον γενικό πληθυσμό είναι ελάχιστα. (5)

## Παθογένεση

Τα πιο συχνά δερματικά, φαρμακευτικά εξανθήματα, είναι ιλαροειδή. Τα εξανθήματα αυτά συνήθως αποτελούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, προκαλούμενες με ανοσολογικό μηχανισμό. Τα φάρμακα ή οι μεταβολίτες τους δρουν ως απτίνες, προκαλώντας ειδική κυτταρική ή χυμική ανοσολογική απάντηση. Δερματικές φαρμακευτικές αντιδράσεις δυνατόν επίσης να προκληθούν και με μη ανοσολογικό μηχανισμό (αθροιστική τοξικότητα, υπερδοσολογία, αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων, διαταραχή μεταβολισμού). Μερικές από τις αντιδράσεις αυτές είναι προβλέψιμες με βάση τη δοσολογία και τις φαρμακολογικές ιδιότητες του φαρμάκου. Πάντως είναι δύσκολο να ταυτοποιηθεί το υπεύθυνο φάρμακο με βάση την κλινική εικόνα των δερματικών βλαβών, επειδή το δέρμα απαντά στα διάφορα φάρμακα με περιορισμένο αριθμό δερματοπαθειών. (5-7)

## Δερματικές φαρμακευτικές αντιδράσεις με ανοσολογικό μηχανισμό

- Φαρμακευτικές αντιδράσεις μέσω IgE (Τύπος I, ταξινόμηση Gell Coombs) - Κνίδωση, αγγειοοίδημα και αναφυλακτικές αντιδράσεις
- Αντιδράσεις προκαλούμενες με κυτταροτοξικό μηχανισμό (Τύπος II)- Πέμφιγα, πετέχειες, λόγω θρομβοπενίας φαρμακευτικής αιτιολογίας
- Φαρμακευτικές αντιδράσεις οφειλόμενες σε ανοσοσυμπλέγματα (Τύπος III) Αγγειίτιδα, ορρονοσία και μερικοί τύποι κνιδώσεως.
- Φαρμακευτικές αντιδράσεις επιβραδυνόμενου τύπου, μέσω κυτταρικής ανοσίας (Τύπος IV). – Ιλαροειδή εξανθήματα, σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα, λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα, Stevens-Johnson σύνδρομο, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Η ταξινόμηση κατά Gell-Coombs των ανοσολογικών αντιδράσεων, αποτελεί υπεραπλούστευση στην εξήγηση των φαρμακευτικών αντιδράσεων, στις οποίες εμπλέκεται η κυτταρική και η χυμική ανοσία, και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός. (5,6)

## Φαρμακευτικές αντιδράσεις με μη ανοσολογικό μηχανισμό

### Υπερβολική δόση

Οι κλινικές εκδηλώσεις από χορήγηση του φαρμάκου σε υπερβολική δόση είναι προβλέψιμες και οφείλονται σε υπερβολική φαρμακολογική δράση. Λήψη του φαρμάκου σε υπερβολική δόση δυνατόν να προκύψει από εσφαλμένη συνταγογραφία ή σκόπιμη λήψη από τον ασθενή μεγάλης ποσότητας του φαρμάκου. Υπερβολική επίσης θεωρείται η δόση φαρμάκου σε ασθενείς λαμβάνοντες την συνήθη δόση, αλλά παρουσιάζουν διαφορετικό ρυθμό απορροφήσεως, μεταβολισμού ή απεκκρίσεως. Παράδειγμα αποτελεί η τοξικότητα από μεθοτρεξάτη σε ασθενείς με πλευριτικό εξίδρωμα, ή σε ηλικιωμένους ασθενείς με «φυσιολογικά» επίπεδα κρεατινίνης ορού. (5,7)

## Φαρμακολογικές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις

Οι αντιδράσεις αυτές περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ή τοξικές αντιδράσεις, οι οποίες δεν δύνανται να διαχωρισθούν από τις επιθυμητές φαρμακολογικές δράσεις του φαρμάκου. Παράδειγμα αποτελούν τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, τα οποία έχουν ως στόχο τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα και οι ανεπιθύμητες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν: αλωπεκία,

φλεγμονή των βλεννογόνων και πανκυτταροπενία. (3,5,7)

### Αθροιστική τοξικότητα

Η επί μακρόν χρήση έκθεση σε ένα φάρμακο, δυνατόν να οδηγήσει σε αθροιστική τοξικότητα π.χ. η συσσώρευση φαρμάκων όπως: άργυρος, μινουκυκλίνη και αμιοδαρόνη ή οι μεταβολίτες μέσα στο δέρμα δυνατόν να δημιουργήσουν χαρακτηριστική δυσχρωμία του δέρματος. Η μεθοτρεξάτη δυνατόν να προκαλέσει ηπατική ίνωση. (5,7)

### Όψιμη τοξικότητα

Αντιστοιχεί στην τοξική δοσοεξαρτώμενη δράση η οποία εμφανίζεται μήνες ή έτη μετά τη διακοπή του φαρμάκου π.χ από τη χορήγηση αρσενικού, πρόκληση υπερκερατώσεων των παλαμών και πελμάτων και ακανθοκυτταρικών επιθηλιωμάτων καθώς και από τη χορήγηση αλκυλιούντων φαρμάκων, η πρόκληση οξείας λευχαιμίας. (5,6)

### Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ δύο ή περισσότερων ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμάκων δυνατόν να συμβούν:

- 1) αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων στο έντερο
- 2) αντικατάσταση ενός άλλου φαρμάκου από την θέση συνδέσεως με πρωτεΐνες ή θέσεις υποδοχών
- 3) διέγερση ή αναστολή ενζύμων και
- 4) μεταβολή του ρυθμού απεκκρίσεως του φαρμάκου.

Παραδείγματα αποτελούν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ τετρακυκλινών και ασβεστίου, μεθοτρεξάτης και σουλφοναμιδών, κυκλοσπορίνης και αζολών και μεθοτρεξάτης και προβενεσίδης. (5,7,10)

### Διαταραχές του μεταβολισμού

Τα φάρμακα δυνατόν να προκαλέσουν δερματικές εκδηλώσεις διαταράσσοντας τον μεταβολισμό του ασθενούς. Το bexarotene δυνατόν να προκαλέσει σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία και εξανθηματικά ξανθώματα, και η ισονιαζίδη πελλαγροειδείς δερματικές εκδηλώσεις.

### Έξαρση νόσου

Διάφορα φάρμακα δυνατόν να προκαλέσουν έξαρση προϋπαρχούσης δερματοπάθειας όπως τα

ανδρογόνα σε ασθενείς με κοινή ακμή και το λίθιο και η ιντερφερόνη σε ασθενείς με ψωρίαση. (5)

### Εξ ιδιοσυγκρασίας φαρμακευτικά εξανθήματα με πιθανολογούμενο ανοσολογικό μηχανισμό

Εξ ιδιοσυγκρασίας φαρμακευτικά εξανθήματα αντιπροσωπεύουν αντιδράσεις, μη προβλεπόμενες και οι οποίες δεν είναι δυνατόν να εξηγηθούν σύμφωνα με τις φαρμακολογικές ιδιότητες του φαρμάκου. Για μερικές από τις αντιδράσεις αυτές πιθανολογείται κάποιος ανοσολογικός μηχανισμός. Δραστικοί μεταβολίτες των φαρμάκων συνδέονται με πρωτεΐνες. Η συνδεθείσα με τον μεταβολίτη του φαρμάκου πρωτεΐνη αναγνωρίζεται ως ξένη προς τον οργανισμό και προκαλεί ανοσολογική αντίδραση. Πάντως ο τρόπος με τον οποίο το φάρμακο μεταβολίζεται (ή δεν μεταβολίζεται) σε δραστικούς μεταβολίτες διαφέρει ανάλογα προς την ειδική μεταβολική οδό του ασθενούς. Παράδειγμα αποτελεί η αυξημένη επίπτωση του προκαλούμενου από την προκαΐναμίδη συστηματικού ερυθματώδους λύκου σε βραδείς ακετυλιωτές σε αντίθεση προς τους ταχείς ακετυλιωτές. (11)

### Φάρμακα υπεύθυνα για την έναρξη ή έξαρση ψωρίασεως

Πολλά φάρμακα αναφέρονται ως υπεύθυνα για την έναρξη ή την επιδείνωση της ψωρίασεως. Τα κυριότερα μεταξύ αυτών είναι τα άλατα λιθίου, τα ανθελονοσιακά, οι β-blockers, τα μη στεροειδικά αντιφλεγμονώδη (non-steroidal anti-inflammatory drugs – NSAIDS), οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και η διακοπή των κορτικοστεροειδών, αν και ο ακριβής κίνδυνος ποτέ δεν έχει εκτιμηθεί σε ελεγχόμενες επιδημιολογικές μελέτες. (12,13)

Σήμερα πολλοί δερματολόγοι πιστεύουν ότι η επίδραση των β-blockers και των μη στεροειδικών αντιφλεγμονωδών στην επιδείνωση της ψωρίασης είναι ασήμαντη. Πάντως, τα άλατα λιθίου και τα ανθελονοσιακά επιβαρύνουν σημαντικά την ψωρίαση. Θα πρέπει να δίδουμε λεπτομερείς συμβουλές σε ασθενείς με ασταθή ψωρίαση, οι οποίοι πρόκειται να ταξιδέψουν σε χώρες, στις οποίες η προφύλαξη με ανθελονοσιακά επιβάλλεται. (12,13)

Διάφορα φάρμακα δυνατόν να σχετίζονται με την έναρξη ή την επιδείνωση της ψωρίασεως. Ένα φάρμακο μπορεί να επηρεάσει ένα ασθενή με ψωρίαση ή ψωριασική διάθεση με διάφορους τρόπους, προκαλώντας: 1) έξαρση προϋπάρχουσας ψωρίασεως, 2) πρόκληση ψωριασικών βλαβών σε κλινικά υγιείς

δέρμα ψωριασικού ασθενούς, 3) έναρξη ψωριάσεως de novo και 4) εμφάνιση αντιστάσεως των ψωριασικών βλαβών στη θεραπεία.

Επιπλέον, σε θέσεις προσβολής από άλλες δερματικές φαρμακευτικές αντιδράσεις (π.χ. σε ιλαροειδές εξάνθημα) δυνατόν να εμφανισθούν δευτεροπαθώς με φαινόμενο Koebner νέες ψωριασικές βλάβες. (5,12)

Οι κλινικές εκδηλώσεις ψωριάσεως προκαλούμενης από φάρμακα εκτείνονται σε όλο το φάσμα της ψωριάσεως (μικρής εκτάσεως μέχρι γενικευμένες πλάκες, ερυθροδερμία, φλυκταίνωση παλαμών και πελμάτων, προσβολή του τριχωτού της κεφαλής και των ονύχων). Η λανθάνουσα περίοδος εξαρτάται από το ενοχοποιούμενο φάρμακο και χαρακτηρίζεται ως βραχεία (διάστημα μικρότερο των 4 εβδομάδων) με εκπροσώπους: terbinafine και NSAID, ενδιάμεση μεταξύ 4-12 εβδομάδων, με εκπροσώπους: τα ανθελονοσιακά και τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, και μακρά, μεγαλύτερη των 12 εβδομάδων με εκπροσώπους το λίθιο και τους β-blockers. (5,12)

Οι βλάβες ψωριάσεως προκαλούμενης από φάρμακα συνήθως υποχωρούν μέσα σε μερικές εβδομάδες μέχρι λίγους μήνες μετά την διακοπή του ενοχοποιημένου φαρμάκου. Η ιστολογική εικόνα δεν είναι πάντοτε χαρακτηριστική. Δυνατόν να είναι ενδεικτική ψωριάσεως ή λειχνοειδούς φαρμακευτικού εξανθήματος.

### Προκαλούμενη από φάρμακα αλωπεκία

Αξιόλογος αριθμός φαρμάκων προκαλούν απώλεια τριχών. Μια από τις πιο συχνές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις της χημειοθεραπείας είναι η αλωπεκία, λόγω επιδράσεως του φαρμάκου κυρίως στην αναγεννή φάση του κύκλου των τριχών, με αποτέλεσμα την απότομη παύση της μιτωτικής δραστηριότητας των ταχέως πολλαπλασιαζομένων κυττάρων της μήτρας των τριχών. Η αλωπεκία συνήθως εμφανίζεται 7-10 ημέρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας, αλλά γίνεται εμφανής 1-2 μήνες αργότερα. Αν και η απώλεια τριχών συνήθως είναι σοβαρή, μικρό ποσοστό 10% των τριχοθυλάκων, που βρίσκονται σε φάση ηρεμίας (resting phase) κατά τη χορήγηση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου, παρουσιάζουν μερική αλωπεκία. (16,17)

Η αλωπεκία είναι σχεδόν πάντοτε αναστρέψιμη, και η βαρύτητα της αλωπεκίας εξαρτάται κυρίως από το είδος του χορηγούμενου χημειοθεραπευτικού φαρμάκου. Μερικές φορές ασθενείς με ίσια μαλλιά, εμφανίζουν κατσαρά μαλλιά κατά την επανέκφυση. Πρόκληση υποθερμίας του τριχωτού της κεφαλής και τοποθέτηση αιμοστατικού επιδέσμου στην κεφαλή

προλαμβάνει εν μέρει την αλωπεκία, ελαττώνοντας την ποσότητα του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου στους τριχοσμηγματογόνους θυλάκους. Τοπική θεραπεία με 2% minoxidil sol ελαττώνει την διάρκεια της προκαλούμενης από το χημειοθεραπευτικό αλωπεκίας. (16,17)

Χημειοθεραπευτικά φάρμακα που προκαλούν αλωπεκία είναι: amsacrine, bleomycin, cyclophosphamide, cytarabine, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, etoposide, fluorouracil, methotrexate και nitrosoureas.

Τελογενή αλωπεκία (telogen alopecia) προκαλούν τα αντιπηκτικά (Ηπαρίνη, κουμαρινικά), τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα (carbimazole, thiouracils), levodopa, propranolol, albendazole και τα από του στόματος αντισυλληπτικά.

Τα ρετινοειδή διαταράσσοντας την κερατινοποίηση, προκαλούν αλωπεκία. Η υδαντοΐνη προκαλεί αλωπεκία του τριχωτού της κεφαλής και υπερτρίχωση σε άλλες περιοχές του σώματος. Η κλοφιμπράτη (clofibrate) δυνατόν να προκαλέσει αλωπεκία, επιδρώντας στην κερατινοποίηση. Προσωρινή αλωπεκία έχει αναφερθεί μετά υποκλυσμό με 5-αμινο-σαλικυλικό οξύ. (16,17)

Αλωπεκία επίσης προκαλούν τα φάρμακα: bromocriptine, danazol, β-ανασταλτές (β-blockers), dioxazine, ibuprofen. (18)

### Φαρμακευτικά εξανθήματα σε ασθενείς AIDS

Οι ασθενείς με AIDS και ιδιαίτερα εκείνοι με αριθμό helper T-λεμφοκυττάρων μικρότερο των 200 έχουν 100πλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν ανεπιθύμητες εκδηλώσεις μετά χορήγηση φαρμάκων. (19-22)

Αυτό οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, όπως διαταραχή του μεταβολισμού των φαρμάκων, οξειδωτικό stress, μεταβολή του προφίλ των κυττοκινών και της ανοσολογικής καταστάσεως του ασθενούς. Διατυπώθηκε η υπόθεση ότι HIV θετικοί ασθενείς έχουν συστηματική ανεπάρκεια γλουταθειόνης, με αποτέλεσμα ελαττωμένη ικανότητα να αποβάλλουν δραστικούς μεταβολίτες των σουλφοναμιδίων (υδροξυλαμίνη). (23,24)

Με οξειδωτικό μεταβολισμό των σουλφοναμιδίων στα p-450 ένζυμα του κυττοχρώματος και N-ακετυλίωση παράγεται ο δραστικός μεταβολίτης υδροξυλαμίνη, ο οποίος αδρανοποιείται από τη γλουταθειόνη. Ο μεταβολίτης αυτός είναι τοξικός για τα λεμφοκύτταρα, και η τοξικότητα αυτή είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας ή με ανεπάρκεια της συνθετάσης της γλουταθειόνης. Σε μερικές μελέτες έχει αναφερθεί συστηματική ανεπάρκεια γλουταθειόνης με αποτέλεσμα ελαττωμένη ικανότητα

να αποβάλλουν την υδοξυλαμίνη, τον δραστικό αυτό μεταβολίτη των σουλφοναμιδών, και έτσι εξηγείται εν μέρει η αυξημένη συχνότητα αντιδράσεων των ατόμων αυτών στις σουλφοναμίδες. (25)

Άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν την ενδοκυττάρια ανεπάρκεια γλουταθειόνης στα κύτταρα του περιφερικού αίματος σε HIV ασθενείς. Παλαιότερα τα πιο συχνά ενοχοποιούμενα φάρμακα ήσαν: σουλφοναμίδες (co-trimoxazole- trimethoprim-sulfamethoxazole) και άλλα συγγενή προς τα θειούχα όπως δαψόνη, πενταμιδίνη, αντιφυματικά περιέχοντα θειακεταζόνη, ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη, αμοξικιλίνη και κλαβουλανικό οξύ, κλινταμυκίνη, πυριμεθαμίνη και θαλιδομίδη. (25-28)

Οι ασθενείς με AIDS συχνά εμφανίζουν ποικίλλα, αλλά και σοβαρά φαρμακευτικά εξανθήματα (πολύμορφο ερύθημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση), ιδιαίτερα μετά χορήγηση σουλφοναμιδών, κλινταμυκίνης, φαινοβαρβιτάλης και χλωρομεζανόνης. (28,29)

Το 45% των ασθενών με AIDS που υποβάλλονται σε θεραπεία με τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη για πνευμονία από *pneumocystis Carinii* εμφανίζουν ιλαροειδή εξανθήματα. Στα δύο τρίτα των ασθενών αυτών χωρίς απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις η θεραπεία με σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη δύναται να συνεχιστεί και το εξάνθημα να υποχωρήσει. Εάν εμφανισθεί ηπατίτιδα η ουδετεροπενία θα απαιτηθεί διακοπή του φαρμάκου. (29-32)

Οι HIV θετικοί ασθενείς παρουσιάζουν επίσης σε αυξημένο ποσοστό αντιδράσεις μετά χορήγηση αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού οξέος. Εάν η αντίδραση δεν είναι απειλητική για τη ζωή δυνατόν να επιχειρηθεί με σημαντική επιτυχία (στο 65-85% των ασθενών) απευαισθητοποίηση με χορήγηση του φαρμάκου σε μικρές δόσεις. Πρακτικά η αρχική προφυλακτική χορήγηση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης σε βαθμιαία αυξανόμενη δοσολογία ελαττώνει την συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων. (33,34,36,37)

Αν και η επαναχορήγηση είναι συνήθως ασφαλής, σοβαρές, οξείες αντιδράσεις με μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσεως δυνατόν να συμβούν.

Η μεγάλη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε ασθενείς με AIDS μετά χορήγηση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης δυνατόν να οφείλεται στο γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με AIDS είναι βραδείς ακετυλιωτές.

Με τη χρησιμοποίηση νέων αντιρετροϊκών φαρμάκων υψηλής δραστικότητας, όπως abacavir, μη νευκλεοσιδικών αναστολέων της αντίστροφης τρανσκριπτάσης (μεταγραφάσης) όπως nevirapine, αναστολέων των πρωτεασών όπως amprenavir, έχει αλλάξει ο κατάλογος φαρμάκων ενοχοποιουμένων για αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς με AIDS. (37,38)

Έχει ελαττωθεί σημαντικά η χρησιμοποίηση αντι-

μικροβιακών όπως Co-trimoxazole και στην Ευρώπη η nevirapine έχει αντικαταστήσει τις σουλφοναμίδες, ως η κύρια αιτία συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης σε ασθενείς με AIDS. (37,38)

Το acyclovir, οι νουκλεοσιδικοί και μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης, και οι αναστολείς των πρωτεασών σπάνια προκαλούν αντιδράσεις αποδιδόμενες στα φάρμακα αυτά. Στην πραγματικότητα οι αντιδράσεις αυτές οφείλονται σε συνυπάρχουσες κνησμώδεις δερματοπάθειες, και κυρίως στη θυλακίτιδα, η οποία είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με AIDS.

### Φάρμακα προκαλούντα ακμή και ακμοειδή εξανθήματα

Πολλά φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί ότι επιδεινώνουν την ακμή. Για αρκετά από αυτά αναφέρονται μεμονωμένες περιπτώσεις περιστατικών συχνά οφειλόμενες σε ιδιοσυγκρασία.

Στην παρούσα μελέτη γίνεται αναφορά μόνο σε φάρμακα και φαρμακευτικές ουσίες που σαφώς προκαλούν ακμή ή ακμοειδή εξανθήματα.

Τα κορτικοειδή χορηγούμενα από του στόματος, τοπικά, ενδορρινικά, ενδορραχιαία καθώς και η ACTH ενιέμενη δυνατόν να προκαλέσουν ακμοειδή εξανθήματα, με άγνωστο μηχανισμό. Τα κορτικοειδή προκαλούν κερατινοποίηση του άνω τμήματος του τριχοσηγματογόνου πόρου, χωρίς να επηρεάζουν τον αριθμό των βακτηριδίων της επιφανείας του δέρματος. Η ακμή από τα κορτικοστεροειδή (steroid acne) είναι συνήθως αλλά όχι πάντοτε μονόμορφη, με φλεγμονώδεις και μη φλεγμονώδεις βλάβες στο πρόσωπο, ράχη, προστερνική περιοχή. (39,40)

Τα ανδρογόνα και αναβολικά στεροειδή καθώς και οι γοναδοτροπίνες επισπεύδουν την εμφάνιση ακμής, ιδιαίτερα σε αθλητές, οι οποίοι λαμβάνουν φάρμακα, βελτιωτικά των επιδόσεών τους. Η τεστοστερόνη και η σταναζολόλη αυξάνουν την έκκριση σμήγματος και τον πληθυσμό *P. acnes* της επιφανείας του δέρματος. Τα αντισυλληπτικά δισκία και πιο συχνά τα περιέχοντα προγεσταγόνα με ανδρογόνο δραστηριότητα ελαττώνουν τα επίπεδα της SHBG και επιδεινώνουν προϋπάρχουσα ακμή. (41)

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα και ιδιαίτερα η φαινοϊνίνη είχαν ενοχοποιηθεί στο παρελθόν ως ακμογόνα, αλλά νεώτερες μελέτες σε ασθενείς με βαρεία επιληψία λαμβάνοντες διάφορα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν επιβεβαίωσαν την άποψη αυτή. (42)

Η ισονιαζίδη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με βραδεία αδρανοποίηση του φαρμάκου προκαλεί ακμοειδείς



εξάνθημα. (43)

Η PUVA θεραπεία σε μικρό αριθμό ασθενών προκαλεί περιστοματική δερματίτιδα και/ή ακμοειδές εξάνθημα του προσώπου. Θυλακικό ακμοειδές εξάνθημα παρατηρείται συχνά σε καρκινοπαθείς, υποβαλλόμενους σε θεραπεία με το αντίσωμα αντι-EGF receptor antibody ZD 1839. (44,45)

Οι δερματικές βλάβες είναι μονόμορφες και η χρονική συσχέτιση μετά τη μονοθεραπεία με το αντίσωμα αυτό αποτελούν ένδειξη άμεσης βιολογικής δράσεως του αντισώματος αυτού. Η ιστολογική εικόνα των βλαβών δείχνει έντονη διήθηση εκ φλεγμονωδών κυττάρων του χορίου πέριξ του τριχοσημηματογόνου πόρου. (44,45)

Τα ιωδιούχα και βρωμιούχα χρησιμοποιούμενα κατά το παρελθόν αποτελούσαν συχνή αιτία θυλακικών φλυκταινιδίων. Το λίθιο αποτελεί και σήμερα αιτία ιατρογενούς ακμής.

Σε όλες τις περιπτώσεις ακμής προκαλούμενης από φάρμακα οι κίνδυνοι και τα οφέλη θα πρέπει να αξιολογηθούν και το υπεύθυνο φάρμακο θα πρέπει να διακοπεί, εάν είναι δυνατόν.

Κατάλληλη τοπική ή συστηματική θεραπευτική αγωγή ακμής χορηγείται ανάλογα με τη βαρύτητα της περιπτώσεως.

#### Ακμή από καλλυντικά (Cosmetic acne)

Οφείλεται στη χρησιμοποίηση δυνητικά φαγεσωρογόνων καλλυντικών. Οι βλάβες εμφανίζονται στην περιστοματική περιοχή σε γυναίκες ώριμης ηλικίας, ιδιαίτερα σε εκείνες, οι οποίες είχαν ακμή στην εφηβική τους ηλικία και χρησιμοποιούν καλλυντικά επί μακρόν χρόνο. Μελέτες σε πτερύγιο ωτός κονίκλου, που χρησιμοποιείται ως μοντέλο για τη φαγεσωρογόνο δράση καλλυντικών, έδειξαν ότι φαγεσωρογόνα καλλυντικά είναι εκείνα τα οποία περιέχουν λανολίνη, βαζελίνη, μερικά φυτικά έλαια, βουτυλστεατικά άλατα, λαυρική αλκοόλη και ελαϊκό οξύ. Σε πολλά καλλυντικά είναι επικολημένη ετικέτα «μη φαγεσωρογόνο - (non-comedogenic)». (46)

Θα πρέπει να συμβουλευόμαστε τους ασθενείς ότι η αλλαγή στη χρησιμοποίηση καλλυντικών από τα φαγεσωρογόνα στα μη φαγεσωρογόνα δεν επιφέρει ταχεία υποχώρηση των βλαβών ακμής και απαιτείται θεραπευτική χορήγηση τοπικών ρετινοειδών ή υπεροξειδίου του βενζολίου (benzoyl Peroxide).

#### Ακμή προκαλούμενη από αλοιφές (Pomade acne)

Αλοιφές (pomades) χρησιμοποιούνται από τους

νέγρους για να ισιώσουν τα κατσαρά τους μαλλιά. Το εξάνθημα ομοιάζει με την ακμή από καλλυντικά και αποτελείται από πολλές μη φλεγμονώδεις βλάβες κυρίως στο μέτωπο.

Το μοντέλο του πτερυγίου ωτός του κονίκλου δείχνει ότι μερικές αλοιφές είναι φαγεσωρογόνες. Περιορισμός της χρησιμοποίησεως των αλοιφών και τα τοπικά ρετινοειδή απαιτούνται για τη θεραπεία. (47)

#### Ακμή από καθαριστικά (Detergent acne)

Όχι συχνή μορφή ακμής, παρατηρείται σε ασθενείς οι οποίοι πλένονται πολλές φορές την ημέρα με την εσφαλμένη ελπίδα βελτίωσης της υπάρχουσας ακμής. Ο τραυματισμός και η αλκαλική αντίδραση του σαπουνιού πιθανώς εμπλέκονται στον μηχανισμό επιδείνωσης της ακμής. Κυρίως παρατηρούνται φλυκταινώδεις και βλατιδώδεις βλάβες. Μερικά βακτηριοστατικά σαπουνία περιέχουν ασθενή ακμογόνα συστατικά, όπως εξαχλωροφαίνιο. (46,47)

#### Φάρμακα προκαλούντα δασυτριχισμό (hirsutism) και υπερτρίχωση (hypertrichosis)

Τα κορτικοστεροειδή, τα ανδρογόνα και μερικά προγεσταγόνα (progestogens) προκαλούν δασυτριχισμό στις γυναίκες. (39-42)

Το 50% των παιδιών που υποβάλλονται σε θεραπεία με diazoxide και το 40% των ασθενών, που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη εμφανίζουν υπερτρίχωση. Η Zidovudine προκαλεί υπερβολική ανάπτυξη των βλεφαρίδων. (35)

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Odom BR, James DW, Berger GT. Andrews' Diseases of the skin. Clinical Dermatology. 9<sup>th</sup> edition, Philadelphia, WB Saunders 2000, p. 123-145.
2. Edwards IR, Aronson IK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356:1255-1259.
3. Shear NH. Diagnosing cutaneous adverse reactions to drugs. *Arch Dermatol* 1990; 126:94-97.
4. Kramer MS et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. *JAMA* 1979; 242:623.
5. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug reactions, *In: Jean L. Bologna et al. Dermatology*, Mosby, London, 2003; p. 333-352.
6. Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs. *J Am Med Assoc* 1976; 235:918-923.
7. Roujeau J-C, Stern RS. Severe adverse cutaneous reac-

- tions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272-1285.
8. Hallas J, Gram LF, Grodum E et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:61-68.
  9. Caranasos GJ, May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug associated deaths of medical inpatients. *Arch Med Int* 1976; 136:872-875.
  10. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137:765-770.
  11. Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000; 356:1587-1591.
  12. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK et al. Drugs in exacerbations of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:1007-1022.
  13. Ridley CM. Skin reactions to practolol. *BMJ* 1974; 4:719.
  14. Johnson TM, Duvic M, Rapini RP et al. AIDS exacerbates psoriasis (Letter). *N Engl J Med* 1985; 313:1415.
  15. Lazar AP, Roenigk HH. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) can exacerbate psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:144.
  16. Pillans PI, Woods DJ. Drug-associated alopecia. *Int J Dermatol* 1995; 34:149-158.
  17. Brodin MB. Drug related alopecia. *Dermatol Clin* 1987; 5:571-579.
  18. Blum I, Leiba S. Increased hair loss as a side effect of bromocriptine treatment. *N Engl J Med* 1980; 303:1418.
  19. Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1:311-316.
  20. Heller HM. Adverse cutaneous drug reactions in patients with human immunodeficiency virus-1 infection. *Clin Dermatol* 2000; 18:485-489.
  21. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, et al. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328:1670-1674.
  22. Sadick NS, McNutt NS. Cutaneous hypersensitivity reactions in patients with AIDS. *Int J Dermatol* 1993; 32:621-627.
  23. Buhl R, Jaffe HA, Holroyd KJ et al. Systemic glutathione deficiency in symptom free HIV-seropositive individuals. *Lancet* 1989; 334:1294-1298.
  24. Aukrust P, Svandal AM, Muller F et al. Increased levels of oxidized glutathione in CD4+ lymphocytes associated with disturbed intracellular redox balance in human immunodeficiency type 1 infections. *Blood* 1995; 86:258-267.
  25. Pirmohamed M, Williams D, Tingle MD et al. Intracellular glutathione in the peripheral blood cells of HIV-infected patients: failure to show a deficiency. *AIDS* 1996; 10:501-507.
  26. Chosidow O, Bourgault J, Roujeau IC. Drug rashes. What are target of cell. Mediated cytotoxicity? *Arch Dermatol* 1994; 130:627-629.
  27. Koopmans PP, van der ven AJ, Vree TB, et al. Pathogenesis of hypersensitivity reactions to drugs in patients with HIV infection: allergic or toxic? *AIDS* 1995; 9:217-222.
  28. van der ven AJAM, Koopmans PP, Vree TB, et al. Adverse reactions to co-trimoxazole in HIV infection. *Lancet* 1991; 338:431-433.
  29. Porteous DM, Berger TG. Severe cutaneous drug reactions (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) in human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1991; 127:740-741.
  30. Saiag P, Caumes E, Chosidow O et al. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:567-574.
  31. Roudier C, Caumes E, Rogeaux O et al. Adverse cutaneous reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome and pneumocystis carinii pneumonia. *Arch Dermatol* 1994; 130:1383-1386.
  32. Nunn P, Kibuga D, Gathua S et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet* 1991; 337:627-630.
  33. Pozniak AL, MacLead GA, Mahari M et al. The influence of HIV status on single and multiple drug reactions to antituberculosis therapy in Africa. *AIDS* 1992; 6:809-814.
  34. Battegay M, Opravil M, Wütrich B et al. Rash with amoxicillin-clavulanate therapy in HIV-infected patients. *Lancet* 1989; 2:1100.
  35. Klutman NE, Hinthorn DR. Excessive growth of eyelashes in a patient with AIDS being treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1991; 324:1896.
  36. Paparello SF, Davis CE, Malone JL. Cutaneous reactions to amoxicillin-clavulanate among Haitians. *AIDS* 1994; 8:276-277.
  37. Barbaud AM, Bene MC, Schmutz IL et al. Role of delayed cellular hypersensitivity and adhesion molecules in amoxicillin-induced morbilliform rashes. *Arch Dermatol* 1997; 133:481-486.
  38. Fagot JP, Mokenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001; 15:1843-1848.
  39. Monk B, Cunliffe WJ, Layton AM, et al. Acne induced inhaled corticosteroids. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18:148-150.
  40. Bong JL, Connell JM, Lever R. Intranasal betamethasone induced acne and adrenal suppression. *Br J Dermatol* 2000; 142:579-580.
  41. Scott MJ 3<sup>rd</sup>, Scott AM. Effect of anabolic-androgenic steroids on the pilosebaceous unit. *Cutis* 1992; 50:113-116.
  42. Greenwood R, Fenwick PB, Cunliffe WJ. Acne and anti-convulsants. *BMJ* 1983; 287:1669-1670.
  43. Cohen LK, George W, Smith R. Isoniazid-induced acne

- and pellagra occurrence in slow inactivators of isoniazid. *Arch Dermatol* 1974; 109:377-381.
44. Nielson EB, Thormann J. Acne-like eruptions induced by PUVA treatment. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1978; 58:374-375.
45. Busam KJ, Capodiece P, Motzer R et al. Cutaneous side effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C 225. *Br J Dermatol* 2001; 144:1169-1176.
46. Kligman AM, Mills OH. Acne cosmetica. *Arch Dermatol* 1972; 106:843-850.
47. Plewing G, Fulton JE, Kligman AM. Pomade acne. *Arch Dermatol* 1970; 101:580-584.

