



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

ΑΘΗΝΑ 22 - 26 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2010

“Δώμα” Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μ. ΠΑΡΑΡΑ: *Πρόεδρος*

Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ: *Αντιπρόεδρος*

Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ: *Μέλη*

Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ

Ε. ΒΡΥΩΝΗΣ

Χ. ΖΗΣΗΣ

Δ. ΚΑΡΑΚΑΛΟΣ

Ε. ΠΑΠΠΑ

Γ. ΥΦΑΝΤΗ

Α. ΜΟΝΙΟΥ

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ: *Πρόεδρος*

Ν. ΒΙΑΖΗΣ: *Μέλη*

Σ. ΔΕΛΗΜΠΑΣΗ

Γ. ΜΑΡΑΚΟΜΙΧΕΛΑΚΗΣ

Ε. ΜΑΥΡΟΚΕΦΑΛΟΥ

Π. ΤΣΕΡΩΤΑΣ

Α. ΤΣΙΡΟΓΙΑΝΝΗ

ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Ι. ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ: *Πρόεδρος*

Δ. ΜΟΥΤΖΟΥΡΗΣ: *Μέλη*

Χ. ΒΑΔΑΛΑ

Δ. ΕΞΑΡΧΟΣ

Δ. ΚΑΛΑΝΤΖΗΣ

Δ. ΜΑΓΓΑΝΑΣ

Α. ΝΤΕΛΑΚΗ

Ε. ΠΑΠΠΑ

Β. ΣΕΒΑΣΤΙΑΝΟΣ

Μ. ΣΧΙΝΑ

Α. ΨΑΡΡΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. ΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ: *Πρόεδρος*

Γ. ΥΦΑΝΤΗ: *Αντιπρόεδρος*

Μέλη:

Ι. ΑΚΡΙΒΟΣ

Χ. ΛΙΝΑΡΔΗ

Κ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΠΟΥΛΟΣ

Γ. ΜΑΝΤΖΑΡΗΣ

Δ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ

Α. ΜΑΝΩΛΗΣ

Ε. ΑΝΤΥΠΑ

Γ. ΜΟΥΣΟΥΛΗΣ

Ι. ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΗΣ

Χ. ΝΑΟΥΜ

Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ

Ν. ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ

Α. ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ

Θ. ΠΑΠΑΔΑΚΗ

Κ. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ

Ν. ΠΑΠΑΔΟΓΕΩΡΓΑΚΗΣ

Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ

Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ

Ε. ΒΡΥΩΝΗΣ

Ε. ΠΑΠΠΑ

Χ. ΓΑΡΝΑΒΟΣ

Μ. ΠΑΡΑΡΑ

Χ. ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ

Κ. ΠΕΤΡΑΚΗ

Α. ΓΡΗΓΟΡΑΚΗΣ

Μ. ΠΙΤΑΡΙΔΗΣ

Π. ΔΕΔΕΛΙΑΣ

Α. ΠΟΛΥΔΩΡΟΥ

Σ. ΔΡΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

Σ. ΠΡΙΓΚΟΥΡΗΣ

Μ. ΕΛ-ΑΛΥ

Δ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ

Χ. ΖΗΣΗΣ

Κ. ΡΩΜΑΝΑ

Ι. ΚΑΚΚΑΣ

Α. ΣΙΔΕΡΗΣ

Ι. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ

Α. ΣΚΟΥΤΕΛΗΣ

Δ. ΚΑΡΑΚΑΛΟΣ

Ι. ΣΚΡΑΠΑΡΗ

Δ. ΚΑΡΑΜΑΝΩΛΗΣ

Γ. ΣΤΡΑΝΤΖΑΛΗΣ

Ο. ΚΑΣΤΑΝΑ

Γ. ΣΤΡΑΤΑΚΟΣ

Η. ΚΟΚΕΒΗ

Χ. ΣΦΟΝΤΟΥΡΗΣ

Β. ΚΟΜΠΟΡΟΖΟΣ

Γ. ΤΑΤΣΗΣ

Ε. ΛΑΖΑΡΙΔΟΥ

Μ. ΤΖΑΝΕΛΑ

Ι. ΛΑΜΠΑΔΑΚΗΣ

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - 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
 site: www.sseh.gr

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

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΥΦΑΝΤΗ Γεωργία

ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχάλης

ΤΑΜΙΑΣ

ΒΡΥΩΝΗΣ Ευάγγελος

ΜΕΛΗ

ΖΗΣΗΣ Χαράλαμπος

ΚΑΡΑΚΑΛΟΣ Δημήτριος

ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα

ΠΑΠΠΑ Ελένη

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ISSN 0369-5700

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχαήλ

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ Νεκτάριος

ΒΙΑΖΗΣ Νικόλαος

ΚΑΠΙΡΗΣ Στυλιανός

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΠΑΠΑΔΑΚΗ Θεοδώρα

ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνα

ΠΛΑΤΣΟΥΚΑ Ευαγγελία

ΠΟΛΙΤΗΣ Εμμανουήλ

ΣΚΥΛΑΚΑΚΗ Μαρία

ΤΖΑΝΕΛΑ Μαρινέλλα

ΦΑΝΟΥΡΓΙΑΚΗΣ Παναγιώτης

ΕΚΤΥΠΩΣΗ

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ^{med}

Μεσογείων 380, 153 41 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 72,
 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ 2
 2010

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**ΤΟΜΟΣ Α'**

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ - ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Συντονιστής: Ε Διαμαντόπουλος

Σοβαρές λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού

ΔΝ Χαρίτος ————— 11

Επεμβατική αποκατάσταση αιματώσεως κάτω άκρων

Α Πορτινός ————— 17

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**Εισαγωγή**

Συντονιστής: Π Μάντζαρης ————— 25

Εντερόκλυση - Παλαιά μέθοδος σε σύγχρονες εφαρμογές

Ι Καλογερόπουλος, Ι Λάππας ————— 26

Ενδοσκοπικό Υπερηχογράφημα

Κ Μάρκογλου ————— 31

Ενδοσκοπική κάψουλα

ΙΕ Θεοδωρόπουλος ————— 38

Υπερηχοτομογράφημα με χορήγηση σκιαγραφικού στα νοσήματα του πεπτικού συστήματος

ΔΔ Κόκκινος ————— 44

CT/MR Εντερόκλυση

Α Παντελέων, Ι Καλογερόπουλος, Δ Έξαρχος, Π Πιπερόπουλος ————— 54

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Συντονιστές: Α Πολυδώρου - Χ Χαρίτος

Αντιμετώπιση Στεφανιαίας Νόσου. Διαδερμική Αγγειοπλαστική ή Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη. Η θέση του Καρδιολόγου

Α Σαλάχας ————— 63

Αντιμετώπιση της Στεφανιαίας Νόσου: Η θέση του χειρουργού

Π Δεδελιάς ————— 67

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΙΑΣ ΣΗΨΗΣ

Πρόεδρος: Μ Πιταρίδης

Θεραπεία σηπτικού συνδρόμου

Α Κοτανίδου ————— 76

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΤΙΣ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πρόεδρος: Σ Ζακυνθινός

Μεσοθωρακίτις: Διάγνωση και θεραπεία

Χ Ζήσης ————— 80

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ PET/CT

Συντονιστής: Ι Δατσέρης

Εφαρμογές του PET/CT στα λεμφώματα

Φ Ροντογιάννη ————— 91

Εφαρμογές του PET-CT στον καρκίνο του πνεύμονα - Κλινική Προσέγγιση: Η άποψη του πνευμονολόγου

Γ Στρατάκος ————— 99

Η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων με χρήση ¹⁸F-2-δεοξυγλυκόζης (¹⁸FDG-PET)

στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ)

Χ Γιαννοπούλου ————— 106

Σταδιοεκτίμηση και πρόγνωση ασθενών με καρκίνωμα παχέος εντέρου - ορθού

ΜΜ Βασιλαματζής ————— 112

Εφαρμογές της 18F FDG PET/CT στον καρκίνο του παχέος εντέρου: Προσέγγιση ακτινοδιαγνώστη

ΜΓ Σκυλακάκη ————— 124

Η χρήση της 18FDG PET/CT στη γναθοπροσωπική χειρουργική

Ν Παπαδογεωργάκης ————— 129

Εφαρμογές της ¹⁸FDG-PET/CT στον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου

Δ Έξαρχος, Ε Σκούρα ————— 137

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΕ ΜΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΗ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Εισαγωγή

Συντονιστής: Χ Σφοντούρης ————— 144

Ρευματολογικές εκδηλώσεις στη χρόνια νεφρική νόσο

Θ Αποστόλου ————— 146

Ρευματολογικές εκδηλώσεις στα δερματικά νοσήματα

ΓΧ Αναστασιάδης ————— 153

Ρευματολογικές εκδηλώσεις στα λοιμώδη νοσήματα

Μ Σαμάρκος ————— 164

Ρευματολογικές εκδηλώσεις ενδοκρινολογικών νοσημάτων

Γ Κατσίκας ————— 177

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΩΝ

Πρόεδρος: Κ Νούτσης

Διαγνωστική προσέγγιση των αγγειΐτιδων

Ι Κουτσοβέλης ————— 187

ΔΙΑΛΕΞΗ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΣΗΜΕΡΑ ΚΑΙ ΑΥΡΙΟ

Πρόεδρος: Κ Αλεξανδρόπουλος

Ο ρόλος της σύγχρονης ψυχιατρικής στην ποιότητα της ζωής: σήμερα και αύριο

ΓΜ Παπαγεωργίου ————— 191

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Πρόεδρος: Θ Γούναρης

Κλινική προσέγγιση των ασθενών με περιφερική νευροπάθεια

Δ Καράκαλος ————— 200

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Συντονιστές: Α Σκουτέλης - Α Ταβερναράκης

Οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Ε Βρυώνης ————— 210

Προσέγγιση στον ανοσοκατασταλαμένο ασθενή με λοίμωξη κεντρικού νευρικού συστήματος

ΙΓ Μπαραμπούτης ————— 222

Σύγχρονη διαγνωστική λοιμώξεων Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Ε Γρίσπου ————— 235

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Πρόεδρος: Κ Παπαγιαννάκος

Οστεοαρθρίτις των κάτω άκρων

Ι Ακριβός, Χ Γαρνάβος, Κ Παπαγιαννάκος, Α Μπαρμπιτσιώτη, Β Λάκκα ————— 242

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΗΜΕΡΑ ΟΤΑΝ Η ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΝ ΕΠΑΡΚΕΙ

Συντονιστής: Α Μανώλης

Εμφυτεύσιμοι Αιμοδυναμικοί Τηλεανιχνευτές: Ο “Μεγάλος Αδελφός”

Σ Κουλούρης, Σ Παστρωμάς, ΑΣ Μανώλης ————— 249

Καρδιακός επανασυγχρονισμός με αμφικοιλιακό βηματοδότη – απινιδωτή: Ο φύλακας άγγελος

ΚΓ Κάππος, ΙΑ Κοντονασάκης ————— 256

Υπερδιήθηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Σ Ξυδώρας, Α Σιδέρης ————— 271

Εμφυτεύσιμη τεχνητή καρδιά: Η οριστική λύση; και πότε;

Μ Αργυρίου, Τ Σακελλαρίδης, Χ Χαρίτος ————— 275

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ - ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πρόεδρος: Γ Τάτσης

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση - Σύγχρονη διάγνωση και θεραπεία

Ι Πύρρος, Δ Τσιλάκης ————— 281

ΤΟΜΟΣ Β΄

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ

Εισαγωγή

Συντονιστής: Ε Πελεγρίνης ————— 303

Ανατομία της ωχράς κηλίδας

Ι Λήτος ————— 304

Αιτιοπαθογένεια της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (Η.Ε.Ω.)

Μ Τσακρή-Παίζη ————— 309

Συμπτωματολογία και κλινική εικόνα της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (Η.Ε.Ω.)

Χ Λιναρδίη ————— 316

Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας: Διαγνωστικές εξετάσεις

Α Καλλίτσης ————— 318

Θεραπεία στην ξηρού τύπου εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Laser φωτοπηξία, φωτοδυναμική θεραπεία στην υγρού τύπου εκφύλιση της ωχράς κηλίδας

Β Ξηρού ————— 332

Θεραπεία της εξιδρωματικής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας

Β Ζυγούρα ————— 335

Η εμπειρία της κλινικής μας από την ενδοϋαλοειδική έγχυση ranibizumab (Lucentis) σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση Α Μορφόπουλος	344
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ	
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΙΛΙΓΓΟΥ	
Συντονίστρια: Ε Σιούλα	
Διαγνωστική προσέγγιση του ιλίγγου: Από την πλευρά του Παθολόγου Ι Σκράπαρη, Ε Σιούλα	351
Ίλιγγος από την πλευρά του Ωτορινολαρυγγολόγου Μ Χρόνη	357
Διαγνωστική Προσέγγιση του Ιλίγγου: Από την πλευρά του Νευρολόγου Λ Ζήκου	359
Διαγνωστική προσέγγιση του ιλίγγου: Από την πλευρά του Οφθαλμιάτρου Α Μπαχαρίου, Κ Οικονομίδης	365
ΔΙΑΛΕΞΗ	
ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟΣ Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΦΛΕΒΙΚΟ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ; Πρόεδρος: Β Κοκκίνου	
Είναι απαραίτητος ο έλεγχος θρομβοφιλίας μετά από φλεβικό θρομβωτικό επεισόδιο; Κ Ρανέλλου, Μ Ελ-Άλυ	367
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ	
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΑ ΛΑΘΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΛΕΙΨΕΙΣ	
Εισαγωγή Συντονίστριες: Α Μόνιου, Ε Καμπισιούλη	
Τα λάθη στην κλινική πράξη Ν Μιχοπάνου, Α Μόνιου	380
Φαρμακευτικά λάθη: Πρόληψη και διαχείριση Ε Σκένδρου	386
Μη φαρμακευτικά λάθη: Πρόληψη και διαχείριση Ο Πολυχρονοπούλου, Η Γορανίτης	393
Οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις των λαθών των νοσηλευτών Δ Τσακουμάκη, Σ Φίκα	403
Η ένοχη σιωπή των νοσηλευτών απέναντι στο λάθος Ε Αλιχανίδου, Α Μπουτσάι	411
Αποκάλυψη λαθών στους ασθενείς: Είναι εφικτή; Π Μαγγούλια, Γ Σιδηράς	419
ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΤΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΔΥΟ ΧΡΟΝΙΑ	
ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ	
Εισαγωγή Συντονίστρια: Χ Παπαστεριάδη	
Ανοσολογική αποκατάσταση μετά από αλλογενή μεταμόσχευση HSCs Α Μανάκα	433
Τι νεότερο στη διαγνωστική προσέγγιση και παρακολούθηση των πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών Ι Κάκκας	445
Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες: Θεραπεία Ε Γρηγορίου	452
Έλεγχος ευαισθητοποίησης υποψηφίων ληπτών μοσχευμάτων: α) ειδικά έναντι του δότη αντισώματα (DSA) β) εικονική διασταύρωση (virtual XM) Α Ταράση	457
Χρήση κυτταρομετρίας ροής στη διάγνωση και παρακολούθηση νοσημάτων Β Καφιμάλη-Βαϊσιπούλου	464

ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Συντονιστής: Ι Αποστολίδης

Νέοι αυξητικοί παράγοντες αιμοπεταλίων

Σ Γιγάντες ————— 467

ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Εισαγωγή

Συντονιστής: Μ Βασιλαματζής ————— 480

Από τα κλασικά στα νέα φάρμακα. Παράγοντες κατά Μοριακών Στόχων

Ν Αλεβιζόπουλος, Μ Βασιλαματζής ————— 483

ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

Συντονίστρια: Δ Ροντογιάννη

Ανοσοφθορισμός: Εφαρμογές στην παθολογική ανατομική, συμβολή στη διάγνωση νόσων

Χ Κουβίδου, Δ Βιολιδάκη ————— 518

Στρωματικοί Όγκοι Γαστρεντερικού Σωλήνα

Κ Λαρίου, Π Καρα ————— 522

Σύγχρονη παθολογοανατομική προσέγγιση στον καρκίνο του παχέος εντέρου

Α Τσίγκα, Μ-Ε Κόπακα ————— 527

Νεότερα δεδομένα στον καρκίνο του μαστού: Από τη μορφολογία στη μοριακή ταξινόμηση

Χ Μάγκου, Ε Διαμαντή, Μ-Α Λιανού ————— 533

In situ υβριδισμός (ISH, FISH, CISH): Εφαρμογή στη διάγνωση των νεοπλασιών

Β Παντελαίων, Θ Αργυράκος ————— 539

Σύγχρονη παθολογοανατομική προσέγγιση της δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος

Κ Πετράκη, Α Πατερέλη ————— 548

Σύγχρονη παθολογοανατομική προσέγγιση των κακοήθων νόσων του λεμφικού ιστού

Θ Παπαδάκη ————— 562

ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΗ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Συντονίστρια: Ο Πανιάρα

Clostridium difficile - Πολυανθεκτική Φυματίωση

Α Αργυροπούλου, Ζ Ψαρουδάκη, Σ Κωστούρου ————— 572

ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΗΝ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑ

Συντονιστής: ΔΕ Μαλόβρουβας

Η Ρομποτική Χειρουργική στο χώρο της ουρολογίας

ΑΚ Παπαδόπουλος, ΔΕ Μαλόβρουβας ————— 585

ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ

Εισαγωγή

Συντονιστής: Χ Γαρνάβος ————— 597

Ορθοπαιδικές επεμβάσεις ελάχιστης παρεμβατικότητας

Α Μπαρμπιτσιώτη, Χ Γαρνάβος, Β Λάκκα, Ι Ακριβός ————— 598

ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Συντονιστής: Δ Σακκάς

Χρόνιος ιδιοπαθής φυσιολογικής πίεσης υδροκέφαλος των ενηλίκων:

Διαφορική διάγνωση από νόσο Parkinson

και Άνοια

Α Ταβερναράκης ————— 605

Ιδιοπαθής υδροκέφαλος (Φυσιολογικής Πίεσης Υδροκέφαλος)

Γ Στράντζαλης, Λ Σταυρινού ————— 614

ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ: Ε Πελεgrίνης

Εισαγωγή

Η Η.Ε.Ω. ή ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς είναι η κύρια αιτία σοβαρής και μόνιμης απώλειας της κεντρικής όρασης στον πληθυσμό άνω των 50 ετών σε Η.Π.Α. και Ευρώπη. Αφορά κυρίως σε άτομα της Καυκάσιας φυλής, είναι πιο συχνή στις γυναίκες και φαίνεται να έχει οικογενή χαρακτήρα.

Η Η.Ε.Ω. είναι αποτέλεσμα γεροντικών αλλοιώσεων στη στιβάδα του μελάχρου επιθήλιο (Μ.Ε.), τη μεμβράνη του Bruch και τη χοριοτριχοειδική στιβάδα.

Η συχνότητα εμφάνισης της Η.Ε.Ω. είναι γύρω στο 15% του γενικού πληθυσμού ηλικίας 65 ετών. Αυτό σημαίνει ότι το κοινωνικοοικονομικό πρόβλημα που προκαλεί η πάθηση αυτή είναι ιδιαίτερα μεγάλο και θα επεκτείνεται με δεδομένο την αύξηση του μέσου όρου ζωής.

Διακρίνουμε τις εξής μορφές:

α) **Ξηρά μορφή**, που χαρακτηρίζεται από βαθμιαία ελάττωση οπτικής οξύτητας με δυσχρωματοψία και κεντρικό σκότωμα, διαταραχές του βυθού στην περιοχή της ωχράς, τοπική ατροφία του Μ.Ε. και των χοριοτριχοειδών. Δεν υπάρχει θεραπευτική αντιμετώπιση. Χρησιμοποιούνται βοηθήματα χαμηλής όρασης.

β) **Εξιδρωματική ή υγρά μορφή**, που ξενικά από διαταραχές στη μεμβράνη του Bruch που παίρνουν τη μορφή κίτρινων κηλίδων (drusen). Στην περιοχή δημιουργείται υπαμφιβληστροειδική νεοαγγειακή μεμβράνη που υπεργείρει την ωχρά. Χαρακτηρίζεται από αιφνίδια ελάττωση της οπτικής οξύτητας με μεταμορφοψία και κεντρικό σκότωμα. Στα τελι-

κά στάδια δημιουργείται ουλή στην περιοχή της ωχράς με μόνιμη, σημαντικού βαθμού μείωση της κεντρικής οπτικής οξύτητας. Η εξέλιξη της μορφής αυτής είναι ταχύτερη και βαρύτερη από αυτή της ξηράς μορφής.

Η θεραπεία στοχεύει στην αντιμετώπιση της υπαμφιβληστροειδικής μεμβράνης με LASER, φωτοδυναμική θεραπεία και εσχάτως με ενδοϋαλοειδική χορήγηση αντιαγγειογενετικών παραγόντων. Τα άτομα στα οποία έχει εκδηλωθεί υγρή μορφή Η.Ε.Ω. στον ένα οφθαλμό, πρέπει να παρακολουθούνται στενά στον υγιή οφθαλμό.

Η Η.Ε.Ω. είναι πιθανώς μία πάθηση με πολυπαραγοντική κληρονομικότητα όπου κληρονομικοί παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν την ασθένεια σε γενετικώς προδιαθετημένα άτομα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον πρόσφατα έχει επικεντρωθεί στο γονίδιο ABCR. Σε άλλες περιπτώσεις αναφέρεται γενετική σύνδεση στο χρωμόσωμα 1q25-q31. Άλλες μελέτες προτείνουν ότι το αλληλόμορφο γονίδιο της ApoE epsilon 4 πρωτεΐνης πιθανώς να σχετίζεται με Η.Ε.Ω.

Η καλύτερη κατανόηση των γενετικών παραγόντων θα συνεισέφερε τα μέγιστα στην κατανόηση της παθογένειας. Αν τα άτομα υψηλού κινδύνου μπορούσαν να αναγνωριστούν θα ήταν πιθανώς δυνατό να αλλάξουν τον τρόπο ζωής ή να δημιουργηθούν καινούργιες θεραπείες στο προσυμπτωματικό στάδιο για την πρόληψη της πάθησης ή για τη μείωση της βαρύτητάς της.

Ανατομία της ωχράς κηλίδας

Ι Λήτος

SUMMARY

LITOS I. Anatomy of Macula Lutea. Histological, with the term "macula lutea" it is designated the retina's area where the layer of the ganglion cells contains two or more sublayers of cells. This area is circular with an average diameter of 5.50-6.00mm, it is located temporally of optic disc delimited vertically by temporally vessels, nasally her limits correspond to approximately in temporally limits of the optic disc. In the centre of the macula, it is located the central fovea with a diameter 1,50mm. This area is responsible for the central vision and the color prescription. This area is dominated by the cones while absent the rods. In the center of the central fovea, the foveola is located with a diameter of 0,35mm. The area witch surrenders the central fovea with ring thickness of 0.50mm is called the parafoveal area. The area witch surrenders the parafoveal area with a thickness diameter of 1,50mm is called perifoveal area. The pigment epithelium consists of a layer of hexagonal cells witch is located in between the retina and the choroid. The vascular system of the macula is achieved in the inside 2/3 by the central artery and in the outside, 1/3 by the choroid capillars' net of the ciliary arteries. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 304-308, 2010.**

Key words: histological structure, topographical anatomy, vasculature

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ιστολογικά με τον όρο ωχρά κηλίδα χαρακτηρίζεται η περιοχή του αμφιβληστροειδούς όπου η στοιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων περιέχει δύο η περισσότερα στρώματα κυττάρων. Η περιοχή αυτή είναι κυκλική με μέση διάμετρο 5,50-6.00mm, εντοπίζεται κροταφικά της οπτικής θηλής οριοθετούμενη κάθετα από τα κροταφικά αγγειακά, ρινικά τα όρια της αντιστοιχούν περίπου στα κροταφικά όρια της οπτικής θηλής. Στο κέντρο της ωχράς εντοπίζεται το κεντρικό βοθρίο με διάμετρο 1,50mm. Η περιοχή αυτή είναι υπεύθυνη για την κεντρική όραση και την αντίληψη των χρωμάτων. Σε αυτήν την περιοχή κυριαρχούν τα κονία ενώ απουσιάζουν τα ραβδία. Στο κέντρο του κεντρικού βοθρίου βρίσκεται το βοθρίδιο (foveola) με διάμετρο 0,35mm. Η περιοχή που περιβάλλει το κεντρικό βοθρίο με δακτύλιο πάχους 0,50mm ονομάζεται παραβοθρική περιοχή. Η περιοχή που περιβάλλει την παραβοθρική περιοχή με διάμετρο πάχους 1,50mm ονομάζεται περιβοθρική περιοχή. Το μελάγχρουν επιθήλιο αποτελείται από μια στιβάδα εξαγωνικών κυττάρων που παρεμβάλλεται μεταξύ του ιδίως του αμφιβληστροειδούς και χοριοειδούς. Η αγγείωση της ωχράς κηλίδας επιτελείται στα έσω 2/3 από την κεντρική αρτηρία και το έξω 1/3 από το χοριοειδικό αγγειακό δίκτυο των ακτινοειδών αρτηριών. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 304-308, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: ιστολογική δομή, τοπογραφική ανατομική, αγγείωση

Ο **Αμφιβληστροειδής χιτώνας** του ανθρώπινου οφθαλμού είναι ένας λεπτός χιτώνας όπου εκτείνεται από την κεφαλή του οπτικού νεύρου έως την προνωτή περιφέρεια, όπου και μεταπίπτει στο ακτινωτό σώμα.