# Πομφολυγώδη νοσήματα, ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο Sweet και σύνδρομο υπερευαισθησίας φαρμακευτικής αιτιολογίας

ΓΧ Αναστασιάδης

## SUMMARY

**ANASTASIADIS GH. Vesiculobullous drug eruptions, drug induced sweet syndrome, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, alagonoderma, drug induced systemic lupus erythematosus.** Skin is one of the most common target in drug reactions. For unrevealing the cause of one drug induced exanthem, we have to understand the clinical characteristics, the time elapsed from the drug starting and the bibliographic data. In this speech I describe some uncommon drug reactions as vesiculobullous drug eruptions, drug induced systemic lupus erythematosus, drug induced sweet syndrome, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms and alagonoderma. Early stop of the causative drug is essential for the management of the drug reactions, especially the most severe of them. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 156-166, 2008.**

**Key Words:** blistering drug eruptions, vesiculobullous drug-induced disorders, drug-induced hypersensitivity reactions, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, Sweet Syndrome, Alagonoderma, drug-induced systemic lupus erythematosus (SLE).

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το δέρμα είναι ένα από τα πιο συχνά όργανα που προσβάλλονται στις φαρμακευτικές αντιδράσεις. Για τον καθορισμό της αιτίας ενός φαρμακευτικού εξανθήματος θα πρέπει να λάβουμε υπ' όψη: τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτού, τη χρονική συσχέτιση με τη χορήγηση του φαρμάκου και την βιβλιογραφία. Τα ιλαροειδή εξανθήματα και η κνίδωση είναι τα πιο συχνά φαρμακευτικά εξανθήματα. Η ομιλία αυτή περιλαμβάνει τα λιγότερο συχνά φαρμακευτικά εξανθήματα: τα φουσαλιδοπομφολυγώδη, τον ερυθηματώδη λύκο, το σύνδρομο Sweet, το σύνδρομο υπερευαισθησίας και το αλογονόδεσμα. Πρώιμη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, είναι βασική προϋπόθεση για τη θεραπεία των φαρμακευτικών αντιδράσεων, ιδιαίτερα των σοβαρών. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 156-166, 2008.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** φουσαλιδοπομφολυγώδη φαρμακευτικά εξανθήματα, σύνδρομο υπερευαισθησίας, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, αλογονόδεσμα, σύνδρομο Sweet, φαρμακευτικός συστηματικός λύκος.

Τα φυσαλιδοπομφολυγώδη φαρμακευτικά εξανθήματα μαζί με τα εκ φαρμάκων αναφυλακτικά σύνδρομα και σύνδρομα υπερευαισθησίας είναι από τις πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων.

Με βάση την παθογένεια και την κλινική εμφάνιση των πομφολυγωδών εξανθημάτων αυτά ταξινομούνται στις πιο κάτω κατηγορίες (1):

- Εκζεματικού τύπου εξανθήματα
- Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (Acute Generalized exanthematous pustulosis, - AGEP)
- Σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα
- Πολύμορφο ερύθημα
  - Σύνδρομο Stenens – Johnson
  - Σύνδρομο Lyell ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση TEN
- Φαρμακευτική πέμφιγα
- Φαρμακευτικό πεμφιγοειδές
- Φαρμακευτική IgA γραμμοειδής δερματοπάθεια και
- Όψιμη δερματική ψευδοπορφυρία και αληθή πορφυρία

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Όπως και με τα ιδιοπαθή φυσαλιδοπομφολυγώδη εξανθήματα έτσι και με τα εκ φαρμάκων, οι φυσαλίδες δημιουργούνται μέσω διαφόρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, σε διάφορα επίπεδα στο δέρμα (επιδερμίδα και επιδερμο-χοριακή σύνδεση). Παραδείγματα τέτοιων μηχανισμών περιλαμβάνουν: την εξωκύτωση, την σπογγίωση, τον σχηματισμό υποκεράτιας σπογγιοειδούς φλύκταινας, την κυτταρόλυση και νέκρωση των κερατινοκυττάρων, τον σχηματισμό αντισωμάτων έναντι των κυττάρων της επιδερμίδας, την εναπόθεση ανοσοσφαιρινών στην επιδερμο-χοριακή ζώνη και στην φωτο-επαγόμενη αλλοίωση του κολλαγόνου που οδηγεί σε σχηματισμό πομφολύγων σε θέσεις μηχανικής τριβής.

Οι πλείστες των πομφολυγωδών αντιδράσεων είναι αποτέλεσμα ανοσολογικά μεσολαβούμενης φλεγμονώδους αντίδρασης. Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφερθεί σε εκλεκτική ενεργοποίηση ειδικών για το κάθε φάρμακο CD8<sup>+</sup> T- λεμφοκυττάρων, στην παθοφυσιολογία μερικών πομφολυγωδών φαρμακευτικών εξανθημάτων.

## ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Στις ΗΠΑ το σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων που έχουν εκδηλώσεις από το δέρμα έχει υπολογιστεί (2) στο 0,1-2,2% των θεραπευτικών

συνεδριών (treatment courses). Αν όμως αναφερθούμε μόνο στις ημισυνθετικές πενικιλίνες και τον συνδυασμό sulfamethoxazole/ trimethoprim η επίπτωση φθάνει το 3-5%. Οι ασθενείς με HIV λοίμωξη παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις από φάρμακα. Το σύνδρομο Stenens – Johnson και το σύνδρομο Lyell ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) έχει επίπτωση 1,8-9 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο και είναι πιο συχνό στα άτομα που είναι μικρότερα των 20 ή μεγαλύτερα των 65 ετών.

Στη Βρετανία, τη Γαλλία, τη Γερμανία και την Ιταλία η επίπτωση των φαρμακευτικών αντιδράσεων και της TEN είναι παρόμοιες με αυτήν που αναφέρθηκε για τις ΗΠΑ. Κάτι άξιο να σημειωθεί από τη Βρετανία είναι ότι σε μια έρευνα βρέθηκε ότι μόνο το 2-10% των σοβαρών αντιδράσεων καταγράφηκαν επίσημα.

## ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ

Οι πλείστες των πομφολυγωδών φαρμακευτικών αντιδράσεων υφίστανται όταν ο φαρμακευτικός αιτιολογικός παράγοντας απομακρυνθεί. Η νοσηρότητα των αντιδράσεων αυτών είναι ανάλογη της έκτασης του δέρματος που συμμετέχει και της προσβολής των βλεννογόνων (3). Η θνητότητα για το TEN είναι 25-30%, με την σηψαιμία να αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου. Το σύνδρομο Σύνδρομο Stenens – Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση TEN μπορεί να προκαλέσουν μελαγχρωματικές διαταραχές και ουλτικές βλάβες στον βλεννογόνο των οφθαλμών των ασθενών που θα επιζήσουν.

Γενικά οι φαρμακευτικές αντιδράσεις είναι πιο συχνές στις γυναίκες, αλλά το πολύμορφο ερύθημα φαίνεται ότι συμβαίνει συχνότερα στους άνδρες. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που παίρνουν πολλά φάρμακα αναπτύσσουν συχνότερα φαρμακευτικές αντιδράσεις. Οι νέοι άνδρες φαίνεται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πολυμόρφου ερυθήματος.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η συμπτωματολογία των δερματικών αντιδράσεων ποικίλλει και εξαρτάται από τον τύπο και την έκταση της δερματικής προσβολής.

Οι εκζεματικές φαρμακευτικές αντιδράσεις μπορεί να είναι αποτέλεσμα προηγούμενης ευαισθητοποίησης από τοπική χρήση του φαρμάκου ή να συμβεί de novo (4). Η επίπτωση των εκζεματικών αντιδράσεων σε τοπικά χρησιμοποιούμενα φάρμακα υπολογίζεται στο 12,1%. Εκζεματικές αντιδράσεις από συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα (από του στόματος, παρε-

ντερικά, ενδοφλέβια, από το ορθό ή με εισπνοή) σε ασθενείς που έχουν ευαισθητοποιηθεί προηγουμένως, στο συστηματικά χορηγούμενο φάρμακο, είναι πιο σπάνιες. Οι εκζεματικές αντιδράσεις αρχίζουν με κνησμό διάσπαρτο, αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσουν πονοκέφαλο, κακουχία, πυρετό, ναυτία, εμετό και διάρροια.

Η οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (Acute Generalized exanthematous pustulosis, - AGEP-toxic pustuloderma) είναι αποτέλεσμα συστηματικής χορήγησης του φαρμάκου στο 90% των ασθενών (5). Η έναρξη της αντίδρασης εδώ είναι οξεία συνήθως 1-5 μέρες μετά την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου. Οι ασθενείς αναφέρουν διάσπαρτο κνησμό ή επώδυνο εξάνθημα που συνοδεύεται από πυρετό, κακουχία, ενώ το 17% των ασθενών έχουν ιστορικό ψωρίασης.

Το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα είναι συχνή αιτία φαρμακευτικών αντιδράσεων, το οποίο αναπτύσσεται 6-8 ώρες μετά την χορήγηση του φαρμάκου που το προκαλεί. Συμπτώματα κνησμού και καύσου που συνοδεύονται από πυρετό δεν είναι ασυνήθη. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν πολλά επεισόδια σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος, συχνά παρουσιάζεται αυξημένη μελάγχρωση (6) στις θέσεις των βλαβών.

Το πολύμορφο ερύθημα (ΠΕ) κλασικά διακρίνεται σε 3 τύπους (7): το έλασσον ΠΕ, το μείζον ΠΕ ή σύνδρομο Stenens – Johnson (SJS) και την τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN). Επικάλυψη των τριών αυτών τύπων ΠΕ είναι συχνή ενώ μερικοί συγγραφείς θεωρούν την TEN ξεχωριστή οντότητα.

Ένας λοιμώδης παράγοντας, όπως ο απλός έρπητας ή το μυκόπλασμα συνήθως προκαλεί λιγότερο σοβαρές περιπτώσεις ΠΕ. Τα φάρμακα αποτελούν αιτία ΠΕ μόνο στο 10% των περιπτώσεων. Όμως τα φάρμακα προκαλούν πιο συχνά σοβαρές μορφές ΠΕ.

Το έλασσον ΠΕ μπορεί να ξεκινήσει με πρόδρομα συμπτώματα που παραπέμπουν σε λοίμωξη του άνω αναπνευστικού συστήματος (πχ κόρυζα, βήχα και φαρυγγίτιδα). Σε 7-10 μέρες αναπτύσσονται φυγόκεντρα και συμμετρικά (στα χέρια, πόδια) οι χαρακτηριστικές δερματικές βλάβες δίκην στόχου. Στο έλασσον ΠΕ μπορεί να έχουμε προσβολή του στοματικού βλεννογόνου, αλλά προσβολή δύο ή περισσότερων βλεννογόνων είναι ενδεικτικό συνδρόμου Stenens – Johnson ή TEN.

Το μείζον ΠΕ (SJS) προσβάλλει συχνότερα νέους άνδρες. Η προσβολή του δέρματος γρήγορα ακολουθεί τα πρόδρομα συμπτώματα που είναι ψηλός πυρετός, αδυναμία, εμετός, διάρροια, φαρυγγίτιδα, αρθραλγίες που προηγούνται αρκετές ημέρες πριν από την προσβολή 2 ή περισσότερων βλεννογόνων. Η

TEN έχει όμοια συμπτωματολογία, αλλά εδώ το δέρμα προσβάλλεται διάχυτα με αποκόλληση και ευαισθησία της επιδερμίδας όπως σε ένα ηλιακό έγκαυμα.

Η εκ φαρμάκων πέμφιγα μπορεί να αναπτυχθεί μέρες, εβδομάδες ή και μήνες μετά τη λήψη του υπεύθυνου φαρμάκου. Ραγείς πομφόλυγες αφήνουν επώδυνες διαβρώσεις (8). Ο κνησμός εδώ δεν είναι συχνός, ενώ συχνή είναι η προσβολή του στοματικού βλεννογόνου και μπορεί να προκύψει δυσφαγία, βράγχος φωνής και κακοσμία του στόματος.

Τα φάρμακα μπορεί να είναι η αιτία για την πέμφιγα, αλλά μπορεί να είναι και το εκλυτικό αίτιο. Στους ασθενείς που το φάρμακο λειτουργεί σαν εκλυτικό αίτιο μπορεί άλλα ανοσολογικά νοσήματα να είναι παρόντα, όπως λύκος ερυθματώδης, πεμφιγοειδές και μυασθένεια gravis. Φαίνεται η ανάπτυξη φαρμακογενούς πέμφιγας καθορίζεται εν μέρει από γενετική προδιάθεση.

Το εκ φαρμάκων πεμφιγοειδές μπορεί να προκύψει από φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα ή και τοπικά. Ο κνησμός είναι συχνός, ενώ προσβολή της επιγλωττίδας μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη της αεροφόρου οδού. Οι ασθενείς με ιδιοπαθές πεμφιγοειδές είναι συνήθως μεγαλύτεροι σε ηλικία σε σχέση με αυτούς που το πεμφιγοειδές οφείλεται σε φάρμακα. Το ουλωτικό πεμφιγοειδές είναι πιο συχνό σε ασθενείς μέσης ηλικίας.

Η εκ φαρμάκων γραμμωτή IgA δερματοπάθεια περιλαμβάνει μικρό τμήμα του συνόλου των περιστατικών. Η κλινική εμφάνιση της φαρμακογενούς γραμμωτής IgA δερματοπάθειας είναι παρόμοια με την ιδιοπαθή, με εξαίρεση ίσως την σπανιότερη προσβολή των βλεννογόνων. Η έναρξη των εκδηλώσεων της φαρμακογενούς γραμμωτής IgA δερματοπάθειας γίνεται 1-2 εβδομάδες από την χορήγηση του υπεύθυνου φαρμάκου. Συμπτώματα με κνησμό και σοβαρή καυσalgία είναι συχνά σ' αυτούς τους ασθενείς.

Η όψιμη δερματική πορφυρία μπορεί να προκληθεί ή να υποστεί έξαρση από την χορήγηση οιστρογόνων, χορήγηση σιδήρου, από ηπατο-τοξικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες και πολλά φάρμακα. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν φαρμακογενή ψευδοπορφυρία δεν έχουν υποκείμενη ανωμαλία στην βιοσύνθεση της αίμης. Τα συμπτώματα όμως με φωτοευαισθησία, ευθραυστότητα του δέρματος και σχηματισμό πομφολύγων στα χέρια και τα αντιβράχια είναι ίδια και στις δύο καταστάσεις.

## ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Τα αντικειμενικά ευρήματα των πομφολυγών φαρμακευτικών εξανθημάτων εξαρτώνται από τον

τύπο της αντίδρασης:

- Τα χαρακτηριστικά των εκζεματικών αντιδράσεων είναι ίδια με εκείνα της διάσπαρτης εξ επαφής δερματίτιδας, δηλαδή πλάκες ερυθματώδεις διάσπαρτες με μικροφουσαλίδες, φουσαλίδες, εξίδρωση και εφελκίδες. Άλλα πιο ειδικά χαρακτηριστικά μπορεί να περιλαμβάνουν βλάβες τύπου δυσιδρωσικού εκζέματος, κνιδωτικές βλάβες, βλάβες σαν αγγειίτιδα ή και πορφυρικές βλάβες. Σοβαρή διάσπαρτη εκζεματική φαρμακευτική αντίδραση μπορεί να μιμηθεί την ατοπική δερματίτιδα. Τέλος θετικά patch tests μπορεί να αποκαλύψουν το φάρμακο που είναι υπεύθυνο για τη φαρμακευτική εκζεματική αντίδραση.
- Η οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (Acute Generalized exanthematous pustulosis, -AGEP- toxic pustuloderma) παρουσιάζεται σαν διάχυτο οστρακιοειδές ερύθημα που γρήγορα επί του οποίου εμφανίζονται πολυάριθμα μικρά (1-5 mm) φλυκταινίδια (>100). Μερικά φλυκταινίδια μπορεί να συρρέουν και να σχηματίζουν πομφόλυγα, ενώ το σημείο Nikolsky μπορεί να είναι θετικό. Οίδημα του προσώπου, πορφύρα και στοχοειδείς βλάβες μπορεί να παρατηρηθούν (9). Προσβολή του στοματικού βλεννογόνου συμβαίνει στο 20% των περιπτώσεων. Το εξάνθημα αν διακοπεί το φάρμακο γρήγορα αποξηραίνεται και απολεπίζεται εντός 15νθημέρου.
- Το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα παρουσιάζεται με ερυθματώδεις κηλίδες που γρήγορα γίνονται πλάκες και εντοπίζονται συχνότερα στα χείλη, γεννητικά όργανα και τον κορμό. Οι βλάβες υφίστανται με χαρακτηριστική υπέρχρωση και υποτροπιάζει στις ίδιες θέσεις αν επαναχορηγηθεί το υπεύθυνο φάρμακο. Στο 30% των περιπτώσεων οι κηλίδες μπορεί να γίνουν φουσαλίδες και πομφόλυγες οι οποίες οδηγούν σε σοβαρότερη αντίδραση γνωστή σαν πομφολυγώδες σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα και όταν οι βλάβες είναι πολυάριθμες μπορεί να ομοιάζει με σύνδρομο SJS-TEN.
- Το χαρακτηριστικό εύρημα στο ΠΕ είναι η ανεύρεση βλαβών σαν στόχο. Αυτές οι βλάβες αρχίζουν σαν κηλίδες δακτυλιοειδείς, ερυθματώδεις, που στην συνέχεια γίνονται ελαφρά επηρμένες πλάκες. Μια συγκεντρική χρωματική αλλοίωση λαμβάνει χώρα και το κέντρο των βλαβών γίνεται σκοτεινότερο, ενώ η περιφέρεια διατηρεί το ερύθημα. Η κλασική βλάβη στόχος έχει 3 χρωματικές ζώνες, μία κεντρική σκοτεινή περιοχή με πιθανή ύπαρξη πορφύρας ή και φουσαλιδοπομφόλυγας, μία ενδιάμεση οιδηματώδη ωχρή περιοχή και ένα εξωτερικό ερυθματώδη δακτύλιο. Αυτές οι τυπικές βλάβες

στόχος παρατηρούνται πιο συχνά στο έλασσον ΠΕ που αιτιολογικά σχετίζεται με λοιμώξεις, οι δε βλάβες εντοπίζονται στα άκρα και επεκτείνονται κεντρομόλα.

- Ακανόνιστες, μεγαλύτερες και συρρέουσες βλάβες με εντόπιση στον κορμό και προσβολή 2 ή περισσότερων βλεννογόνων χαρακτηρίζουν το SJS, η στοματική κοιλότητα και τα χείλη είναι οι βλεννογόνοι που προσβάλλονται συχνότερα. Άλλοι βλεννογόνοι που προσβάλλονται είναι αυτοί των γεννητικών οργάνων, του φάρυγγα, του λάρυγγα, του οισοφάγου και των βρόγχων.
- Η TEN εκδηλώνεται με διάχυτο ερύθημα σαν ηλιακό έγκαυμα που προσβάλλει το πρόσωπο και επεκτείνεται προς τα κάτω γρήγορα εντός 2-3 ημερών. Χαρακτηριστικό εύρημα στην TEN είναι ο κατά μεγάλα πετάλια αποχωρισμός της επιδερμίδας στις προσβεβλημένες περιοχές. Μπορεί να παρατηρηθούν χαλαρές πομφόλυγες, ενώ το σημείο Nikolsky είναι θετικό.
- Η φαρμακευτική πέμφιγα κλινικά δεν μπορεί να διακριθεί από την ιδιοπαθή κοινή ή φυλλώδη. Οι βλάβες χαρακτηρίζονται από επιφανειακές χαλαρές πομφόλυγες διαμέτρου 1-10cm. Το σημείο Nikolsky είναι θετικό και οι βλάβες διασπώνται εύκολα για να αφήσουν δαβρωτικές περιοχές που έχουν εξίδρωση και τελικά καλύπτονται από εφελκίδες. Οι αρχικές βλάβες μπορεί να εντοπίζονται στην στοματική κοιλότητα.
- Τεταμένες πομφόλυγες σε φυσιολογικό δέρμα ή ερυθματώδη βάση είναι οι χαρακτηριστικές βλάβες του φαρμακευτικού πεμφιγοειδούς. Οι γυμνές περιοχές που μένουν μετά την ρήξη των πομφόλυγων επουλώνονται αυτόματα χωρίς σχηματισμό ουλών. Το σημείο Nikolsky μπορεί να είναι θετικό σε αντίθεση με το ιδιοπαθές πεμφιγοειδές στο οποίο είναι αρνητικό. Ερυθματώδεις ή κνιδωτικές πλάκες, ακόμη και βλάβες στόχοι μπορεί να παρατηρηθούν. Οι βλάβες εντοπίζονται στο πρόσωπο, τον κορμό, τα άκρα, τις παλάμες, τα πέλματα και στους βλεννογόνους.
- Το ουλωτικό πεμφιγοειδές χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό ουλών στις θέσεις των βλαβών που επουλώνονται. Το ουλωτικό πεμφιγοειδές εντοπίζεται στους βλεννογόνους των οφθαλμών, του φάρυγγα, των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού. Συμφύσεις, στενώσεις και απώλεια της λειτουργικότητας μπορεί να είναι αποτέλεσμα των ουλών στα όργανα που εντοπίζονται.
- Η κλινική εικόνα της φαρμακευτικής γραμμωτής IgA δερματοπάθειας χαρακτηρίζεται από κνιδωτικές πλάκες, βλατιδοφουσαλίδες που ομοιάζουν με ερπη-

τοιδή δερματίτιδα, στοχοειδείς βλάβες όμοιες του ΠΕ ή και πομφόλυγες όμοιες του πεμφιγοειδούς. Οι πομφόλυγες μπορεί να είναι αιμορραγικές. Οι βλάβες εντοπίζονται πιο συχνά στον κορμό και τα άκρα. Η εντόπιση στις παλάμες είναι ασυνήθιστη αν και έχουν περιγραφεί.

- Η ψευδοπορφυρία χαρακτηρίζεται από φυσαλίδες, διαβρώσεις και κέγχρια στις ραχιαία επιφάνεια των χεριών και των αντιβραχίων. Η υπερτρίχωση, οι σκληρυντικές βλάβες και οι διαταραχές στην μελάγχρωση παρατηρούνται στην αληθή πορφυρία και όχι στην ψευδοπορφυρία.

## ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η εξ επαφής ευαισθητοποίηση σε ορισμένα τοπικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν στον άρρωστο, μπορεί να προκαλέσει συστηματική εκζεματική αντίδραση στο ίδιο ή συγγενή χημικά προς αυτά φάρμακα όταν χορηγηθούν συστηματικά. Η εξ επαφής ευαισθητοποίηση στην πενικιλίνη μπορεί να προκαλέσει συστηματική εκζεματική αντίδραση όταν αυτή χορηγηθεί συστηματικά ή ακόμη και σε μικρές ποσότητες του φαρμάκου που πιθανά να περιέχεται στο αγελαδινό γάλα που πίνει ο ασθενής στην καθημερινή του ζωή.

Εξ επαφής ευαισθητοποίηση (4) μπορεί να συμβεί στις τοπικά χρησιμοποιούμενες σουλφοναμίδες και να προκληθεί συστηματική αντίδραση στην σουλφαμεθοξαζόλη ή τις σουφονουλορίες (τολβουταμίδη, καρβουταμίδη), αλλά όχι στην δαψόνη ή την σουλφαπυριδίνη.

Εξ επαφής ευαισθητοποίηση στην εθυλενοδουαμίνη, που χρησιμοποιείται σαν συντηρητικό σε μερικά τοπικά φάρμακα, μπορεί να προκαλέσει εκζεματική αντίδραση σε συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα όπως είναι η aminophylline, theophylline, tripeleminamine, antazoline, methapyrilene, hydroxyzine και η pyrilamine.

Η εξ επαφής ευαισθητοποίηση στην tetramethylthiuram disulfide μπορεί να προκαλέσει εκζεματική αντίδραση σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοκωλική αγωγή με tetraethylthiuram disulfide. Η εξ επαφής ευαισθητοποίηση στην paraphenylenediamine μπορεί να προκαλέσει συστηματική εκζεματική αντίδραση σε azo χρωστικές και σε φάρμακα της ομάδας para που λαμβάνονται συστηματικά. Άλλα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν εκζεματική συστηματική αντίδραση χωρίς να έχει προηγηθεί τοπική ευαισθητοποίηση σε αυτά ή συγγενή φάρμακα τέτοια φάρμακα είναι: η καρβαμαζεπίνη, ο χρυσός, η γριζεοφουλβίνη, η φενυτοΐνη η πιροξικάμη, οι θειαζίδες και η βιταμίνη Κ.

Τα φάρμακα που πιο συχνά εμπλέκονται στην οξεία

γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) είναι τα αντιβιοτικά (9) ειδικά οι β-λακτάμες, οι μακρολίδες και η σουλφομεθοξαζόλη-τριμεθοπρίμη, επίσης έχουν ενοχοποιηθεί η φουροσεμίδη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Άλλα φάρμακα που έχουν αναφερθεί είναι: η καρβαμαζεπίνη, η υδροξυχλωροκίνη, η κλινδαμυκίνη, η τερμπιναφίνη, η ticlopidine, η χλωραμφενικόλη, υψηλή δόση χημειοθεραπευτικών, η chromium picolinate, η σουλφαπυριδίνη, η μετρονιδαζόλη, οι αναστολείς των πρωτεασών, η προγεστερόνη, ο υδράργυρος, η νυστατίνη, η αμοξαπίνη, η παρακεταμόλη, η χλωροκίνη, η προγουανίλη, η μινουκυκλίνη, η ενέσιμη δεξαμεθαζόνη, η προπιπιδίνη, η ασπιρίνη, η δοξουκυκλίνη, η φουροσεμίδη και αρκετές φορές η διλτιαζέμη.

Πολλά φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί να προκαλούν σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα (FDE). Οι πιο συχνοί αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν (11) την ασπιρίνη, τη σουλφαμεθοξαζόλη-τριμεθοπρίμη, τα βαρβιτουρικά, τη φαινολοφθαλεΐνη, τις σουλφουλοναμίδες και την τετρακυκλίνη.

Αιτιολογικοί παράγοντες για το γενικευμένο πομφολυγώδες σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα έχουν αναφερθεί τα κάτωθι: βαρβιτουρικά, διαζεπάμη, μεφенаμικό οξύ, παρακεταμόλη, αντιπυρίνη, σουλφαμεθοξαζόλη-τριμεθοπρίμη, αμινοφенаζόνη, φαινυλοβουταζόνη, πιροξικάμη, σουλφαδιαζίνη και σουλφαθειαζόλη.

Μερικά φάρμακα είναι γνωστό ότι προκαλούν FDE σε συγκεκριμένες θέσεις, έτσι η ασπιρίνη προκαλεί FDE στον κορμό και τα άκρα, οι τετρακυκλίνες στα γεννητικά όργανα και η φαινυλοβουταζόνη στα χείλη.

Αιτιολογικά το ΠΕ, το SJS και η TEN έχουν συνδεθεί με λοιμώδεις παράγοντες (απλός έρπητας και μυκόπλασμα) αλλά και με τα πιο κάτω φάρμακα: σουλφοναμίδες, σουλφαμεθοξαζόλη-τριμεθοπρίμη, πενικιλίνη, κεφαλοσπορίνες, χλωραμφενικόλη, κλινδαμυκίνη, γριζεοφουλβίνη, ριφαμπικίνη, στρεπτομυκίνη, τετρακυκλίνη, κλαριθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη. Επίσης έχουν ενοχοποιηθεί τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (πχ ιβοπρουνόνη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ναπροξένη, πιροξικάμη, σουλιντάκ κλπ) πρόσφατα αναστολείς της COX-2 και άλλα φάρμακα όπως η φαινοβαρβιτάλη, η καρβαμαζεπίνη και η αλοπουρινόλη.

Η πέμφιγα προκαλείται κυρίως από φάρμακα της ομάδος των θειολών. Ενώ φάρμακα που δεν ανήκουν στην ομάδα των θειολών συνήθως είναι εκλυτικοί παράγοντες για την εκδήλωση πέμφιγας. Έτσι η ύφεση της πέμφιγας είναι σπανιότερη όταν διακοπεί ένα μη θειολικό φάρμακο που έχει ενοχοποιηθεί στην αιτιολογία της. Φάρμακα που αιτιολογικά συνδέονται με την πέμφιγα περιλαμβάνουν (10): την πενικυλαμίνη,



την καπτοπρίλη, την ριφαμπικίνη, την πενικιλίνη, την αμοξικιλίνη, την αμπικιλίνη, τις κεφαλοσπορίνες κ.λπ.

Για την πρόκληση πεμφιγοειδούς το πιο συχνό φάρμακο που έχει ενοχοποιηθεί είναι η φουροσεμίδη. Άλλα φάρμακα που έχουν αναφερθεί είναι η αμοξικιλίνη, η αμπικιλίνη, η φενακετίνη, η πενικιλίνη, η πενικιλαμίνη, οι β-αποκλειστές και η φωτοχημειοθεραπεία.

Ουλωτικό πεμφιγοειδές έχει αναφερθεί από την χρήση φαρμάκων όπως: η D-πενικιλαμίνη, η κλονιδίνη, η τοπική χρήση πιλοκαρπίνης και demecarium, η ινδομεθακίνη και η σουλφαδοξίνη.

Η φαρμακευτική IgA γραμμοειδής δερματοπάθεια προκαλείται πιο συχνά από τη βανκομυκίνη και σπανιότερα από τη δικλοφενάκη, την σωματοστατίνη, το λίθιο, την καπτοπρίλη, την αμιοδαρόνη, την κεφαμανδόλη και την φενυτοΐνη.