Αποτελείται από δύο διακριτές στιβάδες:

- A) τον ιδίως αμφιβληστροειδή ή νευροεπιθήλιο προς τα έξω
- B) το μελάγχρουν επιθήλιο προς τα έξω (1).

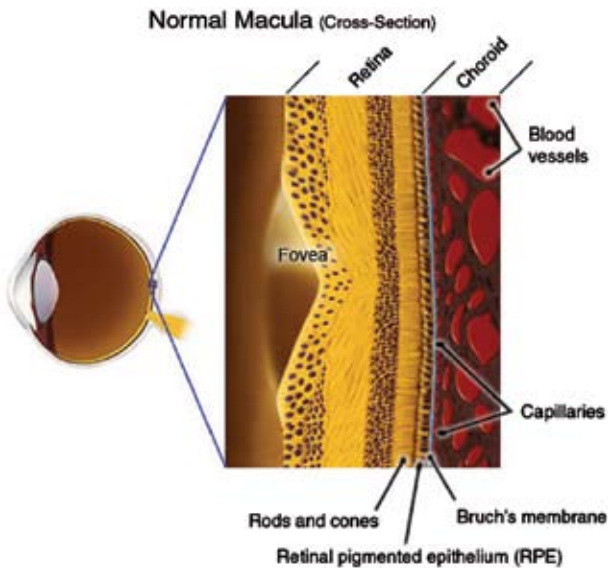
Τα κύτταρα και οι νευρικές ίνες που σχηματίζουν τις διάφορες στιβάδες του αμφιβληστροειδή εφάπτονται συμπαγώς μεταξύ τους, με εξαίρεση την πρόσφυση των κωνίων και των ραβδίων μετά του μελάγχρου επιθηλίου όπου τα χωρίζει ασταθής δυνητικός χώρος (Εικόνα 1).

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

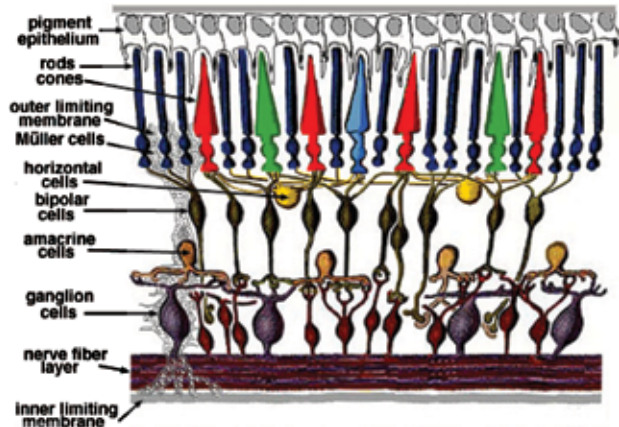
Ο ιδίως αμφιβληστροειδής αποτελείται:

- A.) από τρεις νευρώνες (φωτουποδοχείς, δίπολα κύτταρα, γαγγλιακά κύτταρα),
- B) από διαμορφωτικά κύτταρα (οριζόντια και βραχυίνα κύτταρα)
- Γ) από εριστικά στοιχεία (κύτταρα του Muller, νευρογλοιακά και μικρογλοιακά κύτταρα) (1).

Το σύνολο των κυττάρων αυτών απαρτίζουν τις 9 στιβάδες του νεύρινου αμφιβληστροειδούς (2) (Εικόνα 2). Εκ των έξω προς τα έσω οι στιβάδες αυτές είναι διαδοχικά οι εξής:



Εικόνα 1. Φυσιολογικός αμφιβληστροειδής-ωχρά κηλίδα. (2000 - 2009 American Health Assistance Foundation).



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση νευρικών κυττάρων αμφιδούς. (Simple Anatomy of the Retina).

- 1) **Στιβάδα κωνίων και ραβδίων** (αποτελείται από τα έξω και έξω τμήματα των φωτουποδοχέων).
- 2) **Έξω αφοριστικός υμένας** (σχηματίζεται από τις συνδέσεις μεταξύ των έξω τμημάτων των φωτουποδοχέων και της βάσεως των κυττάρων του Muller, - δεν πρόκειται για γνήσια μεμβράνη).
- 3) **Έξω κοκκώδη στιβάδα** (αποτελείται από τους πυρήνες των φωτουποδοχέων, όπου διατάσσονται σε 8 έως 9 στρώματα).
- 4) **Έξω δικτυωτή στιβάδα** (σχηματίζεται από τις συνάψεις των δίπολων και των οριζόντιων κυττάρων με τους φωτουποδοχείς). Στην περιοχή της ωχράς οι νευράξονες των φωτοϋποδοχέων που απομακρύνονται από το κεντρικό βοθρίο οδεύουν παράλληλα προς τον έξω αφοριστικό υμένα, ακτινοειδώς μόν, αλλά με ελαφρά περιφερική καμψη δίκην στροβίλου (**στιβάδα του Henle**). Στην ιδιόζουσα αυτή κατάσταση οφείλεται η δημιουργία ωχρικού αστέρα από σκληρά εξιδρώματα (εναπόθεση λιποειδικών ιζημάτων κατά μήκος των ινών του Henle) σε περιπτώσεις υπερτασικής ή διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας ή άλλων αγγειακών παθήσεων του αμφιβληστροειδούς.
- 5) **Έσω κοκκώδη στιβάδα** (αποτελείται από τους πυρήνες των δίπολων, των οριζόντιων, των βραχυίνων κυττάρων και τα σώματα των κυττάρων του Muller).
- 6) **Έσω δικτυωτή στιβάδα** (σχηματίζεται από τις συνάψεις των δίπολων, βραχυίνων κυττάρων με του δένδριτες των γαγγλιακών κυττάρων).
- 7) **Στιβάδα γαγγλιακών κυττάρων** (σχηματίζεται από τους πυρήνες των κυττάρων αυτών). Στην περιοχή της ωχράς τα γαγγλιακά κύτταρα είναι

πολύ περισσότερα και διατάσσονται σε 2 έως 8 κυτταρικά στρώματα.

8) **Στιβάδα νευρικών ινών** (σχηματίζεται από τους νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων).

Στον αμφιβληστροειδή οι νευρικές ίνες είναι αμύελες, δεδομένου ότι η εμμελωσή τους, η οποία αρχίζει από το οπτικό χίασμα κατά τον 7^ο εμβυϊκό μήνα, διακόπτεται απότομα στο ηθμοειδές πέταλο της κεφαλής του οπτικού νεύρου περίπου ένα μήνα μετά τη γέννηση.

9) **Έσω αφοριστικός υμένας** (σχηματίζεται από την πρόσφυση των απολήξεων των κυττάρων του Muller στην επιφάνεια των νευρικών ινών).

Απουσιάζει από την περιοχή του κεντρικού βοθριδίου «foveola» Είναι πολύ λεπτή στη βάση του υαλοειδούς και παχύτερη στον οπίσθιο πόλο.

ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Ιστολογικά με τον όρο «**ωχρά**» («**macula**») χαρακτηρίζεται η περιοχή του αμφιβληστροειδούς όπου η στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων περιέχει δύο ή περισσότερα στρώματα κυττάρων (2).

Το όνομα ωχρά κηλίδα (**macula lutea**) οφείλεται στην ωχροκίτρινη χροιά που λαμβάνει σε παθολογοανατομικά παρασκευάσματα. Οφείλεται στην παρουσία ξανθοφύλλης στις ίνες του Henle και λιποφουσκίνης στους πυρήνες των γαγγλιακών κυττάρων (3-5).

Η περιοχή αυτή είναι κυκλική με μέση διάμετρο **5,50-6,00 mm**.

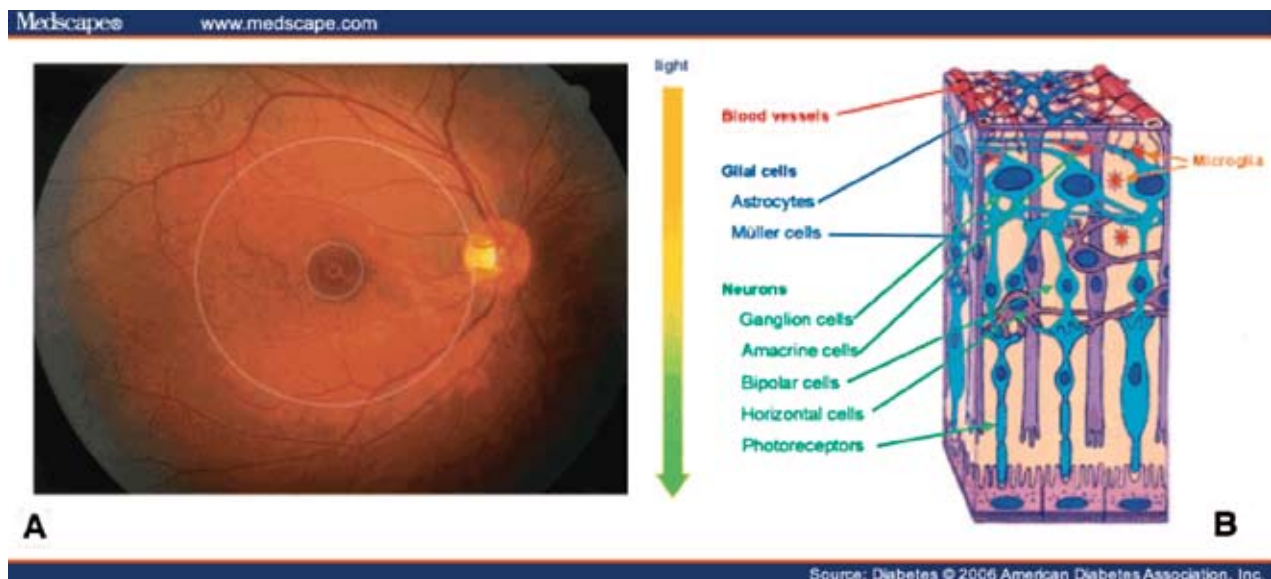
Εντοπίζεται κροταφικά της οπτικής θηλής οριζοθετούμενη κάθετα από τα κροταφικά αγγειακά τόξα, ρινικά, τα όρια της αντιστοιχούν περίπου στα κροταφικά όρια της οπτικής θηλής.

Κλινικά αυτή η περιοχή αναφέρεται ως «**οπίσθιος πόλος**» ή «**κεντρική περιοχή**» (Εικόνα 3).

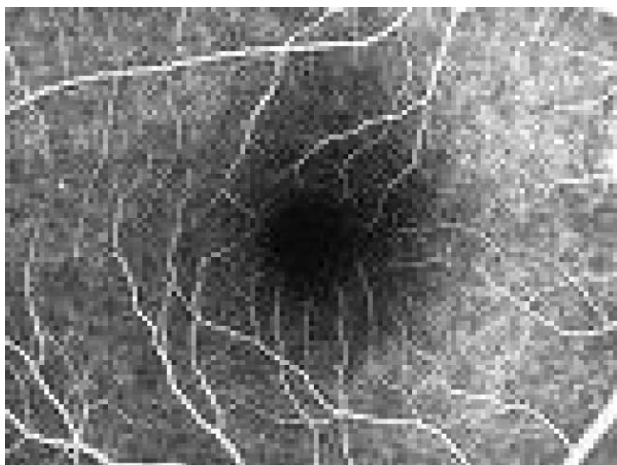
Στο κέντρο της ωχράς εντοπίζεται το **κεντρικό βοθρίο** (“**fovea centralis**”). Πρόκειται για κυκλική περιοχή διαμέτρου περίπου **1.50 mm** (1500 μ. ή μια θηλαία διάμετρος), όπου το κέντρο της εντοπίζεται 4.0 mm κροταφικά και 0.80 mm κάτω από το γεωμετρικό κέντρο του οπτικού δίσκου. Η περιοχή αυτή όπου είναι υπεύθυνη για την κεντρική όραση και την αντίληψη των χρωμάτων, ιστολογικά ο αμφιβληστροειδής είναι λεπτός, τα κωνία είναι πολυάριθμα κυλινδρικά και πιο επιμήκη ενώ τα ραβδία απουσιάζουν τελείως ή απαντώνται πολύ σπάνια.

Η ανάγεια ζώνη (“**foveal avascular zone**”) (Εικόνα 4) αποτελεί κυκλική περιοχή διαμέτρου περίπου **0.40-0.50 mm** (400-500 μ.) στο κέντρο του κεντρικού βοθριού, η οποία στερείται αμφιβληστροειδικών τριχοειδών και τροφοδοτείται αιματικά με διάχυση από το χοριοειδικό τριχοειδικό δίκτυο. Η ζώνη αυτή αποκαλύπτεται με τη φλουροαγγειογραφία από την καταγραφή του περιβοθρικού τριχοειδικού δακτυλίου.

Το βοθρίδιο (“**foveola**”) αποτελεί μια μικρή κυκλική εμβάθυνση διαμέτρου **0.35 mm** στο κέντρο του κεντρικού βοθριού. Η περιοχή αυτή ιστολογικά αποτελείται μόνον από κωνία, από τον έξω αφοριστικό υμένα, από την έξω κοκκώδη στιβάδα, από τις ίνες του Henle και



Εικόνα 3. Τοπογραφία Ωχράς.



Εικόνα 4. Ανάγγεια ζώνη. (Simple Anatomy of the Retina).

από τον έσω αφοριστικό υμένα (7).

Η παραβοθρική περιοχή (“**parafoveal area**”) είναι ένας δακτύλιος πάχους 0.50 mm που περιβάλλει το κεντρικό βοθρίο όπου χαρακτηρίζεται από 4-6 στρώματα γαγγλιακών και 7-11 στρώματα δίπολων κυττάρων (4,6). Σε αυτήν την περιοχή η αναλογία κωνία προς ραβδία είναι 1 προς 1.

Η περιβοθρική περιοχή (“**perifoveal area**”) είναι ένας δακτύλιος πάχους περίπου 1.50 mm όπου περιβάλλει την παραβοθρική περιοχή (4,6). Προς την περιφέρεια της περιοχής αυτής μειώνονται τα γαγγλιακά κύτταρα όπου διατάσσονται σε ένα κυτταρικό στρώμα.

Ο περιφερικός αμφιβληστροειδής διακρίνεται (6) σε:

1. **Εγγύς περιφέρεια** - Δακτυλιοειδής ζώνη πάχους 1.50 mm γύρο από την περιοχή της ωχράς.
2. **Μέση περιφέρεια** - Δακτύλιος πάχους 3.00 mm γύρο από την προηγούμενη περιοχή.
3. **Άκρα περιφέρεια** - Εκτείνεται 9.00-10 mm κροταφικά και 16.00 ρινικά της μέσης περιφέρειας.
4. **Πριονωτή περιφέρεια** - Αποτελεί το πλέον πρόσθιο όριο του αμφιβληστροειδούς.

Το **Μελάγχρουν επιθήλιο** αποτελείται από μια στιβάδα εξαγωνικών κυττάρων, που παρεμβάλλεται μεταξύ του ιδίως αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς (1).

Τα κύτταρα του μελάγχρουν επιθηλίου στην περιοχή της ωχράς είναι στενότερα και υψηλότερα. Χαρακτηριστικό των κυττάρων αυτών είναι η στενή σύνδεση που έχουν μεταξύ τους οι πλάγιες επιφάνειες (συνδεσμικά σύμπλοκα). Η στερεή αυτή σύνδεση οφείλεται στις ισχυρότατες μεσοκυττάρια συνδέσεις (“**zonula occludens**” και “**zonula adherens**”) που αναπτύσσονται μεταξύ των κυττάρων δημιουργώντας τον

έξω αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό. Ο φραγμός αυτός δεν επιτρέπει τη διέλευση υγρού και διαφόρων στοιχείων από το χοριοειδή στον αμφιβληστροειδή.

Εντός των κυττάρων του μελάγχρουν επιθηλίου περιέχονται μελαγχρωστική (κοκκία μελανίνης) και λιποφουσκίνη (αποτελούν πιθανότατα κατάλοιπα φαγοκυττάρωσης των έξω τμημάτων των φωτουποδοχέων) όπου απορροφούν διάφορα μήκη κύματος.

ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Η αγγείωση του αμφιβληστροειδούς επιτελείται από το αμφιβληστροειδικό αγγειακό σύστημα της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς κατά τα έσω 2/3 του, ενώ το μελάγχρουν επιθήλιο και το έξω 1/3 του ιδίως αμφιβληστροειδούς είναι ανάγγεια και τροφοδοτούνται έμμεσα με διάχυση από το χοριοειδικό αγγειακό δίκτυο των ακτινοειδών αρτηριών (8).

Η οφθαλμική αρτηρία είναι κλάδος της έσω καρωτίδας. Μειζονες κλάδους της οφθαλμικής αρτηρίας αποτελούν η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες και αγγειακοί κλάδοι που είναι υπεύθυνοι για την άρδευση των οφθαλμοκινητικών μυών (9).

Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς είναι ο πρώτος κλάδος της οφθαλμικής αρτηρίας και στην περιοχή της οπτικής θηλής κείται κατά κανόνα ρινικά της αντίστοιχης φλέβας.

Σε ποσοστό 25% περίπου συναντάται φυσιολογική ανατομική παραλλαγή, η παρουσία μιας ή περισσότερων θηλο-ωχρικών αρτηριών που προέρχονται από τις οπίσθιες βραχείες ακτινοειδείς αρτηρίες (10).

Σε περιπτώσεις απόφραξης κεντρικής αρτηρίας διασώζεται η κεντρική όραση εφόσον υπάρχει θηλο-ωχρική αρτηρία.

Στο επίπεδο των αγγείων του αμφιβληστροειδούς λειτουργεί ο έσω αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός (11,12). Ο φραγμός αυτός είναι απόρροια των ισχυρών μεσοκυττάρια συνδέσεων (“**tight junctions**”) που υπάρχουν ανάμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αμφιβληστροειδικών αγγείων και δεν επιτρέπει τη διόδο ορωδών στοιχείων και άλλων από την κυκλοφορία στον ιδίως αμφιβληστροειδή.

Η κυκλοφορία του αίματος στον αμφιβληστροειδή είναι ανεξάρτητη από το κεντρικό νευρικό σύστημα (13).

Η ρύθμισή της εξαρτάται από εσωτερικούς μηχανισμούς του αμφιβληστροειδούς (τοπική αυτορρύθμιση). Η αιματική ροή στο επίπεδο του αμφιβληστροειδούς φαίνεται ότι ρυθμίζεται από τις μεταβολικές του ανάγκες (κυρίως τις ανάγκες του σε οξυγόνο), (12,14) τη συνάθροιση διαμέσων προϊόντων του μεταβολισμού

(π.χ. διοξειδίου του άνθρακος), και τις μεταβολές του pH (8). Κάθε μεταβολή των παραγόντων αυτών αποτελεί εκλυτικό παράγοντα για την αυτορρύθμιση της αμφιβληστροειδικής κυκλοφορίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Παπαστρατηγάκης Β. Στοιχεία Ανατομικής, Σημειολογία Φλουροαγγειογραφίας: Β. Παπαστρατηγάκης, έκδ. Παρισιάνου, Αθήνα 2002.
2. Λαδάς Ι. Στοιχεία Ανατομικής Αμφιβληστροειδούς: Αγγειακές Παθήσεις Αμφιβληστροειδούς, Ι. Λαδάς, έκδ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2005.
3. Hogan MJ, Aalvarado JA, Weddell JE. Histology of the human eye. WB Saunders, Philadelphia, 1971, pp 405-98.
4. Loewenstein A, Green WR. Retinal histology. In: Guyer DR, Yannuzzi LA, Chang S, et al (eds): Retina-Vitreus-Macula. Vol 1, WB Saunders, Philadelphia, 1999, pp 1-20.
5. Yanoff M. Macular pathology. In: Yannuzzi LA, Gitter KA, Schatz H (eds): The macula: A comprehensive text and atlas. Williams & Wilkins, Baltimore, 1979, pp 3-13.
6. Schubert HD. Structure and function of the neural retina. In Yanoff M, Duker JS (ed): Ophthalmology. CV Mosby, London, 1999, pp 8:1-4.
7. Apple DJ, Rabb MF. Clinicopathologic correlation of ocular diseases; A text and stereoscopic atlas. Ed 2, CV Mosby, St Louis, 1978, pp 246-362.
8. Weiter JJ, Shiyong R. Retinal and choroidal circulation. In Yanoff M, Duker JS (eds): Ophthalmology. CV Mosby, London, 1999, pp 8:3.1-4.
9. Hayreh SS. The ophthalmic artery; Part III: Branches. *Br J Ophthalmol* 1962, 46:212.
10. Hayreh SS. The cilio-retinal arteries. *Br J Ophthalmol* 1963, 47:71.
11. Cuhna-Vaz J. The blood-ocular barriers. *Surv Ophthalmol* 1979, 23:279.
12. Shakib M, de Oliveira LF. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier; IV. Junctional complexes of the retinal vessels and the role in the permeability of the blood-retinal barrier. *Exp Eye Res* 1966, 5:229.
13. Laties AM, Jacobowitz DA. A comparative study of the autonomic innervation of the eye in the monkey, cat and rabbit. *Anat Rec* 1966, 156:383.
14. Alm A. Ocular circulation. In Hart WM (ed): Adler's physiology of the eye. Mosby-Year Book, St. Louis, 1992.
15. Fekete GT, Zuckerman R, Green GJ, et al. Responses of the human retinal blood flow to light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983, 24:236.

Αιτιοπαθογένεια της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (Η.Ε.Ω.)

Μ Τσακρή-Παΐζη

SUMMARY

TSAKRI-PAIZI M. Pathogenesis of Age Related Macular Degeneration (A.R.M.D.). Pathogenesis and risk factors of Age-related macular degeneration (ARMD) are under investigation. Risk factors included: Age, race, family history, genetic factors, chronic inflammation, immune and inflammatory response, Drusen in the macula, VEGF factor, cataract surgery, topical ophthalmic factors, smoking, UV-radiation, hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus, antioxidants agents and obesity. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 309-315, 2010.**

Key words: Age related macular degeneration, Drusen, pigment epithelium, VEGF, age, race, family history, genetic factors, smoking, Antioxidants, atherosclerosis, hypertension, diabetes, cataract, UV-Radiation, immune response, inflammation, obesity

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αιτιοπαθογένεια και οι παράγοντες κινδύνου της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς (Η.Ε.Ω.) είναι υπό διερεύνηση. Στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται: η ηλικία, η φυλή, το οικογενειακό ιστορικό, οι γενετικοί παράγοντες, η χρόνια φλεγμονή, η ανοσολογική και φλεγμονώδης αντίδραση, τα Drusen της ωχράς κηλίδας, ο αγγειογενετικός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων, η επέμβαση καταρράκτη, οι τοπικοί οφθαλμικοί παράγοντες, το κάπνισμα, η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, η υπέρταση, η αθηροσκληρώση, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες και η παχυσαρκία. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 309-315, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: Ηλιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας, Drusen, Μεγάγχρουν επιθήλιο, αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων, ηλικία, φυλή, οικογενειακό ιστορικό, γενετικοί παράγοντες, κάπνισμα, αντιοξειδωτικά, αθηροσκληρώση, υπέρταση, διαβήτης, καταρράκτης, υπεριώδης ακτινοβολία, ανοσολογική απάντηση, φλεγμονή, παχυσαρκία

Η ΗΕΩ (ARMD) είναι μια πάθηση που μπορεί να επηρεάσει την ακριβή κεντρική όραση, που απαιτείται για δραστηριότητες όπως: διάβασμα, όραση, ανάγνωση ώρας και αναγνώριση προσώπων. Η ΗΕΩ είναι μια χρόνια οφθαλμική νόσος και μια από τις κύριες αιτίες

σοβαρής απώλειας της όρασης σε ανθρώπους ηλικίας 50 ετών και άνω. Είναι επίσης μια από τις κύριες αιτίες τύφλωσης ενηλίκων στον κόσμο (περίπου το 50% των νομικά τυφλών). Η ΗΕΩ αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα της οφθαλμολογίας στις αναπτυγμένες χώρες, το οποίο αναδεικνύεται ολοένα και περισσότερο, λόγω της αύξησης του προσδόκιμου

επιβιώσεως. Η παθογένεια της νόσου δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη και οι υπάρχουσες θεραπευτικές δυνατότητες, παρά την μεγάλη εξέλιξη των τελευταίων ετών δεν ανταποκρίνονται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών. Η σύγχρονη έρευνα εστιάζει στην αναζήτηση των παραγόντων κινδύνου και στην προδιάθεση για την εμφάνιση της νόσου ώστε να γίνει καλύτερα αντιληπτή η παθογένεια της ΗΕΩ και να υπάρξει δυνατότητα πρόληψης.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Οι μελέτες αυτές στηρίχτηκαν πάνω στην επιδημιολογία και τους παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην παθολογική φυσιολογία της ΗΕΩ. Αναφέρουμε ορισμένες από τις μελέτες αυτές, οι οποίες έγιναν σε μεγάλες ομάδες πληθυσμού και έχουν ιδιαίτερη στατιστική αξία: Η Beaver Dam Eye Study έγινε σε 3583 ενήλικες (43- 86 ετών). Η Communities Study έγινε σε 11532 ενήλικες (48-72 ετών) σε 4 πολιτείες των ΗΠΑ. από το 1993-1995. Η Blue Mountains Eye Study έγινε σε 3654 ενήλικες >49 ετών στην Αυστραλία από το 1992-1994. Η Pola Study (Μονπελιέ) έγινε σε 2584 ενήλικες >60 ετών. Η Rotterdam Study έγινε σε 6775 ενήλικες >55 ετών. Η Age – Related Eye Diseases Study (AREDS) έγινε σε 4757 (55-80 ετών) και πρόσφατα η European Eye Study (EUREYE) σε 4753 άτομα >65 ετών σε 7 ευρωπαϊκές χώρες.

Όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν το σύστημα βαθμονόμησης της ΗΕΩ του WISCONSIN και ως επί το πλείστον βασίστηκαν σε στερεοσκοπικές φωτογραφίες του βυθού για να μελετήσουν τα χαρακτηριστικά των drusen, των διαταραχών του μελαγχρόου επιθηλίου και άλλων χαρακτηριστικών βλαβών της ΗΕΩ και διήρκησαν από 3-6.5 έτη. Σαν πρώιμες μορφές της ΗΕΩ θεωρούνται η ύπαρξη μαλακών Drusen και οι διαταραχές του μελαγχρόου Επιθηλίου (αύξηση της χρωστικής ο αποχρωματισμός του μελαγχρόου επιθηλίου) ενώ σαν όψιμες μορφές ΗΕΩ (που είναι κυρίως υπεύθυνες για τη μεγάλη απώλεια της όρασης) η ύπαρξη υποαμφιβληστροειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης, η αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου και η ύπαρξη γεωγραφικής ατροφίας.

Σαν συμπέρασμα από όλες τις μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες προκύπτει ότι η ηλικία και η ύπαρξη Drusen στην ωχρά και κατά δεύτερο λόγο το οικογενειακό ιστορικό και το κάπνισμα, αναδεικνύονται σ' όλες τις μελέτες, σαν σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες στην εμφάνιση της ΗΕΩ. Από τους υπολοίπους παράγοντες κινδύνου ενδιαφέρον παρουσιάζει η λήψη αντιοξειδωτικών και βιταμινών και ο Δείκτης μάζας σώματος, που πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι

σχετίζεται με την πορεία της ΗΕΩ. Αναλυτικότερα οι μέχρι σήμερα μελέτες έδειξαν ότι:

1) Η νεοαγγείωση

Είναι μια καταστρεπτική διεργασία που μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση στην εξιδρωματική μορφή της ΗΕΩ. Τα νεοαγγεία δεν παρουσιάζουν δομική ακεραιότητα κι εμφανίζουν διαφυγή υγρού. Η αμφιβληστροειδική και η χοριοειδική νεοαγγείωση μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που καταστέλλει τον αιματοαμφιβληστροειδικό φραγμό, οδηγώντας σε οίδημα, συσώρευση υγρού και αιμορραγία. Σε μοριακό επίπεδο η αγγειογένεση είναι μια περίπλοκη διεργασία που ενέχει έναν ξενιστή αγγειογενετικών αγγειοφόρων, πρωτεολυτικά ένζυμα και τα ίδια τα αγγεία. Η κοινή τελική οδός στην αγγειογένεση είναι η ενεργοποίηση των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων. Ορισμένα μιτογόνα των ενδοθηλιακών κυττάρων έχουν απομονωθεί και μελετηθεί, όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο οποίος θεωρείται σαν ο πλέον εξέχων αγγειογενετικός παράγοντας VEGF λειτουργεί μέσω άμεσων δράσεων στο αγγειακό δίκτυο, συμπεριλαμβανομένων της διέγερσης της μίτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων, της παρατεταμένης επιβίωσης αυτών και της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας. Ο VEGF προκαλεί επίσης το σχηματισμό μονοξειδίου του Αζώτου, ενός ισχυρού αγγειοδιασταλτικού παράγοντα, που αυξάνει την τοπική αιματική ροή. Εάν ένας ιστός εμφανίζει ανεπαρκή οξυγόνωση, ο VEGF εκφράζεται για τη διέγερση της ανάπτυξης αιμοφόρων αγγείων. Τα νέα αιμοφόρα αγγεία παρέχουν αυξημένη αιματική ροή που στοχεύει στην ανακούφιση της ιστικής υποξίας. Στην εξουδετέρωση της αγγειογένεσης μέσω του VEGF παράγοντα στοχεύουν και οι σύγχρονες θεραπευτικές μέθοδοι, με ενδοουλοδικές εγχύσεις αντί VEGF παραγόντων.

2) Τα Drusen

Περίπου το 90% των ατόμων της λευκής φυλής >40 ετών έχουν 1-2 μικρά Drusen στην ωχρά του ενός ή και των δύο οφθαλμών τα οποία ενέχουν ελάχιστο κίνδυνο να εξελιχθούν σε ΗΕΩ και τα άτομα αυτά δεν θεωρούνται πάσχοντες από ΗΕΩ. Άτομα όμως που παρουσιάζουν εκτεταμένες περιοχές με μικρά σκληρά drusen έχουν διπλάσιο – τριπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν μεγάλα μαλακά drusen και διαταραχές του μελαγχρόου επιθηλίου και αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν προχωρημένη ΗΕΩ (εξιδρωματική μορφή, η γεωγραφική ατροφία). Ενίοτε δε για άγνωστη αιτία,

τα μεγάλα Drusen μπορεί να υποχωρήσουν εντελώς. Τα παραπάνω ευρήματα συγκλίνουν με την άποψη ότι ο μεγάλος αριθμός μικρών σκληρών drusen, θεωρώντας σαν αρχόμενη μορφή HEΩ.

3) Ηλικία, φυλή, εθνικότητα

Η ηλικία είναι ένα από της σπουδαιότερους παράγοντες εμφάνισης HEΩ. Διαπιστώθηκε ότι οι προχωρημένες μορφές της HEΩ είναι σπάνιες πριν την ηλικία των 55 ετών και συχνότερες σε ηλικίες >75 ετών (5,2% η εξιδρωματική μορφή, 2/5 η γεωγραφική ατροφία). Επίσης οι αρχόμενες μορφές της HEΩ, ενώ βρίσκονται σε 8.5% σε ηλικίες 43-54 ετών αυξάνονται στο 30% σε ηλικίες >75 ετών. Όσον αφορά τη **φυλή**, βρέθηκε ότι η συχνότητα της HEΩ είναι μικρότερο στους μαύρους ηλικίας 48-72 ετών (3,7%) ενώ σε λευκούς ίδιας ηλικίας (5,6%) και επιπλέον ότι οι γενικοί πάσχοντες παρουσιάζουν συχνότερα τις πιο σοβαρές μορφές της HEΩ (εξιδρωματικές και ατροφικές μορφές). Βρέθηκε ότι οι Αμερικανοί, μεξικανικής καταγωγής έχουν μικρότερες επιπτώσεις εξιδρωματικής ωχροπάθειας από τους λευκούς «μη ισπανικής προσέγγισης». Επίσης οι Ισλανδοί και οι Νορβηγοί εμφανίζουν HEΩ τύπου γεωγραφικής ατροφίας συχνότερα από τους υπόλοιπους λευκούς. Όλα τα παραπάνω συνηγορούν για το ρόλο που διαδραματίζουν και εδώ οι γενετικοί παράγοντες.

4) Το οικογενειακό ιστορικό

Το οικογενειακό ιστορικό είναι ένας παράγοντας κινδύνου με μεγάλη κλινική σημασία και έχει φανερί από τα γενετικά επιδημιολογικά δεδομένα κυρίως των μελετών Beaver Dam Eye Study και Rotterdam Study και υποδηλώνει και εδώ το ρόλο των γενετικών παραγόντων. Ο προσδιορισμός των γονιδίων τα οποία προδιαθέτουν στη νόσο είναι πολύπλοκος και δύσκολος, Τελευταία όμως πέντε μεγάλες έρευνες όσον αφορά στη γενετική της νόσου χρησιμοποιώντας την τεχνική single-nucleotide polymorphisms (SNP,s) βρήκαν ότι στο γονίδιο για το συμπλήρωμα ο παράγων H έχει σημαντική σχέση με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς. Η αλλαγή στη θέση 402 της τυροσίνης με την ιστιδίνη βρισκόταν σε όλες αυτές τις έρευνες σε σημαντικά ισχυρή στατιστική θέση με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η μεταβολή αυτή στην παράγοντα του συμπληρώματος αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς 5 έως 7 φορές και είναι πιθανώς σημαντικός παράγοντας σε 43% έως 50% των ασθενών. Ο παράγοντας του συμπληρώματος H συνδέεται ειδικώς με

ενεργοποίηση του παράγοντα C3b και συνδέεται με την ηπαρίνη και την C αντιδρώσα πρωτεΐνη. Η αλλαγή αυτής της ιστιδίνης στην παράγοντα H πιστεύεται ότι δρα ελαττώνοντας τη δράση του, αλλά αυξάνοντας τη δράση του συμπληρώματος με αποτέλεσμα καταστροφή των αγγείων. Βρέθηκε ότι ο πολυμορφισμός Y402H των γονιδίων CFH (παράγοντα συμπληρώματος H) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 (1932) συσχετίζεται ισχυρά με προχωρημένες μορφές HEΩ.

Δεν θα πρέπει να παραγνωρίζεται ο ρόλος του γενετικού υπόβαθρου παρόλο που ακόμα και σήμερα δεν έχει πλήρως διερευνηθεί στην εμφάνιση της HEΩ. Αρκετά γονίδια με μεταλλάξεις έχουν βρεθεί στα άτομα με HEΩ, όπως το HTRA1, το PLEKHA1, το CFHY402H, το SERPING1 και το ανακαλυφθέν τελευταίο ARSM2 (Weber et al 2008) που φαίνεται να επηρεάζει τα μιτοχόνδρια των έσω τμημάτων των φωτοδευκτικών στοιχείων, τα γονίδια αυτά βρίσκονται στο χρωμόσωμα 1 και 10 (ίδια αναλογία) και δεν βρίσκονται στους Ευρωπαίους, στους Κινέζους και τους άλλους λαούς.

5) Το κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ένας σταθερός παράγοντας που προδιαθέτει για την εμφάνιση προχωρημένης HEΩ. Ο μηχανισμός με τον οποίο δρα το κάπνισμα, πιθανόν σχετίζεται με παράγοντες που προκαλούν μείωση των χρωστικών της ωχράς (καροτινοειδή) της χοριοειδικής κυκλοφορίας, των επιπέδων των αντιοξειδωτικών ουσιών του όρου και με επίδραση στη λειτουργία του μελαγχρού επιθηλίου μελέτες έδειξαν ότι το κάπνισμα διπλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης HEΩ. Επίσης υπάρχει μεγάλη συσχέτιση του αριθμού των τσιγάρων και το κινδύνου για ανάπτυξη προχωρημένης HEΩ. Παρομοίως αυξημένος είναι ο κίνδυνος και για τους παθητικούς καπνιστές. Η διακοπή όμως του καπνίσματος φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο.

6) Η αρτηριοσκλήρυνση

Ο ρόλος της αρτηριοσκλήρυνσης μελετάται όσον αφορά την θεωρητική αγγειακή παθογένεια της HEΩ. Βρέθηκε ότι άτομα με υψηλά επίπεδα LDL ή χαμηλά επίπεδα HDL ανάπτυξης σε μικρότερο βαθμό HEΩ. Στις περισσότερες μελέτες δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των λιπιδίων ή των κλινικών επιπτώσεων της αρτηριοσκλήρυνσης (όπως το έμφραγμα και τα εγκεφαλικά επεισόδια) και της HEΩ. Σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η θεραπεία με στατίνες, συνδέεται με μείωση της συχνότητας στην εμφάνιση υποαμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης σε ασθενείς που είχαν HEΩ. Εν τούτοις δεν υπάρχουν

σαφή επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα που να επιβεβαιώνουν σίγουρα το όφελος από τη λήψη αντι-λιπιδαιμικών (στατινών) όσον αφορά την εξέλιξη της ΗΕΩ.

7) Η πρόσληψη αντιοξειδωτικών ουσιών

Από την μελέτη Age –Related Eye Study (AREDS) φάνηκε ότι η πρόσληψη αντιοξειδωτικών/βιταμινών καθυστερεί σε 5 χρόνια την εξέλιξη της μέτριας βαρύτητας ΗΕΩ σε βαρεία μορφή σε ένα ποσοστό 25%. Ανάλογα ευρήματα βρέθηκαν και στη Rotterdam Study. Η πρόσληψη υψηλών δόσεων β-καροτίνης, Β12C, Β12E και Ζη συνοδεύτηκαν με μείωση περίπου 3%, όσον αφορά την εξέλιξη της ΗΕΩ. Στα ευρήματα αυτά στηρίζεται η πρόσφατη αυξημένη τάση στην συνταγογράφηση βιταμινούχων σκευασμάτων σε ασθενείς με ΗΕΩ. Παρόλο ότι η Blue Mountain Eye Study δεν βρήκε καμία σχέση μεταξύ βιταμινών, ψευδαργύρου και καρωτίνης στην εξέλιξη της ωχράς της συνοδευόμενης με την ηλικία και η Beaver Dam Study βρήκε μια ανάστροφη σχέση μεταξύ ΒΙΤ Α και Ε σε σχέση με τα μεγάλα Drusen στη μελέτη AREDS οι ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν μεγάλες δόσεις αντιοξειδωτικών (C500 mg, E 400IU, β καρωτίνη 15 mg ψευδάργυρο 80 mg υπό τη μορφή οξειδίου του χαλκού) είχαν 28% μικρότερη πρόοδο προς τα τελικά στάδια της νόσου (νεοαγγείωση και γεωγραφική ατροφία)αν ήδη είχαν ενδιάμεσο ή προχωρημένο στάδιο της νόσου. Δεν υπήρχε κανένα κέρδος από χορήγηση των αντιοξειδωτικών ουσιών στους ασθενείς με πρώιμα στάδια. Η χορήγηση των αντιοξειδωτικών αυτών σε άτομα μιας οικογένειας της οποίας κάποιο μέλος παρουσιάζει ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς είναι άσκοπη διότι αφενός δεν υπάρχει καμία μελέτη η οποία να το τεκμηριώνει αφετέρου δε ίσως να υπάρχει και κάποιος κίνδυνος διότι πράγματι οι υπερβολικές δόσεις των βιταμινών κρύβουν σχετικούς κινδύνους. Είναι γνωστό ότι η υπερβολική δόση προσχηματισμένης ΒΙΤ Α-ρετινόλη (συνιστώμενη ημερήσια δόση ΒΙΤ.Α 700 mg ημερησίως για τις γυναίκες και 800 mg για τους άνδρες) έχει αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης και κατάγματος του ισχίου. Δόση μεγαλύτερη της συνιστώμενης >20mg ημερησίως β-καρωτίνης έχει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα και θα πρέπει οι καπνιστές να αποφεύγουν την β-καρωτίνη. Ψηλές δόσεις ΒΙΤ.Ε (πέραν των συνιστώμενων 15 mg ημερησίως) προκάλεσαν αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια ιδίως όταν οι ασθενείς αυτοί λάμβαναν ταυτοχρόνως ασπιρίνη. Εκτός αυτού τα διάφορα τροφικά συμπληρώματα παρέχουν ως πηγή ΒΙΤ.Ε την α-τοκοφερόλη αν και

η γ- και δ-τοκοφερόλη είναι πολύ ισχυρότερες και συμμετέχον σε ποικίλους μηχανισμούς που αφορούν στην παθογένεια των χρόνιων νόσων, Επιπλέον η α-τοκοφερόλη ελαττώνει το ποσό της γ-δ τοκοφερόλης το προσλαμβανόμενο με τις τροφές και κατανεμημένο στους ιστούς και τον ορό. Η συγκέντρωση του ψευδαργύρου στο μελάγχρουν επιθήλιο είναι ψηλή και σε συνεργασία με αντιοξειδωτικά και άλλα στοιχεία διατηρεί τη φυσιολογική λειτουργία του μελαγχρόου επιθηλίου. Στη μελέτη AREDS χορηγήθηκε σε μεγάλη δόση αντί της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης 8 mg για τους άντρες και 11 mg για τις γυναίκες και έδειξε ότι σε συνεργασία ελάττωσε τον κίνδυνο πρόοδου της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς προς τα τελικά στάδια εφόσον προϋπήρχε ήδη η νόσος. Η βιοδιαθεσιμότητα των αλάτων του ψευδαργύρου τα οποία υπάρχουν στα διάφορα διατροφικά συμπληρώματα διαφέρει. Χρειάζεται μεγάλη προσοχή στη χορήγηση του ψευδαργύρου διότι αφενός μεν επηρεάζει την πρόσληψη του χαλκού αφετέρου δε γιατί ο οργανισμός δεν διαθέτει μέσα για να αποβάλει την υπερβολική δόση όπως συμβαίνει με τις υδατοδιαλυτές βιταμίνες. Στη μελέτη AREDS η χορήγηση ψευδαργύρου οδήγησε στο νοσοκομείο πιο συχνά τα άτομα τα οποία συμμετείχαν στην έρευνα με ουρογεννητικά προβλήματα και αναιμία χωρίς όμως διαταραχές του αιματοκρίτη. Επιπλέον σε μια εργασία αναφέρονται ψηλά ποσοστά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη μεταξύ αντρών οι οποίοι λάμβαναν είτε ψηλές δόσεις ψευδαργύρου (>=100 mg) ή συμπληρώματα με ψευδάργυρο περισσότερα από 10 έτη. Επειδή ο ψευδάργυρος δεν ήταν στα προ του 1980 διατροφικά συμπληρώματα οι μακροχρόνιοι κίνδυνοι δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Η φυσιολογική διατροφή με κρέας και γαλακτοκομικά προϊόντα επαρκεί για την πρόσληψη ικανής ποσότητας ψευδαργύρου η δε πρόσληψη του από τις ζωικές πηγές γίνεται καλύτερα εκτός του ότι οι διάφορες τροφές προσφέρουν χημικές μορφές των ιχνοστοιχείων που προσλαμβάνονται καλύτερα από τον οργανισμό από ότι τα διάφορα τροφικά συμπληρώματα

8) Η υπέρταση

Η υπέρταση έχει ενοχοποιηθεί ότι εμπλέκεται στην παθογένεια της ΗΕΩ. Θεωρητικά μέσω της επίπτωσης που μπορεί να έχει στην κυκλοφορία του χοριοειδούς. Δεν υπάρχουν όμως και εδώ σαφή επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν την μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης ΗΕΩ σε άτομα που ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ της διαστολικής πίεσης (που είναι θεωρητικά ο δείκτης των ηλικιακών

μεταβολών του κολλαγόνου και της ελαστίνης στη μεμβράνη του Bruch) και της συνολικής πίεσης με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αλλοιώσεων ΗΕΩ μέσα σε διάστημα 10 ετών.

9) Η επέμβαση καταρράκτη

Στη μελέτη Beaver Dam βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ προηγηθείσας επέμβασης για καταρράκτη και τετραπλάσιας συχνότητας εξιδρωματικής ΗΕΩ καθώς και τριπλάσιας γεωγραφικής ατροφίας 10 χρόνια αργότερα παρόμοια στατιστικά δεδομένα βρέθηκαν και στην μελέτη Blue Mountain Eye Study. Δεν έχει όμως διευκρινιστεί αν οι ασθενείς ανέπτυξαν ΗΕΩ λόγω κάποιου παράγοντα που συσχετίζεται με την επέμβαση του καταρράκτη (όπως το χειρουργικό τραύμα, η φλεγμονή και αν πρόκειται για ασθενείς οι οποίοι λόγω χαμηλής όρασης (από την συνύπαρξη καταρράκτη αλλά και προϋπάρχουσας πρώιμης ΗΕΩ κατέφυγαν στο χειρουργείο για καλύτερευση της όρασης μη λαμβάνοντας υπόψη την ήδη εγκατεστημένη ΗΕΩ. Η δεύτερη αυτή άποψη φαίνεται να είναι επικρατέστερη.

10) Σακχαρώδης διαβήτης

Η ύπαρξη Σ.Δ. ενοχοποιείται σαν παράγοντας κινδύνου στην ανάπτυξη ΗΕΩ λόγω της επίδρασης του στο μελάγχρουν επιθήλιο, τη μεμβράνη του Bruch και τη χοριοειδική κυκλοφορία. Εν τούτοις οι περισσότεροι μελέτες δεν έχουν δείξει άμεση συσχέτιση Σ.Δ και ΗΕΩ.

11) Η χρόνια φλεγμονή

Από τότε που ο Ross (1999) υποστήριξε την άποψη ότι η αρτηριοσκληρυνση έχει σαν βάση τη φλεγμονή, πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να βρουν ανάλογη αιτιολογία και στην ΗΕΩ. Από τις έρευνες προέκυψαν στοιχεία που δικαιολογούν την άποψη ότι η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες είναι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση και την εξέλιξη της ΗΕΩ.

- 1) Ιστοπαθολογικά ευρήματα από οφθαλμούς με ΗΕΩ δείχνουν την παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων όπως μακροφάγων, λεμφοκυττάρων και ιστοκυττάρων.
- 2) Από τις έρευνες του Anderson (2002) βρέθηκε ότι η παρουσία φλεγμονωδών μεσολαβητών και η ενεργοποίηση της οδού του συμπληρώματος προκαλούν αλλοιώσεις στα Drusen, όπως άθροιση υπολειμμάτων τους μεταξύ των κυττάρων του μελαγχρόου επιθηλίου.