Όψιμη δερματική πορφυρία μπορεί να εκλυθεί από τα βαρβιτουρικά, το οιστρογόνα, τη γριζεοφουλβίνη, τη ριφαμπικίνη και τις σουλφοναμίδες. Φάρμακα που προκαλούν ψευδοπορφυρία περιλαμβάνουν: τη φουροσεμίδη, το ναλιδιξικό οξύ, τη ναπροξένη, την τετρακυκλίνη κλπ

## ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διαγνωστική ανάλογα με την φαρμακευτική αντίδραση έχει ως ακολούθως (12): η εκζεματική φαρμακευτική αντίδραση θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από την αλλεργική ή την τοξική εξ επαφής δερματίτιδα, τις φωτοαλλεργικές ή φωτοτοξικές αντιδράσεις, την ατοπική δερματίτιδα και το νομισματοειδές έκζεμα.

Η οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από το μολυσματικό κηρίο, το SSSS, τη φλυκταίνωδη ψωρίαση, την υποκεράτιο αμικροβιακή φλυκταίνωση, τη φυλλώδη πέμφιγα, την καντιντίαση κ.λπ.

Το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα διαφοροδιαγνωσείται από το χρόνιο μεταναστευτικό ερύθημα, το ΠΕ και τις μορφές SJS-TEN, τις πομφόλυγες επί διαβήτου, περιτοναϊκής δυσίλισης και κώματος ή φαρμακευτικής υπερδοσολογίας. Τις πομφόλυγες σε φωτοτοξική αντίδραση και την μεταφλεγμονώδη υπέρχρωση.

Το ΠΕ θα πρέπει να διαχωρισθεί από την παρανεοπλασματική πέμφιγα, άλλες αυτοάνοσες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες, τον ερυθρηματώδη λύκο, τον πομφολυγώδη ομαλό λειχήνα, την κνίδωση και το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα.

Η φαρμακευτική πέμφιγα διαφοροδιαγνωσείται από την κοινή, την φυλλώδη και την βλαστική πέμ-

φιγα, το πεμφιγοειδές, την ερπητοειδή δερματίτιδα, την TEN, το ΠΕ, την όψιμη δερματική πορφυρία και την εξ επαφής πομφολυγώδη δερματίτιδα.

Το φαρμακευτικό πεμφιγοειδές από την IgA γραμμοειδή δερματοπάθεια, τον πομφολυγώδη συστηματικό λύκο, την πομφολυγώδη επιδερμόλυση, την λευκοκλαστική αγγειίτιδα και το ουλωτικό πεμφιγοειδές.

Η φαρμακευτική IgA γραμμοειδής δερματοπάθεια διαφοροδιαγιγνώσκεται από την ερπητοειδή δερματίτιδα, το ουλωτικό και πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και το ΠΕ.

Τέλος η ψευδοπορφυρία θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από την όψιμη δερματική πορφυρία, το πεμφιγοειδές, την επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση, την φωτοαλλεργική δερματίτιδα και την εξ επαφής αλλεργική δερματίτιδα.

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΥΡΕΥΝΗΣΗ

Από τον γενικό εργαστηριακό έλεγχο μπορεί σε μια εκζεματική φαρμακευτική αντίδραση να υπάρχει λευκοκυττάρωση, ηωσινοφιλία και αυξημένη ΤΚΕ.

Στην AGEP (10) στο 90% υπάρχει αυξημένα ουδετερόφιλα και στο 30% ηωσινοφιλία.

Στο σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα μπορεί να υπάρχει λευκοκυττάρωση, ηωσινοφιλία και υπεργαμμασφαιριναιμία, αλλά η κυριότερη εξέταση για να βοηθηθεί η διάγνωση εκτός από τη χαρακτηριστική κλινική εικόνα είναι η ιστολογική εξέταση.

Στο ΠΕ μπορεί να έχουμε λευκοκυττάρωση και σε εκτεταμένες βλάβες παρατηρούνται διαταραχές ηλεκτρολυτών και υπολευκωματιναιμία. Οι μελέτη με ανοσοφθορισμό είναι αρνητική για καθήλωση ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος.

Στην πέμφιγα που προκαλείται από φάρμακα της ομάδας των θειολών μπορεί να ανιχνευθούν αντιπηρηνικά αντισώματα (ANA).

Ηωσινοφιλία και αυξημένη ποσότητα διαλυτών υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2 μπορεί να βρεθούν στο φαρμακευτικό πεμφιγοειδές. Ο ορός και το υγρό των πομφολύγων μπορεί να περιέχει αυξημένες ποσότητες ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης και μυελοϋπεροξειδάσης των ουδετεροφίλων.

Στη φαρμακευτική γραμμωτή IgA δερματοπάθεια και στην ψευδοπορφυρία δεν έχουμε εργαστηριακά ευρήματα που να μας βοηθήσουν στη διάγνωση.

## ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Οι επιδερμικές δοκιμασίες μπορεί να είναι θετικές στις εκζεματικές φαρμακευτικές αντιδράσεις (12), στο σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα και στην AGEP

(εδώ προκαλείται φλυκταινώδης δερματική αντίδραση στη δοκιμασία).

Ο άμεσος και έμμεσος ανοσοφθορισμός είναι ίδιος στην ιδιοπαθή και στην φαρμακευτική πέμφιγα. Έτσι παρατηρούνται εναποθέσεις IgG και C3 στα μεσοκυττάρια διαστήματα της επιδερμίδας, ενώ ανιχνεύονται και αντισώματα στον ορό των ασθενών αυτών με τον έμμεσο ανοσοφθορισμό.

Στο φαρμακευτικό πεμφιγοειδές τα ευρήματα του ανοσοφθορισμού είναι ταυτόσημα με το ιδιοπαθές. Έτσι έχουμε γραμμοειδή εναπόθεση κατά μήκος της βασικής μεμβράνης IgG και C3, ενώ και ο έμμεσος ανοσοφθορισμός είναι θετικός για κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι της βασικής μεμβράνης του δέρματος. Κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα ανευρίσκονται σπανιότερα στο ουλωτικό πεμφιγοειδές.

Στον άμεσο ανοσοφθορισμό αποκαλύπτεται παρουσία IgA ανοσοσφαιρίνης κατά μήκος της βασικής μεμβράνης στην φαρμακευτική IgA γραμμωτή δερματοπάθεια, ενώ η μελέτη με έμμεσο ανοσοφθορισμό είναι αρνητική είτε σε ακέραιο επιθήλιο ή και διαχωρισμένο με διάλυμα χλωριούχου νατρίου.

Στην ψευδοπορφυρία έχουμε φυσιολογικές πορφυρίνες στο ούρα και το αίμα.

## ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στα εκζεματικά φαρμακευτικά εξανθήματα παρατηρούμε ιστολογικά (13): σπογγίωση, επιπολής περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση και καμιά φορά ηωσινοφιλική σπογγίωση, σχηματισμό φυσαλίδων, οίδημα του θηλώδους χορίου και εξαγγείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Στην AGEP παρατηρείται υποκεράτιο ή σπογγιωτικό φλυκταινίδιο και ήπια περιαγγειακή και διάμεσο διήθηση από λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα.

Στο σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα παρατηρείται διάμεση και σπογγιωτική δεαματίτιδα. Στην οξεία φάση παρατηρείται διήθηση από λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα στα επιπολής και εν τω βάθει αγγεία του δέρματος. Οι βλάβες στα μεσοδιαστήματα της ύφεσης έχουν μακροφάγα με μελανίνη ενώ μπορεί να αναπτυχθεί και ίνωση στο χόριο από τις πολλές υποτροπές στην ίδια θέση.

Στο ΠΕ παρατηρείται διάμεση δερματίτιδα και νεκρωτικά (αποπτωτικά) κερατινοκύτταρα. Στην TEN υπάρχει μαζική νέκρωση των κυττάρων της βασικής στιβάδας ορισμένες φορές όλης της επιδερμίδας ενώ η διήθηση στο χόριο είναι ελάχιστη.

Στη φαρμακευτική πέμφιγα το χαρακτηριστικό ιστολογικά είναι η ακανθόλυση και ο σχηματισμός εν-

δοεπιδερμικής φυσαλίδας στην βασική στιβάδα (κοινή πέμφιγα) ή υποκεράτια (φυλλώδης πέμφιγα).

Το φαρμακευτικό πεμφιγοειδές και η γραμμοειδής IgA δερματοπάθεια ιστολογικά χαρακτηρίζονται από υποεπιδερμική πομφόλυγα πλήρης ουδετεροφίλων, ηωσινοφίλων και ινικής. Στο ουλωτικό πεμφιγοειδές τα ηωσινόφιλα είναι σπάνια και μπορεί να υπάρχει ίνωση στο χόριο ανάλογα με την χρονιότητα των βλαβών.

Η ψευδοπορφυρία και η όψιμη δερματική πορφυρία μοιράζονται τα ίδια ιστολογικά χαρακτηριστικά, που είναι η υποεπιδερμική πομφόλυγα, ελάχιστη κυτταρική διήθηση στο χόριο και παχύ τοίχωμα αγγείων.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου (10) είναι ο πιο σπουδαίος παράγοντας στην θεραπεία των πομφολυγωδών φαρμακευτικών αντιδράσεων, οπότε το εξάνθημα αυτοπεριορίζεται.

Συντηρητική αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών περιλαμβάνει της υγρές κομπρέσες και τη χρήση μέτρων έως ισχυρών τοπικών κορτικοστεροειδών.

Πιο σοβαρές αντιδράσεις μπορεί να χρειαστούν τη χορήγηση συστηματικών κορτικοειδών.

Η χρήση κορτικοειδών στην θεραπεία του SJS και της TEN είναι αμφιλεγόμενη. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής ή μονάδες εγκαυμάτων, με προσοχή στην ρύθμιση των υγρών και ηλεκτρολυτών και μεγάλη προσοχή για πιθανή λοίμωξη αφού η συχνότερη αιτία θανάτου είναι η σηψαιμία.

Η χρήση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης έχει δώσει καλά αποτελέσματα σε μία μικρή ομάδα ασθενών με TEN. Η ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη ελαττώνει την απόπτωση των κερατινοκυττάρων αναστέλλοντας το CD95 στα T-λεμφοκύτταρα. Η απομάκρυνση βέβαια του υπεύθυνου φαρμάκου είναι πολύ σπουδαία και μπορεί να ελαττώσει την θνητότητα της TEN εάν αυτό έχει βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής. Η προσβολή των οφθαλμών που μπορεί να συμβεί στο ΠΕ χρειάζεται εκτίμηση από οφθαλμίατρο.

## ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Για την πρόληψη της υποτροπής στο μέλλον θα πρέπει να αποφύγουμε την χρήση του υπεύθυνου φαρμάκου στον ασθενή.

Οι εκζεματικές φαρμακευτικές αντιδράσεις, το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα και η AGEP συνήθως έχουν καλή πρόγνωση, αν διακοπεί το υπεύθυνο φάρμακο.

Το ΠΕ έχει καλή πρόγνωση αλλά το SJS και η TEN μπορεί να είναι θανατηφόρα ανάλογα με την έκταση του δέρματος που προσβάλλεται και την ηλικία του ασθενούς.

Η πέμφιγα έχει θνητότητα που φτάνει το 10% , συνήθως όμως η φαρμακευτική πέμφιγα υποχωρεί αν διακοπεί το αίτιο, εκτός αν το φάρμακο δράσει σαν εκλυτικός παράγοντας για την εκδήλωση ιδιοπαθούς πέμφιγας, οπότε το εξάνθημα επιμένει και εξελίσσεται.

Το φαρμακευτικό πεμφιγοειδές έχει άριστη πρόγνωση με την διακοπή του φαρμάκου πλην λίγων εξαιρέσεων όπου οι βλάβες επιμένουν. Το ουλωτικό πεμφιγοειδές δείχνει μικρή τάση για ύφεση και στις σοβαρές περιπτώσεις με οφθαλμική προσβολή έχει αναφερθεί τύφλωση και από τα δύο μάτια.

Η φαρμακευτική γραμμοειδής IgA δερματοπάθεια και η πορφυρία έχουν καλή πρόγνωση με τη διακοπή του φαρμάκου.

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΣ ΛΥΚΟΣ

Ο φαρμακευτικός λύκος είναι ένα σύνδρομο που ομοιάζει με τον ιδιοπαθή και παρουσιάζεται μετά την λήψη κάποιου φαρμάκου.

Η επίπτωση στα δύο φύλα είναι παρόμοια (14), ενώ ως γνωστόν ο ιδιοπαθής συστηματικός λύκος προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες (9:1).

Περισσότερα από 80 φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση του φαρμακευτικού λύκου. Στην περίπτωση του φαρμακευτικού λύκου που οφείλεται στην προκαΐναμιδη, η επίπτωση είναι συχνότερη στους αργούς ακετυλιωτές σε σχέση με του ταχύς.

Είναι σημαντικό να διακρίνουμε τον φαρμακευτικό συστηματικό λύκο (SLE) από τον ύποξυ δερματικό λύκο (SCLE) Τα συμπτώματα του φαρμακευτικού SLE είναι πυρετός, απώλεια βάρους, περικαρδίτιδα, πλευρίτιδα, αρθραλγίες ή αρθρίτιδα, μυαλγίες, ηπατοσπληνομεγαλία, το δερματικό εξάνθημα είναι σπάνιο και περιλαμβάνει ερύθημα παρειών, φωτοευαίσθητο εξάνθημα, δισκοειδείς βλάβες ή βλάβες που ομοιάζουν με πολύμορφο ερύθημα. Η αγγειίτιδα, η νεφρική και η νευρολογική προσβολή είναι επίσης σπάνιες. Τα συμπτώματα εμφανίζονται αρκετό χρόνο μετά την χορήγηση του υπεύθυνου φαρμάκου συχνά πάνω από έτος (10).

Η συχνότητα εμφάνισης των ANA ποικίλει, συνήθως στρέφονται εναντίον πυρηνικών πρωτεϊνών, των ιστονών στο 95% των περιπτώσεων και ο φθορισμός είναι ομοιογενής (14), σπάνια έχει αναφερθεί η παρουσία αντισωμάτων έναντι της διπλής έλικας του DNA (15). Ο τίτλος των ANA ελαττώνεται με την διακοπή

του υπεύθυνου φαρμάκου, ενώ το εξάνθημα μπορεί υποχωρήσει αλλά όχι πάντα.

Η θετικοποίηση των ANA δεν αποτελεί από μόνη της λόγο διακοπής ενός φαρμάκου, αν όμως παρουσιαστούν συμπτώματα τότε η διακοπή είναι επιβεβλημένη (10) και τα συμπτώματα υποχωρούν σε 4-6 εβδομάδες, τα ANA όμως μπορεί να επιμένουν για 6-12 μήνες.

Φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη SLE είναι: η προκαΐναμιδη, η υδραλαζίνη, η χλωροπορομαζίνη, η ισονιαζίδη, η μεθυλντόπα, η προπυλθειουρακίλη, η πρακτολόλη, η D-πενικιλामीνη, η φωτοχημειοθεραπεία, η μινουκυκλίνη (16), η etanercept (17), infliximab (18), η σουλφασαλαζίνη, COL-3 ένα παράγωγο των τετρακυκλινών (19) που προκαλεί αναστολή της μεταλλοπρωτεϊνάσης και χρησιμοποιείται στην θεραπεία του καρκίνου ερευνητικά.

Ο φαρμακευτικός ύποξυς λύκος παρουσιάζεται με ψωριασιόμορφες, δακτυλιοειδείς βλάβες στις εκτατικές επιφάνειες των άνω άκρων και τον κορμό. Η διάκριση από τον ιδιοπαθή κλινικά και ιστολογικά δεν είναι δυνατή.

Αυτοαντισώματα έναντι πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος μπορεί να βρεθούν, (Ro-και La θετικά). Φάρμακα που προκαλούν ύποξυ λύκο είναι (10): η υδροχλωροθειαζίδη, οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, η τερμπιναφίνη, η γριζοφουλβίνη, η ιντερφερόνη η φωτοχημειοθεραπεία και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Υποχώρηση του εξανθήματος μπορεί να συμβεί με την διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, μπορεί και όχι.

Μεμονωμένες αναφορές SLE έχουν δημοσιευθεί σχετικά πρόσφατα για τα κάτωθι φάρμακα: simvastatin φάρμακο για την χοληστερίνη (20), amiodarone (21) ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο, lisinopril (22) και zafirlukast (23), που είναι ένας ανταγωνιστής λευκοτριενίων για τη θεραπεία του άσθματος.

## SWEET SYNDROME – ACUTE FEBRILE NEUTROPHILIC DERMATOSIS (ΣΥΝΔΡΟΜΟ SWEET – ΟΞΕΙΑ ΕΜΠΥΡΕΤΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑ)

Το φαρμακευτικό Σύνδρομο Sweet αφορά μικρό ποσοστό του συνόλου των περιστατικών άλλης αιτιολογίας, ίσως μικρότερο του 5%.

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από πυρετό, επώδυνες ερυθματώδεις πλάκες που εντοπίζονται στα άνω άκρα, το πρόσωπο και το άνω τμήμα του κορμού. Εργαστηριακά παρατηρείται αύξηση των ουδετεροφίλων στο περιφερικό αίμα και στην ιστολογική εξέταση υπάρχει έντονη διήθηση των βλαβών από ουδετερόφιλα λευκά αιμοσφαίρια.

Στο φαρμακευτικό Σύνδρομο Sweet συχνά λείπει η ουδετεροφιλία. Πιθανά αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα συνήθη υπεύθυνα φάρμακα, είναι οι αυξητικοί παράγοντες για τα κοκκιοκύτταρα, που χρησιμοποιούνται για την ουδετεροπενία των ασθενών, υπό θεραπεία με αντικαρκινικά φάρμακα.

Ο μέσος χρόνος εμφάνισης του συνδρόμου είναι 7,5 μέρες από την αρχή χορήγησης του υπεύθυνου φαρμάκου (24), μετά την διακοπή του φαρμάκου ο πυρετός υποχωρεί σε 1-3 μέρες και το εξάνθημα σε 3-30 μέρες (25). Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν συστηματικά τα κορτικοειδή (10).

Τα κύρια φάρμακα που προκαλούν το Σύνδρομο Sweet είναι το all-trans retinoic acid και οι αυξητικοί παράγοντες για τα κοκκιοκύτταρα και τα μακροφάγα (26) (G-CSF, GM-CSF granulocyte or granulocyte-macrophage colony stimulating factors) που διευκολύνουν την διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των ουδετεροφίλων.

#### **ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ Ή ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΕΞΑΝΘΗΜΑ ΜΕ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΑ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

Ο όρος σύνδρομο υπερευαισθησίας τείνει να αντικατασταθεί με τον όρο φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms ή με τα αρχικά DRESS, αφού η υπερευαισθησία εμπλέκεται σαν μηχανισμός σε πολλά είδη φαρμακευτικών εξανθημάτων (27).

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί πιθανά εμπλέκουν τον παθολογικό μεταβολισμό ορισμένων φαρμάκων (σουλφοναμιδών και αντισπασμωδικών-phenytoin, carbamazepine και Phenobarbital), άνοσοι μηχανισμοί επίσης εμπλέκονται πχ η IL-5 που απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα συμβάλλει στην γένεση της ηωσινοφιλίας (28). Τέλος έχουν ενοχοποιηθεί και ιοί στην παθογένεια του συνδρόμου (29) π.χ. οι HHV-6 και HHV-7.

Η επίπτωση του DRESS εκτιμάται ότι είναι 1 στις 1000 – 10000 εκθέσεις στα προαναφερθέντα φάρμακα.

Κλινικά το DRESS αναπτύσσεται 2-6 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του υπεύθυνου φαρμάκου (10), τα πιο συχνά συμπτώματα είναι ο πυρετός 85% και ιλαροειδές εξάνθημα 75% των περιπτώσεων. Το εξάνθημα στην πορεία γίνεται οίδηματώδες και θυλακικό, ενώ μπορεί να προστεθούν φλύκταινες, φυσαλιδοπομφόλυγες και πορφικές βλάβες, μπορεί δε να καταλήξει σε ερυθροδερμία. Η αρχική εντόπιση του εξανθήματος είναι το πρόσωπο, το άνω τμήμα του κορμού και τα άκρα,

ενώ το οίδημα εντοπίζεται πιο συχνά στο πρόσωπο και θεωρείται σημαντικό και καθοριστικό σημείο για την διάγνωση του συνδρόμου DRESS.

Οι λεμφαδένες είναι συνήθως διογκωμένοι και μπορεί να υπάρχουν αρθραλγίες ή αρθρίτιδα, ενώ το πιο συχνά προσβαλλόμενο σπλάχνο είναι το ήπαρ όπου η προσβολή μπορεί να είναι κεραυνοβόλος και να είναι αιτία θανάτου στο 10% των περιπτώσεων DRESS. Μπορεί επίσης να έχουμε μυοκαρδίτιδα, διάμεσο πνευμονία, νεφρίτιδα, θυρεοειδίτιδα και διήθηση του εγκεφάλου με ηωσινόφιλα. Στο DRESS από αλλοπουρινόλη μπορεί να έχουμε και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα. Τα συμπτώματα από το δέρμα και τα σπλάχνα μπορεί να επιμένουν για εβδομάδες έως και μήνες μετά την διακοπή του φαρμάκου. Ιστολογικά παρατηρείται πυκνή λεμφοκυτταρική διήθηση του χορίου επιπολής, ενώ πιο βαθιά υπάρχει οίδημα και πολλά ηωσινόφιλα. Εάν το εξάνθημα επιμένει για μεγάλο διάστημα, η διήθηση γίνεται πολύ πυκνή και μοιάζει με ψευδολέμφωμα.

Η διαφοροδιάγνωση θα γίνει από άλλα φαρμακευτικά εξανθήματα, από ιογενή εξανθήματα, το ιδιοπαθές υπερευαισθησιακό σύνδρομο, το λέμφωμα και το ψευδολέμφωμα (30). Αιτιολογικά έχει συνδεθεί εκτός από τις σουλφοναμίδες και τα αρωματικά αντισπασμωδικά φάρμακα -phenytoin, carbamazepine και Phenobarbital- με τη λαμοτριγίνη ειδικά όταν συγχρηγείται με το βαλπροϊκό, με τη μινοκυκλίνη, τα άλατα χρυσού, τη δαψόνη και την αλλοπουρινόλη όταν χορηγείται σε πλήρη δόση και συνυπάρχει νεφρική δυσλειτουργία.

Πρώιμη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου είναι σημαντική, όμως μπορεί να μην είναι αρκετή για την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων. Τα κορτικοειδή είναι φάρμακα εκλογής στη θεραπεία του DRESS, ειδικά όταν υπάρχει σπλαχνική προσβολή. Υποτροπή μπορεί να συμβεί στην διάρκεια της μείωσης της δόσης του κορτικοειδούς και μερικές φορές θεραπεία θα πρέπει να διατηρηθεί αρκετές εβδομάδες ή και μήνες.

#### **ΑΛΟΓΟΝΟΔΕΡΜΑ**

Σ' αυτήν την κατηγορία περιλαμβάνονται οι φαρμακευτικές αντιδράσεις από την λήψη ουσιών, που περιέχουν στα μόρια τους αλογόνα (ιώδιο, φθόριο και βρώμιο). Τα δύο πρώτα χρησιμοποιούνται στην ακτινολογία, στην θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού και το κεκορεσμένο διάλυμα ιωδιούχου καλίου στην θεραπεία της οζώδους υποδερματίτιδος και της σποτροτρίχωσης.

Ιωδόδερμα μπορεί να προκύψει από τη χρήση ιωδιούχου ποβιδόνης σε τραύματα και τη λήψη αμιο-

δαρόνης. Βρωμιούχες ενώσεις πχ βρωμιούχο κάλιο σε ορισμένες χώρες χρησιμοποιείται σαν κατασταλτικό και εναντίον των σπασμών (10).

Τα αλογόνα για να προκαλέσουν αυτές τις αντιδράσεις θα πρέπει να συσσωρευτούν στον οργανισμό όπως πχ μπορεί να συμβεί σε μια οξεία ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Τα αλογόνα μπορεί να προκαλέσουν ακμοειδή εξανθήματα, φλυκταινίδια, πομφόλυγες, έλκη και βλαστικές πλάκες. Συνήθως οι βλάβες εμφανίζονται μετά από μακρά λήψη του φαρμάκου χωρίς να αποκλείεται η ταχεία εμφάνιση εντός λίγων ημερών.

Ιστολογικά παρατηρείται θηλωμάτωση και συσσώρευση ουδετεροφίλων στο χόριο, ενώ η εξωκύττωση ουδετεροφίλων στην επιδερμίδα προκαλεί ενδοεπιδερμικά αποστημάτια.

Η διαφορική διαγνωστική του αλογοноδέρματος περιλαμβάνει την θυλακίτιδα, το γαγγραινώδες πυόδερμα, τις εν τω βάθει μυκητιάσεις, το σύνδρομο Sweet και την βλαστική πέμφιγα. Σε ύποπτες περιπτώσεις απαιτείται μέτρηση του αλογόνου στο αίμα (φτ ιωδίου 40-92μg/l) και ιστολογική εξέταση.

Τα αλογόνα απεκκρίνονται αργά από τον οργανισμό, γι αυτό το εξάνθημα επιμένει για εβδομάδες μετά την διακοπή του φαρμάκου.

Θεραπευτικά έχουν χρησιμοποιηθεί διουρητικά για την γρήγορη απομάκρυνση του φαρμάκου, κορτικοειδή τοπικά και συστηματικά, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθεί κυκλοσπορίνη.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Alanko K, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous drug reactions: clinical types and causative agents. A five-year survey of in-patients (1981-1985). *Acta Derm Venereol* 1989; 69(3):223-226
- Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA* 1976; 235(9): 918-923
- Bigby M, Jick S, Jick H, et al. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256(24): 3358-3363
- Angelini G, Vena GA, Grandolfo M, et al. Iatrogenic contact dermatitis and eczematous reactions. *Clin Dermatol* 1993; 11(4): 467-477
- Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127(9): 1333-1338
- Masu S, Seiji M. Pigmentary incontinence in fixed drug eruptions. Histologic and electron microscopic findings. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8(4): 525-532
- Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8(6): 763-775
- Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. *Int J Dermatol* 1991; 30(5): 307-312
- Roujeau J-C, Bioulac Sage P, Bourseau C et al. Acute generalized exanthematous pustulosis Analysis 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127:1333-1338
- Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug reactions. In *Dermatology* Jean L Bologna ed Mosby London 2003.
- Stubb S, Alanko K, Reitamo S. Fixed drug eruptions: 77 cases from 1981 to 1985. *Br J Dermatol* 1989; 120:583.
- Braun Falco O. Reactions to medications. In *Dermatology* O. Braun Falco 2<sup>nd</sup> ed Springer-Verlag Berlin 2000.
- Horn Thomas cutaneous Toxicities of drugs. In *Lever's Histopathology of the skin* ed David Elder Lippincott-Raven 1997.
- Kale SA. Drug-induced systemic lupus erythematosus. Differentiating it from the real thing. *Postgrad Med* 1985; 77:231-239, 242.
- Pramatarov KD. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 1998; 16:367-377.
- Schlienger RG, Bircher AJ, Meier CR. Minocycline-induced lupus. A systematic review. *Dermatology* 2000; 200:223-231.
- Shakoor N, Michalska M, Harris CA, et al. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002; 359:579-580.
- Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2383-2390.
- Ghate JV, Turner ML, Rudek MA, et al. Drug-induced lupus associated with COL-3: report of 3 cases. *Arch Dermatol* 2001; 137:471-474.
- Ahmad A, Fletcher MT, Roy TM. Simvastatin-induced lupus-like syndrome. *Tenn Med* 2000; 93:21-22.
- Sheikhzadeh A, Schafer U, Schnabel A. Drug-induced lupus erythematosus by amiodarone. *Arch Intern Med* 2002; 162:834-836.
- Carter JD, Valeriano-Marcet J, Kanik KS, et al. Antinuclear antibody-negative, drug-induced lupus caused by lisinopril. *South Med J* 2001; 94:1122-1123.
- Finkel TH, Hunter DJ, Paisley JE, et al. Drug-induced lupus in a child after treatment with zafirlukast (Accolate). *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:533-534.
- Walker DC, Cohen PR. Trimethoprim-Sulfamethoxazole associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:918-923.
- Roujeau JC. Neutrophilic drug eruption. *Clin Dermatol*

- 2000; 18:331-337
26. Hasegawa M, Sato S, Nakada M et al. Sweet's syndrome associated with granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Dermatol* 1998; 8:503-505
27. Callot V, Roujeau J-C, Bagot M et al drug induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. two different clinical entities. *Arch Dermatol* 1996; 132:1315-1321.
28. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C et al. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998; 139:1026-1032
29. Le Cleach L, Fillet AM, Agut H et al. HHV-6 and HHV-7. New roles yet to be discovered. *Arch Dermatol* 1998; 134:1155-1157
30. Suzuki Y, Inagi R, Aono T et al. HHV-6 infection as a risk factor for development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134:1108-1122.

# Κνίδωση, σύνδρομο Stevens-Jonshon, τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Χ Ναούμ

## SUMMARY

**NAOUM C. Urticaria, syndrome Stevens-Jonshon, toxic epidermal necrolysis.** The skin reacts to a big variety of different allergens. Some allergic reactions may be life-threatening. Urticaria is more frequent during the spring and the autumn. It is difficult to detect the exact cause of urticaria, for that reason a full laboratory test is necessary. Syndrome Stevens-Jonshon and toxic epidermal necrolysis are not as frequent as urticaria. All of them need urgent cure. These pathological conditions of the skin are reviewed in this article. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 167-173, 2008.**

**Key words:** Urticaria, Syndrome Stevens-Jonshon, toxic epidermal necrolysis

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κατάστασεις που αντιδρά το δέρμα σε ποικίλα αντιγόνα είναι πολλές και καμιά φορά είναι πιθανόν να γίνουν απειλητικές για την ίδια τη ζωή. Η κνίδωση είναι από τα νοσήματα που εμφανίζονται συχνότερα κυρίως την άνοιξη και το φθινόπωρο. Είναι δύσκολη η ανεύρεση του ενόχου αιτίου αλλά ένας γενικός και μερικές φορές λεπτομερής εργαστηριακός έλεγχος είναι απαραίτητος. Το σύνδρομο και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση ακολουθούν σε συχνότητα. Πρόκειται πάντως για βαριές καταστάσεις, που χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης. Τα νοσήματα αυτά εξετάζονται συστηματικά παρακάτω. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 167-173, 2008.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** Κνίδωση, Πολύμορφο ερύθημα (Syndrome Stevens-Jonshon), Τοξική επιδερμική νεκρόλυση

## ΚΝΙΔΩΣΗ

Οξεία ή χρόνια υποτροπιάζουσα οίδηματώδης και φλεγμονώδης κατάσταση του δέρματος, παρατηρείται στο 20% των παιδιών και των ενηλίκων. Χαρακτηρίζεται από παροδικές, κνησμώδεις, ερυθρού χρώματος, περιγράπτες διογκώσεις του δέρματος και των βλεννογόνων (πομπούς), ως αποτέλεσμα της απελευθέρωσης ισταμίνης και άλλων αγγειοδιασταλτικών ουσιών από τα μαστοκύτταρα. Οι βλάβες εμφανίζονται ξαφνικά

και εξαφανίζονται σε λιγότερο από 24 ώρες.

## Αιτιολογία-Παθογένεια

Ανάλογα με την αιτιολογία και τον παθογενετικό μηχανισμό, η κνίδωση διακρίνεται σε:

- Ανοσολογική:
  - Άμεση διέγερση: συγκεκριμένος τύπος φαρμάκων και μερικές τοξίνες από βακτηρίδια προκαλούν άμεση αποκοκκίωση μαστοκυττάρων.
  - Με τη μεσολάβηση IgE: (αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου 1) κυρίως σε ατοπικά άτομα μετά λήψη

συγκεκριμένων τροφών, φαρμάκων ή μετά επαφή με παράσιτα. Ειδικά IgE αντισώματα ενεργοποιούν μαστοκύτταρα και βασεόφιλα λευκοκύτταρα του δέρματος, αναπνευστικού, γαστρεντερικού και καρδιαγγειακού συστήματος, τα οποία απελευθερώνουν μεσολαβητές που αυξάνουν τη φλεβική διαπερατότητα και ρυθμίζουν την απελευθέρωση άλλων δραστικών ουσιών. Η αντίδραση εμφανίζεται σε λίγα λεπτά έως 36 ώρες από την έκθεση στον εκλυτικό παράγοντα.

- Με τη μεσολάβηση συμπληρώματος: (ορονοσία- πυρετός, κνίδωση, αρθραλγία, νεφρίτιδα, νευρίτιδα, ηπατίτιδα) 7-12 ημέρες μετά από την έκθεση στον ετερόλογο ορό, ανοσοσυμπλέγματα προκαλούν άμεσα την αποκοκκίωση μαστοκυττάρων ή ενεργοποιούν το συμπλήρωμα, ελευθερώνουν αναφυλατοξίνες και οδηγούν σε αποκοκκίωση μαστοκυττάρων (μετάγγιση αίματος/ανοσοσφαιρινών).
- Από φυσικά αίτια:
  - Δερμογραφισμός: γραμμοειδείς κνιδωτικές βλάβες μετά από τριβή ή ξεσμό, διάρκειας έως 30 λεπτών, σε κατά τα άλλα υγιές άτομο. Συνήθως δεν παρατηρείται καλή ανταπόκριση σε αντιισταμινικά
  - Εκ ψύχους
  - Εκ ζέστης
  - Ηλιακή κνίδωση: κύριος μεσολαβητής η ισταμίνη
  - Χολινεργική: μετά από άσκηση, οξύ έντονο stress, εφίδρωση, θερμό λουτρό (το κνιδωτικό εξάνθημα αποτελείται από πολυάριθμες μικρές βλατίδες). Η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος ενεργο-



**Εικόνα 1.** Έντονος δερμογραφισμός.

ποιεί ένα νευρικό αντανακλαστικό που οδηγεί σε απελευθέρωση ακετυλοχολίνης από τα νευρικά κύτταρα και αυτή με τη σειρά της αποκοκκίωση μαστοκυττάρων. Τα επεισόδια διαρκούν λίγα μόνο λεπτά.

- Εκ πιέσεως: α) πέλματα μετά από βάδιση (πόνος), β) χέρια μετά από χρήση μηχανήματος, γ) γλουτών μετά από κάθισμα. Όχι καλή ανταπόκριση σε αντιισταμινικά
- Εκ δονήσεων: οικογενές ή σποραδικό (Σπανιότατη κατάσταση)
- Από άμεση αποκοκκίωση μαστοκυττάρων: μετά χορήγηση ενδοφλέβιων σκιαγραφικών, σαλικυλικών, βενζοϊκών
- Συνύπαρξη με αυτοάνοση νόσο, συνήθως (ΣΕΛ) συστηματικό ερυθρελάτη λύκο και σύνδρομο Sjogren: μορφή κνιδωτικής δερματικής αγγειίτιδας. Συνδυάζεται με πορφύρα, διαρκεί 12-24 ώρες, καταλείπει μελάγχρωση και συνοδεύεται από μειωμένο συμπλήρωμα ορού και νεφροπάθεια.
- Κληρονομικό αγγεοοίδημα: (αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή) Υπάρχει ελάττωση του C4, ελάττωση ή δυσλειτουργία του αναστολέα της C1 εστεράσης, με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή κινινών. Παρατηρείται οίδημα προσώπου, άκρων, λαρυγγικό οίδημα και κοιλιακό άλγος, εμετοί και διάρροιες λόγω οιδήματος στο γαστρεντερικό



**Εικόνα 2.** Κνιδωτικοί πομφόι στο κορμό και στα άκρα.



σύστημα. Δεν εκδηλώνεται κνίδωση αλλά εξάνθημα γυροειδούς ερυθρήματος, μεγάλης έκτασης, με σκληρό οίδημα, διάρκειας 24-72 ώρες. Το σύνδρομο συνδυάζεται με σημαντική θνησιμότητα.

- Σύνδρομο αγγειοοιδήματος-κνίδωσης-ηωσινοφιλίας: καλής πρόγνωσης βαρύ αγγειοίδημα, με συνοδό κνησμό, πυρετό, κατακράτηση υγρών και αύξηση σωματικού βάρους, έντονη λευκοκυττάρωση και ηωσινοφιλία, διάρκειας 7-10 ημερών. Η ηωσινοφιλία αυξομειώνεται ανάλογα με το αγγειοίδημα και την κνίδωση. Παρατηρούνται και μορφολογικές αλλοιώσεις των ηωσινοφίλων, ενώ οι πρωτεΐνες που ελευθερώνονται οδηγούν σε αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων.

### Κλινική Εικόνα

Η κνίδωση χαρακτηρίζεται από παροδικούς κνησμούς πομφούς (οιδηματώδεις πλάκες 1-8cm, ερυθματώδεις ή λευκές με ερυθματώδη άλω, διαφόρων σχημάτων, χωρίς λέπια στην επιφάνειά τους), οφειλόμενους σε οίδημα των θηλών του χορίου. Διαρκούν λίγες ώρες και υποχωρούν χωρίς να αφήνουν κάποιο



**Εικόνα 3.** Μεγαλύτερη λεπτομέρεια των πομφών, στοιχειωδών βλαβών της κνίδωσης.

ίχνος. Η κατανομή μπορεί να είναι εντοπισμένη, τοπική ή γενικευμένη. Το αγγειοίδημα, που συχνά συνυπάρχει με την κνίδωση, αφορά μεγαλύτερη έκταση του δέρματος, ενώ εμπλέκονται και το χόριο, ο υποδόριος ιστός και υποβλεννογόνιες στιβάδες. Κλινικά εμφανίζεται βράγχος φωνής, συριγμός, δύσπνοια. Σε περίπτωση προσβολής γλώσσας και λάρυγγα η κατάσταση γίνεται απειλητική για τη ζωή και μπορεί να καταλήξει σε κυκλοφορικό shock και αναφυλαξία.

Κλινικά διακρίνεται σε:

- Οξεία κνίδωση: Διαρκεί λιγότερο από 30 ημέρες. Μεγάλοι πομποί, συχνά σε συνδυασμό με αγγειοοίδημα. Προκαλείται με τη μεσολάβηση IgE (διατροφικοί παράγοντες, παράσιτα, πενικιλίνη) ή συμπληρώματος σε αντιδράσεις τύπου ορονοσίας (πλήρες αίμα, ανοσοσφαιρίνες).
- Χρόνια κνίδωση: Διαρκεί περισσότερο από 30 ημέρες. Μικροί και μεγάλοι πομποί. Ιδιοπαθής κατάσταση, χωρίς σαφή αιτιολογία, με το ψυχικό stress να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα, προσβάλλει τις γυναίκες 2 φορές πιο συχνά από τους άνδρες και μπορεί να υποτροπιάζει για περισσότερο από 10 χρόνια. Η δυσανεξία που παρατηρείται στα σαλικυλικά και σε συντηρητικά, σε αζωτούχες χρωστικές, οφείλεται πιθανόν σε ανωμαλία της οδού του αραχιδονικού οξέος. Στο 40% αυτών των ασθενών εμφανίζονται αντι-FcεR αυτοαντισώματα, στα οποία οφείλεται η ύφεση της νόσου μετά χρήση πλασμαφαίρεσης, κυκλοσπορίνης και ανοσοσφαιρίνης.

### Διαφορική Διάγνωση

Δήγματα εντόμων, κνιδωτική αγγειίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα.

### Εργαστηριακά Ευρήματα

Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται για αποκλεισμό συστηματικής νόσου. Αυξημένη ΤΚΕ και ήπια ηωσινοφιλία συνήθως παρατηρούνται. ANA και βιοχημικός έλεγχος είναι συνήθως φυσιολογικός.

Σε ορολογικό έλεγχο αναζητούμε τα αντιγόνα της ηπατίτιδας, ελέγχουμε το συμπλήρωμα (επίπεδα, λειτουργικότητα αναστολέα της C1 εστεράσης), ειδικά IgE αντισώματα, αντι-FcεRI αυτοαντισώματα.

Η ιστολογική εξέταση αναδεικνύει αγγειοδιαστολή, οίδημα χορίου, υποδορίου ιστού, ενεργοποιημένα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα, ηωσινοφιλία, αποκοκκίωση μαστοκυττάρων.

Τα δερματικά prick-tests και RAST-tests είναι συνήθως θετικά στα πλαίσια όμως της ατοπικής διάθεσης του ατόμου.

## Διάγνωση

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής λήψης φαρμάκων είναι βασική για τη διάγνωση. Η κνίδωση από φυσικά αίτια διαπιστώνεται με την κατάλληλη δοκιμασία πρόκλησης.

## Πορεία

50% των ατόμων έχουν εκδηλώσεις κνίδωσης για περισσότερο από 1 έτος και 20% για περισσότερο από 20 έτη. Η πρόγνωση όλων των μορφών είναι καλή, με εξαίρεση το κληρονομικό αγγειοίδημα, που μπορεί να είναι θανατηφόρο αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα.

## Θεραπεία

Σημαντική είναι η αποφυγή επαφής με τον εκλυτικό παράγοντα και η υποστηρικτική αγωγή για διατήρηση ανοιχτών αεραγωγών κατά τη διάρκεια του επεισοδίου.

Τα αντιισταμινικά και η πρεδνιζολόνη είναι κατεξοχήν οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της κατάστασης. Η λήψη αντιισταμινικών πρέπει να γίνεται προληπτικά και μέχρι την πλήρη κάθαρση της νόσου και να διακόπτονται με προσοχή για αποφυγή τυχόν υποτροπής.

Το Danazol (ανδρογόνο που ενεργοποιεί την παραγωγή του αναστολέα της C1 εστεράσης), πλήρες φρέσκο πλάσμα, αναστολέας της C1 εστεράσης και οι αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (tranexamic, ερσι-αμινοκαρποϊκό οξύ) χρησιμοποιούνται σε οξεία κρίση κληρονομικού αγγειοιδημάτος.

Σε περίπτωση αναφυλαξίας απαιτείται χρήση αδρεναλίνης σε αραιώση 1:1000.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κατσάμπα Α, Lotti MT. Θεραπευτική δερματικών νόσων. Αθήνα 2006.
2. Fitzpatrick T, Johnson R, Wolff K, et al. *Κλινική Δερματολογία*
3. du Vivier A, Mckee PH. *Κλινική Δερματολογία*
4. Dermatology, Braun-Falco, Plewig, Wolff, Burgdorf.

## ΣΥΝΔΡΟΜΟ STEVENS – JOHNSON

Θεωρείται η βαρύτερη μορφή του μείζονος πολύμορφου ερυθήματος που συχνά γίνεται απειλητική για τη ζωή. Προσβάλλονται ενήλικες κυρίως άνω των 40 ετών, γυναίκες και άνδρες σε ίση αναλογία, με συχνότητα 1,2-6,0 ανά 1.000.000 άτομα - έτη.

## Αιτιολογία-Παθογένεια

Παράγοντες κινδύνου θεωρούνται ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, η νόσος HIV και άτομα HLA-B12 θετικά. Το 50% των περιστατικών με σύνδρομο Stevens-Johnson συνδέεται με ιδιοπαθή πρότυπα αντίδρασης των αιμοφόρων αγγείων του χορίου, ενώ το άλλο 50% συνδέεται με τη χρήση φαρμάκων, συχνότερα σουλφοναμίδων, αλλοπουρινόλης, υδαντοΐνης, καρβαμαζεπίνης, αμινοπενικιλίνης, ενώ επίσης ενοχοποιούνται οι κεφαλοσπορίνες, φθοριοκινολόνες, βανκομυκίνη, ριφαμπικίνη, ιβουπροφένη, ναπροξένη, αιθαμβουτόλη, κ.α. Ανοσολογικοί μηχανισμοί, με κύρια την κυτταροτοξική κυτταρική αντίδραση εναντίον των κυττάρων της επιδερμίδας, φαίνονται να παίζουν κύριο ρόλο με πρωταγωνιστές τα CD8 κύτταρα και τα μακροφάγα.

## Κλινική Εικόνα

1-3 εβδομάδες από την πρώτη λήψη του ενοχοποιούμενου φαρμάκου, και ίσως ταχύτερα μετά από επαναχορήγησή του, παρατηρούνται πυρετική κίνηση, κακουχία, άτυπη ευαισθησία δέρματος, βλεννογόνων και επιπεφυκώτων.

1-3 ημέρες αργότερα εκδηλώνονται ευαίσθητες στην ψηλάφηση, ρόδινες-ερυθρές κηλιδώδεις βλάβες, με ρυτιδωμένη επιφάνεια, και όψη στόχου ή διάχυτο ερύθημα με έντονη προσβολή κορμού και προσώπου.

Εντός ωρών ή λίγων ημερών οι βλάβες συρρέουν, καθίστανται ερυθηματώδεις και πομφολυγώδεις.

Σε διάστημα ημερών έως λίγων εβδομάδων από την έναρξη, αρχίζει η αποκατάσταση των βλαβών με αποκόλληση της επιδερμίδας, είτε οξέως, είτε με τη μορφή φύλλων, ιδίως όταν οι βλάβες αφορούν παλάμες και πέλματα. Η αποκόλληση συνήθως αφορά λιγότερο του 10% της επιδερμίδας, ενώ σε περιπτώσεις αλληλοκάλυψης συνδρόμου Stevens-Johnsons και Τοξικής Επιδερμολυτικής Νεκρόλυσης η αποκόλληση αφορά το 10-30% της επιδερμίδας. Οι βλάβες, στη συνέχεια, μετατρέπονται σε ερυθρές και στίλβουσες και καταλήγουν συχνά σε επιθηλιοποίηση και δυσχρωμίες.

Οι βλεννογόνοι, κυρίως χειλέων, παρειών, αναπνευστικού και πεπτικού, επίσης παρουσιάζουν ερύθημα και διαβρώσεις, με επακόλουθα διαβρώσεις τραχείας, βρόγχων, εντέρου, φίμωση και κόλπου. Οι οφθαλμοί είναι δυνατόν να προσβληθούν, παρουσιάζοντας υπεραίμια επιπεφυκώτων, σχηματισμό ψευδομεμβρανών, συνέχειες μεταξύ βλεφάρων και επιπεφυκώτων, ξηρότητα τύπου Sjogren, στικτή κερατίτιδα, διαβρώσεις



**Εικόνα 4.** Στο σύνδρομο Stevens-Johnson προσβάλλονται το δέρμα και οι βλεννογόνοι. Είναι διαγνωστικό σημείο: η δημιουργία μελιτόχρωων εφελκίδων και ελκών στα χείλη.

κερατοειδούς, φωτοφοβία, έκπτωση όρασης, ίσως και τύφλωση σε βαριές περιπτώσεις.

#### Διαφορική Διάγνωση

Κηλιδοβλατιδώδη ή φλυκταινώδη φαρμακευτικά εξανθήματα, ερυθροδερμία, μείζον πολύμορφο ερύθημα, φωτοτοξικά εξανθήματα, νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή, σύνδρομο τοξικού shock είναι νόσοι που μπαίνουν στη διαφορική διάγνωση.

#### Εργαστηριακά Ευρήματα

Αναιμία, λεμφοπενία ή και ηωσινοφιλία μπορούν να παρουσιαστούν.

Η ιστολογική εξέταση, σε αρχόμενες βλάβες, δείχνει κενοτοπιώδη εκφύλιση κερατινοκυττάρων ή και μεμονωμένων κυττάρων της επιδερμίδας. Σε όψιμο στάδιο παρατηρείται υποεπιδερμικός διαχωρισμός πάνω από τη βασική μεμβράνη, ολικού πάχους επιδερμική νέκρωση με ανέπαφο χόριο.

Η ανοσοϊστοχημεία δεν είναι ενδεικτική, γίνεται μόνο για αποκλεισμό πομφολυγώδους νοσήματος.

#### Διάγνωση

Βασίζεται στο ιστορικό και την κλινική εικόνα.

#### Επιπλοκές

Διεπιδερμική απώλεια νερού μπορεί να οδηγήσει σε

προνεφρική αζωθαιμία και ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Μικροβιακή επιμόλυνση των βλαβών μπορεί να καταλήξει σε σηψαιμία. Έχουν επίσης αναφερθεί διάχυτη διάμεση πνευμονίτιδα και αιμορραγία πεπτικού, ακόμα και σωληναριακή νέκρωση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η θνησιμότητα όμως δεν ξεπερνά το 5%.

#### Θεραπεία

Βασική είναι η έγκαιρη διάγνωση και διακοπή του ύποπτου φαρμάκου.

Έχει αναφερθεί ότι η χρήση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών βοηθά στην εξέλιξη της νόσου και ότι η χορήγηση πεντοξυφιλίνης ενδοφλεβίως βοηθά στην εξέλιξη του εξανθήματος.

Η πρόληψη και αντιμετώπιση των επιπλοκών επίσης παίζουν σημαντικό ρόλο (αποκατάσταση ισοζυγίου νερού και ηλεκτρολυτών, αντιμετώπιση επιμολύνσεων, χειρουργικός καθαρισμός νεκρωμένου δέρματος, αναρροφήσεις για πρόληψη πνευμονίας από εισρόφηση, ερυθρομυκίνη στους οφθαλμούς).

Τέλος, η ενημέρωση του ασθενούς για τον υπεύθυνο εκλυτικό παράγοντα και η απαγόρευση επανέκθεσης σε αυτόν, και σε φάρμακα της ίδιας κατηγορίας, ίσως είναι η πιο σημαντική συμβουλή, αφού τυχόν επαναχορήγηση του φαρμάκου οδηγεί σε σοβαρότερη υποτροπή εντός ολίγων ωρών.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κατσάμπα Α., Lotti MT: Θεραπευτική δερματικών νόσων. Αθήνα 2006
2. Κλινική Δερματολογία, T. Fitzpatrick, R. Johnson, K. Wolff, D. Suurmond
3. Κλινική Δερματολογία, A. du Vivier, P. H Mckee
4. Dermatology, Braun-Falco, Plewig, Wolff, Burgdorf

#### ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΟΞΙΚΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΟΛΥΤΙΚΗΣ ΝΕΚΡΟΛΥΣΗΣ

Συνώνυμο με το σύνδρομο Lyell, θεωρείται η βαρύτερη μορφή του συνδρόμου Stevens-Johnsons. Προσβάλλονται παιδιά και ενήλικες, γυναίκες και άνδρες σε ίση αναλογία, με συχνότητα 0,4-1,2 ανά 1.00.000 άτομα -έτη.

#### Αιτιολογία-Παθογένεια

Όσον αφορά τους ενήλικες, πρόκειται για σοβαρή περίπτωση σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος, δέρματος και βλεννογόνων, που εκδηλώνεται με μορφή γενικευμένου πομφολυγώδους ή πολύμορφου

ερυθήματος. Αποτέλεσμα είναι η οξεία και επώδυνη αποκόλλησή του δέρματος. Το 80% των περιστατικών συνδέεται με σαφή χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων, συχνότερα σουλφοναμιδών, φαινυλβουταζόνης, βαρβιτουρικών, κυτταροστατικών ή ακόμα και ακτινοθεραπείας. Επίσης, ο συνδυασμός φαρμάκου και κάποιου επιβαρυντικού παράγοντα, όπως ίωση, πνευμονία από μυκόπλασμα, εμβολιασμοί, μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνος για την έκλυση της νόσου.

Στα παιδιά, παθογενετικός παράγοντας θεωρείται μια επιδερμολυτική εξωτοξίνη που παράγεται από το σταφυλόκοκκο ομάδας 2. Αφορά παιδιά, που είτε δεν έχουν ανοσοσφαιρίνες, είτε βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή και ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες μετά συστηματική απορρόφηση μεγάλων ποσοτήτων της εξωτοξίνης.

### Κλινική Εικόνα

Η νόσος, ανεξαρτήτου αιτιολογίας, παρουσιάζει την ίδια εικόνα: οξεία έναρξη με προσβολή βλεννογόνων σε οφθαλμούς, μύτη και περιοχή γεννητικών οργάνων, πριν ουσιαστικά την εκδήλωση του δερματικού εξανθήματος. Το δέρμα είναι έντονα ευαίσθητο στην αφή και παρουσιάζεται καύσος ή και κνησμός. Ο ασθενής εμφανίζει εικόνα βαρέως πάσχοντος, πυρετό αλλά φυσιολογικό επίπεδο εγρήγορης.

Στη συνέχεια παρατηρούνται βλάβες τύπου στόχου και πλαδαρές πομφόλυγες που γρήγορα σπάνε και επέρχεται η αποκόλληση του δέρματος. Απογυμνωμένες ερυθρές, ανώμαλες, διαβρωτικές περιοχές με



**Εικόνα 5.** Στο σύνδρομο της τοξικής επιδερμολυτικής νεκρόλυσης μεγάλα φύλλα επιδερμίδος αποχωρίζονται από το χόριο, αποκαλύπτοντας ερυθρές φλεγμονώδεις επιφάνειες.

ορορροούν χόριο είναι το τελικό αποτέλεσμα, βλάβες παρόμοιες με θερμικό έγκαυμα 2<sup>ου</sup> βαθμού.

Οι βλάβες ξεκινούν από τις πτυχές και τις καμπτικές επιφάνειες και ταχέως επεκτείνονται σε γενικευμένη και καθολική προσβολή του δέρματος, αν και παλάμες, πέλματα και τριχωτό κεφαλής μπορεί να προσβάλλονται λιγότερο. Οι βλεννογόνοι, κυρίως χειλέων, παρειών, αναπνευστικού και πεπτικού, επίσης παρουσιάζουν ερύθημα, πομφόλυγες και επακόλουθες διαβρώσεις και ουλοποιήσεις. Οι επιπεφυκοίτες και κερατοειδείς των οφθαλμών είναι δυνατόν να προσβληθούν, οδηγώντας ακόμα και σε έκπτωση όρασης ή και τύφλωση.

Η μέση διάρκεια εξέλιξης της νόσου είναι μικρότερη των 4 ημερών.

### Διαφορική Διάγνωση

Ερυθροδερμία, μείζον πολύμορφο ερύθημα, φωτοτοξικά εξανθήματα, θερμικά εγκαύματα, νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή, σύνδρομο τοξικού shock είναι οντότητες που μπαίνουν στη διαφορική διάγνωση.

### Εργαστηριακά Ευρήματα

Αναιμία, λεμφοπενία ή και ηωσινοφιλία μπορούν να παρουσιαστούν. Πιθανή ουδετεροπενία σχετίζεται με κακή πρόγνωση.

Η ιστολογική εξέταση παρουσιάζει υποεπιδερμικές πομφόλυγες και υπερκείμενα νεκρωτικά κερατινοκύτταρα. Αναδεικνύεται βλάβη των κυττάρων της βασικής στιβάδας, αποκόλληση της επιδερμίδας από το χόριο και ήπια διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα.

Η ανασοϊστοχημεία δεν είναι ενδεικτική, γίνεται μόνο για αποκλεισμό πομφολυγώδους νοσήματος.

### Διάγνωση

Βασίζεται στο ιστορικό και την κλινική εικόνα.

### Επιπλοκές

Αντίστοιχες αλλά σοβαρότερες από εκείνες του συνδρόμου Stevens-Johnsons.

Διαταραχές ισοζυγίου νερού και ηλεκτρολυτών, μικροβιακή επιμόλυνση των βλαβών με συνοδό σηψαιμία, διάχυτη διάμεση πνευμονίτιδα, αιμορραγία πεπτικού, σπληναρική νέκρωση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί ως πιθανές επιπλοκές. Η θνησιμότητα κυμαίνεται στο 30%, κυρίως στους ηλικιωμένους.

## Θεραπεία

Είναι παρόμοια με εκείνη του συνδρόμου Stevens-Johnsons.

Βασική είναι η έγκαιρη διάγνωση και διακοπή του ύποπτου φαρμάκου.

Σε περίπτωση επιδερμидικής νεκρόλυσης από σταφυλόκοκκο σωτήρια είναι η άμεση χρήση του κατάλληλου αντιβιοτικού.

Ο ρόλος των κορτικοστεροειδών στην εξέλιξη της νόσου και της πεντοξυφιλίνης στην εξέλιξη του εξανθήματος αμφισβητούνται.

Η πρόληψη και αντιμετώπιση των επιπλοκών παίζουν σημαντικό ρόλο (αποκατάσταση ισοζυγίου νερού και ηλεκτρολυτών, αντιμετώπιση επιμολύνσεων, χειρουργικός καθαρισμός νεκρωμένου δέρματος, αναρροφήσεις για πρόληψη πνευμονίας από εισρόφιση,

ερυθρομυκίνη στους οφθαλμούς).

Τέλος, η ενημέρωση του ασθενούς για τον υπεύθυνο εκλυτικό παράγοντα και η απαγόρευση επανέκθεσης σε αυτόν, και σε φάρμακα της ίδιας κατηγορίας, αποτελούν το πιο σημαντικό σκέλος πρόληψης της πάθησης, αφού τυχόν επαναχορήγηση του φαρμάκου οδηγεί σε σοβαρότερη υποτροπή εντός ολίγων ωρών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

5. Κατσάμπα Α, Lotti ΜΤ. Θεραπευτική δερματικών νόσων. Αθήνα 2006.
6. Fitzpatrick T, Johnson R, Wolff K et al. *Κλινική Δερματολογία*.
7. du Vivier A, Mckee HP. *Κλινική Δερματολογία*
8. Braun-Falco, Plewig, Wolff, Burgdorf. *Dermatology*.

# ΔΙΑΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Συντονιστής: ΑΣ Μανώλης

## Εισαγωγή

Τα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα (ΟΣΣ) περιλαμβάνουν την ασταθή στηθάγχη με τα επιδεινούμενα επεισόδια στηθάγχης και τη στηθάγχη ηρεμίας, το έμφραγμα χωρίς ανάρση του ST (NSTEMI) με τα πιο παρατεταμένα επεισόδια στηθάγχης και βιοχημική μαρτυρία τραύματος του μυοκαρδίου (αυξημένη τροπονίνη), το τυπικό έμφραγμα με ανάρση του ST (STEMI) με την πλέον εκτεταμένη μυοκαρδιακή βλάβη και συνήθως το σχηματισμό των κυμάτων Q στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) επιφανείας, και τελικά τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός στα ΟΣΣ περιλαμβάνει μικρή εξέλκωση αθηρωματικής πλάκας και παροδικό σχηματισμό θρόμβου στην ασταθή στηθάγχη, πιο εκτεταμένη θρόμβωση στο έμφραγμα χωρίς Q, και πλήρη απόφραξη στο STEMI και στον αιφνίδιο θάνατο. Η ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας με σχηματισμό θρόμβου είναι ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός σε όλα τα ΟΣΣ, μια διεργασία βέβαια αρκετά περίπλοκη, που περιλαμβάνει τη συμμετοχή των αιμοπεταλίων και των ουσιών που αυτά εκκρίνουν, τη φλεγμονώδη αντίδραση στον τραυματισμό του ενδοθηλίου και τη μετάπτωση στην προθρομβωτική κατάσταση, έτσι ώστε ένας καταλληλότερος όρος θα ήταν αθηροθρομβωτική νόσος.

Με βάση τον τελικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό, δηλ. τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και την επακόλουθη θρόμβωση, η αντιθρομβωτική αγωγή αποτελεί βασική προσέγγιση στα ΟΣΣ, με κύρια φάρμακα την ασπιρίνη, την κλοπιδογρέλη, την κλασική ή τη χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη και τους αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa

των αιμοπεταλίων. Πρόσθετα κύρια φάρμακα είναι οι β-αναστολείς και τα νιτρώδη. Λόγω της συχνής επίπτωσης της υπερχοληστερολαιμίας αλλά και για τις πλειοτροπικές δράσεις των στατινών, με κύρια εκείνη της σταθεροποίησης της αθηρωματικής πλάκας, η χορήγησή τους ενδείκνυται εξ αρχής.

Πολλαπλές μελέτες έχουν συγκρίνει τη συντηρητική με την παρεμβατική αγωγή με συγκρούμενα αποτελέσματα, ωστόσο οι περισσότεροι πλέον ακολουθούν άμεση επιθετική αγωγή τουλάχιστον για τους υψηλού κινδύνου ασθενείς. Σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες (2007), η παρέμβαση αυτή πρέπει να γίνει νωρίτερα (εντός 6-24 ωρών) από ότι ευσστήνετο στο παρελθόν (>48-96 ώρες). Για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου, η οποία ξεκινάει στο τμήμα επειγόντων, στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, οι παράγοντες κινδύνου που προσδιορίζουν υψηλό κίνδυνο για έμφραγμα ή θάνατο, περιλαμβάνουν την κατάσπαση του ST στο αρχικό ΗΚΓ και την αύξηση της τροπονίνης. Πρόσθετοι παράγοντες είναι η προχωρημένη ηλικία και η στηθάγχη ηρεμίας, με ή χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια. Πρώιμη επιθετική αντιμετώπιση σημαίνει άμεση στεφανιογραφία και διαδερμική ή χειρουργική επαναγγείωση. Σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο κατά την αρχική διαστρωμάτωση, περαιτέρω εκτίμηση του κινδύνου γίνεται με λειτουργική δοκιμασία κοπώσεως με ή χωρίς σπινθηρογράφημα θαλλίου που στη συνέχεια θα καθοδηγήσει για την ανάγκη διενέργειας στεφανιογραφίας και επαναγγείωσης. Ακόμη και σε αυτούς τους ασθενείς, οι νέες οδηγίες συστήνουν την πρώιμη διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος, για τον προσδιορισμό της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και τη διενέργεια λειτουργικής δοκιμασίας κοπώσεως ή σπινθηρογραφήματος πριν ή εντός 72 ωρών από την έξοδο από το νοσοκομείο. Εναλλακτικά

στους τελευταίους μπορεί να προταθεί και η νέα μη-παρεμβατική αξονική στεφανιογραφία.

Όσον αφορά τα οξέα εμφράγματα με ανάρπασση του ST (STEMI), η ενδεδειγμένη πλέον αντιμετώπιση περιλαμβάνει, όταν βεβαίως αυτή η προσέγγιση είναι εφικτή εντός 90 λεπτών από την άφιξη του ασθενούς στο ΤΕΠ, την άμεση επαναιμάτωση μέσω διαδερμικής

παρέμβασης με αγγειοπλαστική και stenting, η οποία σαφώς υπερέχει της θρομβόλυσης. Σε διαφορετική περίπτωση, η θρομβόλυση είναι πράγματι η πλέον πρακτική και αναγκαία προσέγγιση και πρέπει αυτή να χορηγείται εντός 30 λεπτών από την άφιξη του ασθενούς στο ΤΕΠ.