- 3) Βρέθηκε ότι οι βιοδείκτες της φλεγμονής η CRP η IL-6 είναι αυξημένοι στην ΗΕΩ και μάλιστα επιταχύνουν την εξέλιξη της γεωγραφικής.
- 4) Το μελάγχρουν επιθήλιο (ME) το οποίο έχει φαγοκυτταρικές ιδιότητες, όταν ενεργοποιηθεί από το συμπλήρωμα παράγει προ-φλεγμονώεις κυτταροκίνες όπως IL -1, IL-6, TNFa οι οποίες έχουν αγγειογενετικές ιδιότητες (Benelli 2006).
- 5) Τα αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα (ΑΠΚ) τα οποία έχουν σαν ρόλο την ανοσοεπιτήρηση και την ενεργοποίηση της ανοσιακής αντίδρασης διαφοροποιούνται ανάλογα με το περιβάλλον σε πολλούς τύπους ένας των οποίων είναι και η μικρογλοία προερχόμενη από το μεσόδερμα και ανήκουσα στα CD45 + κύτταρα τα οποία ρυθμίζουν την Τ κυτταρική αντίδραση. Επομένως θα μπορούσε να υποστηριχθεί η εξής ως προς την παθογένεια. Επί πολλά έτη τα υπολείμματα των φωτοδεκτικών κυττάρων και του μελάγχρου επιθηλίου αθροίζονται στη μεμβράνη του Bruch, όταν όμως φτάσουν σε κάποιο κριτικό σημείο αποβάλλονται και σχηματίζουν τα μικρά Drusen. Αυτά δρουν σαν αντιγονικά ερεθίσματα κυρίως λόγω αλλοιωμένων οξειδωτικών πρωτεϊνών προκαλώντας την επέμβαση των μακροφάγων M2 κυττάρων και της μικρογλοίας για να εξουδετερωθεί η φλεγμονώδης αντίδραση. Όταν όμως το περιβάλλον είναι λιγότερο ανθεκτικό: γήρας, γενετική επιβάρυνση, κάπνισμα, τα μακροφάγα μετατρέπονται σε M1 και εμφανίζεται η επίκτητη ανοσιακή αντίδραση με μετατροπή των Drusen σε μεγάλα, απόπτωση του ME και μείωση του ανοσοποιητικού μηχανισμού με εμφάνιση της ΗΕΩ, ίσως λοιπόν η ΗΕΩ να είναι υποκλινική εκδήλωση φλεγμονής *(Adamis 2008 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο υαλοειδούς αμφιβληστροειδούς) τα δε μεγάλα Drusen να είναι σημεία χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης. Υπάρχει βέβαια και ο αντίλογος από την εργασία των Klein και συν 2008. οι οποίοι σε πολυεθνικό επίπεδο (λευκοί, μαύροι, κινέζοι, δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των βιοδεικτών φλεγμονής (CRP) και IL-6 και της ΗΕΩ εκτός των προχωρημένων περιπτώσεων με γεωγραφική ατροφία. Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΗΕΩ έχει και το συμπλήρωμα, το οποίο ενεργοποιημένο από την εναλλακτική οδό πρέπει συνεχώς να ελέγχεται και να ρυθμίζεται από ρυθμιστικές πρωτεΐνες. Ο κυριότερος παράγοντας που ελαττώνει τη ρύθμιση του συστήματος είναι ο παράγων Η (complement factor H). Αν ο παράγων αυτός δεν λειτουργεί σωστά πράγμα που συμβαίνει στην ΗΕΩ τότε το συμπλήρωμα είναι συνεχώς ενεργοποιημένο, πράγμα που οδηγεί

σε φλεγμονή. Ο Gehrs και συν από το 2006 έχουν δείξει ότι τα υπολείμματα τα οποία βρίσκονται κάτω από τα Drusen και το ME δρουν σαν εστία φλεγμονής η οποία ενεργοποιεί τα σύστημα του συμπληρώματος.

Στην Beaver Dam Study βρέθηκε ένας αυξημένος αριθμός Λ.Α. στην αρχική εξέταση να συνοδεύεται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ΗΕΩ μέσα στη δεκαετία. Επίσης σε ουρική αρθρίτιδα και πνευμονικό εμφύσημα που επικρατεί μια χρόνια φλεγμονή βρέθηκε αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης προχωρημένης ΗΕΩ. Η λήψη όμως ασπιρίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών δεν βρέθηκε να ακολουθούνται από μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης ΗΕΩ. Επίσης βρέθηκε και κάποια συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων CRP και ομοκυστεΐνης όσον αφορά την ανάπτυξη ΗΕΩ.

Με βάση λοιπόν όλα τα ανωτέρω θα μπορούσε κανείς να βοηθήσει τους αντιαγγειογενετικούς παράγοντες με χορήγηση αντιφλεγμονωδών από τη γενική οδό. Τέτοια φάρμακα είναι τα καλούμενα βιολογικά όπως ινφλιξιμάμπη, ραπαμυκίνη ή δακλιζουμάμη, Η τελευταία χορηγείται σε συνδυασμό με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες σε κλινικές δοκιμές στο National Eye Institute στις ΗΠΑ (φάση I-II). Επίσης ο P. Dugel ανακοίνωσε στην αμερικανική οφθαλμολογική εταιρεία το 2007 μια εργασία στην οποία χορηγήθηκε το ανοσοκατασταλτικό Sirolimus (Rapamune, Macusight) ενδοαλοειδικά ή και υπό τον επιπεφυκότα σε άτομα με ΗΕΩ με καλά αποτελέσματα στις 90 μέρες. Προγραμματίζεται δε η φάση II.

12) Η έκθεση στην Υπεριώδη ακτινοβολία

Η υπεριώδης ακτινοβολία ενοχοποιείται σαν παθογενετικός παράγων στην ανάπτυξη ΗΕΩ λόγω του ότι θεωρητικά προκαλεί βλάβη στο μελαγχρόου επιθήλιο. Δεν έχει όμως βρεθεί ότι συσχετίζεται ευθέως με την ΗΕΩ. Υπάρχον αντικρουόμενες απόψεις στην επίδραση της παρατεταμένης έκθεσης στο ηλιακό φως παρά το γεγονός ότι λιγότερο από 1% η υπεριώδης ακτινοβολία φθάνει στον αμφιβληστροειδή η UVA θεωρείται υπεύθυνη για την ανάπτυξη ΗΕΩ μετά από χρόνια έκθεση. Λόγω του υψηλότερου μήκους κύματος που δεν απορροφάται από τις ενδιάμεσες ανατομικές οφθαλμικές δομές, η UVA θεωρείται υπεύθυνη ειδικά όταν ο κρυσταλλοειδής φακός είναι ακόμα διαυγής. Σε επιδημιολογικές μελέτες ο Cruick Shanks συνέδεσε τα όψιμα στάδια της ΗΕΩ με την παρατεταμένη έκθεση στο ηλιακό φως της καλοκαιρινούς μήνες ενώ ο Taylor απέδειξε ότι τα άτομα

με ΗΕΩ είχαν σημαντικά υψηλότερη ηλιακή έκθεση τα τελευταία 20 χρόνια της ζωής της. Παράλληλα η απουσία της κρυσταλλοειδούς φακού στους αφανούς, που είναι κυρίως άτομα μεγάλης ηλικίας, επιτείνει την επίδραση δεδομένου ότι τους απορροφά τη μεγαλύτερη ποσότητα ακτινοβολίας αυτού του μήκους κύματος. Η παρουσία φίλτρων στους ενδοφακούς έχει ελαχιστοποιήσει αυτό το φαινόμενο.

13) Οφθαλμικοί παράγοντες

(Ανοιχτόχρωμες ίριδες, πυρηνικής σκλήρυνσης του φακού, **υπερμετρωπία**). Στη μελέτη Rotterdam βρέθηκαν ότι για κάθε δίοπτρα αύξησης της υπερμετρωπίας υπάρχει αύξηση 5% της πιθανότητας ανάπτυξης ΗΕΩ τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκε στην Beaver Dam Study ούτε στην Blue Mountain Eye Study όπως και η συσχέτιση με το **χρώμα της ίριδας**. Στη μελέτη Beaver Dam βρέθηκε επιπλέον η συσχέτιση αυξημένης επιπτώσεις πρώιμης και όχι προχωρημένης ΗΕΩ με την παρουσία πυρηνικού καταρράκτη.

14) Δείκτης μάζας σώματος

Στη μελέτη AREDS (Age Related Eye Disease Study) βρέθηκε ότι η παχυσαρκία ευνοεί στην ανάπτυξη γεωγραφικής ατροφίας.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR et al Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:653-8.
2. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99:933-43.
3. Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997; 104:7-21.
4. Klein R, Klein BE, Tomany SC et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2002; 109:1767-79.
5. Klein R, Klein BE, Tomany SC et al. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 2002; 156:589-98.
6. Klein BE, Klein R, Lee KE et al. Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling : The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154:207-11.
7. Klein R, Klein BE, Tomany SC et al. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of

- age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2003; 110:1273-80.
8. Klein R, Klein BE, Wong TY et al. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1551-8.
 9. Klein R, Klein BE, Tomany SC et al. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2003; 110:1273-80.
 10. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE et al. Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the beaver dam eye study. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:246-50.
 11. Tomany SC, Klein R, Klein BE. The relationship between iris color, hair color, and skin sun sensitivity and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2003; 110:1526-33.
 12. Klein R, Clegg L, Cooper LS et al. Prevalence of age-related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1203-10.
 13. Wang JJ, Foran S, Smith W et al. Risk of age-related macular degeneration in eyes with macular drusen or hyperpigmentation: the Blue Mountains Eye Study cohort. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:658-63.
 14. Mitchell P, Wang JJ, Smith W et al. Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1357-63.
 15. Smith W, Mitchell P, Leeder SR et al. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:583-7.
 16. Delcourt C, Michel F, Colvez A et al. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol* 2001; 8:237-49.
 17. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:205-10.
 18. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
 19. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:411-31.
 20. Rodrigues EB. Inflammation in dry age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2007; 221:143-52.
 21. Benelli R, Lorusso G, Albin A et al. Cytokines and chemokines as regulators of angiogenesis in health and disease. *Curr Pharm Des* 2006;12:3101-15.
 22. Nussenblatt RB, Ferris F 3rd. Age-related macular degeneration and the immune response: implications for therapy. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:618-26.
 23. Klein R, Knudtson MD, Klein BE et al. Inflammation, complement factor h, and age-related macular degeneration: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology* 2008; 115:1742-9.
 24. Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV et al. Age-related macular degeneration-emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med* 2006; 38:450-71.
 25. Fritsche LG, Loenhardt T, Janssen A et al. Age-related macular degeneration is associated with an unstable ARMS2 (LOC387715) mRNA. *Nat Genet* 2008; 40:892-6.
 26. West AL, Oren GA, Moroi SE. Evidence for the use of nutritional supplements and herbal medicines in common eye diseases. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:157-66.
 27. West AL, Fettes MD, Hemmila MR et al. Herb and vitamin supplementation use among a general ophthalmology practice population. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:522-9.
 28. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1417-36.
 29. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K et al. Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1004-7.
 30. Mares JA, La Rowe TL, Blodi BA. Doctor, what vitamins should I take for my eyes? *Arch Ophthalmol* 2004; 122:628-35.
 31. Fraunfelder FW. The science and marketing of dietary supplements. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:302-4.
 32. Rhee DJ, Spaeth GL, Myers JS et al. Prevalence of the use of complementary and alternative medicine for glaucoma. *Ophthalmology* 2002; 109:438-43.
 33. Morris CA, Avorn J. Internet marketing of herbal products. *JAMA* 2003; 290:1505-9.
 34. Lebuissou DA, Leroy L, Rigal G. Treatment of senile macular degeneration with Ginkgo biloba extract. A preliminary double-blind drug vs. placebo study. *Presse Med* 1986; 15:1556-8.
 35. Bernstein PS, Zhao DY, Wintch SW et al. Resonance Raman measurement of macular carotenoids in normal subjects and in age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology* 2002; 109:1780-7.

Συμπτωματολογία και κλινική εικόνα της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (Η.Ε.Ω.)

Χ Λιναρδή

SUMMARY

LINARDI C. Symptoms and clinical signs of age-related macular degeneration. There are two types of age-related macular degeneration (ARMD): the dry and the exudative form. The dry form is the most frequent and causes gradual loss of central vision. In the early stages of ARMD, we can find drusen and disorganization of retinal pigment epithelium while in the advanced stages we can find geographic atrophy. The exudative form is the less frequent and evolving suddenly loss of central vision. It appears with the development of choroidal neovascularization. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 316-317, 2010.**

Key words: age-related macula degeneration (ARMD), dry form ARMD, exudative form ARMD, drusen

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς έχει δύο κύριες μορφές: την ξηρά και την εξιδρωματική μορφή. Η **ξηρά μορφή** είναι η συνηθέστερη και εκδηλώνεται με σταδιακή ήπια έως σοβαρή απώλεια της κεντρικής οράσεως. Πρώιμα κλινικά σημεία είναι τα drusen και η διαταραχή του μελάγχρου επιθηλίου, ενώ το τελικό στάδιο χαρακτηρίζεται από την γεωγραφική ατροφία. Η **εξιδρωματική μορφή** είναι λιγότερο συχνή αλλά εξελίσσεται ταχύτατα με μεγάλη απώλεια της κεντρικής όρασης. Η κλινική εικόνα της χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη υπαμφιβληστροειδικής χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 316-317, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς (ΗΕΩ), ξηρά μορφή ΗΕΩ, εξιδρωματική μορφή ΗΕΩ, drusen

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΗΕΩ

Το πλέον κλινικά πρώιμο σημείο της ΗΕΩ είναι η εμφάνιση ασυμπτωματικών κιτρίνων εναποθέσεων όπισθεν του μελάγχρου επιθηλίου (ΜΕ), στον οπίσθιο

πόλο, τα γνωστά drusen ή κολλοειδή σωμάτια, στον οπίσθιο πόλο. Διαφέρουν σε αριθμό, μέγεθος, σχήμα, επίπεδο πρόωσης και συνδυασμού με αλλοιώσεις στο ΜΕ, καθώς επίσης και στην τοπογραφία τους. Σπάνια είναι κλινικά ορατά σε ηλικίες προ των 45 ετών και με την πάροδο της ηλικίας αυξάνονται σε μέγεθος και αριθμό. Οι κύριοι τύποι των drusen είναι οι κάτωθι:

α) Σκληρά drusen: Είναι μικρές κυκλικές κιτρινωπές

κηλίδες με σαφή όρια.

β) Μαλακά drusen: Είναι μεγαλύτερες από τα σκληρά με ασαφή όρια, και με την πάροδο του χρόνου μπορεί να διευρύνονται και να ενώνονται. Οι συνενώσεις των μαλακών drusen συνδυάζονται με διάχυτη δυσλειτουργία του ΜΕ και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης.

γ) Drusen της βασικής μεμβράνης: Είναι πολλαπλές μικρές κυκλικές υποαμφιβληστροειδικές κηλίδες οι οποίες παρατηρούνται σε πιο νέους ασθενείς και μπορεί να συνδυάζονται με ψευδολεικιθόμορφο αποκόλληση του αισθητηριακού αμφιβληστροειδή ή σπάνια με χοριοειδική νεοαγγείωση.

δ) Ασβεστοποιημένα drusen παρατηρούνται ως λαμπρίζοντα σωματίδια λόγω δυστροφικής ασβεστοποίησης.

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς έχει δύο κύριες μορφές:

1. Ξηρά μορφή ή ατροφική
2. Εξιδρωματική ή υγρά μορφή

Η **ξηρά μορφή** παρατηρείται στο περίπου 90% των περιπτώσεων με ΗΕΩ. Εκδηλώνεται με σταδιακή ήπια έως σοβαρή απώλεια της κεντρικής οράσεως σε περίοδο μηνών ή χρόνων.

Το κύριο κλινικό σημείο αυτής της μορφής είναι τα drusen. Συνήθως αυτά συσχετίζονται με διάσπαση χρωστικής του ΜΕ - συναθροίσεις χρωστικής, ανάπτυξη καλώς περιγεγραμμένων κυκλοτερών περιοχών ατροφίας με διαφορετικού βαθμού απώλεια των χοριοτριχοειδών και περιοχές με πλήρη απώλεια του ΜΕ απουσία των χοριοτριχοειδών και εμφανή τα μεγάλα χοριοειδικά αγγεία οι οποίες χαρακτηρίζονται ως γεωγραφική ατροφία. Εφόσον το κέντρο της ωχράς δεν έχει προσβληθεί από γεωγραφική ατροφία, η έκπτωση της οράσεως είναι συνήθως ήπια στην ξηρή ΗΕΩ.

Η **εξιδρωματική μορφή** παρότι είναι λιγότερο συχνή εξελίσσεται πιο δραματικά καθ'ότι συνήθως οι ασθενείς έχουν απώλεια της κεντρικής όρασης

ταχύτατα. Η μορφή αυτή παρατηρείται αμιγώς ή σε συνδυασμό με την ατροφική μορφή.

Στην εξιδρωματική μορφή το κυριότερο σύμπτωμα είναι η παραμορφωσιά δηλαδή η παραμόρφωση των ειδώλων και η θόλωση της κεντρικής όρασης, λόγω της ανάπτυξης υποαμφιβληστροειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης.

Η κλινική εικόνα της περιλαμβάνει την αποκόλληση του ΜΕ και την ανάπτυξη υπαμφιβληστροειδικής (χοριοειδικής) νεοαγγειακής μεμβράνης (ΧΝΜ).

Η αποκόλληση του ΜΕ εκδηλώνεται ως κυκλοτερής υπέγερση δίκην "θόλου" διαφορετικού μεγέθους στον οπίσθιο πόλο. Μπορεί να εξελιχθεί σε αυτόματη υποστροφή χωρίς επιπλοκές, σε γεωγραφική ατροφία, σε αποκόλληση του νευροαισθητηριακού αμφιβληστροειδή, ανάπτυξη κρύφιας χοριοειδικής νεοαγγείωσης και σε ρήξη του ΜΕ.

Η ΧΝΜ δεν είναι πάντα ορατή οφθαλμοσκοπικά. Παρουσιάζεται ως γκριζωπή ή κιτρινωπή ελαφρά υπεργερμένη υποαμφιβληστροειδική εστία διαφόρου μεγέθους. Άλλα κλινικά σημεία της ΧΝΜ είναι κυστικό οίδημα της ωχράς, σκληρά εξιδρώματα, υποαμφιβληστροειδική αιμορραγία και αιμορραγία υπό το ΜΕ.

Η εξέλιξη της ΧΝΜ μπορεί να είναι η κάτωθι:

α) αιμορραγική αποκόλληση του ΜΕ, β) ορώδης αιμορραγική αποκόλληση του ΜΕ, γ) Ενδοαλοειδική αιμορραγία, δ) Υποαμφιβληστροειδική (δισκοειδής) ίνωση, ε) Εκσεσημασμένη εξιδρωση ενδοαμφιβληστροειδικά και υποαμφιβληστροειδικά, στ) Εξιδρωματική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kanski J. Clinical Ophthalmology.
2. Jannouzzi L, Guyer D, Slakter J. Retina-Vitreous-Macula.
3. Εγχειρίδιο διάγνωσης και θεραπείας παθήσεων οφθαλμού. Deborah Pavan-Langstone.

Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδος: Διαγνωστικές εξετάσεις

Α Καλλίσης

SUMMARY

KALLITSIS A. Age-related macular degeneration (AMD): Diagnostic methods. There are several diagnostic methods that are used to examine the region of macula in age-related macular degeneration disease. Ophthalmoscopy is the first examination and it is divided in two categories: Direct ophthalmoscopy and indirect ophthalmoscopy. Slit lamp biomicroscopy ophthalmoscopy is another method of examination in AMD. This is divided in two categories as well: Non contact lens slit lamp biomicroscopy is performed with aspherical 90-diopter, 78-diopter lenses and the ophthalmologist holds the lens in one hand and places it a few centimeters in front of the patient's eye. Contact lens slit lamp biomicroscopy, when a special lens (Goldmann three-mirror or panfundusoscopic contact lens) is applied to an anesthetized eye. The Amsler Test and the Photostress Test are two different ways in AMD examination. Fluorescein angiography is the mainstay of investigation in AMD exudative form: choroidal neovascularization (CNV). This consists from two entities: classic CNV and occult CNV. Occult has two forms: **a)** CNV without retinal pigment epithelium detachment, **b)** CNV with RPE detachment. Occult CNV is investigated more conveniently with indocyanine green angiography (ICG). Optical coherence tomography (OCT) is the newest method that is used in AMD diagnosis and investigation. It produces high-resolution, cross-sectional images of ocular structures and measures retinal thickness with a longitudinal image resolution of approximately 5 μm . The principles of OCT are similar to B-mode ultrasound, however, OCT utilizes the reflection of light waves from different structures in the eye rather than sound. In non exudative form of AMD (dry) drusen appear as thickened complex of pigment epithelium-Bruch membrane-choriocapillaries and in Geographic atrophy OCT reveals retinal layer attenuation and the pigment epithelium-Bruch membrane-choriocapillaries complex. In exudative form of AMD, well-defined CNV (classic) represents a spindle-shaped thickness pigment epithelium-Bruch membrane-choriocapillaries complex, while occult CNV appears as the above mentioned complex elevation. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 318-331, 2010.**

Key words: age-related macula degeneration, choroidal neovascularization, OCT.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι διαγνωστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδος περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα εξετάσεων οι οποίες έχουν η κάθε μία από αυτές τη δική της συμβολή στη διερεύνηση της νόσου. Η οφθαλμοσκόπηση είναι η πρώτη εξέταση που διενεργείται

στον εξεταζόμενο με υποψία εκφύλισης της ωχράς κηλίδος. Υποδιαιρείται σε οφθαλμοσκόπηση με το άμεσο οφθαλμοσκόπιο και σε έμμεση οφθαλμοσκόπηση. Η βιομικροσκόπηση είναι μια άλλη μέθοδος εξέτασης της ωχράς κηλίδος που υποδιαιρείται σε βιομικροσκόπηση χωρίς επαφή με τον οφθαλμό του ασθενούς όταν χρησιμοποιείται φακός 90 ή 78 διοπτρών σε απόσταση λίγων εκατοστών από τον οφθαλμό και σε βιομικροσκόπηση σε επαφή με τον οφθαλμό όταν το ειδικό γυαλί εφάπτεται στον οφθαλμό. Η εξέταση με τον Πίνακα AMSLER είναι ένας άλλος τρόπος διάγνωσης και παρακολούθησης της νόσου καθώς το photostress test. Η φλουροαγγειογραφία και ιδιαίτερα η ψηφιακή μορφή αυτής είναι η σπουδαιότερη μέθοδος αποκάλυψης και διερεύνησης της εξιδρωματικής μορφής της νόσου, της χοριοειδικής νεοαγγείωσης (CNV). Αυτή με βάση τα φλουροαγγειογραφικά δεδομένα εμφανίζεται με δύο μορφές: την κλασική χοριοειδική νεοαγγείωση και την κρύφια μορφή (occult). Η κρύφια μορφή κατατάσσεται σε δύο κατηγορίες: **α**) σε CNV χωρίς αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου (M.E.), **β**) σε CNV με αποκόλληση του M.E. Η κρύφια μορφή της νόσου διερευνάται πληρέστερα με την αγγειογραφία με το πράσινο της ινδοκυανίνης (ICG). Η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) είναι η πλέον πρόσφατη μέθοδος που χρησιμοποιούμε για τη διάγνωση αλλά κυρίως για την παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής της νόσου. Η λειτουργία της OCT είναι ανάλογη της Β-υπερηχογραφίας με τη διαφορά ότι χρησιμοποιεί φως αντί ήχο, έχει διακριτική ικανότητα 5-10μm ιστού και βασίζεται στη μέθοδο μέτρησης που είναι η συμβολομετρία χαμηλής συνοχής. Στη μη νεοαγγειακού τύπου εκφύλιση ωχράς κηλίδος (ξηρά μορφή) τα drusen εμφανίζονται σαν παχύνσεις του συμπλέγματος M.E.-μ.Bruch-χοριοτριχοειδή, ενώ στη γεωγραφική ατροφία το OCT αποκαλύπτει πιο λεπτές στιβάδες του αμφιβληστροειδούς και του συμπλέγματος M.E.-μ.Bruch-χοριοτριχοειδή. Στην εξιδρωματική μορφή της νόσου, η κλασική CNV απεικονίζεται σαν ατρακτοειδείς ή οζώδεις παχύνσεις του συμπλέγματος M.E.-μ.Bruch-χοριοτριχοειδή, ενώ η κρύφια CNV απεικονίζεται σαν υπέγερση του παραπάνω συμπλέγματος. **Νοσok. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 318-331, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: εκφύλιση ωχράς κηλίδος, χοριοειδική νεοαγγείωση, οπτική τομογραφία συνοχής (OCT).

A. ΟΦΘΑΛΜΟΣΚΟΠΗΣΗ

I. Άμεση Οφθαλμοσκόπηση

Ο Purkinje υπήρξε ο πρώτος που περιέγραψε την τεχνική, ενώ ο Von Helmholtz ήταν ο πρώτος που εισήγαγε το άμεσο οφθαλμοσκόπιο το 1850. Το παραγόμενο είδωλο από το οφθαλμοσκόπιο στον αμφιβληστροειδή έχει 15 φορές περίπου μεγέθυνση για εμμετροπικό μάτι και είναι ορατές περίπου 8-10 μίρες στο βυθό του οφθαλμού (Εικόνα 1, 2).



Εικόνα 1. Άμεσο οφθαλμοσκόπιο.