# Η θέση της συντηρητικής θεραπείας στην αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων

Ν Χατζής

## SUMMARY

**CHATZIS N. The conservative strategy in the management of acute coronary syndromes.** In patients with non ST elevation acute coronary syndromes (NSTE - ACS) -unstable angina (us) and non ST elevation myocardial infraction (NSTEMI)-we have to first stratify for their risk of acute thrombotic complications. As has been reported, the high risk groups only have a clear benefit from early coronary angiography (<48h) and, if it is necessary, they undergo percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG) surgery. The low risk groups have not improved outcome after invasive interventions and for these patients we prefer maximal medical therapy. Primary PCI should be the treatment of choice in patients presenting with ST elevation myocardial infraction (STEMI). In comparison to thrombolysis within the first 3h after onset of chest pain, both reperfusion strategies seem equally effective in reducing infarct size and mortality. For the time interval between 3h and 12h after onset of chest pain or other symptoms, primary PCI has superiority over thrombolysis in myocardial preservation. For all time intervals of STEMI, however, in PCI strokes are significantly reduced as thrombolysis. So, we also prefer primary PCI over thrombolysis in the first 3h of STEMI for preventing stroke. There are cases of patients who come with delay (>12h) and either do not receive reperfusion therapy or reperfusion therapy fails to successfully recanalize the artery. For these individuals after an uncomplicated ACS, delayed invasive interventions seem equally effective with conservative medical administration, especially when it includes  $\beta$ -blockers. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 176-184, 2008.**

**Key words:** Acute coronary syndromes, Percutaneous coronary intervention, Thrombolysis, Reperfusion strategies, Conservative medical administration

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς που προσέρχονται με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST στο ΗΚΓ, θα πρέπει να υποβάλλονται αμέσως σε αγωγή με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, ηπαρίνη, νιτρώδη,  $\beta$ -αποκλειστές και ταυτόχρονα σε διασπρωμάτωση κινδύνου. Για τους χαμηλού κινδύνου ασθενείς, ακολουθείται συντηρητική αντιμετώπιση, ενώ οι υψηλού κινδύνου φαίνεται ότι ωφελούνται όταν υποβληθούν σε αγγειογραφία στεφανιαίων και, εφόσον κρίνεται αναγκαίο, σε διαδερμική αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Για τους ασθενείς που στο ΗΚΓ παρουσιάζουν ανάσπαση του ST επισημαίνεται ότι υπερέχει η επεμβατική αγωγή για το χρονικό διάστημα μεταξύ της 3<sup>ης</sup> ώρας και της 12<sup>ης</sup> από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ



εντός των πρώτων τριών ωρών, τόσο η θρομβόλυση όσο και η πρωτογενής αγγειοπλαστική φαίνονται εξίσου αποτελεσματικές στη μείωση του εμφραγματικού μεγέθους και θνητότητας. Γενικά όμως, η πρωτογενής αγγειοπλαστική θα πρέπει να προτιμάται έναντι της θρομβόλυσης για όλα τα χρονικά στάδια του οξέος εμφράγματος επειδή η συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σαν επιπλοκή είναι μικρότερη περιεπεμβατικά. Τέλος, σε ασθενείς που προσέρχονται καθυστερημένα (> 12h) και δεν υπόκεινται σε αγωγή με θρομβόλυση ή διαδερμική αγγειοπλαστική για αποκατάσταση της βατότητας του «κλειστού» αγγείου, φαίνεται ότι η επεμβατική στρατηγική δεν προέχει έναντι της συντηρητικής, ιδιαίτερα όταν η τελευταία περιλαμβάνει και β-αποκλειστές. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 176-184, 2008.**

**Λέξεις κλειδιά:** Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, Συντηρητική αντιμετώπιση, Θρομβόλυση, Πρωτογενής αγγειοπλαστική

Ως οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) χαρακτηρίζονται οι κλινικές καταστάσεις που οφείλονται σε οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία.

Τα ΟΣΣ ανάλογα με την αρχική τους ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα περιλαμβάνουν:

1. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρταση του διαστήματος ST (STEMI)
2. Την ασταθή στηθάγχη (ΑΣ) και το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάρταση του διαστήματος ST (STEMI)

Στο σύνολο των εν λόγω κλινικών συνδρομών, το 30% περίπου των περιπτώσεων εμφανίζονται ως STEMI, ενώ το υπόλοιπο 70% ως ΑΣ ή NSTEMI.

Τα ΟΣΣ συνήθως οφείλονται, όχι όμως πάντοτε, στην αθηρωματική νόσο των στεφανιαίων αγγείων και θεωρούνται πιθανώς τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας στις ανεπτυγμένες χώρες.

Όσον αφορά στην παθοφυσιολογία των εν λόγω συνδρομών- στην ΑΣ και το NSTEMI- η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας συνοδεύεται από σχηματισμό αιμοπεταλιακού θρόμβου, χωρίς να αποφράσσει πλήρως τον αυλό του Στεφανιαίου αγγείου. Στην περίπτωση όμως που η ρηχθείσα πλάκα προκαλεί ολική απόφραξη του υπ' όψιν αγγείου με σχηματισμό θρόμβου ινικής και μυοκαρδιακή νέκρωση, τότε το κλινικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται ως STEMI. Η παθοφυσιολογική αυτή διαφορά των δύο κατηγοριών των ΟΣΣ πυροδότησε μέσα στην προηγούμενη δεκαετία τη διεξαγωγή πολυάριθμων μελετών με στόχο την όσο το δυνατόν ακριβέστερη εικόνα για τα κριτήρια διάγνωσης, διαστρωμάτωσης κινδύνου και θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με ΟΣΣ. Πολλές απ' αυτές τις μελέτες αναφέρονται σε βιοχημικούς και αιματολογικούς δείκτες, οι οποίοι καθορίζουν τη διάγνωση και συμβάλλουν στην πρόγνωση. Ακριβέστεροι δείκτες θεωρούνται αυτοί της μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνη), της Φλεγμονής

(CRP), της νεφρικής λειτουργίας (cystatin c) και τα νατριουρητικά πεπτιδία.

Η θεραπεία της ΑΣ των NSTEMI έχει σκοπό τη σταθεροποίηση της οξείας βλάβης, τη θεραπευτική καταστολή των ισχαιμικών υποτροπών και τη μακρόπνοη πρόληψη. Τόσο η συντηρητική, όσο και η επεμβατική στρατηγική, έχουν αξιολογηθεί τα τελευταία χρόνια στη θεραπευτική προσέγγιση των προαναφερθέντων κλινικών συνδρομών με πληθώρα μελετών.

Τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα ενδεδειγμένων θεραπειών αναφέρονται στη χορήγηση συνδυασμών φαρμάκων με σκοπό την πρόληψη της αύξησης και ρήξης –μέχρι πλήρους απόφραξης του στεφανιαίου αγγείου-αθηρωματικής πλάκας.

Εκτός από τις γενικές θεραπευτικές αρχές που περιλαμβάνουν τους β- αποκλειστές, τα νιτρώδη, τους αποκλειστές των διαύλων ιόντων ασβεστίου και τους αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης, ιδιαίτερα πρέπει να δοθεί έμφαση στη θεραπευτική αξία της αντιαιμοπεταλιακής και αντιθρομβωτικής αγωγής που εκτός από την ασπιρίνη, εξέχουσα σημασία έχουν οι αναστολείς των υποδοχέων P2Y12 των αιμοπεταλίων (κλοπιδογρέλη-τικλοπιδίνη), οι αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης GP II b/ III a και χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη.

Η τικλοπιδίνη και η κλοπιδογρέλη αναστέλλουν τη δράση των υποδοχέων P2 Y12 των αιμοπεταλίων αποκλείοντας έτσι τη συγκόλληση τους.

Αρχικά, η κλοπιδογρέλη χρησιμοποιήθηκε σε δόση 300mg εφ' άπαξ. Σε πρόσφατες μελέτες τεκμηριώθηκε ότι για τα ΟΣΣ στις δύο πρώτες ώρες η διπλάσια δόση των 600mg παρείχε πληρέστερη αντιαιμοπεταλιακή δράση.

Στη μελέτη ARMYDA-2 η δόση των 600mg για τέσσερις ώρες πριν από επείγουσα διαδερμική αγγειοπλαστική απεδείχθη ότι μείωσε με ασφάλεια τον

κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Η πιθανότητα καρδιαγγειακών θανατηφόρων και μη επεισοδίων φαίνεται να μειώνεται κατά 44% στη μετανάλυση CURE με τη χορήγηση 600mg κλοπιδογρέλης πριν από κάθε πρώιμη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI).

Σε μια μελέτη, τη JUMBO-TIMI 26, εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα μιας νέας θειονουριδίνης, της πρασουγρέλης, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Στην προκειμένη περίπτωση, τα ποσοστά θρόμβωσης και υποτροπιάζουσας ισχαιμίας ήταν μικρότερα, ενώ τα αιμορραγικά επεισόδια είχαν την ίδια συχνότητα με αυτά της κλοπιδογρέλης.

Εν κατακλείδι, οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας συνιστούν και προτείνουν την εφάπαξ χορήγηση 600mg κλοπιδογρέλης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με NSTEMI που πρόκειται να υποβληθούν σε επείγουσα διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) εντός των πρώτων 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Εξέχουσας σημασίας είναι και η θέση, την οποία κατέχουν και οι αναστολείς της GP IIb/IIIa στη θεραπευτική αντιμετώπιση των NSTEMI. Πρόκειται για αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που αναστέλλοντας τους υποδοχείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa προκαλούν αδρανοποίηση των αιμοπεταλίων.

Οι σημαντικότεροι φαρμακευτικοί αυτοί παράγοντες είναι η τιροφιμπάνη, η επτιφιμπατίδη και η αμπσιξιμάμπη. Αρκετές κλινικές δοκιμές πραγματεύονται την αποτελεσματικότητα της αντιαιμοπεταλιακής δράσης των παραγόντων αυτών, είτε μεμονωμένα, είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιαιμοπεταλιακά σκευάσματα. Λόγου χάριν, στη μελέτη CLEAR-PLATELETS σε συνδυασμό επτιφιμπατίδης με 300mg ή 600mg κλοπιδογρέλης σε PCI με τοποθέτηση stent, κατεγράφησαν χαμηλότερες τιμές CK-MB και μυοσφαιρίνης. Σε άλλες περιπτώσεις ασθενών με NSTEMI η χορήγηση τιροφιμπάνης κατέδειξε συγκριτικά χαμηλότερες τιμές hs-CRP και ηπιότερη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Σε άλλες μελέτες τεκμηριώθηκε πως όταν η θεραπεία με αναστολείς της GPIIb/IIIa διαρκεί πλέον των 16 ωρών το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι καλύτερο.

Σημαντικός επίσης είναι και ρόλος των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους στην αντιθρομβωτική αγωγή των ασθενών με ΟΣΣ. Από τα σκευάσματα αυτά, η κυριότερη είναι η ενοξαπαρίνη. Σε δύο μεγάλες μελέτες, τη SYNERGY και την A to Z αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της ενοξαπαρίνης έναντι της κλασικής ηπαρίνης σε ασθενείς με NSTEMI. Συγκριτικά, η ενοξαπαρίνη δεν είναι κατώτερη της κλασικής ηπαρίνης, αλλά αποτελεί ασφαλέστερη εναλλακτική λύση. Όπως φάνηκε στην αξιολόγηση των αποτελε-

σμάτων από έξι τυχαίοποιημένες μελέτες με 21.946 ασθενείς με NSTEMI, παρατηρήθηκε μείωση κατά 9% της θνητότητας και εμφράγματος μετά 30 ημέρες χορήγησης ενοξαπαρίνης. Σε μία υποομάδα ασθενών της A to Z που η συντηρητική της αντιμετώπιση περιελάμβανε ενοξαπαρίνη, παρουσίασε μείωση κατά 28% της θνητότητας, επανεμφράγματος ή υποτροπής ισχαιμίας σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης μιας εβδομάδας συγκριτικά με ασθενείς που δεν ελάμβαναν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

Το fondaparinux έχει ισάξια αποτελεσματικότητα με την κλασική ηπαρίνη και την ενοξαπαρίνη σε πάσχοντες από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Δεν έχει όμως απόλυτα διευκρινιστεί ο ρόλος του εν λόγω παράγοντα στην ΑΣ και το NSTEMI.

Το fondaparinux συνδέεται με την αντιθρομβίνη και προκαλεί ταχεία αναστολή του παράγοντα πήξεως Χα. Στη μελέτη OASIS-5 έγινε συγκριτική αξιολόγηση μεταξύ fondaparinux και ενοξαπαρίνης στα ΟΣΣ χωρίς ανασπασή του ST.

Στη μελέτη τυχαίοποιήθηκαν 20,078 ασθενείς σε μία ομάδα λήψης 2,5mg fondaparinux ημερησίως και σε μία δεύτερη ομάδα λήψης 1mg/Kgr βάρους ενοξαπαρίνης για 6 ημέρες κατά μέσο όρο. Το τελικό σημείο της μελέτης ήταν ο συνδυασμένος κίνδυνος θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, στηθάγχης και σοβαρής αιμορραγικής επιπλοκής σε διάστημα 9 έως 180 ημερών από την εισαγωγή σε νοσοκομείο.

Η συχνότητα εμφάνισης του τελικού σημείου δεν διέφερε και στις δύο ομάδες, 5,8% στην ομάδα fondaparinux και 5,7% στην ομάδα ενοξαπαρίνης (P: NS). Ο κίνδυνος όμως εμφάνισης αιμορραγιών στην ομάδα fondaparinux στις 9 ημέρες ήταν σημαντικά μικρότερος σε σχέση με την ομάδα της ενοξαπαρίνης (2,2% έναντι 4,1% - P: 0,001).

Ιδιαίτερη μνεία θα πρέπει να γίνει και για την ευεργετική επίδραση των στατινών στα ΟΣΣ.

Χαρακτηριστικά, το όφελος των στατινών μεγιστοποιείται όταν χορηγείται έντονη υπολιπιδαιμική αγωγή στην προκειμένη περίπτωση. Εκτός από τη δραστική μείωση της χοληστερόλης, οι στατίνες παρυσιάζουν αντιφλεγμονώδη, αντιθρομβωτική και αντιαρρυθμική δράση.

Η πλειοτροπική αυτή ιδιότητα ερμηνεύει τη συμβολή τους στη σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας. Σε δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, την PROVE-IT-TIMI-22 και την A to Z, εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα των στατινών στη μείωση της τιμής LDL.

Στην πρώτη μελέτη, συγκεκριμένα, 4.162 ασθενείς, τυχαίοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα, έλαβε

40mg πραβαστατίνης, ενώ η άλλη 80mg ατορβαστατίνης για δύο χρόνια. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της LDL στην ομάδα της ατορβαστατίνης που ερμηνεύεται με μείωση κατά 16% του ποσοστού θνητότητας και καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

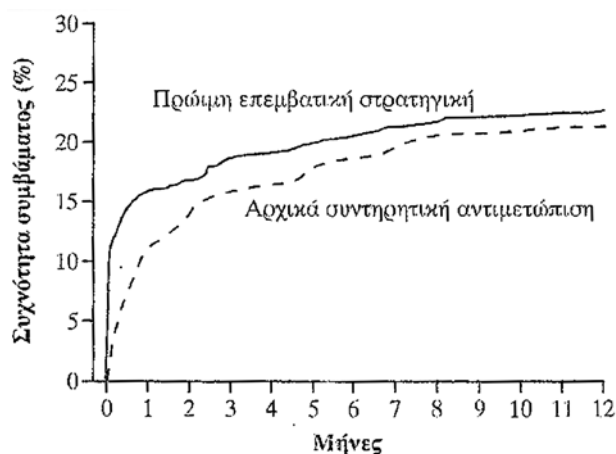
Στη μελέτη REVERSAL εκτιμήθηκε αναλυτικά η επίδραση των στατινών στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας. Πιο αναλυτικά, 502 ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο, χωρίστηκαν σε μία ομάδα που έλαβε 40mg σιμβαστατίνης και μία δεύτερη στην οποία χορηγήθηκαν 80mg ατορβαστατίνης. Στη δεύτερη ομάδα των 80mg ατορβαστατίνης, φάνηκε καθυστέρηση στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης.

Μια άλλη μελέτη, αναφέρεται στην από πολλούς ερευνητές αναφερόμενη ιδιότητα των στατινών να σταθεροποιούν ή ακόμη και να υποστρέφουν την αθηρωματική πλάκα. Η προαναφερθείσα αντιφλεγμονώδης δράση τους μελετήθηκε στην PROVE IT-TIMI-22, στην οποία όλοι οι ασθενείς με τιμή hs-CRP <2mg/l είχαν λιγότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν κάποια επιπλοκή σε σύγκριση με αυτούς που είχαν υψηλότερη τιμή hs-CRP.

Είναι λοιπόν προφανές ότι με τη δοσολογία των 80mg ατορβαστατίνης είναι πιθανότερο να επιτευχθεί τιμή LDL <70 mg/dl και hs-CRP <2mg/l οι οποίες είναι και οι επιθυμητές σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Οι ερευνητές και τα συμπεράσματα των κλινικών δοκιμών συγκλίνουν στην άποψη ότι η εφαρμογή των στατινών, λόγω της πολλαπλής τους δράσης στην οξεία φάση των στεφανιαίων επεισοδίων, θεωρείται επιβεβλημένη.

Οι πρόσφατες λοιπόν εξελίξεις στη θεραπεία των ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST και η αποτελεσματικότητα της συντηρητικής θεραπείας με φάρμακα αγωγής σε σύγκριση με την επεμβατική μέθοδο, αποτέλεσαν τα πιο ενδιαφέροντα θέματα της βιβλιογραφίας την τελευταία δεκαετία.

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης invasive vs conservative treatment in unstable coronary syndromes (ICTUS). Στη μελέτη αυτή, τυχαιοποιήθηκαν 1200 ασθενείς με ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST σε πρώιμη επεμβατική αντιμετώπιση ή αρχικά συντηρητική θεραπεία. Η πρώτη ομάδα υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία 24-28 ώρες μετά την τυχαιοποίηση και σε διαδερμική επεμβατική ή χειρουργική θεραπεία (αναλόγως της βαρύτητας της νόσου). Οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας, αντιμετωπίστηκαν αρχικά συντηρητικά με β-αποκλειστές, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, ενοξαπαρίνη και στατίνη. Σε στεφανιογραφία και στη συνέχεια σε διαδερμική επεμβατική ή χειρουργική αντιμετώπιση υποβλήθηκαν όσοι, παρά την πλήρη φαρμακευτική αγωγή εμφάνιζαν συμπτώματα



συμβατά με μειωμένη στεφανιαία ροή ή ηλεκτρική και αιμοδυναμική αστάθεια. Ο αθροιστικός κίνδυνος θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου ή επανεισαγωγής σε νοσοκομείο μέσα σε 12 μήνες από την τυχαιοποίηση ήταν το τελικό σημείο μελέτης. Στο 22,7% της ομάδας που αντιμετωπίστηκε πρώιμα επεμβατικά και στο 21,2% που η αρχική αντιμετώπιση ήταν η φαρμακευτική θεραπεία παρατηρήθηκε το τελικό σημείο. Έμφραγμα μυοκαρδίου ήταν συχνότερο στην ομάδα πρώιμης επεμβατικής παρέμβασης (15% έναντι 10%) αλλά οι επανεισαγωγές ήταν λιγότερο συχνές. Τέλος, η θνητότητα κυμάνθηκε και στις δύο ομάδες στο αυτό ποσοστό του 2,5%.

### ΟΣΣ ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ST

Πρόσφατα, η European Society of Cardiology (ESC) δημοσίευσε οδηγίες για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΟΣΣ. Οι παρούσες οδηγίες δίδουν έμφαση στην αξιολόγηση της PCI με σκοπό τη βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση. Στις περιπτώσεις που παρατηρείται θετική ενζυμική κίνηση θα πρέπει εκ των υστέρων να θεωρηθούν εμφράγματα χωρίς ανύψωση του ST. Κρίθηκε αναγκαίο πρωταρχικά με σκοπό την ακριβέστερη θεραπευτική παρέμβαση οι ασθενείς σε ομάδες υψηλού και χαμηλού κινδύνου. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για τα ΟΣΣ χωρίς ανύψωση του ST, ασθενείς υψηλού κινδύνου χαρακτηρίζονται αυτοί που διατρέχουν άμεσο κίνδυνο προοδευτικά να υποστούν οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου θανατηφόρο ή μη και συνεπώς θα πρέπει να υποβληθούν σε στεφανιογραφία εντός 48 ωρών. Τα χαρακτηριστικά της ομάδας των ασθενών υψηλού κινδύνου θεωρούνται τα ακόλουθα:

- Ηλικία >67-70 ετών
- Ιστορικό γνωστής στεφανιαίας νόσου (παλαιά

έμφραγμα-προηγούμενο, PCI ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη)

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια-οξύ πνευμονικό οίδημα-συστολικό φύσημα ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας που δεν προϋπήρχε
- Αυξημένες τιμές δεικτών φλεγμονής (CRP, ινωδογόνο, IL<sub>6</sub>)
- BNP ή NT pro BNP σε αυξημένα επίπεδα
- Νεφρική ανεπάρκεια

Σύμφωνα με την TACTICS-TIMI-18 η πρώιμη εφαρμογή επεμβατική στρατηγική σε υπερήλικες πάσχοντες από ΟΣΣ χωρίς ανάρταση του ST φαίνεται ότι ουσιαστικά πλεονεκτεί. Γενικά, ασθενείς υψηλού κινδύνου που κρίνεται αναγκαίο να υποβληθούν σε στεφανιογραφία μέσα σε 48 ώρες θα πρέπει να είναι εκείνοι οποίους παρατηρούνται:

1. Υποτροπή ενοχλημάτων σε ηρεμία
2. Μεταβολές του διαστήματος ST(ST-T<sub>↓</sub>≥0,1 mV) ή παροδική (<30 min) ανάρταση του ST≥0,1 mV
3. Αύξηση τροπονίνης
4. Αιμοδυναμική αστάθεια μέσα στην περίοδο παρακολούθησης
5. Μείζονες αρρυθμιολογικές διαταραχές (κοιλιακή ταχυκαρδία-κοιλιακή μαρμαρυγή αναταχθείσα)
6. Μετεμφραγματική στηθάγχη
7. Σακχαρώδης διαβήτης

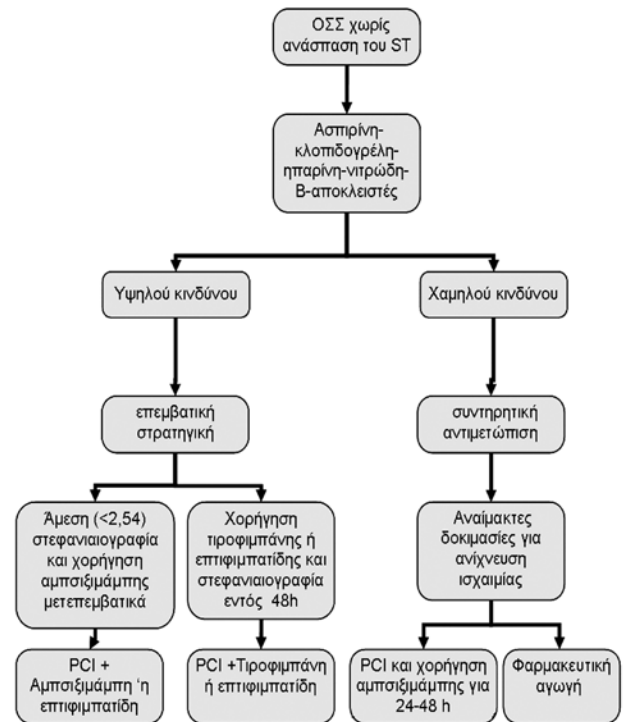
Προβληματισμός, λοιπόν, ανακύπτει με το ερώτημα: Συντηρητική, πρώιμη επεμβατική ή άμεσα επεμβατική στρατηγική;

Ανασκοπήσεις μελετών που πρόσφατα δημοσιεύτηκαν, απεκάλυψαν ότι ένα ποσοστό μικρότερο του 50% των ασθενών με ΟΣΣ χωρίς ανάρταση του ST υπεβλήθησαν σε επεμβατική θεραπευτική παρέμβαση (GRACE και CRUSADE). Υποστηρικτές της συντηρητικής αγωγής για την Α.Σ. και NSTEMI στήριξαν τις απόψεις τους στα αποτελέσματα των TIMI IIIB, MATE και VANQWISH. Στις μελέτες αυτές όμως διαπιστώθηκαν αρκετές παραλείψεις, όσον αφορά τη μεθοδολογία στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Π.χ. η αγωγή δεν περιελάμβανε αναστολείς της GP IIIB/IIIa ή αγγειοπλαστική χωρίς τοποθέτηση stent.

Στη GUSTO IV-ACS η επαναγγείωση εντός των πρώτων 30 ημερών επέφερε μία βελτιωμένη πρόγνωση. Επιπλέον, σε δύο μικρές Ευρωπαϊκές μελέτες (TRUCKS και VINO), η προτίμηση μιας πρώιμη επεμβατικής έναντι μιας αρχικά συντηρητικής θεραπευτικής προσέγγισης βασίζονται στα αποτελέσματα 6,487 ασθενών σε τρεις κλινικές δοκιμές: τη FRISCII, τη TACTICS-TIMI 18 και τη RITA-3 (Τεκμηρίωση για πρώιμη PCI σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ΟΣΣ χωρίς ανάρταση του ST:Ια).

Υπάρχει ένας αριθμός μελετών που περιγράφουν

μία πιο πολυδύναμη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που θα μπορούσαν να αποτελέσουν πρόκληση για μια πρόσφατα τεκμηριωμένη επεμβατική στρατηγική. Η κλινική δοκιμή ISAR-COOL συνέκρινε μία συντηρητική με φάρμακα αγωγή περισσότερο μακρόπνοη έναντι μιας άμεσα παρεμβατικής αγωγής με διαδερμική, διακυλική αγγειοπλαστική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με κατάσπαση του ST (65%) ή αυξημένη τροπονίνη (67%). Ο μέσος χρόνος για καθετηριασμό ήταν 86 ώρες στην ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής, ενώ στην ομάδα άμεσα παρεμβατικής μεθόδου 2,4 ώρες. Ως πρωτογενές τελικό σημείο το οιασδήποτε αιτιολογίας θανατηφόρο σύμβαμα και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου στις 30 ημέρες που συνέβη στο 11,6% των τυχαίοποιημένων ασθενών της φαρμακευτικής αγωγής έναντι του ποσοστού των 5,9% των πασχόντων που τυχαίοποιήθηκαν άμεσα επεμβατικά. (P:0,04). Οι ερευνητές, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου με ΟΣΣ χωρίς ανάρταση ST που υπόκεινται σε καθυστερημένη PCI δεν ωφελούνται. Αντίθετα, τονίζεται η υπεροχή της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής με τοποθέτηση stent στους ασθενείς αυτής της τάξεως την πρώτη ώρα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Και γενικά με γνώμονα την πρακτική του προβλήματος, η θεραπευτική προσέγγιση θα μπορούσε να επιτευχθεί αλγοριθμικά με τον ακόλουθο τρόπο:



**ΟΣΣ ΜΕ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ST (STEMI)**

Η ESC έχει πρόσφατα δημοσιεύσει κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπευτική αντιμετώπιση του STEMI εστιάζοντας κυρίως στην πρώιμη επεμβατική στρατηγική με PCI την πρώτη ώρα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Η πρωτογενής αγγειοπλαστική έχει αποδειχθεί ότι υπερέχει της θρομβολυτικής όσον αφορά τα άμεσα αλλά και τα απώτερα αποτελέσματα. Ένας ικανός αριθμός τυχαιοποιημένων μελετών έχει καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η PCI σε σχέση με τη θρομβόλυση διατηρεί μικρότερη πιθανότητα επανέμφραξης του στεφανιαίου αγγείου, μικρότερης έκτασης υπολειμματική ισχαιμία, περιορισμένη εμφραγματική ζώνη, βελτιωμένη λειτουργική απόδοση της αρ. κοιλίας, πολύ μικρότερη πιθανότητα για αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και γενικά ευνοϊότερη κλινική έκβαση μετεμφραγματικά. Οι γυναίκες και υπερήλικες πάσχοντες, μαίνεται ότι ωφελούνται πρακτικά περισσότερο με επεμβατική θεραπεία. Η πιο εντυπωσιακή διαφορά είναι η σημαντική μείωση της υπολειμματικής ισχαιμίας, από 21% με θρομβόλυση σε 6% με πρωτογενή αγγειοπλαστική (P:0,0001). Συχνά όμως, είτε λόγω καθυστερημένης προσέλευσης, είτε γεωγραφικής αποστάσεως από οργανωμένα κέντρα, χάνεται κρίσιμος χρόνος.

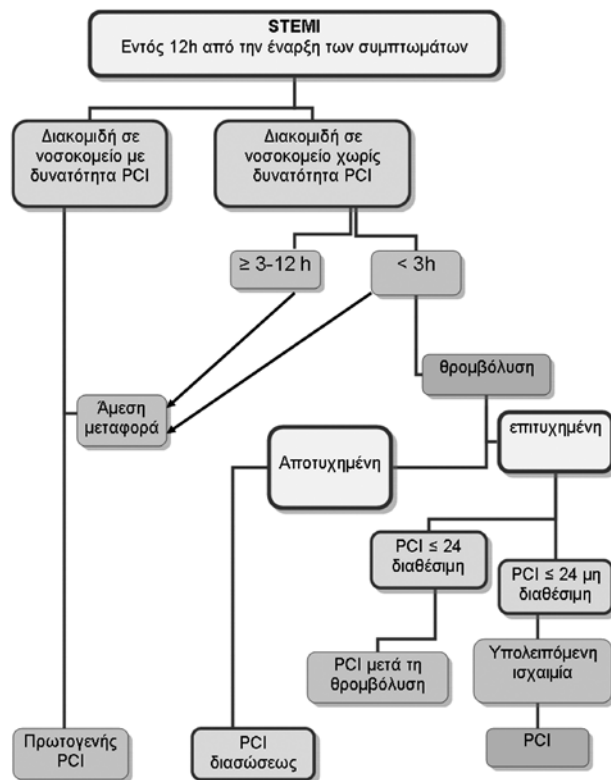
Δεν υπάρχει αμφιβολία για τους ασθενείς που προσέρχονται μέσα στις πρώτες 12 ώρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων σε νοσοκομείο χωρίς τη δυνατότητα PCI και με αντένδειξη για θρομβόλυση θα πρέπει να κινητοποιείται άμεσα η διαδικασία μεταφοράς ταχέως σε κέντρο με δυνατότητα αγγειογραφίας που γρήγορης αποκατάστασης διαδερμικά της βατότητας της αποφραχθείσας στεφανιαίας αρτηρίας.

Απόλυτες αντενδείξεις για θρομβόλυση θεωρούνται: ο διαχωρισμός της αορτής, πρόσφατο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πρόσφατο τραύμα χειρουργικό ή μη, αιμορραγία πεπτικού μέσα στον τελευταίο μήνα ή οποιαδήποτε αιμορραγική διάθεση. Η απόφαση όμως της μεταφοράς σε νοσοκομείο με δυνατότητα αιμοδυναμικής υποστήριξης εξατομικεύεται προκειμένου να γίνει με ασφάλεια και όσο το δυνατόν με μικρότερο κίνδυνο για τον ασθενή. Οι μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές, οι οποίες έχουν αξιολογήσει την υπεροχή της PCI μετά τη διαδικασία μεταφοράς από νοσοκομείο χωρίς αιμοδυναμικό εργαστήριο και κέντρο με δυνατότητα καθετηριασμού είναι η LIM1, η PRAGUE-1, η PRAGUE-2, η Air-PAMI και η DANAMI-2. Η PRAGUE-2 διεκόπη πρώιμα, λόγω υπερβολικής θνητότητας στην ομάδα θρομβόλυσης μετά τις τρεις πρώτες ώρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Συγκεκριμένα, η θνητότητα των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με αγωγή θρομβόλυση > 3 ωρών μετά την

εισβολή του εμφραγματικού άλγους ήταν 15,3% έναντι 6% των τυχαιοποιηθέντων με PCI (P: < 0,02).

Η DANAMI-2 ήταν η πρώτη που απέδειξε σημαντική μείωση του πρωτογενούς τελικού σημείου: θανάτου, επανέμφραγματος και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου 30 ημέρες μετά την PCI. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν σε θρομβόλυση μέσα στο πρώτο τρίωρο από την έναρξη των συμπτωμάτων, δεν είχαν διαφορετική θνητότητα (7,4%) σε σχέση με αυτούς που υπεβλήθησαν σε πρωτογενή διαδερμική αγγειοπλαστική (7,3%). Εντός των τριών πρώτων ωρών του οξέος εμφράγματος, η θρομβόλυση εξασφαλίζει μία εναλλακτική, ισάξια με την PCI θεραπευτική αντιμετώπιση, όπως τεκμηριώνεται από την PRACIVE-2, STOPAMI-1 και -2, MITRA, MIR και την CAPTIM που αναφέρεται στην έναρξη της θρομβολυτικής αγωγής πριν από την άφιξη στο νοσοκομείο.

Φαίνεται, λοιπόν, ότι στο προαναφερθέν χρονικό διάστημα και οι δύο μέθοδοι επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου είναι εξίσου αποτελεσματικές, όσον αφορά στη θνητότητα και στο μέγεθος εμφραγματικής ζώνης. Αν και ο δείκτης μυοκαρδιακής βιωσιμότητας δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ θρομβόλυσης και PCI μέσα στα πρώτα 165min (0,45 έναντι 0,57). Στο διάστημα όμως μετά τα 165-280 min έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά (0,29 έναντι 0,57-P: 0,003)



και μετά τα 280min (0,20 έναντι 0,57) υπεροχή της πρωτογενούς επεμβατικής μεθόδου. Η υπεροχή αυτή η εξαρτώμενη από την προνοσοκομειακή καθυστέρηση της PCI έχει προηγουμένως διαπιστωθεί και στην PCAT μετανάλυση των 2635 ασθενών καθώς επίσης και στις προαναφερθείσες MITRA και MIR. Εν τούτοις όμως, και στα πρώτα 160min η επεμβατική στρατηγική είναι δημοφιλέστερη για το λόγο της πιθανότητας αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου που είναι συγκριτικά με την αγωγή της θρομβόλυσης. Από τη μετανάλυση προαναφερθεισών μελετών, προκύπτει 1,2% μείωση των εγκεφαλικών επεισοδίων από 1,88% (θρομβόλυση) σε 0,64% (PCI) ενώ η βελτιστοποίηση της θεραπευτικής προοπτικής των STEMI είναι δυνατή με τον αλγόριθμο που ακολουθεί:

#### ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΟΥ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΑ ΑΝΟΙΚΤΟΥ ΑΓΓΕΙΟΥ

Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου προσέρχεται πολύ καθυστερημένα, οπότε εξαιρούνται από τη θεραπεία επαναιματώσεις με θρομβόλυση ή αγγειοπλαστική. Εν προκειμένω, η αρτηρία του εμφράγματος, παραμένει κατά την οξεία φάση κλειστή. Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών, μέχρι πρότινος, έκλινε υπέρ της αγγειοπλαστικής έστω και μετά την παρέλευση 12 ωρών από την εκδήλωση του οξέος εμφράγματος με το σκεπτικό ότι η εν λόγω παρέμβαση συνεισφέρει στη βελτίωση της πρόγνωσης:

1. μέσω τροποποίησης της αναδιαμόρφωσης της αρ.

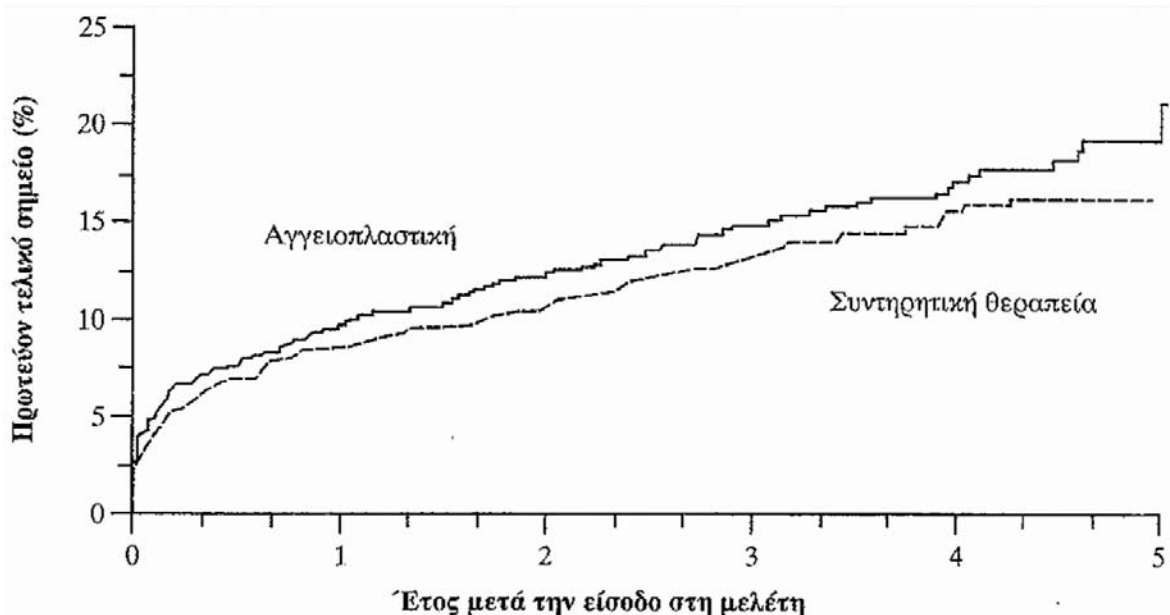
κοιλίας

2. μέσω δυνατότητας παράπλευρης ροής και πρόληψης από μελλοντικά ισχαιμικά επεισόδια
3. μέσω ηλεκτρικής σταθερότητας

Η χρησιμότητα της καθυστερημένης διάνοιξης της υπεύθυνης για το οξύ έμφραγμα στεφανιαίας αρτηρίας εκτιμήθηκε αρχικά με τη μελέτη TAMI-6 το 1992, στην οποία η βατότητα του ενόχου αγγείου αποκαταστάθηκε με θρομβόλυση ή με αγγειοπλαστική 6-12 ώρες μετά την εισβολή του επεισοδίου. Στο τέλος του εξαμήνου, οι υποβληθέντες στην καθυστερημένη αυτή θεραπεία, είχαν μεγαλύτερη τελοδιαστολική διάμετρο αρ. κοιλίας σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά.

Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η κλινική δοκιμή TOAT το 2003 με 223 ασθενείς που είχαν ολική απόφραξη του προσθίου κατιόντα μετά από STEMI. Μάλιστα, ο κίνδυνος καρδιαγγειακού επεισοδίου αυξήθηκε κατά 42% στην ομάδα επεμβατικής θεραπείας.

Η πρόσφατη μελέτη OAT σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει τη σκοπιμότητα της αγγειοπλαστικής έναντι της φαρμακευτικής αγωγής σε 2.166 ασθενείς μετά από 3-28 ημέρες από STEMI χωρίς επανασυρράγωση του αγγείου και με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης. Η πενταετής παρακολούθηση, έδειξε ότι δεν υπήρξε ουσιαστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος-έμφραγμα μυοκαρδίου ή νοσηλεία για σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια). Ουσιαστικά φαίνεται στην περίπτωση αυτή, η λήψη β-αποκλειστή σε μεγάλο ποσοστό και στις δύο ομάδες (86% στην ομάδα της επεμβατικής



αντιμετώπισης και 89% στην ομάδα της συντηρητικής αγωγής) που συνεπάγεται την άριστη πρόγνωση ισότιμα για το σύνολο της μελέτης. Και γενικά, για όλους τους ασθενείς μετά από STEMI, η επ' άριστον χορήγηση β-αποκλειστή προσφέρει πολλαπλά οφέλη εφ' όσον δεν αντενδείκνυται και είναι καλά ανεκτοί. Στην προαναφερθείσα μελέτη OAT πάντως, μικρό ποσοστό, περίπου 10%, δεν μπορεί να λάβει β-αποκλειστή. Ίσως γι' αυτό το μικρό ποσοστό να έχει αξία η αποκατάσταση της βατότητας του ενόχου αγγείου αρκετό χρονικό διάστημα μετά το έμφραγμα.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο θεραπευτικό πεδίο της στεφανιαίας νόσου, οι νεότερες εξελίξεις στην αντιμετώπιση των στεφανιαίων συνδρόμων καταλήγουν στο ότι οι ασθενείς με ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST (ΑΣ και NSTEMI) θα πρέπει να υποβάλλονται σε διαστρωμάτωση κινδύνου, πλήρη αξιολόγηση των βιοχημικών και αιματολογικών δεικτών και βάσει αυτών θα πρέπει να αντιμετωπίζονται είτε συντηρητικά είτε με πρώιμη επεμβατική θεραπεία. Η πρωτογενής αγγειοπλαστική στο STEMI μέσα στις πρώτες ώρες από την εισβολή του επεισοδίου, τόσο η επεμβατική όσο και η θρομβολυτική θεραπεία επεναιμάτωσης φαίνεται ότι έχουν την ίδια έκβαση από πλευράς μείωσης του εμφραγματικού μεγέθους και της θνητότητας. Για το λόγο αυτό, η θρομβόλυση αποτελεί εναλλακτική λύση για τους ασθενείς που γεωγραφικά ή και χρονικά απέχουν από οργανωμένο κέντρο. Εν τούτοις, η PCI πλεονεκτεί της θρομβόλυσης από την 3<sup>η</sup> έως τη 12<sup>η</sup> ώρα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ υπερέχει το πρώτο τρίωρο όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σαν επιπλοκή των εν λόγω παρεμβάσεων.

Τέλος, στα περιστατικά που προσέρχονται καθυστερημένα και δεν υπόκεινται σε θρομβολυτική ή επεμβατική θεραπεία, η όψιμη αποκατάσταση της βατότητας του κλειστού αγγείου με αγγειοπλαστική σε καθ' όλα ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν παρέχει έναντι της συντηρητικής αγωγής, όταν συγχρησιμοποιείται και β-αποκλειστής.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weaver WD, Simes RI, Betriu A, et al for the Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Collaboration Group. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction a quantitative overview *JAMA* 1997; 278:2093-2098.
2. Vermeer F, Oude Ophuis AI, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999; 82:426-431.
3. Le May MR, Labinaz M, Davies BY, et al. Stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction thal (STAT). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:985-991.
4. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, et al, for the Atlantic Cardiovascular Patients Outcome Research Team (C-PORT). Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1943-1951.
5. Grines CL, Westerhausen DR, Grines LL, et al, for the Air PAMI Study Group. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1713-1719.
6. De Boer MI, Ottervanger JP, van't Hof AWJ, et al, on behalf of the Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1723-1728.
7. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al, for the Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343:385-391.
8. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al, for the Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction (STOPAMI-1) Study. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:920-925.
9. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, et al, on behalf of the PRAGUE Study Group Investigators. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21:823-831.
10. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al, for the 'PRAGUE' study group investigators. Long distance transport for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicenter trial 'PRAGUE-2'. *Eur Heart J* 2003; 24:94-104.
11. Zijlstra F, van't Hof AWJ, Liem AL, et al. Transferring patients for primary angioplasty: a retrospective analysis of 104 selected high risk patients with acute myocardial

- infarction. *Heart* 1997; 78:333-336.
12. Bellinger RL, Califf RM, Mark DB, et al. Helicopter transport of patients during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 61:718-722.
  13. Gore TM, Corrao JM, Goldberg U, et al. Feasibility and safety of emergency interhospital transport of patients during early hours of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149:353-355.
  14. Bertrand ME, McFadden EP. Late is perhaps not [hellip] too late for primary PCI in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23:1146-1148.
  15. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al, for the PCAT collaboration. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2–4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 23:550-557.
  16. Zijlstra F. Does it matter where you go with an acute myocardial infarction? *Eur Heart J* 2001; 22:1764-1766.
  17. Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al, for the National-Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. The volume of primary angioplasty procedures and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 342:1573-1580.
  18. Thiermann DR, C oresh J, Oetgen WJ, et al. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in the elderly patient. *N Engl J Med* 1999; 340:1640-1648.
  19. Vakili BA, Kaplan R, Brown DL. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York State. *Circulation* 2001; 104:2171-2176.
  20. Ryan TD, Antman EM, Brooks NH, et al. AC/AHA guideline: for the management of patients with acute myocardial infarction: 1999 update: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force for Practice guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial infarction). *Circulation* 1999; 100:1016-1030.
  21. White HD. Should all occluded infarct-related arteries be opened? *Eur Heart J* 1997; 18:1207-1207.
  22. Fukuda D, Yoshiyama M, Shimada K, et al. Long-Term Beneficial Effect of Infarct-Related Artery Potency in Acute Anterior Myocardial Infarction in Patient with Poor Myocardial Viability in the Region-at-Risk. *Circ J* 2004; 68:1110-1116
  23. Meijer A, Verheut FW, van Eenige MJ, et al. Left Ventricular function at 3 months after successful thrombolysis: impact of reocclusion without reinfarction on ejection fraction, regional function and remodelling. *Circulation* 1994; 90:1706-1714.
  24. Steinberg JS, Hochman JS, Morgan CD, et al. Effect of thrombolytic therapy administered 6 to 24 hours after myocardial infarction on the signal-averaged ECG: results of a multicenter randomized trial. LATE Ancillary study investigators Late Assessment of thrombolytic efficacy. *Circulation* 1994; 90:746-752.
  25. Aguirre FV, Kern MJ, Hsia J et al. Importance of Myocardial Infarct Artery Patency on the Prevalence of Ventricular Arrhythmia and Late Potential after thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68:1410-1416.
  26. Lange RA, Cigarroa RG, Wells PJ et al. Influence of Anterograde flow in the infarct Artery on the Incidence of Late Potential, after Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65:554-558.
  27. Hohnloser SH, Frank P, Klingenhoben T, et al. Open infarct artery, late potentials and other prognostic factors in patients, after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. A prospective trial. *Circulation* 1994; 90:1747-1756.
  28. Popovic AD, Nescovic AN, Babic R, et al. Independent Impact of Thrombolytic Therapy and Vessel Potency on Left Ventricular Dilation after Myocardial Infarction. *Circulation* 1994; 90:800-807.
  29. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall C, et al. Late Intervention After Anterior Myocardial Infarction: Effects on Left Ventricular Size, Function, Quality of Life and Exercise Tolerance. Result of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:869
  30. White HP, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction? *Circulation* 1987; 76:44.
  31. Topol EJ, Califf RM, Vandormael M, et al. A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction- 6 Study Group. *Circulation* 1992; 85:2090-2099.
  32. Steg PG, Thuair C, Himbert D et al. DECOPI (Desopstruction Coronary en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25:2187-2194.
  33. Sadanandan S, Buller C, Menon V et al. The late open artery hypothesis-A decade later. *Am Heart J* 2001; 142:411-421.
  34. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology (www.escrio.org). *Eur Heart J* 2005; 26:804-847.
  35. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al, Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:2395-2407 (Published on line November 14).



# Η επεμβατική αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων

Ι Αντωνέλλης

Δεν παραδόθηκε κείμενο.

# Η συμβολή της PET/CT στη διαχείριση ασθενών με κακοήθη νεοπλασμάτα

Ι Δατσέρης

Δεν παραδόθηκε κείμενο.

# ΛΙΠΩΔΕΣ ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΣΤΕΑΤΟΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Συντονιστής: **Ι Βλαχογιαννάκος**

## Εισαγωγή

Η μη αλκοολική λιπώδης εκφύλιση του ήπατος παρουσιάζει ιστολογικά χαρακτηριστικά αλκοολικής ηπατοπάθειας αλλά διαγιγνώσκεται σε άτομα που δεν καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ. Ο όρος περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ηπατικών διαταραχών που εκτείνονται από την απλή στεάτωση του ήπατος (λιπώδες ήπαρ) μέχρι τη στεατοηπατίτιδα, την εκσεσημασμένη ίνωση και την κίρρωση του ήπατος. Οι συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και η υπερλιπιδαιμία αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου καθώς και το οικογενειακό ιστορικό στεατοηπατίτιδος ή κρυψιγενούς κίρρωσως. Παρά ταύτα, αρκετοί ασθενείς δεν έχουν κανένα γνωστό παράγοντα κινδύνου. Η μη αλκοολική λιπώδης εκφύλιση του ήπατος αποτελεί το συχνότερο αίτιο παθολογικών ηπατικών δοκιμασιών στους ενήλικες αφορώσα περίπου το 20% του γενικού πληθυσμού. Η παθογένεση της νόσου δεν έχει διευκρινιστεί επακριβώς αλλά τα υπάρχοντα δεδομένα δεικνύουν το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν η αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό stress. Αποτελεί διάγνωση «αποκλεισμού» και πρέπει να πιθανολογείται σε άτομα με ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών, ακτινολογικά ευρήματα λιπώδους ήπατος ή ανεξήγητη ηπατομεγαλία, τα οποία δεν καταναλώνουν αλκοόλ και ο εργαστηριακός έλεγχος για την ανάδειξη άλλων συγγενών ή επίκτητων ηπατικών νοσημάτων αποβαίνει αρνητικός. Η βιοψία ήπατος αποτελεί

την πιο αξιόπιστη δοκιμασία για τον καθορισμό της πρόγνωσης αφού οι περισσότεροι ασθενείς με απλή στεάτωση έχουν καλοήγη κλινική πορεία ενώ εκείνοι με στεατοηπατίτιδα, ίνωση ή κίρρωση μπορεί να αναπτύξουν σοβαρές επιπλοκές. Μέχρι σήμερα, δεν έχει υπάρξει αποτελεσματική θεραπεία. Η σταδιακή απώλεια βάρους, και η καλή ρύθμιση του σακχάρου και των λιπιδίων μπορεί να βελτιώσουν την ηπατική νόσο. Η χρήση φαρμάκων που στοχεύουν στη διόρθωση των παραγόντων κινδύνου και στη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη ακολουθήθηκε από βελτίωση της ηπατικής βιοχημείας αλλά οι υπάρχουσες μελέτες είναι ανεπαρκείς για να τεκμηριώσουν την ωφελιμότητα αυτών των φαρμάκων. Η καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης και της φυσικής ιστορίας της μη αλκοολικής ηπατικής νόσου θα συνδράμει στην ανάπτυξη πλέον αποτελεσματικών θεραπευτικών παραγόντων για τη νόσο. Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί την έσχατη επιλογή για τους ασθενείς με ηπατοπάθεια τελικού σταδίου, αλλά η νόσος μπορεί να υποτροπιάσει στο μόσχευμα.

Στις γραπτές εισηγήσεις που ακολουθούν κατεβλήθη προσπάθεια να καταγραφούν τα νεώτερα επιστημονικά δεδομένα που αφορούν την επιδημιολογία, τους παθογενετικούς μηχανισμούς, τη διαγνωστική προσέγγιση, τη φυσική πορεία αλλά και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

# Επιδημιολογία – Κλινικές Εκδηλώσεις

Ν Μαρκουτσάκη

## SUMMARY

**MARKOUTSAKI N. Fatty liver and steatohepatitis: epidemiology and clinical presentation.** Non alcoholic fatty liver disease represents the most common liver disease with the higher incidence in the Western countries where is increasingly recognized as an important public health problem. It is estimated that the 20% of the population has fatty liver and 2-3% will develop steatohepatitis. The components of the metabolic syndrome, i.e. the obesity, the diabetes mellitus type II and the hyperlipidaemia represent the most important risk factors. Most patients are asymptomatic or they may report fatigue, malaise and a sensation of fullness or discomfort on the right side of the upper abdomen. Hepatomegaly is the only physical finding in approximately 75% of patients. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 188-190, 2008.**

**Key words:** steatohepatitis, metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidaemia.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος αντιπροσωπεύει τη συχνότερη ηπατική διαταραχή με υψηλότερη επίπτωση στις Δυτικές κοινωνίες. Το 20% περίπου του πληθυσμού παρουσιάζει ηπατική στεάτωση και το 2-3% στεατοηπατίτιδα. Οι συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και η υπερλιπιδαιμία αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί ή αιτιώνται άτυπα ενοχλήματα όπως καταβολή δυνάμεων και αίσθημα πληρότητας στο δεξιό υποχόνδριο. Η ηπατομεγαλία αποτελεί το μόνο αντικειμενικό εύρημα (75% των ασθενών). **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 188-190, 2008.**

**Λέξεις κλειδιά:** στεατοηπατίτιδα, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος είναι μια κλινικο-παθολογοανατομική οντότητα με χαρακτηριστικά που ομοιάζουν με εκείνα της αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, εξ ορισμού όμως, παρατηρείται

Ειδικ/νη Γαστρεντερολόγος, Β' Γαστρ/κή κλινική, Γ.Ν.Α. «Ευαγγελισμός»

σε άτομα χωρίς ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ. (1,2) Συμπεριλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ηπατικών βλαβών, από την απλή στεάτωση, τη στεατοηπατίτιδα, την προχωρημένη ίνωση, έως και την κίρρωση. Λόγω της έλλειψης ενός ακριβούς, μη επεμβατικού μέσου για τη διάγνωση της νόσου, τα επιδημιολογικά και δημογραφικά στοιχεία που παρέχονται είναι περιορισμένα. (3)

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Μελέτες από Ιαπωνία και Ιταλία δείχνουν πως η επίπτωση της απλής λιπώδους διήθησης στο γενικό πληθυσμό κυμαίνονται μεταξύ 3-58%. Η μεγάλη διακύμανση στα παραπάνω ευρήματα οφείλεται πιθανόν στις κοινωνικο-οικονομικές διαφορές στους υπό μελέτη πληθυσμούς.

Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της λιπώδους διήθησης του ήπατος περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, την κατανάλωση αλκοόλ και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ενώ η επίπτωσή της στο γενικό πληθυσμό είναι 16-20%, φθάνει έως και το 46% στους αλκοολικούς, 76% στους υπέρβαρους και 95% στους υπέρβαρους αλκοολικούς. Τα ποσοστά υποδηλώνουν πως η νόσος συνδέεται περισσότερο με τη παχυσαρκία από ό,τι με την κατανάλωση αλκοόλ, ενώ προκαλεί ανησυχία το γεγονός πως αυξάνεται ταχέως ο αριθμός των παχύσαρκων παιδιών και ενηλίκων.

Η Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα προκύπτει από την απλή λιπώδη διήθηση του ήπατος και διαγιγνώσκεται περίπου στο 11% των ασθενών που υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος, λόγω τρανσαμινασαιμίας. (3) Στους παχύσαρκους η επίπτωση σε μελέτες είναι 19%, ενώ μόλις 2,7% σε λιπόσαρκους ασθενείς. Η σύγκριση με τους χρήστες αλκοόλ είναι επίσης ενδιαφέρουσα. Μεταξύ ατόμων με παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ή ασθενών που κάνουν χρήση ορισμένων φαρμάκων, 80% εξ αυτών ανέπτυξαν λιπώδη διήθηση. Μεταξύ ατόμων που σε ορισμένο χρονικό διάστημα κατανάλωναν 30-60 gr αλκοόλ την ημέρα, η αντίστοιχη επίπτωση ήταν μόλις 45%. Επίσης, ενώ η αλκοολική στεατοηπατίτιδα αναπτύσσεται στο 85% του τελευταίου αυτού group ασθενών, η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα διαγιγνώσκεται μόλις στο 20% των ασθενών αυτών. Η πρόοδος προς κίρρωση του ήπατος φαίνεται πως είναι σχεδόν η ίδια και στις 2 ομάδες.

Οι παχύσαρκες γυναίκες αποτελούν το 75% των ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Το ποσοστό αυτό όμως σχετίζεται περισσότερο με τον ευρύ ορισμό της νόσου, που απαιτεί μόνον λοβιακές διηθήσεις και την παρουσία λιπώδους ήπατος ως ιστολογικά κριτήρια. Αν η διάγνωση βασίζεται σε περισσότερο αυστηρά κριτήρια, δηλαδή, λιπώδη εκφύλιση, φλεγμονώδεις διηθήσεις, διόγκωση των ηπατοκυττάρων, την παρουσία σωματίων Mallory και την ανάπτυξη ίνωσης, τότε το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αφορά σε αδύνατους, μη διαβητικούς άντρες. Είναι σημαντικό να σημειώσουμε πως 10-25% των ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα έχουν ήδη

αναπτύξει κίρρωση τη στιγμή της διάγνωσης.

Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα είναι η υπερτριγλυκεριδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, ενώ κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου διαδραματίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη. (4-9) Η συνύπαρξη κεντρικής εναπόθεσης λίπους στους παχύσαρκους, αρτηριακής υπέρτασης, αντίστασης στην ινσουλίνη αποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο, ή αλλιώς σύνδρομο X. (10) Μια μελέτη χρησιμοποίησε αυτόν τον ορισμό για να διαγνώσει το μεταβολικό σύνδρομο σε 304 διαδοχικούς ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο, από τους οποίους 120 διεγνώστησαν με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Το μεταβολικό σύνδρομο διεγνώστη σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, από ότι σε εκείνους με απλή λιπώδη διήθηση του ήπατος (38% έναντι 14%).

Άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με την ανάπτυξη της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας είναι μεταβολικές διαταραχές (ολική παρεντερική διατροφή, ταχεία απώλεια βάρους), κοιλιακές επεμβάσεις (εκτεταμένη αφαίρεση λεπτού εντέρου), φάρμακα (αμιοδαρόνη, ταμοξιφαίνη, γλυκοκορτικοειδή, συνθετικά οιστρογόνα), η νόσος του Wilson, η αβηταλιποπρωτεϊναιμία και η νηστιδική εκκολπωμάτωση με βακτηριακή υπερανάπτυξη. (11)

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Όπως και στις υπόλοιπες χρόνιες ηπατικές παθήσεις, η κλινική εικόνα της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας είναι μη χαρακτηριστική και μπορεί να περιλαμβάνει μόνο κόπωση, αίσθημα βάρους στο δεξιό υποχόνδριο ενώ η ηπατομεγαλία είναι το μόνο κλινικό εύρημα στους περισσότερους ασθενείς. Acanthosis Nigricans μπορεί να παρατηρηθεί σε παιδιά, ενώ ευρήματα χρόνιας ηπατικής νόσου (αστηριξία, ηπατικές παλάμες) και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων υποδηλώνουν νόσο τελικού σταδίου και κίρρωση. (3)

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ludwig J, Viggiano TR, Mc Gill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980; 55:434-438.
2. Cortez-Pinto H, Carneiro de Moura M, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: From cell biology to clinical practice. *J Hepatol* 2006; 44:197-208.
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-1231.
4. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic compari-

- son with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988; 95:1056-1062.
5. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001; 121:710-723.
  6. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74-80.
  7. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103-1109.
  8. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356-1362.
  9. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-1419.
  10. Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver. *Clin Liver Dis* 2004; 8:501-519.
  11. American Gastroenterological Association: AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002; 123:1705-1725.

# Παθογενετικοί μηχανισμοί

Ν Βιάζης<sup>1</sup>, Ι Θεοδωρόπουλος<sup>2</sup>

## SUMMARY

**VIAZIS N, THEODOROPOULOS I. Fatty liver and steatohepatitis: pathogenesis.** The pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease has remained poorly understood since the earliest description of the disease. A net retention of lipids within hepatocytes, mostly in the form of triglycerides, is a prerequisite for the development of nonalcoholic fatty liver disease. Insulin resistance is the most reproducible factor in the development of nonalcoholic fatty liver disease. Insulin resistance leads to fat accumulation in hepatocytes by two main mechanisms: lipolysis and hyperinsulinemia. The progression of steatosis to steatohepatitis is associated with increasing oxidative stress within hepatocytes. The sources of this oxidative stress include uncoupled oxidation and phosphorylation in the mitochondria, CYP activation, and peroxisomal fatty acid oxidation. **Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 191-196, 2008.**

**Key words:** insulin resistance, oxidative stress, tumor necrosis factor, CYP450, cytokines.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παθογένεση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας δεν έχει διευκρινισθεί επακριβώς. Η συσσώρευση λιπιδίων, κυρίως με τη μορφή των τριγλυκεριδίων, εντός των ηπατοκυττάρων αποτελεί προϋπόθεση για την ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης. Η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται σήμερα κομβικός μηχανισμός στην παθογένεση της νόσου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη ευνοεί την ηπατική στεάτωση μέσω δύο μηχανισμών: της λιπόλυσης και της υπερινσουλιναίμιας. Η εξέλιξη της στεάτωσης σε στεατοηπατίτιδα είναι αποτέλεσμα του αυξημένου οξειδωτικού στρες εντός των ηπατοκυττάρων. Το οξειδωτικό στρες είναι απότοκο αυξημένης φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια, ενεργοποίησης παραγόντων του κυττοχρώματος P450 και οξείδωσης των λιπαρών οξέων στα υπεροξυσωμάτια. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 191-196, 2008.**

**Λέξεις κλειδιά:** αντίσταση στην ινσουλίνη, οξειδωτικό στρες, παράγοντας νέκρωσης όγκου, κυττόχρωμα P450, κυτταροκίνες

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Nonalcoholic Steatohepatitis - NASH) είναι μία μορφή χρόνιας ηπα-

<sup>1</sup>Επιμελητής Β', <sup>2</sup>Επιστημονικός Συνεργάτης, Β' Γαστρεντερολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

τοπάθειας που χαρακτηρίζεται από τα ιστολογικά ευρήματα της αλκοολικής ηπατίτιδας σε ασθενείς οι οποίοι δεν καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ.

Η NASH περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1980 από τον Ludwig και συνεργάτες στη Mayo Clinic (1).

Από τότε διάφοροι όροι έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν αυτή την οντότητα με πιο πρόσφατο αυτόν του Μη Αλκοολικού Λιπώδους Ήπατος (Nonalcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD). Το φάσμα που καλύπτει το NAFLD εκτείνεται από την απλή στεάτωση μέχρι την ανάπτυξη στεατοηπατίτιδας, ίνωσης και τελικά κίρρωσης. Η NASH αντιπροσωπεύει μόνο ένα ενδιάμεσο στάδιο στο ευρύτερο φάσμα του NAFLD.

### ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ: ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΩΝ “ΔΥΟ ΠΡΟΣΒΟΛΩΝ”

Η παθογένεση της NASH δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί. Διάφοροι παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν στεάτωση και δευτεροπαθή στεατοηπατίτιδα (2) και τέτοιοι είναι:

- τοξίνες και φάρμακα (αμιωδαρόνη, γλυκοκορτικοειδή)
- επίκτητες διαταραχές του μεταβολισμού (12/δακτύλο-ειλεϊκή παράκαμψη για θεραπεία παχυσαρκίας, ολική παρεντερική διατροφή, πρωτεϊνικός υποσιτισμός)
- κληρονομούμενες διαταραχές του μεταβολισμού (λιποδυστροφία, νόσος του Wilson)

Συχνότερη είναι η πρωτοπαθής στεατοηπατίτιδα, η οποία σχετίζεται με την παχυσαρκία, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και την υπερτριγλυκεριδαιμία και αποτελεί ουσιαστικά την ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου. Η επικρατέστερη θεωρία που αφορά στην παθογένεση της NASH στηρίζεται στο μοντέλο των “δύο προσβολών” (“two-hit” model) που περιγράφηκε το 1998 από τους C. Day και O. James (3) κι έχει τύχει γενικής αποδοχής. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό η “πρώτη προσβολή” είναι η εναπόθεση λίπους στο ήπαρ (στεάτωση) και η “δεύτερη προσβολή” είναι το οξειδωτικό stress που οδηγεί σε στεατοηπατίτιδα και ίνωση.