II. Έμμεση Οφθαλμοσκόπηση

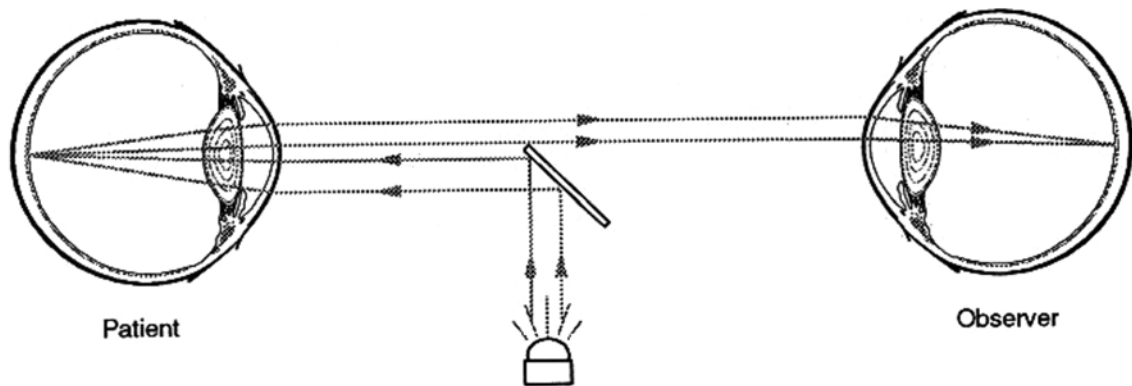
Πρώτος την εισήγαγε ο Scherpens το 1947 στη Βοστώνη. Χρησιμοποιείται φακός συνήθως 20 διοπτρών μπροστά από τον οφθαλμό του εξεταζόμενου που βρίσκεται σε μυδρίαση. Το πλεονέκτημα σε σχέση με το προηγούμενο είναι ότι παρέχει στερεοσκοπική όραση στο βυθό καθώς και το μεγαλύτερο εύρος εξέτασής του, περίπου 30 μίρες ή και περισσότερο ανάλογα

με το είδος του φακού (εικ. 3, 4).

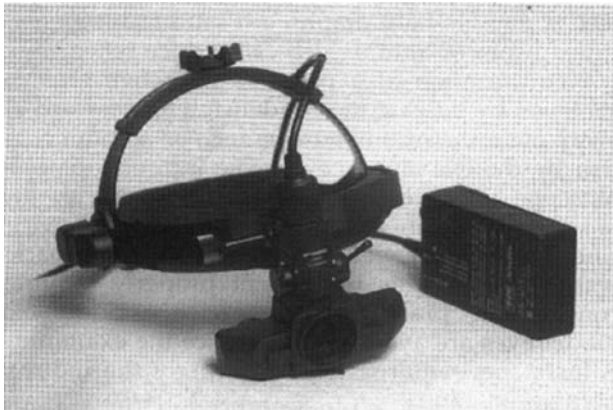
B. ΒΙΟΜΙΚΡΟΣΚΟΠΗΣΗ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΟΣ ΣΤΗ ΣΧΙΣΜΟΕΙΔΗ ΛΥΧΝΙΑ

I. Βιομικροσκόπηση χωρίς επαφή με τον οφθαλμό (non contact)

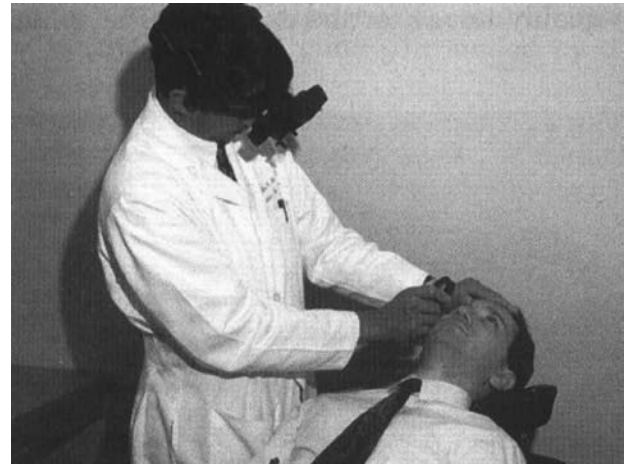
Ο εξεταζόμενος τοποθετείται στη σχισμοειδή λυ-



Εικόνα 2. Αρχή λειτουργίας άμεσου οφθαλμοσκοπίου.



Εικόνα 3. Έμμεσο οφθαλμοσκόπιο.

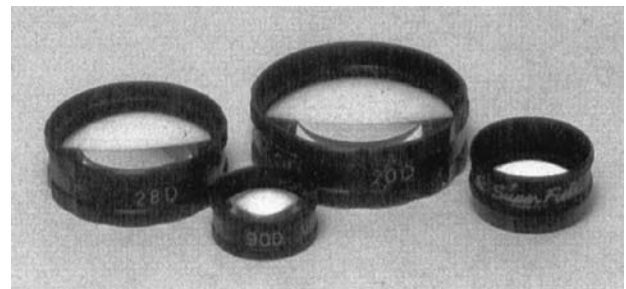


Εικόνα 4. Εξέταση ασθενούς με έμμεσο οφθαλμοσκόπιο.

χνία και ο εξεταστής κρατά κυρτό ισχυρό φακό 90 ή 78 διοπτρίων σε απόσταση λίγων εκατοστών από τον οφθαλμό του εξεταζόμενου. Το είδωλο που σχηματίζεται στην ωχρά κηλίδα είναι ανεστραμμένο καθέτως (τα πάνω-κάτω) και αριστερά-δεξιά (εικ. 5).

II. Βιομικροσκόπηση σε επαφή με τον οφθαλμό (contact)

Ο εξεταζόμενος τοποθετείται στη σχισμοειδή λυχνία και ο εξεταστής εφαρμόζει με κατάλληλους χειρισμούς ειδικές υάλους στον οφθαλμό του ασθενούς. Οι κυριότεροι φακοί γι' αυτό είναι ο φακός Goldmann (εικ. 6) και ο φακός Rodenstock (εικ. 7).

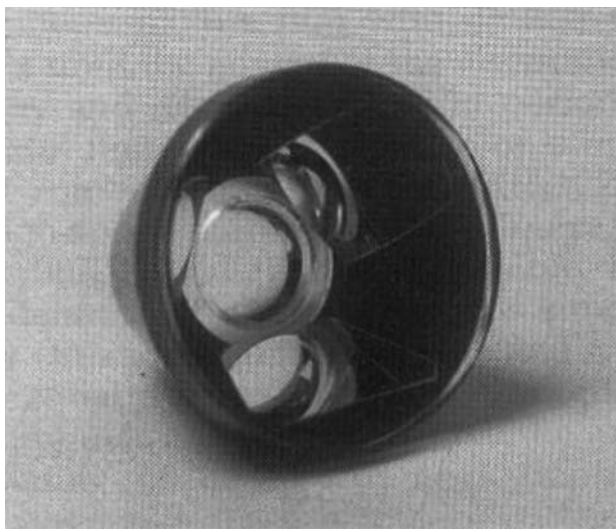


Εικόνα 5. Φακός 90 διοπτρίων – Super field δια βιομικροσκόπηση χωρίς επαφή.

Γ. ΕΞΕΤΑΣΗ ΜΕ ΠΙΝΑΚΑ “AMSLER”

Αποτελείται από ένα τετράγωνο 10 εκατοστών που υποδιαιρείται σε μικρότερα τετράγωνα των 5 χιλιοστών και στο κέντρο του υπάρχει μια κηλίδα. Όταν ο εξετα-

ζόμενος κοιτάζει από απόσταση 33 εκατοστών κάθε μικρό τετράγωνο αντιστοιχεί σε γωνία 1°. Η εξέταση πραγματοποιείται με τον ασθενή να φορά τα γυαλιά του για κοντά καλύπτοντας εναλλάξ κάθε οφθαλμό



Εικόνα 6. Τρικατοπτική ύαλος Goldmann.



Εικόνα 7. Φακός Rodenstock.

και κοιτάζοντας από απόσταση 33 εκατοστών με τον ακάλυπτο οφθαλμό στην κηλίδα του πίνακα. Ο εξεταστής ζητά από τον ασθενή να αναφέρει κάθε παραμόρφωση, κυματοειδείς γραμμές, θολές περιοχές ή οτιδήποτε άλλο παρατηρεί ο εξεταζόμενος.

Δ. PHOTOSTRESS TEST

Η εξέταση στηρίζει τη λειτουργία της στην ικανότητα των φωτοϋποδοχέων να ξανασυνθέτουν τις οπτικές χρωστικές. Ο εξεταζόμενος αφού προσδιοριστεί η καλύτερη οπτική οξύτητα με διόρθωση για

μακρινή απόσταση, προσηλώνει στο φως ενός φακού ή του έμμεσου οφθαλμοσκοπίου από απόσταση 3 εκατοστών για 10 δευτερόλεπτα. Ο χρόνος ανάνηψης από το photostress μετρείται από το χρόνο που χρειάζεται ο ασθενής για να διαβάσει τρία γράμματα από την ίδια σειρά. Στον ασθενή με αλλοιώσεις στην όχρα, ο χρόνος ανάνηψης από το photostress θα είναι μεγαλύτερος από τον «φυσιολογικό» οφθαλμό.

ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΒΥΘΟΥ

1. Φλουοροαγγειογραφία

Η φλουοροσεΐνη (νατριούχος φλουοροσεΐνη) έχει μοριακό βάρος 377, φάσμα απορρόφησης μεταξύ 465 και 490 nm, δηλαδή στο μπλε και φάσμα εκπομπής από 520 έως 530 nm στο μήκος κύματος του κίτρινου και του πράσινου.

Στο εμπόριο διατίθεται με τη συσκευασία των 5 ml συγκέντρωσης 10% ή 2-3 ml συγκέντρωσης 25%. Το 75-80% της χρωστικής συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ιδιαίτερα με την αλβουμίνη. Το υπόλοιπο 15-20% κυκλοφορεί σαν ελεύθερη φλουοροσεΐνη. Στην ελεύθερη φλουοροσεΐνη οφείλεται το φαινόμενο του φθορισμού. Μεταβολίζεται από το ήπαρ και τους νεφρούς και αποβάλλεται με τα ούρα όπου και τα χρωματίζει με χρώμα περίπου πορτοκαλί.

Ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί και κυμαίνονται από ήπιες (ναυτία, έμετος) έως πολύ σοβαρές (βρογχόσπασμος, αναφυλαξία, οίδημα λάρυγγος, καρδιακή ανακοπή).

Εκτέλεση Φλουοροαγγειογραφίας σε φυσιολογικό οφθαλμό

Μετά από γρήγορη χορήγηση της φλουοροσεΐνης, αυτή εισέρχεται στις βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες και γίνεται ορατή στο χοριοειδή και στην κεφαλή του οπτικού νεύρου σε 10 έως 15". Η πλήρωση του χοριοειδή δεν γίνεται ταυτοχρόνως και με την ίδια ένταση, αλλά εδώ υπάρχει μια χαρακτηριστική όχι ομοιόμορφη πλήρωση (patchy filling) και η οποία είναι αποτέλεσμα της ιδιαίτερης ανατομικής κατασκευής του χοριοειδή, του οποίου τα χοριοτριχοειδή με τις χαρακτηριστικές ανατομικολειτουργικές μονάδες (Lobules) δεν γεμίζουν ταυτόχρονα αλλά τμηματικά.

Μετά την πλήρωση του χοριοειδή περίπου ένα έως τρία (1-3) δευτερόλεπτα αρχίζει η κυκλοφορία στα αγγεία του αμφιβληστροειδή, περίπου 10 έως 15 δευτερόλεπτα από την αρχή. Εδώ οι φάσεις της φλουοροαγγειογραφίας διακρίνονται σε αρτηριακή φάση, σε φλεβική φάση και στις φάσεις της επανα-

κυκλοφορίας.

Κατά την αρτηριακή φάση η χρωστική ευρίσκεται μόνο στις αρτηρίες.

Η φλεβική φάση διακρίνεται σε πρώιμη φλεβική, σε μέση φλεβική και όψιμη φλεβική φάση. Στην πρώιμη φλεβική έχουμε το μέγιστο φθορισμό από τις αρτηρίες και έναρξη της κυκλοφορίας στο τοίχωμα των φλεβών. Στη μέση φλεβική υπάρχει ισοδύναμος φθορισμός αρτηριών και φλεβών και στον όψιμο φλεβικό χρόνο την πλήρωση των φλεβών που αντιστοιχεί στο μέγιστο φθορισμό.

Ο χρόνος της πρώτης κυκλοφορίας της χρωστικής από τα αγγεία του χοριοειδή και του αμφιβληστροειδή ολοκληρώνεται σε 30 δευτερόλεπτα περίπου. Από το χρονικό αυτό διάστημα και μετά αρχίζουν οι φάσεις της επανακυκλοφορίας της χρωστικής, στις οποίες η ένταση του φθορισμού μειώνεται συνεχώς.

Στα 10 λεπτά η χρωστική δεν κυκλοφορεί στο αγγειακό δίκτυο του αμφιβληστροειδή και χοριοειδή και μέρος της εναποτίθεται σε διάφορους ιστούς, όπου και βιάφονται από αυτήν (π.χ. μεμβράνη του Bruch, σκληρός).

Στο σημείο αυτό σκόπιμο θεωρούμε να αναφέρουμε ότι στη φλουροαγγειογραφία, όσον αφορά στη σημειολογία της, διακρίνουμε 2 ενότητες: τον υποφθορισμό και τον υπερφθορισμό.

α) Υποφθορισμός

Τα βασικά αίτια του υποφθορισμού είναι:

1. Ο αποκλεισμός του φθορισμού και
2. Η ατελής αγγειακή πλήρωση

Επί αποκλεισμού του φθορισμού, ένα αδιαφανές ή και ημιδιαφανές παθολογικό στοιχείο επικαλύπτει τη φλουροσεΐνη παρεμποδίζοντας τον εκπεμπόμενο φθορισμό να γίνει αντιληπτός.

Τέτοια παθολογικά στοιχεία μπορεί να είναι συνάθροιση χρωστικής (μελανίνη – λιποφουσκίνη), αιμορραγία, φλεγμονώδη στοιχεία, σκληρά εξιδρώματα, βαμβακόμορφα εξιδρώματα, συλλογή θολερού υγρού, αλώδης ιστός, ουλή από φωτοπηξία κλπ.

Αντίθετα, επί αγγειακού ελλείμματος (vascular filling defect) ο προκαλούμενος υποφθορισμός μπορεί να οφείλεται:

- α. είτε σε ελαττωμένη είτε σε απουσία πλήρωσης των αγγείων, καθώς και
- β. σε απουσία των ίδιων των αγγείων

Στην πρώτη περίπτωση χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η απόφραξη της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδή ή κλάδου αυτής, η απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή ή κλάδου αυτής, η απόφραξη των οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών από συστηματικές νόσους κ.λπ.

Στη δεύτερη περίπτωση έχουμε την ατροφία του χοριοειδή, ατροφία του οπτικού νεύρου, κολόβωμα οπτικού δίσκου κ.λπ.

β) Υπερφθορισμός

Σαν υπερφθορισμός χαρακτηρίζεται ο φθορισμός εκείνος ο οποίος εμφανίζεται με μεγαλύτερη ένταση ή περισσότερη διάρκεια από το φυσιολογικό.

Διακρίνεται:

- α. Σε υπερφθορισμό εκ διαφάνειας (window defect), ερμηνεύεται από το γεγονός ότι υπάρχει μερική ή ολική απουσία της μελαγχρωστικής του μελάγχρου επιθηλίου και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό της απορρόφησης του προσπίπτοντος μπλε φωτός και την αύξηση του εκλυομένου φθορισμού του χοριοειδή, ο οποίος σε φυσιολογικές συνθήκες απορροφάται από αυτή τη χρωστική. Παθολογικές καταστάσεις στις οποίες έχουμε φθορισμό εκ διαφάνειας είναι τα drusen, η οπή ωχράς, δυστροφίες ωχράς, αγγειοειδείς ταινίες, μυωπία, αλφισμός κ.λπ.
- β. Σε υπερφθορισμό από διαρροή της χρωστικής εκτός των αγγείων, όπως σε αγγειίτιδες ή φλεγμονώδεις καταστάσεις, νεοαγγείωση αμφιβληστροειδούς, οίδημα οπτικού δίσκου, πρόσθια ισχαιμική οπτικοπάθεια, κυστεοειδές οίδημα ωχράς, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υποστρώματος, απόφραξη κεντρικής φλέβας ή κλάδου αυτής, χοριοειδική νεοαγγείωση σαν αποτέλεσμα εκφύλισης της ωχράς κ.λπ.
- γ. Σε υπερφθορισμό από λίμναση (pooling) της χρωστικής που οφείλεται σε συλλογή της χρωστικής εντός συγκεκριμένης κοιλότητας είτε παθολογικής, όπως αποκόλλησης του αμφιβληστροειδή ή αποκόλλησης του μελάγχρου επιθηλίου, είτε συγκέντρωσης της χρωστικής σε κυστικούς χώρους.
- δ. Σε υπερφθορισμό εκ χρώσεως. Οφείλεται σε κατακράτηση της χρωστικής από τους ιστούς και παρατηρείται σε όψιμους χρόνους της φλουροαγγειογραφίας. Συμβαίνει είτε σε φυσιολογικές συνθήκες, όπως χρώση της κεφαλής του οπτικού νεύρου ή του σκληρού χιτώνα, είτε σε παθολογικές καταστάσεις, όπως σε βλάβες της μεμβράνης του Bruch, του μελάγχρου επιθηλίου π.χ. σε γυροειδή ατροφία, έρπουσα χοριοειδοπάθεια κλπ.

ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕ ΤΟ ΠΡΑΣΙΝΟ ΤΗΣ ΙΝΔΟΚΥΑΝΙΝΗΣ

Το πράσινο της ινδοκυανίνης είναι μια υδατοδιαλυτή χρωστική με μοριακό βάρος 775 και περιέχει 5% περίπου ιωδιούχο νάτριο. Απορροφά και εκπέ-

μπει ακτινοβολία κοντά στο υπέρυθρο τμήμα του φάσματος.

Η χρωστική απορροφά υπέρυθρη ακτινοβολία σε μήκος κύματος 805 nm και πραγματοποιεί την εκπομπή με μέγιστο φθορισμό σε μήκος κύματος 835 nm. Η ICG χορηγείται ενδοφλέβια. Αμέσως μετά την έγχυση, συνδέεται γρήγορα και σχεδόν 100% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Από αυτές το 80% περίπου αντιπροσωπεύουν οι σφαιρίνες, οι οποίες είναι άλφα-1-λιποπρωτεΐνες. Η ανωτέρω ιδιότητα είναι ιδιαίτερα χρήσιμη επειδή η χρωστική παραμένει μέσα στα χοριοτριχοειδή, δεν εξαγγειώνεται και αυτό μας επιτρέπει να παρατηρούμε το αγγειακό δίκτυο με λεπτομέρεια.

Η ICG απεκκρίνεται από το ήπαρ στο οποίο και μεταβολίζεται. Εμπορικά διατίθεται στη συσκευασία των 25 και 50 mg.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

1. Ήπιες – μέτριες: ναυτία, έμετος, εμπύρετο, τοπική νέκρωση ιστών.
2. Σοβαρές: βρογχόσπασμος, αναφυλαξία, έμφραγμα, ανακοπή.

Σύγκριση (διαφορές)

- α. Η ICG, επειδή συνδέεται πλήρως με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και έχει περίπου διπλάσιο MB από τη φλουοροσεΐνη, δεν εξαγγειώνεται από τα χοριοτριχοειδή και τα υπόλοιπα αγγεία του χοριοειδή. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να απεικονίζονται πιο ευκρινώς ο χοριοειδής και οι τυχόν ανωμαλίες που συνυπάρχουν. Αντίθετα, η φλουοροσεΐνη, ένα τμήμα της εξαγγειώνεται κατά τη φλουοροαγγειογραφία, με αποτέλεσμα ο διάχυτος φθορισμός που προκαλείται να αποκρύπτει τον έλεγχο της ανατομίας του χοριοειδή.
- β. Η ακτινοβολία με μήκος κύματος στο υπέρυθρο τμήμα του φάσματος διαπερνά πιο εύκολα τις τυχόν θολερότητες των οπτικών μέσων (φακός, κερατοειδής) με αποτέλεσμα εξαιτίας ελάχιστων απωλειών στην πορεία της ακτινοβολίας, η αγγειογραφία να είναι πιο ακριβής.
- γ. Επειδή η ινδοκυανίνη έχει την ιδιότητα να διαπερνά αιμορραγίες ή και εξιδρώματα, είναι δυνατόν να αποκαλύπτονται λεπτομέρειες (π.χ. κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση) κάτω από τις αιμορραγίες, οι οποίες δεν είναι δυνατόν να αποκαλυφθούν με τη φλουοροαγγειογραφία.
- δ. Επειδή στην αγγειογραφία με ινδοκυανίνη το μήκος κύματος της ακτινοβολίας είναι στο υπέρυθρο

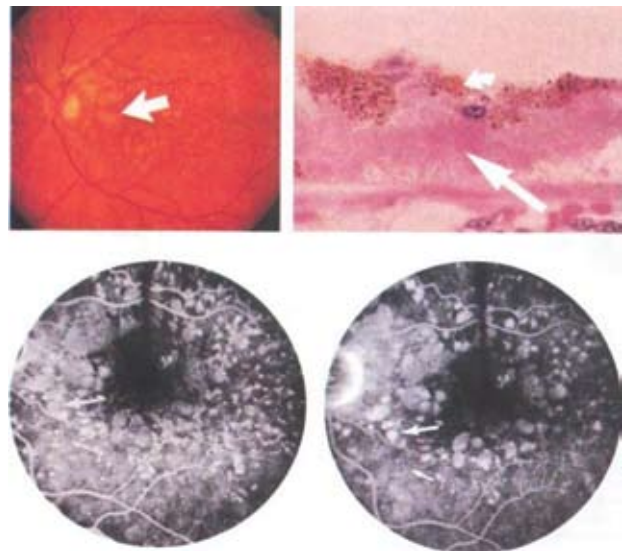
τμήμα του φάσματος, αυτό δεν γίνεται ιδιαίτερα αντιληπτό από τον εξεταζόμενο, με αποτέλεσμα η εξέταση να είναι πιο ανεκτή από τον ίδιο.

ΜΗ ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ (ΞΗΡΟΥ ΤΥΠΟΥ)

- Μικρά και σκληρά drusen. Φλουοροαγγειογραφικά εμφανίζονται σαν window defects.
- Μεγάλα και μαλακά drusen. Φλουοροαγγειογραφικά εμφανίζουν πρώιμο υπερφθορισμό και είτε σβήνουν, είτε βάφουν (stain) τους ιστούς στις όψιμες φάσεις (εικ. 8).
- Μη γεωγραφική ατροφία του μελάγχρου επιθηλίου. Η φλουοροαγγειογραφία αποκαλύπτει διάχυτο υπερφθορισμό σύστοιχα με την περιοχή.
- Εστιακή υπέρχρωση του Μ.Ε. Στη φλουοροαγγειογραφία παρατηρείται απόκρυψη του υποκείμενου χοριοειδικού φθορισμού.
- Γεωγραφική ατροφία του Μ.Ε. Παρατηρείται στις πρώιμες φάσεις έντονος και ευκρινής υπερφθορισμός εντός της περιοχής της γεωγραφικής ατροφίας.

ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ (ΕΙΚ. 9-20)

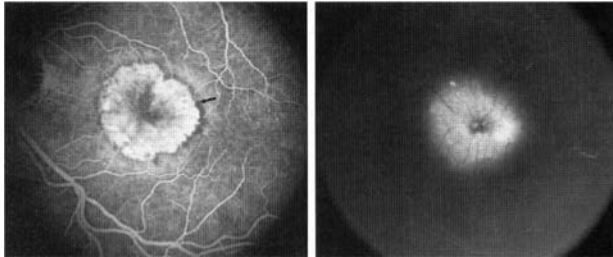
Με βάση τα φλουοροαγγειογραφικά δεδομένα η χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV) εμφανίζεται με δύο μορφές: την κλασική CNM και την κρύφια (occult)



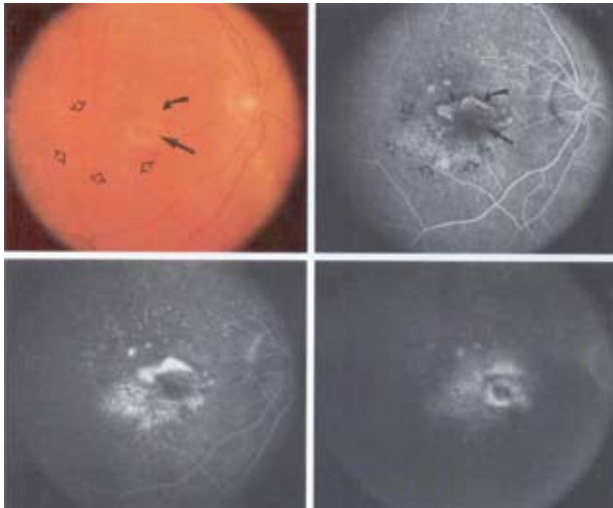
Εικόνα 8. Φλουοροαγγειογραφική εικόνα drusen (μεγάλων-μαλακών).