### Φυσιολογικός μεταβολισμός τριγλυκεριδίων

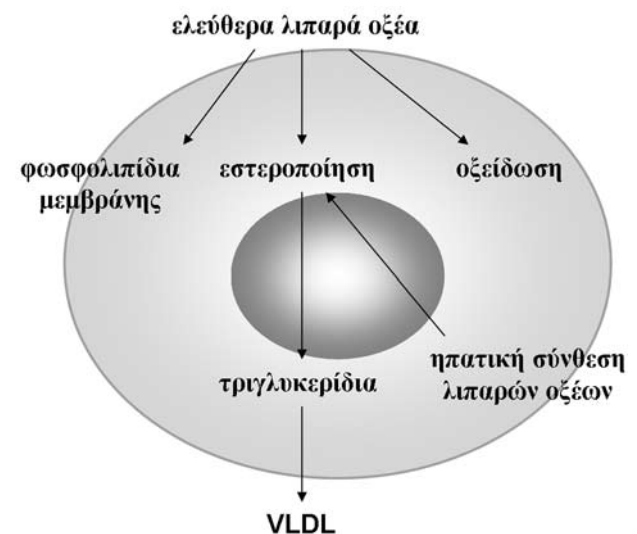
Προκειμένου να γίνουν αντιληπτοί οι μηχανισμοί ανάπτυξης της στεάτωσης, θα πρέπει κανείς να γνωρίζει το ρόλο του ηπατοκυττάρου στο μεταβολισμό του λίπους. Τα λιπίδια της τροφής απορροφώνται από την ψηκτροειδή παρυφή του εντέρου και μέσω της λέμφου διοχετεύονται στη συστηματική κυκλοφορία με τη μορφή χυλομικρών. Τα τελευταία υδρολύονται με τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης του ενδοθηλίου των τριχοειδών απελευθερώνοντας λιπαρά οξέα. Τα εξωγενή ελεύθερα λιπαρά οξέα καθώς και αυτά που

προέρχονται από την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού κατά τη νηστεία προσλαμβάνονται από το ηπατοκύτταρο. Επίσης λιπαρά οξέα μπορούν να συντεθούν και από το ίδιο το ηπατοκύτταρο. Στο ήπαρ, τα λιπαρά οξέα από όλες τις προαναφερθείσες πηγές και αναλόγως με τις ανάγκες, κατευθύνονται στα μιτοχόνδρια για β-οξειδωση, χρησιμοποιούνται για σύνθεση φωσφολιπιδίων κι εστέρων χοληστερόλης (δομικά συστατικά μεμβρανών) ή εστεροποιούνται ως τριγλυκερίδια, που είτε εναποθηκεύονται στο κυτταρόπλασμα είτε απεκκρίνονται από το ηπατοκύτταρο στη συστηματική κυκλοφορία ως VLDL (Σχήμα 1).

### “Πρώτη προσβολή”: στεάτωση

Κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της στεάτωσης παίζει η περιφερική αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη (4). Η ινσουλίνη είναι αναβολική ορμόνη που εκκρίνεται από το πάγκρεας και προάγει τη γλυκόλυση και τη γλυκογονογένεση καθώς επίσης και τη μετατροπή της περίσσειας της γλυκόζης σε λίπος.

Ο σημαντικότερος παράγοντας που ευθύνεται για την περιφερική αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη σε ασθενείς με παχυσαρκία είναι ο tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Η έκφραση του TNF- $\alpha$  mRNA στο λιπώδη ιστό καθώς και τα επίπεδα του TNF- $\alpha$  στον ορό είναι αυξημένα στους παχύσαρκους και έχουν άμεση συσχέτιση με τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) (5). Ο μηχανισμός με τον οποίο ο TNF- $\alpha$  προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη συνίσταται στην ενεργο-



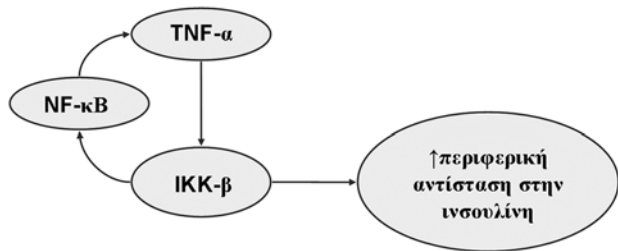
**Σχήμα 1.** Ο ρόλος του ηπατοκυττάρου στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων (τροποποιημένο από Angulo P, NEJM 2002) (10).



ποίηση του αναστολέα της κ-κινάσης-β (IKK-β) στα ηπατοκύτταρα και τα λιποκύτταρα, παράγων που εμποδίζει τη φωσφορυλίωση του υποδοχέα της ινσουλίνης (6). Ο ενεργοποιημένος IKK-β επάγει την έκφραση του TNF-α (μέσω ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα Nuclear Factor κB – NF-κB) και κατά συνέπεια προκύπτει ένας αυτοσυντηρούμενος φαύλος κύκλος αυξανόμενης αντίστασης στην ινσουλίνη (Σχήμα 2).

Στην αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη φαίνεται επίσης ότι συμβάλλουν η λεπτίνη (7) (ορμόνη εκκρινόμενη από το λιπώδη ιστό που σχετίζεται με τη δημιουργία του αισθήματος κορεσμού), η PC-1 (8) (γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης) και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) (9).

Η αντίσταση που αναπτύσσει ο λιπώδης ιστός στην ινσουλίνη εξ' αιτίας των προαναφερθέντων παραγόντων (και κυρίως λόγω του TNF-α) έχει ως επακόλουθο



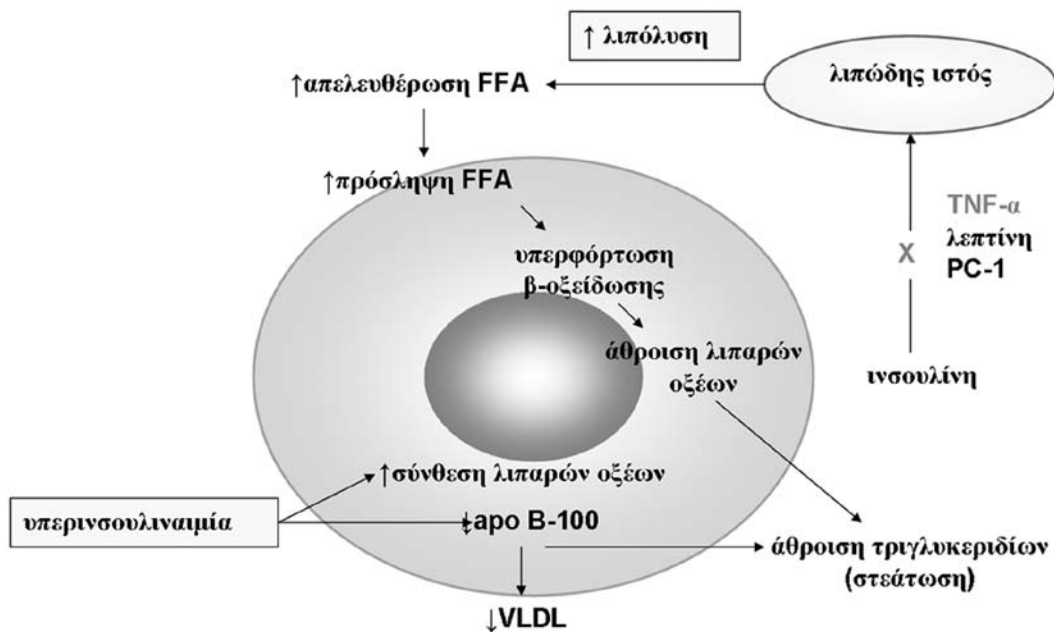
Σχήμα 2. TNF-α και περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη.

την αυξημένη λιπόλυση και την απελευθέρωση FFA στη συστηματική κυκλοφορία. Το ηπατοκύτταρο προσλαμβάνει αυξημένες ποσότητες FFA, με αποτέλεσμα την υπερφόρτωση των οξειδωτικών μηχανισμών του (μιτοχόνδρια, μικροσωμάτια, υπεροξυσωμάτια). Επιπλέον, ως μία προσπάθεια αντιρρόπησης της αυξανόμενης αντίστασης στην ινσουλίνη αναπτύσσεται υπερινσουλιναίμια. Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης προάγουν τη βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Επομένως, με τους παραπάνω μηχανισμούς επέρχεται συσσώρευση λιπαρών οξέων στο κυτταρόπλασμα, τα οποία εστεροποιούνται σχηματίζοντας τριγλυκερίδια. Τέλος, η υπερινσουλιναίμια ελαττώνει την ηπατική σύνθεση της απολιποπρωτεΐνης B-100 με αποτέλεσμα την αδυναμία απέκκρισης των τριγλυκεριδίων από το ηπατοκύτταρο (με τη μορφή VLDL) (10) προς τη συστηματική κυκλοφορία. Τα αθροιζόμενα τριγλυκερίδια εναποθηκεύονται τελικά στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων, οδηγώντας σε **στεάτωση** (Σχήμα 3).

Μεγαλύτερη σημασία στην ανάπτυξη στεατοηπατίτιδας φαίνεται ότι έχει η κεντρικού τύπου παχυσαρκία κι αυτό γιατί τα σπλαγχνικά λιποκύτταρα είναι περισσότερο επιρρεπή στη λιπόλυση (11).

“Δεύτερη προσβολή”: οξειδωτικό stress

Καθώς όλο και μεγαλύτερες ποσότητες λίπους εναποτίθενται στο ήπαρ, τα ενδοκυττάρια πολυακόρε-



Σχήμα 3. Μηχανισμός στεάτωσης (τροποποιημένο από Angulo P, NEJM 2002) (10).

στα λιπαρά οξέα (Polyunsaturated Fatty Acids – PUFA) αυξάνουν την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη (και αυτό διότι τα PUFA καταστέλλουν την ευοδωτική δράση της ινσουλίνης στην έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα της γλυκόλυσης και της λιπογένεσης) (12). Στην αντίσταση αυτή φαίνεται επίσης ότι συμβάλλει (σε μικρότερο βαθμό) και ο TNF- $\alpha$  που φθάνει στο ήπαρ από το λιπώδη ιστό (6).

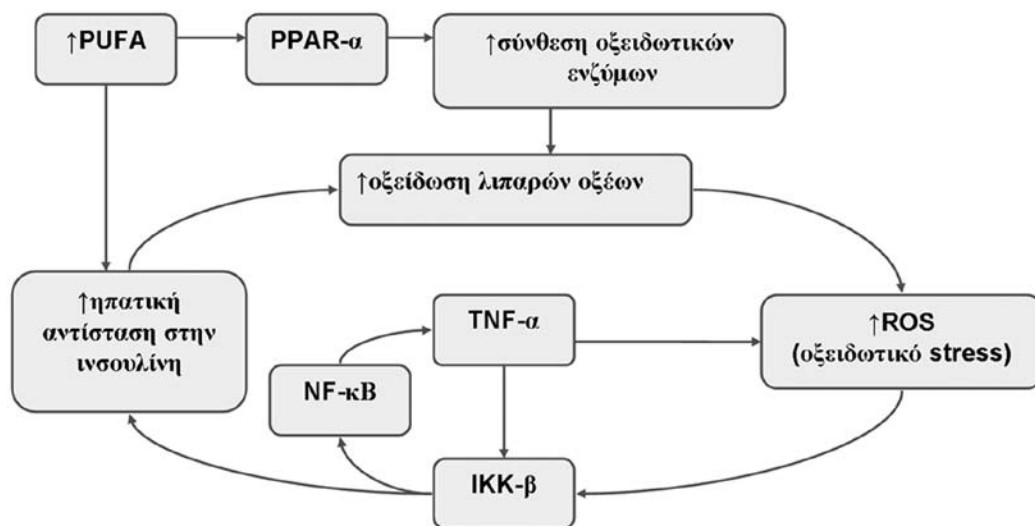
Επιπλέον, τα PUFA και τα παράγωγά τους, όταν δε μεταβολίζονται, προάγουν την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα PPAR- $\alpha$  (peroxisome-proliferator-activated receptor  $\alpha$ ). Ο PPAR- $\alpha$  επάγει την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα της μιτοχονδριακής και της υπεροξυσωμιακής  $\beta$ -οξειδωσης, καθώς και την έκφραση του κυτοχρώματος CYP4A της μικροσωμιακής  $\omega$ -οξειδωσης (13). Στους ασθενείς με NASH παρατηρείται επίσης αυξημένη έκφραση του κυτοχρώματος CYP2E1, όχι λόγω επαγωγής από τον PPAR- $\alpha$ , αλλά πιθανότατα λόγω της ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη (14).

Κατά συνέπεια, η ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη σε συνδυασμό με την αυξημένη σύνθεση οξειδωτικών ενζύμων, οδηγούν τελικά σε αυξημένη καύση λιπαρών οξέων από τρεις τουλάχιστον διαφορετικούς δρόμους (μιτοχόνδρια, υπεροξυσωμάτια, μικροσωμάτια) (15). Έχουμε φθάσει πλέον στο κρίσιμο εκείνο σημείο όπου, το ουσιαστικά “αναίσθητο” στις αυξημένες συγκεντρώσεις ινσουλίνης ηπατοκύτταρο “καίει” τα λιπαρά οξέα αντί να τα εναποθηκεύει.

Η αυξημένη καύση λιπαρών οξέων έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενεργών μεταβολιτών του  $O_2$  (ROS - Reactive Oxygen Species) που είναι ιδιαίτερα

τοξικοί για το κύτταρο. Υπό φυσιολογικές συνθήκες μόλις το 1-5% του  $O_2$  στα μιτοχόνδρια μετατρέπεται σε ROS (16), που εξουδετερώνονται άμεσα από τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του ηπατοκυττάρου. Όταν όμως η παραγωγή υπερβαίνει τη δυνατότητα εξουδετέρωσης, επέρχεται άθροιση ROS στο ηπατοκύτταρο. Επιπλέον, ο TNF- $\alpha$  επηρεάζει τη φυσιολογική ροή των ηλεκτρονίων κατά μήκος της αναπνευστικής αλύσου (στη μιτοχονδριακή  $\beta$ -οξείδωση των λιπαρών οξέων), εκτρέποντάς τα προς το μοριακό  $O_2$  με αποτέλεσμα ακόμη μεγαλύτερη ενδοηπατική παραγωγή ROS (17). Οι ROS επάγουν την ηπατική έκφραση του TNF- $\alpha$  και κατά συνέπεια προκύπτει ένας αυτοσυντηρούμενος φαύλος κύκλος ολοένα αυξανόμενης ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη και αυξημένης ενδοηπατικής παραγωγής ROS (**οξειδωτικό stress**) (Σχήμα 4).

Από μελέτες σε απομονωμένα ηπατοκύτταρα ποντικών πιθανολογείται ο ρόλος της μιτοχονδριακής πρωτεΐνης UCP-2 (uncoupling protein-2) στην ευαισθητοποίηση των κυττάρων στο οξειδωτικό stress σε ασθενείς με NASH. Τα αυξημένα ηπατικά επίπεδα TNF- $\alpha$ , ROS και ελεύθερων λιπαρών οξέων επάγουν τη σύνθεσή της. Η UCP-2 αυξάνει τη διαπερατότητα της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης στα πρωτόνια προκαλώντας αποσύζευξη μεταφοράς ηλεκτρονίων - οξειδωτικής φωσφορύλιωσης και επομένως μειωμένη παραγωγή ATP. Με αυτόν τον τρόπο η UCP-2 αφενός ελαττώνει την παραγωγή ROS, αντικατοπτρίζοντας ουσιαστικά έναν μηχανισμό προσαρμογής του μιτοχονδρίου στο οξειδωτικό stress, αφετέρου όμως η μειωμένες εφεδρείες του ηπατοκυττάρου σε ATP το



Σχήμα 4. Μηχανισμός οξειδωτικού stress (τροποποιημένο από Day CP, EASL 2003) (26).

καθιστούν ευάλωτο σε οποιαδήποτε κατάσταση απαιτεί αυξημένη σύνθεση ATP (π.χ. ισχαιμία) (18-21).

**Μηχανισμοί στεατοηπατίτιδας**

Το οξειδωτικό stress (“δεύτερη προσβολή”), εφόσον έχει αναπτυχθεί στεάτωση (“πρώτη προσβολή”), θα οδηγήσει σε στεατοηπατίτιδα και ίνωση μέσω δύο κύριων μηχανισμών: 1)της υπεροξειδωσης των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης και 2)της επαγωγής κυτταροκινών (Σχήμα 5).

**1) Η υπεροξειδωση των λιπιδίων** κατέχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της NASH, καθώς μπορεί να ερμηνεύσει όλα τα τυπικά ιστολογικά ευρήματα που ανευρίσκονται σ’ αυτήν (22). Η υπεροξειδωση τόσο της κυτταρικής όσο και των ενδοκυττάρων μεμβρανών από το οξειδωτικό stress οδηγεί σε απ’ ευθείας κυτταρική απόπτωση/θάνατο και σχηματισμό μεγαμιτοχονδρίων. Επιπλέον, τα αλδευδικά τελικά παράγωγα της υπεροξειδωσης των λιπιδίων, η 4-υδροξυνοενάλη (HNE) και η μαλονδιαλδεύδη (MDA) (23), δύνανται να προκαλέσουν:

- κυτταρική απόπτωση/θάνατο
- ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων (HSC) με αποτέλεσμα την αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου και επακόλουθη ίνωση
- σύνδεση κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών μεταξύ τους με σχηματισμό σωματίων του Mallory
- χημειοταξία για τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα (HNE) με αποτέλεσμα φλεγμονώδη διήθηση των ιστών

**2) Οι κυτταροκίνες** που επάγονται από το οξειδωτικό stress είναι σε θέση επίσης να προκαλέσουν όλα τα τυπικά ιστολογικά ευρήματα που ανευρίσκονται στη NASH (22):

- κυτταρική απόπτωση/θάνατο (TNF-α)

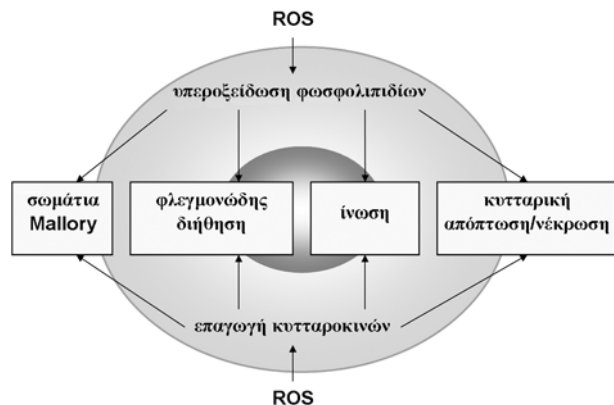
- ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων και ίνωση (TNA-α και transforming growth factor-β - TGF-β)
- σχηματισμό σωματίων του Mallory (TGF-β)
- χημειοταξία για τα ουδετερόφιλα (ιντερλευκίνη-8) κι επακόλουθη φλεγμονώδη διήθηση

**Ίνωση και NASH**

Όπως αναφέρθηκε, η ίνωση οφείλεται στη διέγερση των HSC από τις κυτταροκίνες και τα προϊόντα της υπεροξειδωσης των λιπιδίων. Και άλλοι μηχανισμοί όμως, πιο ειδικοί στη NASH, υπεισέρχονται στην ανάπτυξη της ίνωσης. Η υπερινσουλιναίμια και η υπεργλυκαιμία επάγουν τη σύνθεση του CTGF (connective tissue growth factor) από τα HSC (24). Έτσι πιθανώς εξηγείται η σχέση μεταξύ ΣΔ τύπου II και βαθμού ίνωσης στη NASH. Επίσης, η λεπτίνη που εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό διεγείρει τα HSC και επάγει την παραγωγή του TGF-β (25). Έτσι πιθανώς ερμηνεύεται η σχέση μεταξύ σοβαρότητας της παχυσαρκίας και βαθμού ίνωσης στη NASH.

**Ιδιοσυγκρασιακοί παράγοντες και κίνδυνος ανάπτυξης NASH**

Ένα μικρό μόνο ποσοστό των ασθενών με NAFLD θα αναπτύξει τελικά NASH. Αυτή η διαπίστωση οδήγησε στην αναζήτηση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν είτε τη σοβαρότητα της στεάτωσης (πρώτη προσβολή) είτε το μέγεθος του οξειδωτικού stress (δεύτερη προσβολή), προδιαθέτοντας έτσι ορισμένους μόνο ασθενείς με ηπατική στεάτωση στην ανάπτυξη στεατοηπατίτιδας (26). Η απουσία αυτών των παραγόντων μπορεί να ερμηνεύσει την παρατήρηση ότι η πλειονότητα των παχύσαρκων, με ΣΔ τύπου II ασθενών και λιπώδες ήπαρ δεν αναπτύσσει τελικά NASH. Γενετικοί παράγοντες που πιθανώς υπεισέρχονται περιλαμβάνουν μεταλλάξεις σε γονίδια (π.χ. για την κωδικοποίηση της UCP-2, του TNF-α, του κυτοχρώματος CYP2E1). Περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι οι διαιτητικές συνήθειες, η μειωμένη σωματική άσκηση και πιθανώς η μικρού βαθμού συστηματική ενδοξιναιμία λόγω υπερανάπτυξης μικροβίων στον πεπτικό σωλήνα.



**Σχήμα 5.** Μηχανισμοί στεατοηπατίτιδας (τροποποιημένο από Angulo P, NEJM 2002) (10).

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-438.
2. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, et al. Mitochondria in steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease* 2001, 21:

- 57 – 69.
3. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998, 114: 842 – 845.
  4. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-455.
  5. Kem PA, Saghizadeh M, Ong JM et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *Journal of Clinical Investigation* 1995; 95: 2111-2119.
  6. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin with salicylates or targeted disruption of IKKA. *Science* 2001; 293: 1673-1677.
  7. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185-1188.
  8. Maddux BA, Sbraccia P, Kumakura S, et al. Membrane glycoprotein PC-1 and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1995; 373: 448-451.
  9. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3-10.
  10. Angulo P. Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231.
  11. Amer P. Not all fat is alike. *Lancet* 1998; 351: 1301-1302.
  12. Clarke SD. Non alcoholic steatosis and steatohepatitis. 1. Molecular mechanism for polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 2001; 281: G865-G869.
  13. Fan C-Y, Pan J, Usuda N, et al. Steatohepatitis, spontaneous peroxisome proliferation and liver tumors in mice lacking peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase: implications for peroxisome proliferator-activated receptor alpha natural ligand metabolism. *J Biol Chem* 1998; 273: 15639-15645.
  14. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, et al. Hepatic cytochrome P4502E1 is increased in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27: 128-133.
  15. Reddy JK. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis III. Peroxisomal b-peroxidation, PPAR $\alpha$  and steatohepatitis. *American Journal of Physiology* 2001; 281:G1333-G1339.
  16. Perez Carreras M, Del Hoyo P, Martin MA et al. Defective mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003 Oct; 38(4): 999-1007.
  17. Sanchez-Alcazar JA, Schneider E, Martinez MA et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  increases the steady state reduction of cytochrome b of the mitochondrial respiratory chain in metabolically inhibited L929 cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 13353-13361.
  18. Yang SQ, Zhu H, Li Y et al. Mitochondrial adaptations to obesity-related oxidant stress. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2000; 378: 259-268.
  19. Chavin KD, Yang SQ, Lin HZ et al. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *Journal of Biochemical Chemistry* 1999; 274: 5692-5700.
  20. Echtay KS, Roussel D, St-Pierre J et al. Superoxide activates mitochondrial uncoupling proteins. *Nature* 2002; 415: 96-99.
  21. Cortez-Pinto H, Lin HZ, Yang SQ, et al. Lipids up-regulate uncoupling protein-2 expression in rat-hepatocytes. *Gastroenterology* 1999; 116: 1184-1193.
  22. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, et al. Mitochondria in steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease*, 2001, 21: 57 – 69.
  23. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991; 11: 81-128.
  24. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F et al. High glucose and hyperinsulinaemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001; 34: 738-744.
  25. Honda H, Ikejima K, Hirose M et al. Leptin is required for fibrogenic responses in the murine liver induced by thioacetamide. *Hepatology* 2002; 36(1): 12-21.
  26. Day CP. Pathogenesis of Steatohepatitis. Non Alcoholic Fatty Liver Disease: From Innocent Bystander to Progressive Fibrosis and Cirrhosis. *EASL* 2003.

# Διαγνωστική Προσέγγιση – Φυσική Πορεία – Πρόγνωση

Κ Βασιλειάδης

## SUMMARY

**VASILIADIS C. Fatty liver and steatohepatitis: diagnosis, natural history and prognosis.** *The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease is usually suspected in persons with asymptomatic elevation of aminotransferase levels, radiologic findings of fatty liver, or unexplained persistent hepatomegaly and requires the exclusion of alcohol abuse. Liver biopsy remains the best diagnostic tool for confirming non-alcoholic fatty liver disease, as well as the most sensitive and specific means of providing important prognostic information. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease is not well defined, but it seems to be determined by the severity of histologic damage. Nonalcoholic fatty liver disease comprises a wide spectrum of histologic categories consisting of steatosis alone, steatosis plus inflammation, steatosis plus hepatocyte injury and steatosis plus sinusoidal fibrosis and polymorphonuclear cell infiltrates with or without Mallory hyaline. In addition to histology, obesity, diabetes, age, hypertension, AST/ALT ratio, triglycerides, elevated ALT, iron and the grade of inflammation have been identified as predictors for the development of progressive fibrosis and cirrhosis. Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 197-200, 2008.*

**Key words:** liver biopsy, steatohepatitis, Mallory hyaline, fibrosis, cirrhosis

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διάγνωση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος πιθανολογείται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες, ακτινολογική εικόνα λιπώδους ήπατος ή «ανεξήγητη» επιμένουσα ηπατομεγαλία, με δεδομένο τον αποκλεισμό της κατάχρησης αλκοόλ. Η βιοψία ήπατος αποτελεί τη διαγνωστική εξέταση εκλογής και παρέχει αξιόπιστες πληροφορίες για την πρόγνωση. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα που εκτείνεται από την απλή στεάτωση μέχρι τη σοβαρή φλεγμονή με κολπιοειδική ίνωση και παρουσία σωματίων Mallory. Η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερτριγλυκεριδαιμία, η αυξημένη ALT, η σχέση AST/ALT, ο σίδηρος, και η βαρύτητα της ηπατικής φλεγμονής συσχετίζονται με κακή πρόγνωση. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 197-200, 2008.**

**Λέξεις κλειδιά:** βιοψία ήπατος, στεατοηπατίτιδα, σωματία Mallory, ίνωση, κίρρωση

Η διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με λιπώδες ήπαρ, ξεκινά από την προσεκτική λήψη ιστορικού. Γνω-

Γαστρεντερολόγος, Γαστρεντερολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

ρίζοντας ότι η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και η υπερλιπιδαιμία αποτελούν συνυπάρχουσες καταστάσεις, γίνεται κατανοητό ότι θα πρέπει να αναζητηθούν αυτοί οι παράγοντες που καθιστούν

πιο εύκολη τη διάγνωση. Η κεντρική παχυσαρκία ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογικό BMI, όπως και η υπερτριγλυκεριδαιμία, παρά η υπερχοληστερολαιμία, φαίνεται ότι αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για τη νόσο. Αν και η διαταραχή είναι κοινή στις γυναίκες μέσης ηλικίας, υπάρχουν μελέτες που την εμφανίζουν με μεγαλύτερη συχνότητα στους άνδρες. Από το οικογενειακό ιστορικό ενδιαφέρουν η ύπαρξη στεατοηπατίτιδας ή κρυψιγενούς κίρρωσεως στην οικογένεια του ασθενούς.

Η διάγνωση της διαταραχής καταρχάς απαιτεί τον αποκλεισμό της κατάχρησης αλκοόλ ως αιτίας ηπατικής βλάβης. Ημερήσια πρόσληψη αλκοόλ 20 γρ. για τις γυναίκες και 30 γρ. για τους άνδρες μπορεί να είναι αρκετή ώστε να προκαλέσει ηπατική νόσο (350 ml [12 oz] μπύρας, 120 ml [4 oz] κρασιού και 45 ml [1,5 oz] λικέρ). Άλλες αιτίες, όπως ιοί, αυτοάνοσα νοσήματα, μεταβολικές ή κληρονομικές διαταραχές, δράση φαρμάκων ή τοξινών πρέπει να αποκλεισθούν. Η απόφαση για το πόσο μακροσκελής θα είναι ο έλεγχος πρέπει να εξατομικεύεται. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η διάγνωση των ανωτέρω καταστάσεων προκύπτει από τις ειδικές ορολογικές εξετάσεις, καθώς και τη βιοψία ήπατος.

Η υποψία της νόσου τίθεται συνήθως σε ασθενείς με ασυμπτωματική άνοδο των επιπέδων των αμινοτρασφερασών, απεικονιστικά ευρήματα λιπώδους διήθησης, ή ανεξήγητη εμμένουσα ηπατομεγαλία. Φαίνεται όμως ότι η κλινική διάγνωση και οι εξετάσεις ηπατικής βιοχημείας έχουν φτωχή προγνωστική αξία, σε σύγκριση με τη βιοψία ήπατος. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, μικρή ή μέτρια άνοδος των αμινοτρασφερασών ALT, AST ή και των δύο, είναι το συχνότερο και συχνά το μοναδικό εύρημα της διαταραχής. Η σχέση μεταξύ AST και ALT είναι λιγότερο από ένα, όμως αυξάνεται όσο προχωράει η ίνωση, οδηγώντας σε απώλεια της διαγνωστικής της αξίας σε ασθενείς με κίρρωση. Η ALP, η γ-GT ή και τα δύο είναι αυξημένα σε αρκετούς ασθενείς, αν και ο βαθμός αύξησης τους είναι μικρότερος από την αλκοολική νόσο του ήπατος. Άλλες διαταραχές όπως υποαλβουμιναιμία, αύξηση του χρόνου προθρομβίνης και υπερχολερυθριναιμία, μπορεί να βρεθούν στο κίρρωτικό στάδιο της νόσου. Αυξημένη τιμή φερριτίνης, ανευρίσκεται στο 50%, και τρανσφερρίνης στο 6-11% των ασθενών.

Ο απεικονιστικός έλεγχος αν και βοηθά στη διάγνωση της ύπαρξης της λιπώδους διήθησης, δεν μπορεί με ακρίβεια να καθορίσει τη σοβαρότητα της νόσου. Στο υπερηχογράφημα, η λιπώδης διήθηση του ήπατος δημιουργεί μία διάχυτη αύξηση στην ηχογένεια του, συγκρινόμενη με την ηχογένεια του νεφρού. Βέβαια, και η κίρρωση, ανεξάρτητα από την αιτία της, εμφα-

νίζει παρόμοια εικόνα. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του στο να αναδείξει στεάτωση είναι 89% και 93% αντίστοιχα, ενώ στο να αναδείξει προχωρημένη ίνωση είναι 77% και 89% αντίστοιχα.

Στην υπολογιστική τομογραφία το ήπαρ απεικονίζεται με χαμηλή πυκνότητα. Η στεάτωση είναι διάχυτη στους περισσότερους ασθενείς, αλλά σε μερικές περιπτώσεις είναι εστιακή. Ως συνέπεια, το υπερηχογράφημα αλλά και η αξονική, μπορεί να δίδουν εικόνα κακοήθους ηπατικής μάζας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η μαγνητική τομογραφία είναι η εξέταση εκλογής ώστε να διακριθούν κακοήθεις βλάβες από τοπική διήθηση λίπους.