CNV.

- Η κλασική φλουοροαγγειογραφικά που εμφανίζεται ως μια περιοχή καλά περιγεγραμμένη και αφοριζόμενη από τους γύρω ιστούς στις πρώιμες



Εικόνα 9. Κλασική CNV.



Εικόνα 10. Κλασική και κρύφια CNV.

φάσεις της φλουοροαγγειογραφίας. Στις όψιμες φάσεις υπάρχει περαιτέρω διαρροή της χρωστικής και λίμναση αυτής στο υπό τον αισθητηριακό αμφιβληστροειδή χώρο.

Γύρω από την περιοχή, που όπως αναφέρθηκε αφορίζεται καλώς, δημιουργείται ένας δακτύλιος υποφθορισμού που οφείλεται στην αντιδραστική υπερπλασία του Μ.Ε. και τη δημιουργία ινώδους ιστού. Αντιπροσωπεύει το 10-12% των περιπτώσεων.

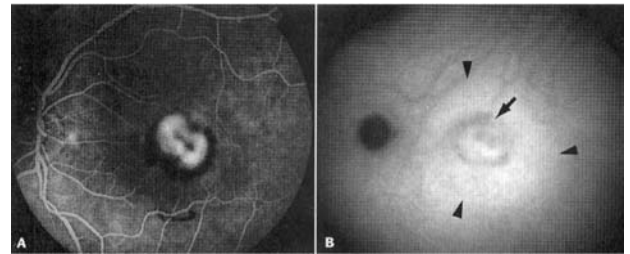
- Η κρύφια CNV

Ως κρύφια CNV χαρακτηρίζεται η νεοαγγείωση της οποίας απουσιάζουν τα προαναφερθέντα φλουοροαγγειογραφικά χαρακτηριστικά της κλασικής CNV. Περίπου το 85% των πρωτοεμφανιζόμενων περιπτώσεων της παραγωγικής μορφής της εκφύλισης της ωχράς σχετιζόμενης με την ηλικία ανήκουν στην κρύφια CNV.

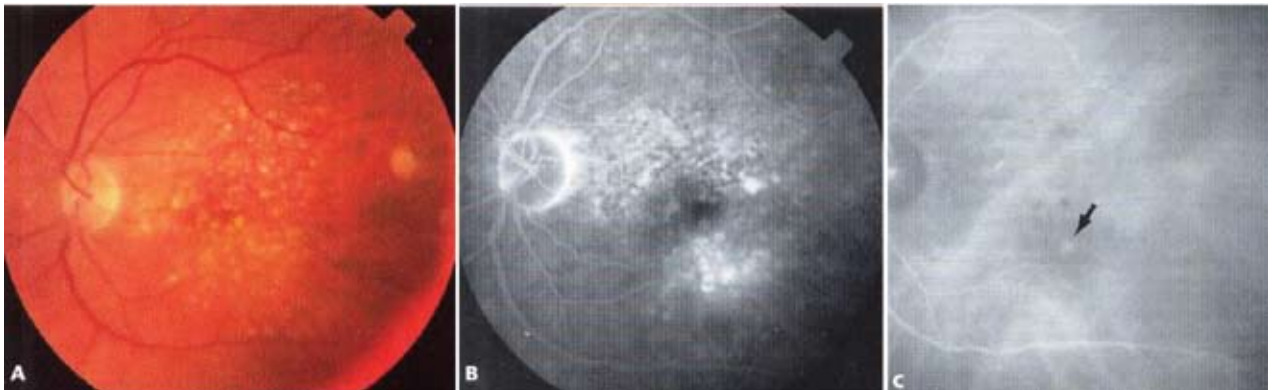
Παρά την ποικιλία των χαρακτηριστικών με τα οποία εμφανίζεται η κρύφια CNV, μπορούμε να κατατάξουμε αυτήν σε δύο κατηγορίες:

α. CNV χωρίς αποκόλληση του Μ.Ε.

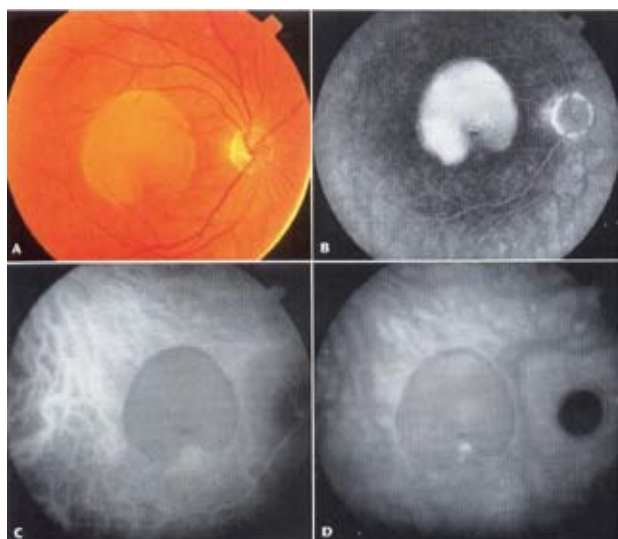
Στις πρώιμες φάσεις της φλουοροαγγειογραφίας αποκαλύπτεται ελάχιστη διαρροή υπό τον αμφιβληστροειδή μη επακριβούς εντόπισης, η οποία



Εικόνα 11. Κλασική CNV με φλουρο και ICG.



Εικόνα 12. Κρύφια CNV χωρίς αποκόλληση Μ.Ε.



Εικόνα 13. Κρύφια με αποκόλληση Μ.Ε.

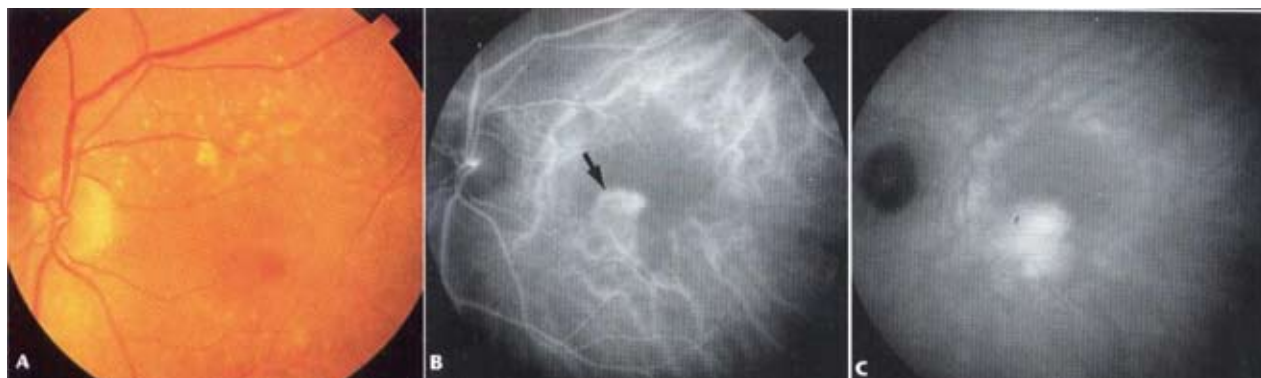
προϊόντος του χρόνου, αυξάνεται και δημιουργεί ποικίλου σχήματος (ακανόνιστη) χρώση (staining) των ιστών κάτω από το Μ.Ε.

β. Ορώδης αποκόλληση του Μ.Ε.

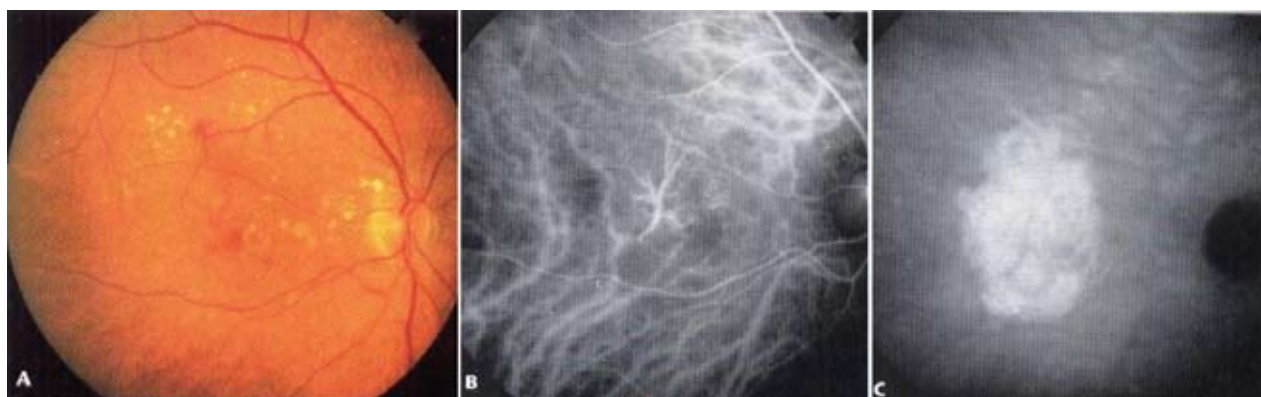
Η δεύτερη μορφή της κρύφιας χοριοειδικής νεοαγγείωσης εμφανίζεται με ορώδη αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου, η οποία έχει έκταση τουλάχιστον μια θηλαία διάμετρο.

Η λίμναση της χρωστικής κάτω από την αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου δεν επιτρέπει στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων την αποκάλυψη της χοριοειδικής νεοαγγείωσης με τη φλουοροαγγειογραφία. Έτσι στο σημείο αυτό καθίσταται αναγκαίο να αναφερθεί η μεγάλη συμβολή της αγγειογραφίας με το πράσινο της ινδοκυανίνης στην αποκάλυψη και την ακριβή εντόπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης στις περιπτώσεις κρύφιας CNV.

Με τη φλουοροαγγειογραφία στον υπό την απο-



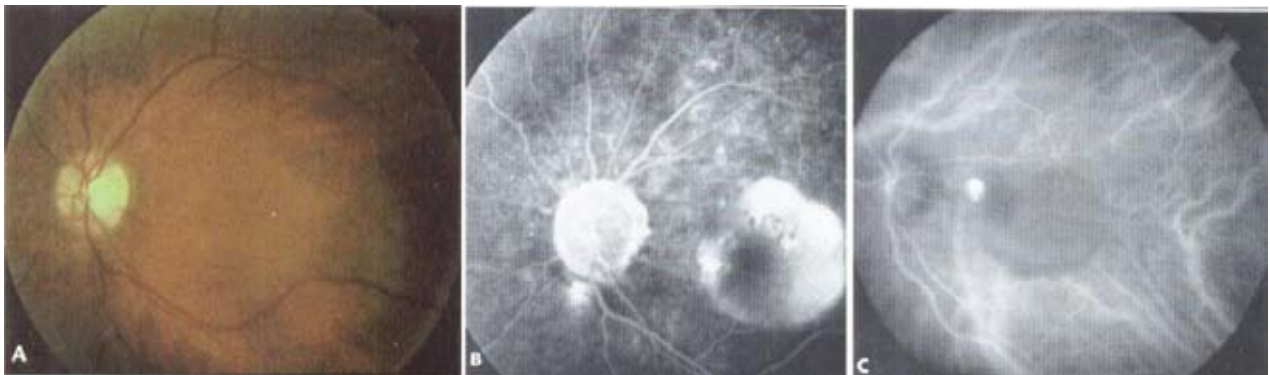
Εικόνα 14. Ενεργός κρύφια CNV.



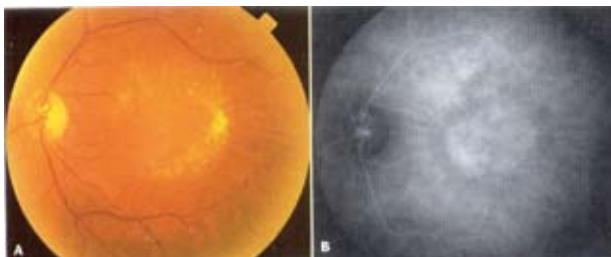
Εικόνα 15. Αδρανής κρύφια CNV.



Εικόνα 16. Κρύφια CNV με Hot Spot.



Εικόνα 17. Κρύφια CNV με ορώδη αποκόλληση M.E. και Hot Spot.



Εικόνα 18. Κρύφια CNV με πλάκα.

κόλληση του μελάγχρου επιθηλίου χώρο παρατηρείται υπερφθορισμός που όσο προχωρεί η εξέταση, γίνεται περισσότερο έντονος. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να μην μπορεί να γίνει εύκολα αντιληπτή η διαρροή που οφείλεται στη χοριοειδική νεοαγγείωση, ιδιαίτερα εάν αυτή είναι όψιμη, από τη διαρροή που οφείλεται στη λίμναση της χρωστικής στον υπό την αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου χώρο.

Αντίθετα, στην αγγειογραφία με ινδοκυανίνη, υπάρχει ελάχιστη διαρροή χρωστικής στο χώρο υπό την

αποκόλληση εξαιτίας της ιδιότητας της ινδοκυανίνης να μην εξαγγειώνεται από τα χοριοτριχοειδή, η περιοχή δε αυτή εμφανίζεται να υποφθορίζει σχετικά με τους γύρω ιστούς, ενώ η χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη υπερφθορίζει. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η CNV να αποκαλύπτεται και να εντοπίζεται ευκρινέστερα με την αγγειογραφία με ινδοκυανίνη.

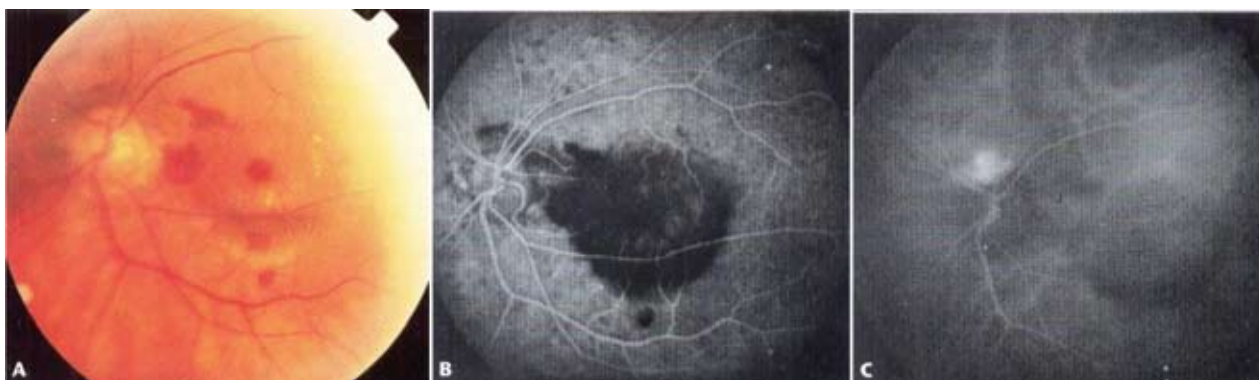
Η ευρεία και καθοριστική χρήση της ICG στη διάγνωση και θεραπεία της κρύφιας χοριοειδικής νεοαγγείωσης επιτρέπει ακόμη περισσότερες και λεπτομερείς περιγραφές μορφών CNV.

Είναι γνωστό ότι κατά τη διάρκεια της αγγειογραφίας με το πράσινο της ινδοκυανίνης υπάρχουν κρύφια νεοαγγεία, τα οποία υπερφθορίζουν στις πρώιμες φάσεις της αγγειογραφίας, ενώ αντίθετα υπάρχουν άλλα νεοαγγεία που καταγράφονται στις πολύ όψιμες φάσεις αυτής.

Στην πρώτη περίπτωση πιστεύεται ότι υπάρχει ενεργός και έντονος πολλαπλασιασμός των νεοαγγείων και μιλούμε για ενεργό κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση (active), ενώ στη δεύτερη περίπτωση μιλούμε για αδρανή χοριοειδική νεοαγγείωση (inactive).



Εικόνα 19. Κρύφια CNV σε επαφή με αποκόλληση Μ.Ε.



Εικόνα 20. Κρύφια CNV σε απόσταση από αποκόλληση Μ.Ε.

Μεγάλη είναι επίσης η συμβολή της αγγειογραφίας με ινδοκυανίνη στην ταξινόμηση της κρύφιας CNV, ανάλογα με το μέγεθος της βλάβης.

α. Ονομάζουμε εστιακή χοριοειδική νεοαγγείωση (Hot spot) την περιοχή της κρύφιας CNV, η οποία έχει μέγεθος μικρότερο της μιας θηλαίας διαμέτρου και καταγράφεται με ευκρίνεια στην αγγειογραφία με ινδοκυανίνη.

β. Αντιθέτως, χαρακτηρίζεται σαν πλάκα οποιασδήποτε περιοχής της κρύφιας CNV που έχει μέγεθος μεγαλύτερο από μια θηλαία διάμετρο, και είτε αφορίζεται καλώς κατά την εξέταση της αγγειογραφίας με ινδοκυανίνη είτε δεν σκιαγραφείται επαρκώς σε όλη της την έκταση.

Από την προαναφερθείσα ταξινόμηση μπορεί να προκύπτει και συνδυασμός των δύο περιπτώσεων ανάλογα με τη θέση στην οποία ευρίσκεται η εστιακή CNV η Hot spot σε σχέση με την πλάκα. Δηλαδή να προκύπτουν απεικονίσεις στις οποίες η εστιακή CNV να ευρίσκεται ολόκληρη μέσα στα όρια της πλάκας, να ευρίσκεται στο άκρο της πλάκας, καθώς και έξω

από αυτήν.

- Πλεονέκτημα ICG (ινδοκυανίνης).
Ο χώρος υπό την αποκόλληση του Μ.Ε. υποφθορίζει λόγω μη εξαγγείωσης της χρωστικής από τα χοριοτριχοειδή, ενώ η CNV υπερφθορίζει.
- Ενεργός κρύφια CNV (active)
Υπερφθορισμός κατά τις πρώιμες φάσεις της αγγειογραφίας..
- Αδρανής CNV (inactive).
Αποκάλυψη της CNV σε πολύ όψιμες φάσεις της αγγειογραφίας.

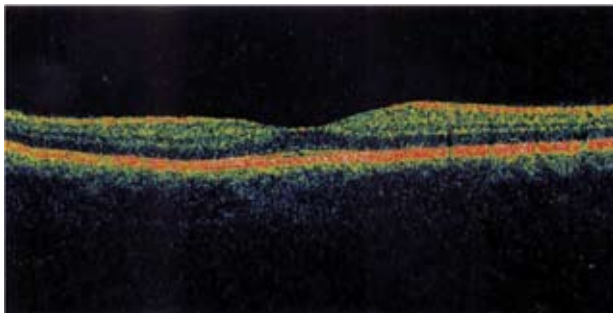
Συμβολή ICG στην ταξινόμηση της κρύφιας CNV ανάλογα με το μέγεθος της βλάβης

- α. Εστιακή CNV (Hot Spot).
Μέγεθος < μιας θηλαίας διαμέτρου.
- β. Πλάκα.
Μέγεθος > από μια Θ.Δ.

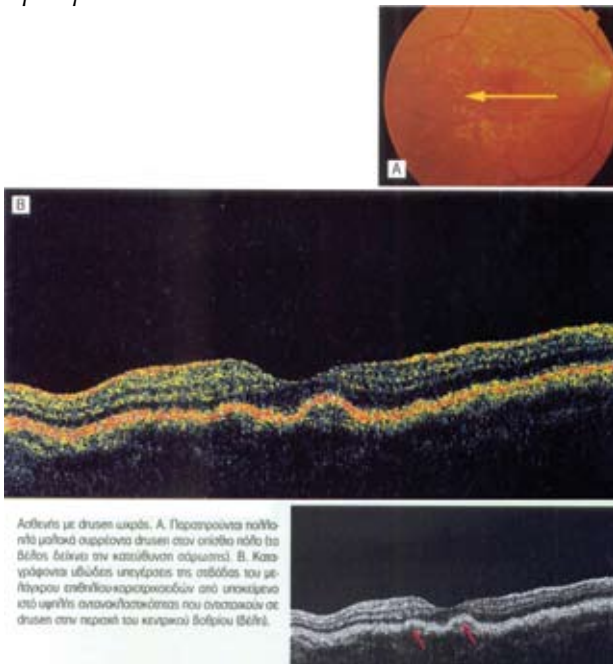
ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ (OCT)

Επιτυγχάνει διαστρωματικές εικόνες, υπολογίζοντας την ένταση και το χρόνο καθυστέρησης του ανακλώμενου ή διαχεόμενου φωτός από την εσωτερική δομή των ιστών.

Η λειτουργία της οπτικής τομογραφίας συνοχής (OCT) είναι ανάλογη με εκείνη της Β-υπερηχογραφίας με κύρια διαφορά ότι χρησιμοποιεί φως αντί ήχο, έχει



Εικόνα 21. Απεικόνιση της ωχράς κηλίδος σε φυσιολογικό οφθαλμό.



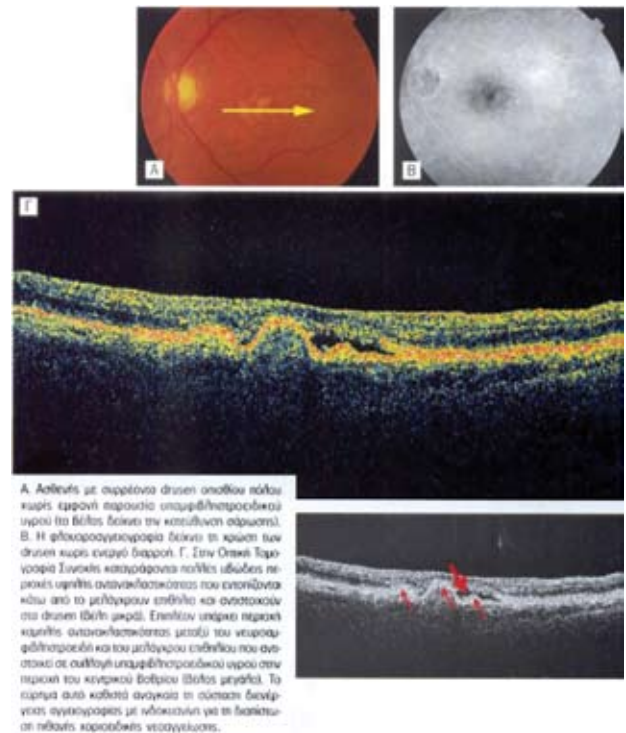
Εικόνα 22. Ασθενής με drusen ωχράς. **A** = Παρατηρούνται πολλαπλά μαλακά συρρέοντα drusen στον οπίσθιο πόλο (το βέλος δείχνει την κατεύθυνση σάρωσης). **B** = Καταγράφονται υβώδεις υπεργέρσεις της στιβάδας του μελάγχρου επιθηλίου χοριοτριχοειδών από υποκείμενο ιστό υψηλής αντανακλαστικότητας που αντιστοιχούν σε drusen στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου (βέλη).

αξονική διακριτική ικανότητα ~10 μm.

Η λειτουργία της OCT βασίζεται στη μέθοδο οπτικής μέτρησης που είναι η συμβολομετρία (interferometry) χαμηλής συνοχής. Χρησιμοποιεί φως diode Laser χαμηλής συνοχής με μήκος κύματος 820 nm κοντά στο υπέρυθρο φάσμα (εικ. 21).

ΜΗ ΝΕΟΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΟΣ

- Στην OCT τα drusen εμφανίζονται σαν παχύνσεις



Εικόνα 23. **A** = Ασθενής με συρρέοντα drusen οπίσθιο πόλο χωρίς εμφανή παρουσία υπαμφιβληστροειδικού υγρού (το βέλος δείχνει την κατεύθυνση σάρωσης). **B** = Η φλουοροαγγειογραφία δείχνει τη χρώση των drusen χωρίς ενεργό διαρροή. **Γ** = Στην Οπτική Τομογραφία Συνοχής καταγράφονται πολλές υβώδεις περιοχές υψηλής αντανακλαστικότητας που εντοπίζονται κάτω από το μελάγχρου επιθήλιο και αντιστοιχούν στα drusen (βέλη μικρά). Επιπλέον υπάρχει περιοχή χαμηλής αντανακλαστικότητας μεταξύ του νευροαμφιβληστροειδή και του μελάγχρου επιθηλίου που αντιστοιχεί σε συλλογή υπαμφιβληστροειδικού υγρού στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου (βέλος μεγάλο). Το εύρημα αυτό καθιστά αναγκαία τη σύσταση διενέργειας αγγειογραφίας με ινδοκυανίνη για τη διαπίστωση πιθανής χοριοειδικής νεοαγγείωσης.