Η υποψία και η σοβαρότητα της διαταραχής μπορεί να επιβεβαιωθεί μόνο με βιοψία ήπατος. Η βιοψία, αποτελεί το μέσο με τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα στο να παρέχει πληροφορίες για την πρόγνωση της νόσου, αλλά και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, αποδεικνύοντας τη φτωχή συσχέτιση μεταξύ ιστολογικής βλάβης, απεικονιστικών ελέγχων και εργαστηριακών τεστ. Ιστοπαθολογικά η λιπώδης διήθηση δεν μπορεί να διακριθεί από τις βλάβες συνεπεία αλκοόλ. Τα στοιχεία από τη βιοψία περιλαμβάνουν στεάτωση, μικτή φλεγμονώδη διήθηση, διόγκωση-balloonning των ηπατοκυττάρων και νέκρωση, νουκλεοτίδια γλυκογόνου, κρυστάλλους Mallory, και ίνωση. Η παρουσία αυτών των στοιχείων, μεμονωμένων ή σε συνδυασμό, αποτελεί το ευρύ φάσμα της λιπώδους διήθησης. Σε ασθενείς με κίρρωση, τα στοιχεία της στεάτωσης και νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας μπορεί να μην είναι πλέον παρόντα.

Το εύρημα της ίνωσης στη μη αλκοολική λιπώδη εκφύλιση του ήπατος σημαίνει πιο προχωρημένη και σοβαρή βλάβη. Σε σχετικές μελέτες έχει βρεθεί ότι κάποιος βαθμός ίνωσης ανευρίσκεται στο 66% των ασθενών τη στιγμή της διάγνωσης, ενώ σοβαρή ίνωση ανευρίσκεται στο 25% και κίρρωση στο 14%.

Ο συνδυασμός στεάτωσης, διήθησης από μονοκύτταρα ή πολυμορφοπύρρηνα (ή και τα δύο), διόγκωσης-balloonning των ηπατοκυττάρων και νέκρωσης είναι γνωστή ως μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Οι περισσότεροι ασθενείς με αυτό το στάδιο της νόσου, έχουν κάποιο βαθμό ίνωσης, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν και κρυστάλλοι Mallory. Η σοβαρότητα της στεάτωσης μπορεί να σταδιοποιηθεί με βάση το ποσοστό του παρεγχύματος το οποίο έχει προσβληθεί. Για το λόγο αυτό, πρόσφατα έχει καθιερωθεί ένα σύστημα που κατατάσσει σε βαθμούς τις βλάβες της στεάτωσης και της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας, και σε στάδια τις βλάβες της ίνωσης.

Η φυσική ιστορία της λιπώδους νόσου του ήπατος δεν έχει καλά τεκμηριωθεί, αλλά φαίνεται να καθορίζε-

ται από τη σοβαρότητα της ιστολογικής βλάβης. Στους περισσότερους ασθενείς διάγει καλοήγη πορεία, ενώ σε άλλες περιπτώσεις, η νόσος εξελίσσεται σε κίρρωση και στις επιπλοκές της. Οι μέχρι τώρα μελέτες για τη φυσική ιστορία της νόσου συμπεριελάμβαναν μικρούς αριθμούς καλά επιλεγμένων ασθενών. Σε πέντε σειρές ασθενών, 54 από 257 ασθενείς με μη αλκοολική νόσο του ήπατος, υπεβλήθησαν σε βιοψία κατά τη διάρκεια παρακολούθησης από 3.5 ως 11 έτη. Από αυτούς τους ασθενείς, 28% είχαν εξέλξη της ηπατικής βλάβης, 59% δεν εμφάνιζαν καμία αλλαγή και 13% είχαν βελτίωση ή υποστροφή. Εξέλξη από στεάτωση σε στεατοηπατίτιδα και σε πιο προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση, αναγνωρίστηκε σε αρκετές περιπτώσεις. Οι θάνατοι που συνέβησαν στους 257 ασθενείς λόγω της ηπατικής νόσου ήταν λίγοι, συμπεριλαμβανομένου ενός θανάτου από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Από όλο το φάσμα της νόσου, φαίνεται ότι την καλύτερη πρόγνωση έχουν οι ασθενείς στους οποίους ανευρίσκεται «καθαρή» στεάτωση στην ηπατική βιοψία, ενώ ευρήματα στεατοηπατίτιδας ή προχωρημένης ίνωσης, σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Σε μελέτες, εξέλξη της ηπατικής ίνωσης παρουσιάστηκε μόνο σε ασθενείς με νέκρωση και φλεγμονώδη διήθηση. Η μελέτη με τους περισσότερους ασθενείς συμπεριέλαβε 98 παραπομπές σε ειδικό κέντρο και από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι η επίπτωση της κίρρωσης, θανάτου, και θανάτου σχετιζόμενου με νόσο ήπατος ήταν 15%, 36%, και 7% αντίστοιχα σε μέσο όρο παρακολούθησης 8.3 έτη. Νοσήματα σχετιζόμενα με το ήπαρ ήταν η δεύτερη αιτία θανάτου, με πρώτη την κακοήθεια. Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση θανάτου μεταξύ ασθενών με στεατοηπατίτιδα, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από την υψηλότερη επίπτωση της κίρρωσης σε αυτούς τους ασθενείς. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αύξηση του κινδύνου εξέλξης της νόσου, συμβαίνει σε συνύπαρξη της στεάτωσης με άλλες καταστάσεις όπως η λοίμωξη από ηπατίτιδα C.

Από μελέτη μεταμοσχεύσεων, μόνο το 2.9% από 546 μεταμοσχεύσεις που έγιναν σε ένα μόνο κέντρο ήταν για στεατοηπατίτιδα τελικού σταδίου, γεγονός που σημαίνει ότι μόνο σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών με NASH θα απαιτηθεί μεταμόσχευση ήπατος.

Περιορισμός των ανακοινώσεων αποτελεί το γεγονός ότι οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε βιοψία ήπατος και μακρόχρονη παρακολούθηση ήταν τις περισσότερες φορές επιλεγμένοι. Μόνο μελέτες πληθυσμού θα μπορούσαν αποτελεσματικότερα να καθορίσουν τη φυσική ιστορία της νόσου. Σε πληθυσμιακή μελέτη 420 ασθενών με NAFLD, που παρακολούθηθηκαν για 23.5 έτη, παρατηρήθηκε ότι η επιβίωση τους ήταν σημα-

ντικά χαμηλότερη από αυτή του γενικού πληθυσμού του ίδιου φύλου και της ίδιας ηλικίας. Η εμφάνιση της κίρρωσης, θανάτου και θανάτου σχετιζόμενου με το ήπαρ ήταν 5, 12.6 και 1.7% αντίστοιχα. Εύκολα γίνεται αντιληπτό ότι αυτοί οι αριθμοί είναι μικρότεροι από αυτούς που αναφέρθηκαν σε εξειδικευμένα κέντρα. Η παρουσία αυξημένου σακχάρου νηστείας, διαβήτη, αυξημένης ηλικίας, και κίρρωσης ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες σχετιζόμενοι με σημαντικά χειρότερη πρόγνωση. Θάνατοι συνέβησαν στο 12.6% αλλά ήταν περισσότερο σχετιζόμενοι με κακοήθεια και ισχαιμική καρδιακή νόσο. Η ηπατική νόσος ήταν η 3<sup>η</sup> πιο κοινή αιτία θανάτου, υπεύθυνη για το 13% όλων των θανάτων. Αυτό δείχνει ότι αυξημένη θνητότητα μεταξύ των ασθενών με NAFLD προέρχεται από τις επιπλοκές του νοσήματος. Από αυτή αλλά και από άλλες μελέτες, φάνηκε ότι η φυσική ιστορία της νόσου εξαρτάται από το στάδιο της νόσου. Επιβεβαιώνεται ότι ασθενείς με απλή στεάτωση έχουν σχετικά καλοήγη πρόγνωση, με κίνδυνο να εμφανίσουν κλινική εικόνα κίρρωσης σε 15-20 χρόνια 1-2%. Ασθενείς με NASH και ίνωση μπορούν να εξελιχθούν σε κίρρωση, αποδεδειγμένη κλινικά ή ιστολογικά, με κίνδυνο από 0% στα 5 έτη ως 12% στα 8 έτη.

Υπάρχουν παράγοντες της νόσου που βοηθούν ώστε να καθοριστεί σε ποιούς ασθενείς η βιοψία του ήπατος θα μπορούσε να δώσει τις περισσότερες πληροφορίες σε ότι αφορά την πρόγνωση της νόσου. Ηλικία 45 έτη ή και περισσότερο, παρουσία παχυσαρκίας ή τύπου 2 σακχαρώδους διαβήτη, καθώς και λόγος AST προς ALT 1 ή περισσότερο, είναι δείκτες πιο προχωρημένης ηπατικής ίνωσης. Στην υποομάδα των παχύσαρκων ασθενών με BMI άνω των 25, η μεγαλύτερη ηλικία, ο υψηλότερος BMI, και τα υψηλότερα επίπεδα ALT και τριγλυκεριδίων είναι επίσης δείκτες πιο προχωρημένης ηπατικής ίνωσης. Σε σοβαρή παχυσαρκία με BMI πάνω από 35, ο δείκτης αντίστασης ινσουλίνης πάνω από 5, συστηματική αρτηριακή υπέρταση και αυξημένη ALT σχετίζονται ισχυρά με την παρουσία στεατοηπατίτιδας, ενώ η υπέρταση και τα αυξημένα επίπεδα ALT και C-πεπτιδίου υποδηλώνουν την παρουσία προχωρημένης ίνωσης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989; 111:473-478.
2. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut* 1997; 41:845-850.
3. Bird GL, Williams R. Factors determining cirrhosis in alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 1988; 10:97-

- 105.
4. Becker U, Deis A, Sorensen TI et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996; 23:1025-1029.
  5. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121:91-100.
  6. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB et al. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12:224-229.
  7. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33:1358-1364.
  8. Charlton M, Kasparova P, Weston S et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001; 7:608-614.
  9. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2467-2474.
  10. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999; 30:847-850.
  11. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991; 43:26-31.
  12. Debaere C, Rigauts H, Laukens P. Transient focal fatty liver infiltration mimicking liver metastasis. *J Belge Radiol* 1998; 81:174-175.
  13. Mitchell DG. Focal manifestations of diffuse liver disease at MR imaging. *Radiology* 1992; 185:1-11.
  14. Longo R, Pollesello P, Ricci C et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5:281-285.
  15. Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 129:375-378.
  16. Assy N, Kaita K, Mymin D et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45:1929-1934.
  17. Struben VMD, Hespeneide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000; 108:9-13.
  18. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53:750-755.
  19. Luyckx FH, Desai C, Thiry A et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:222-226.
  20. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-438.
  21. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986; 8:283-298.
  22. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979; 67:811-816.
  23. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:650-654.
  24. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol like liver disease in nonalcoholics: a clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver disease. *Gastroenterology* 1988; 95:1056-1062.
  25. Albano E, Mottaran E, Vidali M et al. Immune response towards lipid peroxidation products as a predictor of progression of non-alcoholic fatty liver disease to advanced fibrosis. *Gut* 2005; 54:987-993.
  26. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74-80.
  27. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103-1109.
  28. Teli MR, James OFW, Burt AD et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-1719.
  29. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 41:132-138.
  30. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME et al. Nonalcoholic steatohepatitis: clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996; 41:172-179.
  31. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114:311-318.
  32. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-1419.
  33. Angulo P, Keach JC, Batts KP et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356-1362.
  34. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41:1313-1321.
  35. Ratziu V, Giral P, Charlotte F et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118:1117-1123.



# Θεραπευτική Αντιμετώπιση

I Βλαχογιαννάκος

## SUMMARY

**VLACHOGIANNAKOS I. Therapy.** *The ideal treatment of non-alcoholic steatohepatitis would be one that is highly effective, safe, easy to administer and inexpensive. At present there is no definite treatment for NAFLD/NASH. The first step should be a change in life style and, if indicated, pharmacological management of the associated metabolic conditions. Other treatments, including pharmacological treatment of insulin resistance in non-diabetic patients are promising but further studies are required of at least one year duration with follow-up biopsies. Patients with NASH-related cirrhosis should be managed conventionally including surveillance for HCC, which appears to be a frequent occurrence in these patients. Patients with evidence of decompensation should be considered for liver transplantation, although a high rate of recurrence has been found suggesting that attention should be paid to the underlying metabolic syndrome post-transplantation. Nosokomiaka Chronika, 70, Supplement, 201-205, 2008.*

**Keywords:** steatohepatitis, metabolic syndrome, metformin, thiazolidinediones, ursodeoxycholic acid.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιδεώδης θεραπευτική αγωγή για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος θα πρέπει να συνδυάζει αποτελεσματικότητα, ασφάλεια, ευχερή χορήγηση και χαμηλό κόστος. Τέτοια θεραπεία δεν υπάρχει μέχρι σήμερα και γι' αυτό η θεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να εστιάζει στην αλλαγή του τρόπου ζωής και στη διόρθωση των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου. Τα φάρμακα που διορθώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι υποσχόμενα αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες, μεγάλης διάρκειας, με επανάληψη της βιοψίας στο τέλος της αγωγής για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητάς τους. Οι ασθενείς που έχουν αναπτύξει κίρρωση θα πρέπει να παρακολουθούνται για την πιθανή ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί θεραπευτική επιλογή για τη νόσο τελικού σταδίου αλλά το ποσοστό υποτροπής είναι υψηλό, γεγονός που φαίνεται να σχετίζεται με την επιβάρυνση του υποκειμένου μεταβολικού συνδρόμου. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, Συμπλήρωμα, 201-205, 2008.**

**Λέξεις ευρετηρίου:** στεατοηπατίτιδα, μεταβολικό σύνδρομο, μετφορμίνη, θειαζολιδινεδιόνες, ουρσο-δεοξυχολικό οξύ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σημαντικότερος στόχος στη θεραπευτική αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος είναι η πρόληψη της εξέλιξης σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια.(1) Παρά την εντατική επιστημονική έρευνα και την απόκτηση νέων γνώσεων αναφορικά με την παθογένεση και τη φυσική πορεία της νόσου δεν είναι διαθέσιμες μέχρι σήμερα αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Στις περιπτώσεις που η λιπώδης νόσος του ήπατος είναι δευτεροπαθής και αποδίδεται σε χορήγηση φαρμάκων (κορτικοστεροειδή, οιστρογόνα, σαλικυλικά, ταμοξιφένη, αμιοδαρόνη, διλτιαζέμη, τετρακυκλίνες, αναστολείς πρωτεασών) ή δράση ηπατοτοξινών, η απομάκρυνση αυτών των παραγόντων μπορεί να λειτουργήσει θεραπευτικά. Επίσης, όταν η ηπατική νόσος είναι δευτερογενής συνέπεια άλλου νοσήματος η θεραπευτική αντιμετώπιση του υποκειμένου αιτίου βελτιώνει και την ηπατική λειτουργία.

Στις περιπτώσεις πρωτοπαθούς λιπώδους νόσου του ήπατος, η παθογένεση της νόσου οφείλεται στην αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων αλλά κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία προάγει την εναπόθεση του λίπους στο ήπαρ. Οι ασθενείς αυτοί φαίνονται ότι παρουσιάζουν επιπλέον ένα ή περισσότερα από τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου το οποίο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.(2) Το θετικό στοιχείο είναι ότι οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που αποσκοπούν στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, δρουν ευνοϊκά και στην αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

Οι θεραπευτικοί στόχοι συνεπώς θα πρέπει να αποσκοπούν πρωταρχικά στη μείωση των παραγόντων κινδύνου με σημαντικότερη την παχυσαρκία και στη συνέχεια στη φαρμακευτική εξουδετέρωση της αντίστασης στην ινσουλίνη.

### Α. ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Είναι αποδεκτό σήμερα ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος σχετίζεται με την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο. Έτσι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής συνίστανται στην υιοθέτηση δίαιτας και στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας με στόχο τη μείωση του σωματικού βάρους. Ο στόχος αυτός είναι δυσχερής διότι απαιτεί μακρόχρονη προσπάθεια και αλλαγή σε βιωμένες συνήθειες και για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η διαρκής επιτήρηση και ενίσχυση. Η

ανάγκη μακρόχρονης παρακολούθησης εξηγεί και την ένδεια μελετών που να τεκμηριώνουν την πεποίθηση ότι η σταδιακή και μεθοδική μείωση του σωματικού βάρους θεραπεύει ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με λιπώδη διήθηση του ήπατος.

### 1. Συνδυασμός δίαιτας με σωματική άσκηση

Οι τρέχουσες συστάσεις απαιτούν 30 τουλάχιστον λεπτά άσκησης του τύπου της βάδισης για 5 ημέρες την εβδομάδα. Βεβαίως, η άσκηση και μόνο έχει μέτρια αποτελέσματα στη μείωση του σωματικού βάρους. Η ευεργετική της επίδραση ωστόσο είναι πολύπλευρη αφού φαίνεται ότι συμβάλλει στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, στη διόρθωση του αθηρογενετικού λιπιδαιμικού προφίλ και στη βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη. Σε μια μελέτη 39 παχύσαρκων ασθενών οι Palmer και Schaffner διαπίστωσαν ότι η μείωση του σωματικού βάρους κατά 10%σε συνδυασμό με αύξηση της φυσικής δραστηριότητας αρκούσε για την ομαλοποίηση της ηπατικής βιοχημείας.(3) Σε μια άλλη προοπτική συγκριτική μελέτη οι Ueno και συν. έδειξαν ότι ελεγχόμενη δίαιτα σε συνδυασμό με άσκηση για 3 μήνες οδήγησε σε μείωση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) από 31 σε 28kg/m<sup>2</sup> στους 15 ασθενείς της μελέτης και συνοδεύτηκε από ομαλοποίηση των μεταβολικών διαταραχών και πλήρη υποστροφή της ηπατικής στεάτωσης. Οι 10 ασθενείς της ομάδας control δεν παρουσίασαν καμία μεταβολή.(4) Αντίστοιχα οφέλη αναμένονται και στα παιδιά με λιπώδη διήθηση του ήπατος αφού μελέτες έδειξαν ότι η μείωση του σωματικού βάρους αποκαθιστά την ηπατική βιοχημεία και αναστρέφει την υπερηχογραφική εικόνα λιπώδους ήπατος (bright liver).(5)

### 2. Φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας

Η ορλιστάτη (orlistat) αναστέλλει την παγκρεατική και τη γαστρική λιπάση και εμποδίζει έτσι την εντερική απορρόφηση των προσλαμβανόμενων με την τροφή τριγλυκεριδίων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ορλιστάτη αποφεύγουν τη λήψη λιπαρών τροφών διότι τους προκαλούν διάρροια. Οι Harrison και συν. έδειξαν ότι η χορήγηση ορλιστάτης σε 10 ασθενείς με βιοπτική αποδεδειγμένη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, σε συνδυασμό με διαιτητική καθοδήγηση πέτυχε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και των τρανσαμινασών. Οι ασθενείς που πέτυχαν μείωση του σωματικού βάρους μεγαλύτερη από 10% παρουσίασαν επίσης βελτίωση στη

στεάτωση και στην ίνωση.(6) Σε μια άλλη μελέτη, οι Sabuncu και συν. συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της σιβουτραμίνης (sibutramine) (13 ασθενείς) έναντι της ορλιστάτης (12 ασθενείς) χορηγούμενες για διάστημα 6 μηνών. Τα δύο φάρμακα είχαν αντίστοιχη αποτελεσματικότητα στη μείωση του σωματικού βάρους, στη βελτίωση της ηπατικής βιοχημείας και στη βελτίωση της υπεργλυκαιμίας και της υπερτριγλυκεριδαίμιας.(7) Πάντως, η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών στην αντιμετώπιση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας είναι αμφιλεγόμενη και απαιτούνται περισσότερες καλά σχεδιασμένες συγκριτικές μελέτες με μακρόχρονη παρακολούθηση και – κυρίως – ιστολογική τεκμηρίωση.

### 3. Χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας (bariatric surgery)

Η χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας περιλαμβάνει τρεις ουσιαστικά τύπους επεμβάσεων: Τη χολοπαγκρεατική παράκαμψη (biliopancreatic bypass), τη γαστρική παράκαμψη (gastric bypass) και τις γαστρικές περιοριστικές επεμβάσεις (γαστροπλαστική, γαστρικός δακτύλιος). Σε 104 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χολοπαγκρεατική παράκαμψη παρατηρήθηκε μείωση της ηπατικής στεατώσεως σε όλους αλλά επίσης επιδείνωση της ίνωσης στο 40% με το 27% μόνο να παρουσιάζει βελτίωση.(8) Επίσης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υποξείας ηπατικής ανεπάρκειας μετά από επέμβαση χολοπαγκρεατικής παράκαμψης.(9) Σε μια σειρά 91 ασθενών που υπεβλήθησαν σε γαστρική παράκαμψη οι Silverman και συν. διεπίστωσαν μείωση της στεατώσεως στους 83 εξ αυτών και η βελτίωση ήταν τόσο μεγαλύτερη όσο μεγαλύτερο ήταν το χρονικό διάστημα από τη διενέργεια της επέμβασης.(10) Πρόσφατα, οι Dixon και συν. ανέλυσαν τα αποτελέσματα του γαστρικού δακτυλίου σε 36 παχύσαρκους ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Διαπίστωσαν μέση μείωση του ΔΜΣ από 47 σε 34kg/m<sup>2</sup> μετά από μέση παρακολούθηση 26 μηνών με σημαντική βελτίωση στη στεατωση, στη νεκρο-φλεγμονώδη δραστηριότητα και στην ίνωση.(11)

### **Β. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ**

Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Ως εκ τούτου, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι παράγοντες που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη όπως η

μετφορμίνη και πιο πρόσφατα οι θειαζολιδινεδιόνης έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της νόσου.

### 1. Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη δρα μειώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και εκτρέποντας το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων από τη σύνθεση τριγλυκεριδίων στη β-οξειδωσή τους στα μιτοχόνδρια. Επίσης, μειώνει την υπερινσουλιναιμία και βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη χωρίς τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας. Σε μια πρόσφατη, προοπτική, συγκριτική μελέτη εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης σε δόση 1700mg ημερησίως μαζί με υποθερμιδική δίαιτα έναντι της δίαιτας μόνο και για διάστημα 6 μηνών σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.(12) Οι ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη είχαν μεγαλύτερη βελτίωση των τρανσαμινασών και της αντίστασης στην ινσουλίνη σε σύγκριση με εκείνους που ακολούθησαν μόνο υποθερμιδική δίαιτα. Όμως, παρά το γεγονός ότι περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της μετφορμίνης παρουσίασαν βελτίωση στη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα (46% έναντι 10%), δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη βαρύτητα της νεκρο-φλεγμονώδους δραστηριότητας ή της ίνωσης στο τέλος της θεραπείας μεταξύ των δύο ομάδων. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 6-12 μήνες μετά το τέλος της μελέτης και διαπιστώθηκε ότι στο διάστημα αυτό οι τρανσαμινάσες δεν επέστρεψαν στα προ της θεραπείας επίπεδα. Σε μια άλλη μη τυχαίοποιημένη μελέτη, 15 ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα έλαβαν μετφορμίνη για ένα χρόνο.(13) Τους τρεις πρώτους μήνες θεραπείας παρατηρήθηκε βελτίωση της τρανσαμινασαιμίας και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Μετά το πρώτο τρίμηνο όμως δεν υπήρξε περαιτέρω βελτίωση και οι τρανσαμινάσες επανήλθαν σταδιακά στα προ θεραπείας επίπεδα παρά τη συνέχιση της αγωγής με μετφορμίνη. Από τους 10 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε βιοψία μετά το πέρας της θεραπείας, τρεις είχαν βελτίωση της στεατώσεως, 2 της νεκρο-φλεγμονώδους δραστηριότητας και ένας της ίνωσης. Στην πιο πρόσφατα δημοσιευθείσα συγκριτική μελέτη, 55 μη διαβητικοί ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα έλαβαν μετφορμίνη (2γρ. ημερησίως) για 1 χρόνο ενώ την ομάδα ελέγχου αποτελούσαν 28 ασθενείς που έλαβαν βιταμίνη Ε (800 IU ημερησίως) και 27 ασθενείς που ακολούθησαν υποθερμιδική δίαιτα.(14) Η θεραπεία με μετφορμίνη ήταν πιο αποτελεσματική στην ομαλοποίηση των τρανσαμινασών και στη μείωση της συχνότητας των παραμέτρων που χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο. Επαναληπτική βιοψία στο τέλος της μελέτης έγινε σε 17 ασθενείς (14 εξ αυτών

δεν είχαν παρουσιάσει βιοχημική ανταπόκριση) που είχαν λάβει μετφορμίνη. Διαπιστώθηκε σημαντική μείωση στην ηπατική στεάτωση ( $p=0.0004$ ), στη νεκρο-φλεγμονώδη δραστηριότητα ( $p=0.012$ ) και στην ίνωση ( $p=0.012$ ). Η μετφορμίνη έχει χορηγηθεί επίσης σε 10 μη διαβητικά παιδιά με βιοπτικά επιβεβαιωμένη στεατοηπατίτιδα σε δόση 1000mg για 24 μήνες.(15) Παρατηρήθηκε ομαλοποίηση της ALT στα 4 από αυτά στα οποία διαπιστώθηκε επίσης βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης (εκτιμήθηκε με MRS) καθώς και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

## 2. Θειαζολιδινεδιόνες

Οι θειαζολιδινεδιόνες είναι αγωνιστές του peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) και βελτιώνουν σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη ενώ διαθέτουν επίσης αντι-φλεγμονώδη και αντι-ινωτική δραστηριότητα. Η τρογλιταζόνη ήταν το πρώτο σκεύασμα που δοκιμάστηκε αλλά αποσύρθηκε λόγω σοβαρής ηπατοτοξικότητας. Οι δεύτερης γενιάς θειαζολιδινεδιόνες, δηλαδή η πιογλιταζόνη και η ροσιγλιταζόνη έχουν δοκιμασθεί σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η πιογλιταζόνη χορηγούμενη σε δόση 30mg ημερησίως για 48 εβδομάδες πέτυχε σημαντική μείωση των τρανσαμινασών με επίτευξη φυσιολογικών τιμών στο 72% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.(16) Η ιστολογική εξέταση του ήπατος έδειξε σημαντική μείωση της στεάτωσης, της ηπατοκυτταρικής βλάβης, της φλεγμονής και της ίνωσης. Η γενόμενη MRI μετά την ολοκλήρωση της μελέτης επιβεβαίωσε τη μείωση του ηπατικού λίπους και του μεγέθους του ήπατος. Σε μια μεγαλύτερη μελέτη, η ροσιγλιταζόνη χορηγήθηκε σε δόση 4mg ημερησίως για 48 εβδομάδες σε παχύσαρκους ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (το 50% είχε παθολογική ανοχή στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη).(17) Η αγωγή αυτή συνοδεύτηκε από βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και ομαλοποίηση των τρανσαμινασών χωρίς εμφάνιση παρενεργειών. Επαναληπτική βιοψία έγινε σε 10 ασθενείς (45%) και έδειξε ότι δεν πληρούσαν πλέον τα κριτήρια της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Στην πιο πρόσφατη, τυχαίοποιημένη, προοπτική μελέτη η πιογλιταζόνη χορηγήθηκε σε δόση 45mg ημερησίως για 6 μήνες σε συνδυασμό με δίαιτα έναντι δίαιτας και placebo σε ασθενείς με βιοπτικά επιβεβαιωμένη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη.(18) Στο τέλος της μελέτης η ομάδα που έλαβε πιογλιταζόνη πλεονεκτούσε στην ομαλοποίηση των τρανσαμινασών (58% έναντι 34%,  $p<0.0001$ ), στη μείωση του ηπατικού λίπους (εκτι-

μώμενο με MRS) (54% έναντι 0%,  $p<0.0001$ ) και στην αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (48% έναντι 14%,  $p=0.008$ ). Παρά ταύτα, στη βιοψία ήπατος διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της στεάτωσης και της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας σε σύγκριση με την ομάδα placebo αλλά χωρίς αντίστοιχη διαφορά στην ίνωση.

Φαίνεται λοιπόν ότι τα φάρμακα που βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι υποσχόμενα στην αντιμετώπιση των ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Οι θειαζολιδινεδιόνες προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους και αυτό ενδεχόμενα περιορίζει την αποτελεσματικότητά τους. Ξεκάθαρα όμως, χρειάζονται περισσότερες προοπτικές, συγκριτικές μελέτες με ικανό αριθμό ασθενών και μακρόχρονη παρακολούθηση για να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των φαρμάκων.

## Γ. ΑΛΛΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αρκετά άλλα φάρμακα έχουν δοκιμασθεί στη θεραπεία της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, κυρίως σε μικρές μη τυχαίοποιημένες μελέτες. Μεταξύ αυτών το μεγαλύτερο ενδιαφέρον έχει εστιασθεί στο ουρσοδεοξυχολικό οξύ και στη βιταμίνη E.

### 1. Ουρσο-δεοξυχολικό οξύ

Οι πρώτες μη συγκριτικές μελέτες που έγιναν με το σκεύασμα αυτό ήταν ενθαρρυντικές στους ενήλικες (19) αλλά όχι στα παιδιά (20). Σε μια πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη, 166 ενήλικες με βιοπτικά επιβεβαιωμένη στεατοηπατίτιδα συμπεριελήφθησαν σε μια προοπτική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του ουρσο-δεοξυχολικού οξέος σε δόση 13-15mg/kg βάρους ημερησίως έναντι του placebo για μια περίοδο 2 ετών.(21) Παρά τη σημαντική βελτίωση που παρατηρήθηκε στην ηπατική βιοχημεία και στην ιστολογική εικόνα των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο αντίστοιχα θετικά αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και στην ομάδα που έλαβε placebo.

### 2. Βιταμίνη E

Πρόδρομες μελέτες σε παιδιά με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα είχαν δείξει ότι η χορήγηση βιταμίνης E σε δόση 400-1200 IU ημερησίως βελτίωσε σημαντικά την ηπατική βιοχημεία μολονότι το καλό αποτέλεσμα αντιστράφηκε μετά τη διακοπή του φαρμάκου.(22) Σε μια μεταγενέστερη, προοπτική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo

μελέτη, η χορήγηση βιταμίνης E (1000 IU /ημέρα) σε συνδυασμό με βιταμίνη C (1γρ./ημέρα) σε 23 ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα για 6 μήνες έδειξε σημαντική βελτίωση στην ηπατική βιοχημεία και την ίνωση αλλά αντίστοιχη μεταβολή παρατηρήθηκε και στην ομάδα placebo. (23)

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ludwig J, Viggiano RT, McGill DB et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434–438.
- Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *J Am Med Assoc* 2001; 285:2486–2497.
- Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99:1408–1411.
- Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27:103–107.
- Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1428–1432.
- Harrison SA, Fincke C, Helinski D, et al. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:623–628.
- Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, et al. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol* 2003; 12:189–192.
- Kral JG, Thung SN, Biron S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004; 135:48–58.
- Castillo J, Fabrega E, Escalante CF, et al. Liver transplantation in a case of steatohepatitis and subacute hepatic failure after biliopancreatic diversion for morbid obesity. *Obes Surg* 2001; 11:640–642.
- Silverman EM, Sapala JA, Appelman HD. Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Pathol* 1995; 104:23–31.
- Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR et al. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39:1647–1654.
- Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537–544.
- Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:23–28.
- Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1082–1090.
- Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, et al. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:871–879.
- Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39:188–196.
- Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38:1008–1017.
- Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355:2297–2307.
- Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23:1464–1467.
- Vajro P, Franzese A, Valerio G, et al. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000; 136:739–743.
- Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39:770–778.
- Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136:734–738.
- Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2485–2490.