του συμπλέγματος Μ.Ε.-μεμβράνη Bruch-χοριοτριχοειδή με διατήρηση της αρχιτεκτονικής των στιβάδων του αμφιβληστροειδή (εικ. 22, 23).

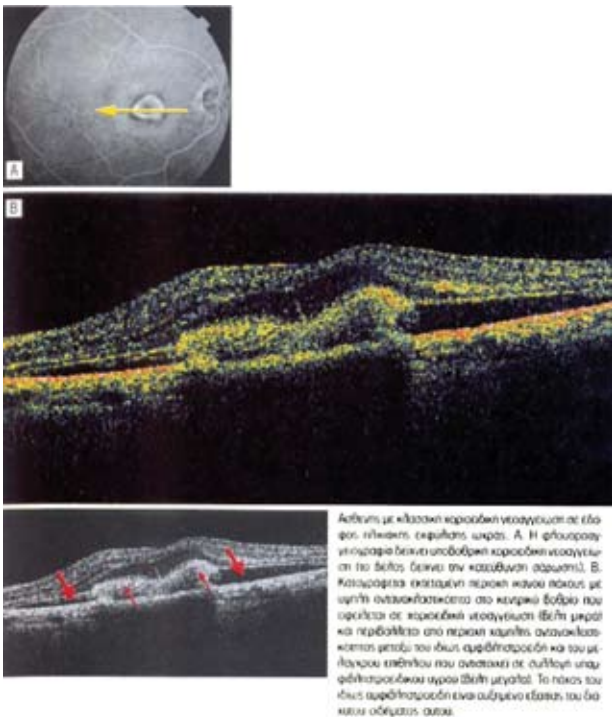
- Στη γεωγραφική ατροφία το OCT αποκαλύπτει πιο λεπτές τις στιβάδες του αμφιβληστροειδούς όσο και του συμπλέγματος Μ.Ε.-μ.Bruch-χοριοτριχοειδή.

ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ Α.Μ.Δ.

- Κλασική CNV (classic)
Απεικονίζονται σαν ατρακτοειδείς ή οζώδεις παχύν-

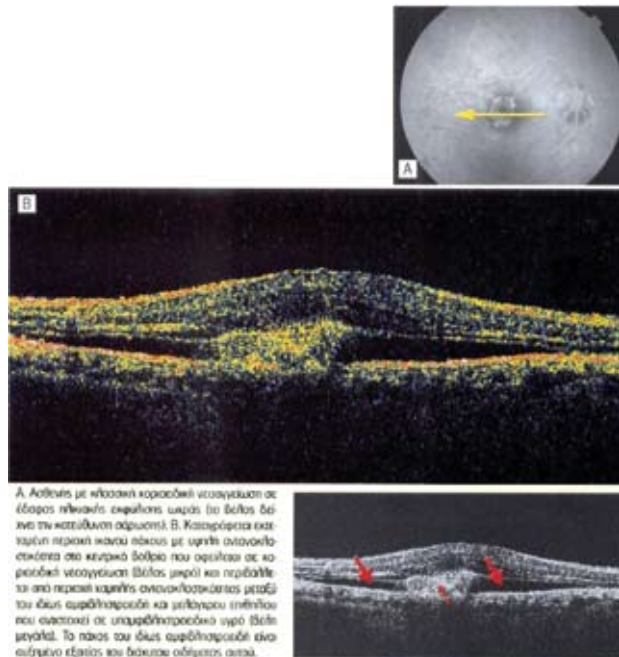
σεις του συμπλέγματος Μ.Ε.-μ.Bruch-χοριοτριχοειδή με σχετικά σαφή άκρα που υποδηλώνουν τα όρια της CNV (εικ. 24, 25).

- Κρύφια CNV (occult)
 - α. Ινοαγγειακές αποκολλήσεις Μ.Ε.: Απεικονίζονται ως υπεγέρσεις του συμπλέγματος Μ.Ε.-μ.Bruch-χοριοτριχοειδή.
 - β. Όψιμες διαρροές αδιευκρίνιστης αιτιολογίας: Δεν παρουσιάζουν τυπική εικόνα. Εμφανίζονται σαν διάχυτες, ανώμαλες παχύνσεις του συμπλέγματος Μ.Ε.-μ.Bruch-χοριοτριχοειδή (εικ. 26-28).



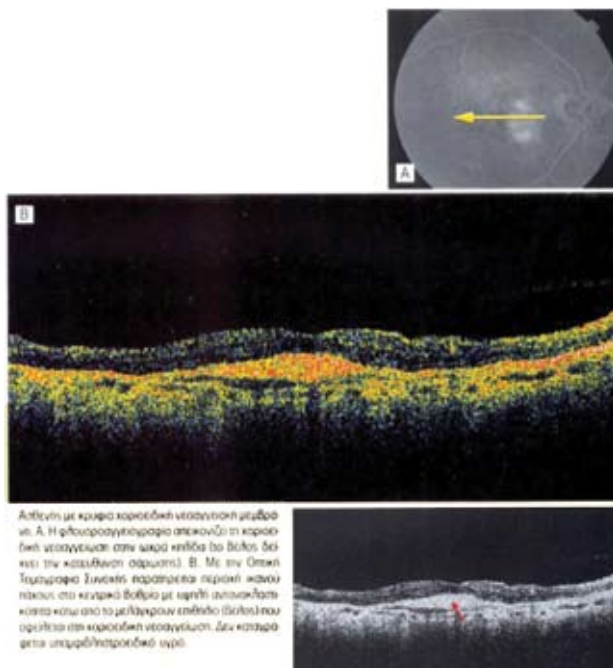
Ασθενής με κλασική χοριοειδική νεοαγγείωση σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης ωχράς. **A** Η φλουροαγγειογραφία δείχνει υποβοθρική χοριοειδική νεοαγγείωση (το βέλος δείχνει την κατεύθυνση σάρωσης). **B** Καταγράφεται εκτεταμένη περιοχή ικανού πάχους με υψηλή αντανακλαστικότητα στο κεντρικό βοθρίο που οφείλεται σε χοριοειδική νεοαγγείωση (βέλη μικρά) και περιβάλλεται από περιοχή χαμηλής αντανακλαστικότητας μεταξύ του ιδίως αμφιβληστροειδή και του μελάγχρου επιθηλίου που αντιστοιχεί σε συλλογή υπαμφιβληστροειδικού υγρού (βέλη μεγάλα). Το πάχος του ιδίως αμφιβληστροειδή είναι αυξημένο εξαιτίας του διάχυτου οίδηματος αυτού.

Εικόνα 24. Ασθενής με κλασική χοριοειδική νεοαγγείωση σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης ωχράς. **A** = Η φλουροαγγειογραφία δείχνει υποβοθρική χοριοειδική νεοαγγείωση (το βέλος δείχνει την κατεύθυνση σάρωσης). **B** = Καταγράφεται εκτεταμένη περιοχή ικανού πάχους με υψηλή αντανακλαστικότητα στο κεντρικό βοθρίο που οφείλεται σε χοριοειδική νεοαγγείωση (βέλη μικρά) και περιβάλλεται από περιοχή χαμηλής αντανακλαστικότητας μεταξύ του ιδίως αμφιβληστροειδή και του μελάγχρου επιθηλίου που αντιστοιχεί σε συλλογή υπαμφιβληστροειδικού υγρού (βέλη μεγάλα). Το πάχος του ιδίως αμφιβληστροειδή είναι αυξημένο εξαιτίας του διάχυτου οιδήματος αυτού.



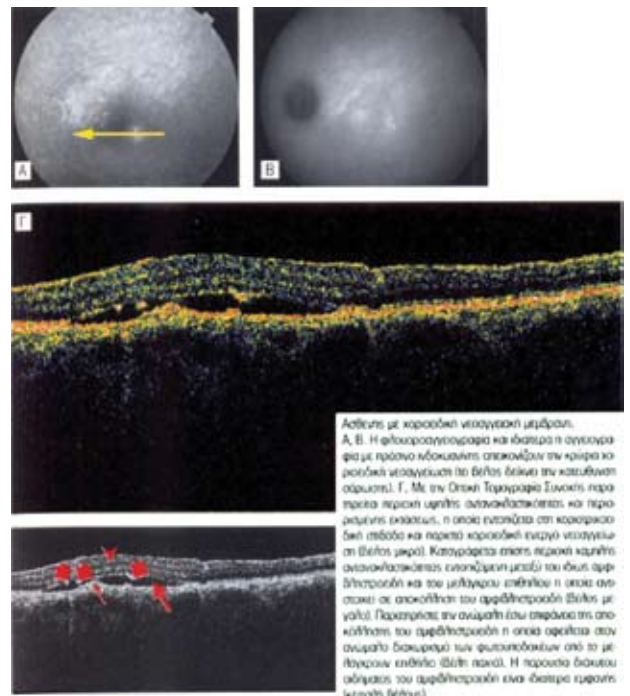
Ασθενής με κλασική χοριοειδική νεοαγγείωση σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης ωχράς (το βέλος δείχνει την κατεύθυνση σάρωσης). **B** Καταγράφεται εκτεταμένη περιοχή ικανού πάχους με υψηλή αντανακλαστικότητα στο κεντρικό βοθρίο που οφείλεται σε χοριοειδική νεοαγγείωση (βέλη μικρά) και περιβάλλεται από περιοχή χαμηλής αντανακλαστικότητας μεταξύ του ιδίως αμφιβληστροειδή και μελάγχρου επιθηλίου που αντιστοιχεί σε συλλογή υπαμφιβληστροειδικού υγρού (βέλη μεγάλα). Το πάχος του ιδίως αμφιβληστροειδή είναι αυξημένο εξαιτίας του διάχυτου οιδήματος αυτού.

Εικόνα 25. Ασθενής με κλασική χοριοειδική νεοαγγείωση σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης ωχράς (το βέλος δείχνει την κατεύθυνση σάρωσης). **B** = Καταγράφεται εκτεταμένη περιοχή ικανού πάχους με υψηλή αντανακλαστικότητα στο κεντρικό βοθρίο που οφείλεται σε χοριοειδική νεοαγγείωση (βέλος μικρό) και περιβάλλεται από περιοχή χαμηλής αντανακλαστικότητας μεταξύ του ιδίως αμφιβληστροειδή και μελάγχρου επιθηλίου που αντιστοιχεί σε συλλογή υπαμφιβληστροειδικού υγρού (βέλη μεγάλα). Το πάχος του ιδίως αμφιβληστροειδή είναι αυξημένο εξαιτίας του διάχυτου οιδήματος αυτού.



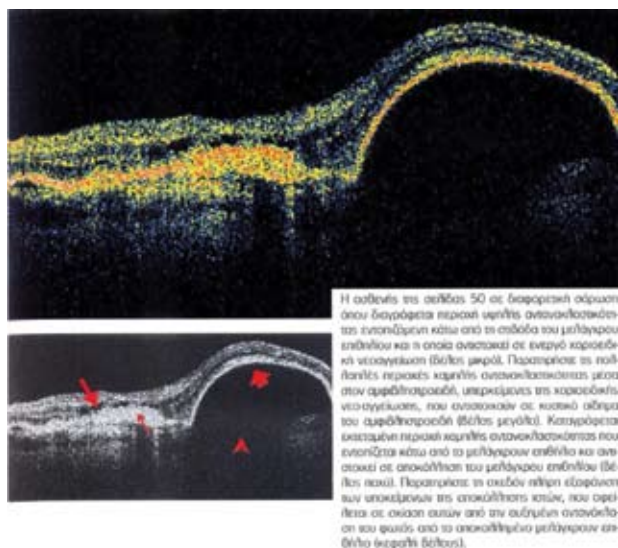
Ασθενής με κρύφια χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη. **A** Η φλουοροαγγειογραφία απεικονίζει τη χοριοειδική νεοαγγείωση στην ωχρά κηλίδα (το βέλος δείχνει την κατεύθυνση σάρωσης). **B** Με την Οπτική Τομογραφία Συνοχής παρατηρείται περιοχή ικανού πάχους στο κεντρικό βοθρίο με υψηλή αντανakλαστικότητα κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο (βέλος) που οφείλεται στη χοριοειδική νεοαγγείωση. Δεν καταγράφεται υπαμφιβληστροειδικό υγρό.

Εικόνα 26. Ασθενής με κρύφια χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη. **A** = Η φλουοροαγγειογραφία απεικονίζει τη χοριοειδική νεοαγγείωση στην ωχρά κηλίδα (το βέλος δείχνει την κατεύθυνση σάρωσης). **B** = Με την Οπτική Τομογραφία Συνοχής παρατηρείται περιοχή ικανού πάχους στο κεντρικό βοθρίο με υψηλή αντανakλαστικότητα κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο (βέλος) που οφείλεται στη χοριοειδική νεοαγγείωση. Δεν καταγράφεται υπαμφιβληστροειδικό υγρό.



Ασθενής με χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη. **A, B** Η φλουοροαγγειογραφία και ιδιαίτερα η αγγειογραφία με πράσινο ινδοκυανίνης απεικονίζουν την κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση (το βέλος δείχνει την κατεύθυνση σάρωσης). **C** Με την Οπτική Τομογραφία Συνοχής παρατηρείται περιοχή υψηλής αντανakλαστικότητας και περιορισμένης εκτάσεως, η οποία εντοπίζεται στη περιοχή της στιβάδας και παριστά χοριοειδική ενεργό νεοαγγείωση (βέλος μικρό). Καταγράφεται επίσης περιοχή χαμηλής αντανakλαστικότητας εντοπιζόμενη μεταξύ του ιδίως αμφιβληστροειδίου και του μελάγχρουν επιθηλίου η οποία αντιστοιχεί σε αποκόλληση του αμφιβληστροειδίου βέλους με γαλάζιο. Παρατηρείται την ανώμαλη έσω επιφάνεια αποκλίσης του αμφιβληστροειδίου η οποία οφείλεται στον ανώμαλο διαχωρισμό των φωτοϋποδοχέων από το μελάγχρουν επιθήλιο (βέλος παχιά). Η παρουσία διάχυτου υγρού του αμφιβληστροειδίου είναι ιδιαίτερα εμφανής (κεφαλή βέλους).

Εικόνα 27. Ασθενής με χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη. **A, B** = Η φλουοροαγγειογραφία και ιδιαίτερα η αγγειογραφία με πράσινο ινδοκυανίνης απεικονίζουν την κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση (το βέλος δείχνει την κατεύθυνση σάρωσης). **C** = Με την Οπτική Τομογραφία Συνοχής παρατηρείται περιοχή υψηλής αντανakλαστικότητας και περιορισμένης εκτάσεως, η οποία εντοπίζεται στη χοριοτριχοειδική στιβάδα και παριστά χοριοειδική ενεργό νεοαγγείωση (βέλος μικρό). Καταγράφεται επίσης περιοχή χαμηλής αντανakλαστικότητας εντοπιζόμενη μεταξύ του ιδίως αμφιβληστροειδίου και του μελάγχρουν επιθηλίου η οποία αντιστοιχεί σε αποκόλληση του αμφιβληστροειδίου (βέλος με γαλάζιο). Παρατηρείται την ανώμαλη έσω επιφάνεια αποκλίσης του αμφιβληστροειδίου η οποία οφείλεται στον ανώμαλο διαχωρισμό των φωτοϋποδοχέων από το μελάγχρουν επιθήλιο (βέλος παχιά). Η παρουσία διάχυτου υγρού του αμφιβληστροειδίου είναι ιδιαίτερα εμφανής (κεφαλή βέλους).



Η ασθενής της σελίδας 50 σε διαφορετική σάρωση όπου διαγράφεται περιοχή υψηλής αντανακλαστικότητας υποτιθέμενη κάτω από τη στιβάδα του μελάγχρου επιθηλίου και η οποία αντιστοιχεί σε ενεργό χοριοειδική νεοαγγείωση (βέλος μικρό). Παρατηρήστε τις πολλαπλές περιοχές χαμηλής αντανακλαστικότητας μέσα στον αμφιβληστροειδή, υποκείμενες της χοριοειδικής νεοαγγείωσης, που υποκείμεται σε καυστικό επίθεμα του αμφιβληστροειδή (βέλος μεγάλο). Καταγράφεται εκτεταμένη περιοχή χαμηλής αντανακλαστικότητας που αντιστοιχεί σε αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου (βέλος παχύ). Παρατηρήστε τη σκιάση πλήρη εξοφώντων των υποκείμενων της αποκόλλησης ιστών, που οφείλεται σε σκίαση αυτών από την αυξημένη αντανάκλαση του φωτός από το αποκολλημένο μελάγχρου επιθήλιο (κεφαλή βέλους).

Εικόνα 28. Η ασθενής σε διαφορετική σάρωση όπου διαγράφεται περιοχή υψηλής αντανακλαστικότητας εντοπιζόμενη κάτω από τη στιβάδα του μελάγχρου επιθηλίου και η οποία αντιστοιχεί σε ενεργό χοριοειδική νεοαγγείωση (βέλος μικρό). Παρατηρήστε τις πολλαπλές περιοχές χαμηλής αντανακλαστικότητας που εντοπίζεται κάτω από το μελάγχρου επιθηλίου (βέλος παχύ). Παρατηρήστε τη σχεδόν πλήρη εξαφάνιση των υποκείμενων της αποκόλλησης ιστών, που οφείλεται σε σκίαση αυτών από την αυξημένη αντανάκλαση του φωτός από το αποκολλημένο μελάγχρου επιθήλιο (κεφαλή βέλους).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kanski J. *Clinical Ophthalmology*.
2. Retina-Vitreous-Macula, Jannouzzi L, Guyer D, Slakter J.
3. Jannouzzi L. Indocyanine Angiography.
4. Θεοδοσιάδης Γ. Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT).

Θεραπεία στην ξηρού τύπου εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Laser φωτοπηξία, φωτοδυναμική θεραπεία στην υγρού τύπου εκφύλιση της ωχράς κηλίδας

Β Ξηρού

SUMMARY

XIROU V. Treatment of the dry type age-related macular degeneration. Laser photocoagulation, fotodynamic therapy of the wet type age related macular degeneration (ARMD). Currently, no approved drug or surgical **treatment of dry ARMD** is available. Treatment of ARMD is focused on primary prevention of risk factors. Results from the AREDS study indicate the use of dietary supplements, containing beta-carotene, vitamins C and E, zinc and copper, in the prevention of the progression of mild or moderate forms of dry ARMD into advanced ARMD. Some evidence exists that the combination of the multivitamin supplementation with macular xanthophylls (lutein, zeaxanthin) and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) may decrease the risk of progression to advanced ARMD. **Laser photocoagulation treatment** in the wet type of ARMD is indicated by the MPS study only when choroidal neovascularization (CNV) is extrafoveal or juxtafoveal. Argon laser and Krypton laser photocoagulation is used respectively. For the subfoveal CNV, **the photodynamic therapy (PDT)** is found to be safe by the TAP study. The results of this study indicate a decrease of vision loss for the wet type of ARMD. This method implicates the intravenous infusion of a photosensitizing dye: **Verteporfin** and the irradiation of the CNV complex by a large spot of diode laser in order to occlude the pathologic vasculature. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 332-334, 2010.**

Key words: dry ARMD, wet type ARMD, exudative ARMD, laser photocoagulation, photodynamic therapy, PDT, verteporfin

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπεία στην ξηρού τύπου εκφύλιση της ωχράς κηλίδας περιορίζεται στην πρωτογενή πρόληψη των παραγόντων κινδύνου που είναι υπεύθυνοι για το οξειδωτικό stress των κυττάρων του μελαγχρού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς. Σύμφωνα με τη μελέτη AREDS έχουν παρασκευασθεί συμπληρώματα διατροφής-πολυβιταμινούχα σκευάσματα τα οποία εμπριέχουν β-καροτενοειδή, βιταμίνη C, βιταμίνη E και ιχνοστοιχεία ψευδάργυρου και χαλκού. Νεότερες μελέτες σε εξέλιξη προτείνουν επίσης τον εμπλουτισμό των παραπάνω διατροφικών σκευασμάτων με τις ξανθοφύλλες: λουτεΐνη, ζεαξανθίνη και με ω-3 λιπαρά οξέα. **Η θεραπεία**

στην υγρού τύπου εκφύλιση της ωχράς κηλίδας με τη χρήση laser, σύμφωνα με τη μελέτη MPS, κατατάσσει τις χοριοειδικές νεοαγγειακές μεμβράνες σε περιωχρικές, παραωχρικές και υποωχρικές και προτείνει την laser φωτοπηξία με πράσινο Argon και Krypton laser αντίστοιχα για τις πρώτες δύο. Η θεραπευτική λύση για τις υποωχρικές νεοαγγειακές μεμβράνες είναι η φωτοδυναμική θεραπεία, η οποία προτάθηκε από τη μελέτη TAP και σύμφωνα με την οποία η ενδοφλέβια έγχυση μίας φωτοευαίσθητης ουσίας της βερτεπορφυρίνης και η επακόλουθη ακτινοβολία της παθολογικής περιοχής της ωχράς με diode laser, αποφράσσουντα εκλεκτικά τα παθολογικά νεοαγγεία, συμβάλλει στη μείωση της προόδου απώλειας της οπτικής οξύτητας των ασθενών που προσβάλλονται από την υγρή μορφή της νόσου. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 332-334, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: ξηρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας, λουτεΐνη ζεαξανθίνη, υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας, laser φωτοπηξία, φωτοδυναμική θεραπεία, βερτεπορφυρίνη

Η θεραπευτική προσέγγιση της ξηράς μορφής ηλικιακής εκφύλισης ωχράς κηλίδας (HEΩ) προσανατολίζεται κυρίως στην πρόληψη και στον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου. Η πρωτογενής πρόληψη της εμφάνισης και εξέλιξης της HEΩ έγγυται κυρίως στη λήψη αντιοξειδωτικών ουσιών με τη διατροφή.

Σύμφωνα με τη μελέτη AREDS (1) ο συνδυασμός β-καροτενοειδών (15 mg), βιταμίνης C (500 mg), βιταμίνης E (400 IU) και ιχνοστοιχείων ψευδαργύρου (80 mg) και χαλκού (2 mg) μειώνει τον κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου κατά 25% σε ασθενείς με μέτριο βαθμού βλάβες. Υπάρχουν ωστόσο και ανεπιθύμητες παρενέργειες οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Ειδικά όσον αφορά στους καπνιστές έχει βρεθεί ότι το β-καροτένιο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονος, ενώ σε σακχαροδιαβητικούς και αγγειακούς ασθενείς η λήψη βιταμίνης E σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας.

Μία άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη η AREDS 2 βρίσκεται σε εξέλιξη με σκοπό να διευκρινίσει το ρόλο της λουτεΐνης (10 mg), της ζεαξανθίνης (2 mg) και των ω-3 λιπαρών οξέων (DHA και EPA 1 g) στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης της HEΩ. Υπάρχουν όμως ήδη μελέτες (2) που αποδεικνύουν ότι οι ξανθοφύλλες λουτεΐνη και ζεαξανθίνη, έχοντας την ικανότητα να φιλτράρουν τη μπλε ακτινοβολία και να βοηθούν στην απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών, συνεισφέρουν στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης τόσο της ξηράς όσο και της υγράς μορφής HEΩ. Επίσης, στη μελέτη Blue Mountain (3), οι ασθενείς που ελάμβαναν δίαιτα πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα είχαν λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν πρώιμη και προχωρημένη HEΩ.

Ο έλεγχος των παραγόντων κινδύνου εμφάνισης

HEΩ περιλαμβάνει την αποφυγή του καπνίσματος και τη χρήση προστατευτικών φακών έναντι της ηλικιακής ακτινοβολίας.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της υγράς μορφής HEΩ με laser θεραπεία εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την εντόπιση της νεοαγγειακής μεμβράνης. Σύμφωνα με τη μελέτη για τη φωτοπηξία της ωχράς (Macular Photocoagulation Study: MPS) (4) ανάλογα με την εντόπισή τους οι νεοαγγειακές μεμβράνες διακρίνονται σε: **1. Περιωχρικές (extrafoveal):** με όρια σε απόσταση >200μ από το κέντρο της ωχράς. **2. Παραωχρικές (juxtafoveal):** με όρια σε απόσταση 1-99μ από το κέντρο της ωχράς. **3. Υποωχρικές (subfoveal):** ακριβώς κάτω από το κέντρο της ωχράς.

Για τις περιωχρικές (5) νεοαγγειακές μεμβράνες ενδείκνυται η χρήση θερμικού Argon laser με πράσινο φίλτρο (514 nm) προς αποκλεισμό της ακτινοβολίας χρώματος κυανού, που δρα βλαπτικά επί της ωχράς (το κυανό απορροφάται από την ξανθοφύλλη, η οποία βρίσκεται σε αφθονία στην περιοχή της ωχράς).

Στις παραωχρικές (6) νεοαγγειακές μεμβράνες εφαρμόζεται το Krypton laser (647 nm) με πλεονεκτήματα έναντι του Argon στο ότι διέρχεται πιο εύκολα από καταρρακτικό φακό, δεν απορροφάται από την ξανθοφύλλη και διατηρεί τη διαφάνεια του αμφιβληστροειδούς, επιτρέποντας την παρατήρηση του χοριοειδούς κατά τη φωτοπηξία.

Στις υποωχρικές (7) νεοαγγειακές μεμβράνες υπάρχει ένδειξη εφαρμογής της φωτοδυναμικής θεραπείας. **Η φωτοδυναμική θεραπεία** περιλαμβάνει την ενδοφλέβια έγχυση (διάρκειας 10 λεπτών) μίας φωτοευαίσθητης ουσίας της βερτεπορφυρίνης, η οποία συγκεντρώνεται εκλεκτικά στον νεοαγγειακό ιστό, χάρη στη σύνδεσή της με τις LDL λιποπρωτεΐνες του ορού (οι LDL συναθροίζονται στα ενδοθηλιακά

κύτταρα των νεοαγγειακών μεμβρανών που διαθέτουν μεγάλο αριθμό LDL υποδοχέων). Στη συνέχεια, μετά από 5 λεπτά, εφαρμόζεται ακτινοβολία από **diode laser** (689 nm), για 83 δευτερόλεπτα, επί του νεοαγγειακού ιστού. Το laser ενεργοποιεί τη φωτοευαίσθητη ουσία, η οποία αποδεσμεύει ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και τελικά μέσω οξειδωτικών αντιδράσεων αποφράσσεται ο αυλός των παθολογικών αγγείων. Με τη συγκεκριμένη διαδικασία διαφυλάσσεται η ακεραιότητα του υπερκείμενου αμφιβληστροειδούς και του μελαγχρού επιθηλίου.

Σύμφωνα με τη μελέτη TAP (Treatment of Age related macular degeneration with Photodynamic therapy) (8) οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε φωτοδυναμική θεραπεία είχαν μικρότερη πρόοδο απώλειας οπτικής οξύτητας (απώλεια <3 γραμμές σε συγκεκριμένο οπτότυπο) στο 59% του συνόλου των ασθενών, σε αντίθεση με το 31% των μαρτύρων. Προϋπόθεση για τη στατιστικά σημαντική διαφορά αποτελεί το είδος της νεοαγγειακής μεμβράνης. Θα πρέπει να υφίσταται η κυρίως κλασική βλάβη (predominantly classic), δηλαδή όταν η κλασική χοριοειδική μεμβράνη καταλαμβάνει $\geq 50\%$ της βλάβης.

Επίσης, σύμφωνα με τη μελέτη VIP (Verteporfin In Photodynamic therapy) (9) υπάρχει ένδειξη για φωτοδυναμική θεραπεία και στους ασθενείς με κρύφια χοριοειδική μεμβράνη με την προϋπόθεση η βλάβη να είναι μικρή (<4 θηλαίες διαμέτρους) ή η αρχική οπτική οξύτητα να είναι μικρή (<4/10) και να υπάρχουν στοιχεία πρόσφατης εξέλιξης (πρόσφατη αιμορραγία, απώλεια 1 γραμμής οπτικής οξύτητας, αύξηση 10% της βλάβης τους τελευταίους 3 μήνες).

Ως ανεπιθύμητες ενέργειες της φωτοδυναμικής θεραπείας περιγράφονται οι εξής: παροδικό θάμβος όρασης, τοπικές δερματικές βλάβες στην περιοχή έγχυσης, αλλεργικές αντιδράσεις, αντιδράσεις υπερευαίσθησίας, οσφυαλγία σχετιζόμενη με την έγχυση του φαρμάκου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report No 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(10): 1417-36.
2. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study; *Arch Ophthalmol* 2007; 125(9): 1225-32.
3. Chua B, Flood V, Rochtchina E et al. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(7): 981-6.
4. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(8): 1109-1114.
5. Macular Photocoagulation Study Group. Five year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(9): 1189-99.
6. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(6): 825-831.
7. Miller J, Schmidt-Efurther U, Sickenberg M et al. Photodynamic Therapy with Verteporfin for Choroidal Neovascularization Caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and phase 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(9): 1161-1173.
8. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfin: one year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 1. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(10): 1329-1345
9. Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in age-related macular degeneration: Two-Year Results of a Randomized Clinical Trial Including Lesions With Occult With No Classic Choroidal Neovascularization-VIP Report 2. Verteporfin in Photodynamic Therapy Group. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(5): 541-560.

Θεραπεία της εξιδρωματικής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας

B Ζυγούρα

SUMMARY

ZYGOURA V. Treatment of exudative age-related macular degeneration. Basic and clinical research implicates VEGF as a major factor in the pathogenesis of neovascular form of age-related macular degeneration (ARMD). Inhibition of angiogenesis is critical in the treatment of neovascular ARMD. Two anti-VEGF agents have been approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) for treatment of neovascular ARMD: pegaptanib sodium (Macugen) and ranibizumab (Lucentis). A third drug, bevacizumab (Avastin), has been approved by FDA for treatment of metastatic colorectal cancer, non-small-cell lung cancer, and metastatic breast cancer, but this drug has been used off label also to manage neovascular ARMD. In clinical practice, intravitreal injections of pegaptanib sodium and ranibizumab applied every 6 and 4 weeks, according to VISION and MARINA/ANCHOR study respectively. Further clinical studies (PIER, PrONTO) were designed in order to reduce the total number of intravitreal injections with parallel conservation of the beneficial result in respect to visual acuity from baseline. Other studies (SUSTAIN, EXCITE, HORIZON) suggest treatments based on various criteria. Additional studies (FOCUS, RADICAL, MONT BLANK, DENALI) concern combined treatment in order to focus to other growth factors involved in neovascular ARMD. Recent studies in progress target at intravitreal injection of VEGF-Trap, at Strontium 90 β -radiation in combination with ranibizumab, at intravitreal injection of PDGF inhibitors in combination with ranibizumab and at complement Factor H Mutations. *Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 335-343, 2010.*

Key words: age-related macular degeneration, intravitreal injection, Pegaptanib, Ranibizumab, bevacizumab

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Βασική και κλινική έρευνα ενοχοποιεί τον VEGF ως κύριο παράγοντα στην παθογένεση της εξιδρωματικής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Η αναστολή της νεοαγγείωσης είναι ουσιαστική στην αντιμετώπιση της νόσου. Δύο αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες έχουν λάβει έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) για τη θεραπεία της εξιδρωματικής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας: το pegaptanib sodium (Macugen) και το ranibizumab (Lucentis). Ένα τρίτο φάρμακο, το bevacizumab (Avastin), έχει εγκριθεί από τον FDA για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα και του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, αλλά έχει χρησιμοποιηθεί off label για να αντιμετωπίσει την εξιδρωματική εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Τους κανόνες εφαρμογής του pegaptanib so-

dium και *ranibizumab* στην κλινική πράξη αποτέλεσαν οι μελέτες *VISION* (*pegaptanib sodium*) και *MARINA* και *ANCHOR* (*ranibizumab*) αντίστοιχα, με επαναλαμβανόμενες ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις ανά 6 και 4 εβδομάδες. Ακολούθησαν περαιτέρω κλινικές μελέτες (*PIER*, *PrONTO*) που σχεδιάστηκαν με στόχο τη μείωση του συνολικού αριθμού των απαιτούμενων εγχύσεων με παράλληλη διατήρηση του ευεργετικού αποτελέσματος όσον αφορά τη διατήρηση της αρχικής οπτικής οξύτητας. Άλλες μελέτες (*SUSTAIN*, *EXCITE*, *HORIZON*) προτείνουν εξατομικευμένο θεραπευτικό σχήμα με ποικίλα κριτήρια επανάληψης. Περαιτέρω μελέτες (*FOCUS*, *RADICAL*, *MONT BLANK*, *DENALI*) αφορούν στη συνδυασμένη θεραπεία που στοχεύει στην αντιμετώπιση των πολλαπλών παθοφυσιολογικών παραγόντων που ευθύνονται για τη δημιουργία της εξιδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Νεότερες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη στρέφονται προς την κατεύθυνση της ενδοϋαλοειδικής έγχυσης *VEGF-Trap*, ακτινοβολίας του οπισθίου πόλου με *Strontium 90 β* δοσμένη ενδοϋαλοειδικά σε συνδυασμό με *bevacizumab* ή *ranibizumab*, προς την κατεύθυνση της ενδοϋαλοειδικής έγχυσης αναστολέα του *PDGF* (*Platelet-Derived Growth Factor*) σε συνδυασμό με *ranibizumab* και προς την κατεύθυνση της γονιδιακής θεραπείας. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 335-343, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: εξιδρωματική εκφύλιση ωχράς κηλίδας, ενδοϋαλοειδική ένεση, *Pegaptanib*, *Ranibizumab*, *bevacizumab*

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ

Η εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας είναι η πιο ταχέως εξελισσόμενη μορφή της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας προκαλώντας σοβαρή μείωση της οπτικής οξύτητας. Σημαντικό ρόλο στην αγγειογενετική διαδικασία διαδραματίζει ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (*VEGF*). Ως εκ τούτου η θεραπευτική προσέγγιση οφείλει να στραφεί προς την κατεύθυνση των αντι-αγγειογενετικών παραγόντων.

Pegaptanib (*Macugen*)

Το *Pegaptanib* είναι ένα RNA απταμερές που συνδέεται με μεγάλη ειδικότητα και συγγένεια με το *VEGF*₁₆₅ ισομερές του *VEGF-A*, εμποδίζοντας έτσι τον *VEGF*₁₆₅ να διεγείρει τον υποδοχέα στην επιφάνεια του ενδοθηλιακού κυττάρου και να προάγει την παθολογική ενδοφθάλμια νεοαγγείωση. (1)

Αποτελεί τον πρώτο αντι-αγγειογενετικό παράγοντα που έλαβε έγκριση από τον FDA (*Food and Drug Administration*) για την αντιμετώπιση της εξιδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας το 2004.

Μελέτη *VISION* (Πίνακας 1)

Οι Μελέτες Αναστολής του *VEGF* στην Οφθαλμική Νεοαγγείωση (*VISION: Vascular Endothelial Growth*

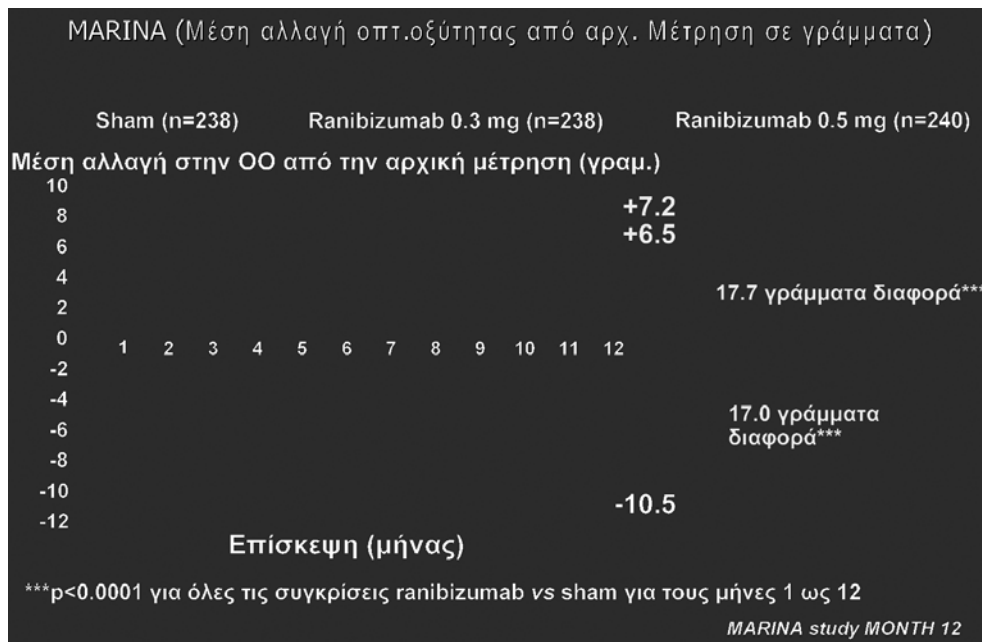
Factor Inhibition Study in Ocular Neovascularization study) αντιπροσωπεύουν 2 προοπτικές, τυχαίοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες, δοσοκυμαινόμενες κλινικές μελέτες Φάσης III που μελετούν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ενδοϋαλοειδικής χορήγησης του *pegaptanib* (0,3, 1,0, 3,0mg) σε σχέση με εικονικό φάρμακο σε μεσοδιαστήματα 6 εβδομάδων για μία περίοδο χρόνου 54 εβδομάδων σε όλους τους τύπους χοριοειδικής νεοαγγείωσης σε έδαφος ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Καταδεικνύεται η βελτίωση των ποσοστών σταθεροποίησης της οπτικής οξύτητας (απώλεια <15 γραμμάτων *EDTRS*) σε ποσοστό 70% των ασθενών που έλαβαν *pegaptanib* 0,3mg έναντι 55% εικονικού φαρμάκου στον 1^ο χρόνο. Το θεραπευτικό κέρδος 0,3mg *pegaptanib* διατηρήθηκε στους ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν για να συνεχίσουν το 2^ο χρόνο.

Ασθενείς που διέκοψαν τον 1ο χρόνο έχασαν οπτική οξύτητα. Η αποτελεσματικότητα είναι ανεξάρτητη από τον τύπο *CNV*, μέγεθος βλάβης, αρχική οπτική οξύτητα, ενώ υποστηρίζεται η πρώιμη θεραπεία.

Ως προς τις επιπλοκές, 1,3% των ασθενών παρουσίασαν ενδοφθαλμίτιδα, 0,6% αποκόλληση αμφιβληστροειδούς και 0,6% τραυματικό καταρράκτη. (2)

Ranibizumab (*Lucentis*)

Το *ranibizumab* (γνωστό ως *rhuFab V2*) είναι ένα κλάσμα ανασυνδυασμένου εξανθρωπισμένου αντισώματος (το συνολικό αντίσωμα είναι το *bevacizumab*) το οποίο αναχαιτίζει όλες τις ισομορφές του *VEGF*-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Μελέτη MARINA. Μέση αλλαγή στην οπτική οξύτητα σε 12 μήνες.

της ωχράς κηλίδας. (4)

Ο σχεδιασμός μελέτης στους 12 μήνες στοχεύει στη διερεύνηση του ποσοστού των ασθενών που χάνουν <15 γράμματα EDTRS συγκριτικά με την αρχική μέτρηση (πρωτεύον καταληκτικό σημείο). Καταδεικνύει ότι 94,5% (0,3mg) και 94,6% (0,5mg) των ασθενών σταθεροποιούν την οπτική τους οξύτητα (χάνουν <15 γράμματα EDTRS) συγκριτικά με 62,2% των ασθενών με εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό των ασθενών που βελτιώνουν την οπτική τους οξύτητα ≥ 15 γράμματα EDTRS είναι 33,8% (0,5mg) συγκριτικά με 5% του εικονικού φαρμάκου.

Στους 24 μήνες, το ποσοστό σταθεροποίησης της οπτικής οξύτητας μεταβάλλεται σε 90,0% (0,5mg) συγκριτικά με 52,9% του εικονικού φαρμάκου.

Όσον αφορά την ασφάλεια, στους 24 μήνες 1,0% από τους ασθενείς που έλαβαν ranibizumab παρουσίασαν ενδοφθαλμίτιδα και 1,3% ραγοειδίτιδα. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συστολικής ή διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Η συνολική συχνότητα των καρδιαγγειακών συστηματικών επιπλοκών ήταν ίδια στην ομάδα των 0,5mg και του εικονικού φαρμάκου. Υπήρχαν μόνο μικρές διαφορές στη συχνότητα των θρομβοεμβολικών επεισοδίων ανάμεσα στην ομάδα των 0,5mg ranibizumab (4,6%) και του εικονικού φαρμάκου (3,8%). (4)

Μελέτη ANCHOR (Πίνακας 3)

Η Μελέτη ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CHORoidal Neovascularization in AMD) είναι μια τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη Φάσης III, διάρκειας 2 ετών, η οποία συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του ranibizumab σε δόσεις 0,3mg και 0,5mg κάθε μήνα με τη verteporfin φωτοδυναμική θεραπεία κάθε 3 μήνες σε ασθενείς με κυρίως κλασική υποβοθρική εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας. (9)

Ο σχεδιασμός μελέτης στους 12 μήνες στοχεύει στη διερεύνηση του ποσοστού των ασθενών που χάνουν <15 γράμματα EDTRS συγκριτικά με την αρχική μέτρηση (πρωτεύον καταληκτικό σημείο). Καταδεικνύει ότι 94,3% (0,3mg) και 96,4% (0,5mg) των ασθενών με ranibizumab σταθεροποιούν την οπτική τους οξύτητα (χάνουν <15 γράμματα EDTRS) συγκριτικά με 64,3% των ασθενών με verteporfin φωτοδυναμική θεραπεία. Το ποσοστό των ασθενών που βελτιώνουν την οπτική τους οξύτητα ≥ 15 γράμματα EDTRS είναι 35,7% (0,3mg) και 40,3% (0,5mg) με ranibizumab συγκριτικά με 5,6% της verteporfin φωτοδυναμικής θεραπείας. (9)

Στους 24 μήνες, το ποσοστό σταθεροποίησης της οπτικής οξύτητας διατηρείται σε 90,0% (0,3mg) και 89,9% (0,5mg) με ranibizumab συγκριτικά με 65,7% του verteporfin. Το ποσοστό των ασθενών που βελτι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Μελέτη ANCHOR. Μέση αλλαγή στην οπτική οξύτητα σε 12 μήνες.



ώνουν την οπτική τους οξύτητα ≥ 15 γράμματα EDTRS είναι 34,3% (0,3mg) και 41,0% (0,5mg) με ranibizumab συγκριτικά με 6,3% της verteporfin φωτοδυναμικής θεραπείας. (10)

Όσον αφορά την ασφάλεια, στους 24 μήνες δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα στις ομάδες ως προς τη συχνότητα σοβαρών οφθαλμικών ή συστηματικών επιπλοκών. Στις ομάδες του ranibizumab παρουσιάστηκε ενδοφθαλμίτιδα σε 1,1% των ασθενών. (10)

Τους δύο σύγχρονους κανόνες εφαρμογής του ranibizumab στην κλινική πράξη αποτελούν οι μελέτες MARINA και ANCHOR. Αποτύπωσαν ένα κλινικά σημαντικό ποσοστό ασθενών που εμφάνιζε σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας ακολουθώντας ένα αυστηρά μηνιαίο προγραμματισμό εγχύσεων για δύο χρόνια, γεγονός που συνοδεύεται από μεγάλο φόρτο εργασίας, υψηλό κόστος θεραπείας και μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών. (11)

Έτσι, ακολούθησαν περαιτέρω κλινικές μελέτες που σχεδιάστηκαν με στόχο τη μείωση του συνολικού αριθμού των απαιτούμενων εγχύσεων με παράλληλη διατήρηση του ευεργετικού αποτελέσματος όσον αφορά τη διατήρηση της αρχικής οπτικής οξύτητας.

Μελέτη PIER

Η Μελέτη PIER είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη Φάσης IIIβ η οποία συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της λιγότερο συχνής δοσολογίας του ranibizumab 0,5mg με εικονικό φάρμακο (placebo) τα οποία χορηγούνται με 3 μηνιαίες ενέσεις ακολουθούμενες από ενέσεις κάθε 3 μήνες για 1 έτος ανεξαρτήτως τύπου εξιδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. (12)

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων καταδεικνύει αρχική βελτίωση της οπτικής οξύτητας στο τέλος του πρώτου τριμήνου, η οποία δεν διατηρήθηκε στο τέλος των 12 μηνών. Παρουσιάζεται σταθερή όραση από την έναρξη στο 1ο έτος της ομάδας που έλαβε θεραπεία σε σχέση με την ομάδα placebo όπου η οπτική οξύτητα μειώθηκε κατά 16,3 γράμματα ETDRS. Υψηλό ποσοστό (40%) ασθενών της PIER διατήρησαν τη βελτίωση στην όραση με ανά τρίμηνο χορήγηση υποδηλώνοντας ότι δεν χρειάζονται όλοι οι ασθενείς χορήγηση ανά μήνα. (12)

Τα αποτελέσματα ήταν λιγότερο ενθαρρυντικά καταδεικνύοντας ότι το τριμηνιαίο πρωτόκολλο υπολείπεται των μηνιαίων εγχύσεων. (11)

Μελέτη PrONTO

Η Μελέτη PrONTO είναι μια μη τυχαίοποιημένη, μη ελεγχόμενη μελέτη η οποία διερευνά την αποτελεσματικότητα του μεταβλητού δοσολογικού σχήματος ranibizumab με βάση προκαθορισμένα κριτήρια επιλογής. Συμμετείχαν ασθενείς με εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και κεντρικό πάχος αμφιβληστροειδούς $\geq 300\mu\text{m}$ (OCT). (13)

Μετά από το αρχικό μηνιαίο σχήμα εφόδου 0,5mg ranibizumab (3 μηνιαίες εγχύσεις) οι ασθενείς υποβάλλονταν σε μηνιαία κλινική εξέταση για 12 μήνες και έπαιρναν έγκριση για θεραπεία μόνο εφόσον πληρούσαν τα εξής προκαθορισμένα κριτήρια:

- 1) Απώλεια οπτικής οξύτητας 5 γραμμάτων ETDRS
- 2) Παρουσία υγρού υποβοθρικά ή αύξηση του κεντρικού πάχους αμφιβληστροειδούς $>100\mu\text{m}$ ή παραμονή 1 μήνα μετά την ένεση (OCT)
- 3) Νέο τμήμα νεοαγγείωσης ή νέα αιμορραγία.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων καταδεικνύει μέσο όφελος οπτικής οξύτητας κατά 9,3 γράμματα ETDRS. (13)

Έτσι, παρόλο που ο μέσος αριθμός εγχύσεων που χρειάστηκε στη 12μηνη διάρκεια της μελέτης ήταν μόλις 5,6, η μέση βελτίωση της οπτικής οξύτητας ήταν σχεδόν παρόμοια με αυτή των MARINA και ANCHOR. Μειονεκτήματα της PrONTO ήταν ο μικρός αριθμός των ασθενών που συμπεριέλαβε (μόλις 40) και ότι απαιτούσε μηνιαίο επανέλεγχο με OCT και φλουοροαγγειογραφία διατηρώντας έτσι, σχεδόν εξαντλητικό το φόρτο εργασίας για την παρακολούθηση των ασθενών. (11)

Άλλες εξατομικευμένες θεραπείες

Νεότερες μελέτες (SUSTAIN, EXCITE, HORIZON) προτείνουν εξατομικευμένο θεραπευτικό σχήμα με μία φάση φόρτισης με 3 ενδοϋαλοειδικές ενέσεις 0,5mg ranibizumab ανά μήνα και μία φάση συντήρησης καθοδηγούμενη από ποικίλα κριτήρια επανάληψης (οπτική οξύτητα, οπτική τομογραφία συνοχής) μετά από μηνιαίο επανέλεγχο.

Μελέτη SAILOR

Η SAILOR (Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for AMD) μελετά την ασφάλεια της ενδοϋαλοειδικής έγχυσης ranibizumab συγκρίνοντας δύο δόσεις, των 0,3mg και 0,5mg. Η συχνότητα εγκεφαλικού επεισοδίου ανάμεσα στους ασθενείς που τυχαίως έλαβαν τη δόση των 0,3mg και 0,5mg ήταν 0,3% και 1,2% αντίστοιχα. Ασθενείς με προηγηθέν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για δεύτερο.

Δεν αποδεικνύεται σημαντική διαφορά στη συχνότητα των μυοκαρδιακών εμφράκτων ανάμεσα στις δύο ομάδες. (14)

Bevacizumab (Avastin)

Το bevacizumab είναι ένα πλήρες ανασυνδυασμένο εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα (149 kD) το οποίο αναχαιτίζει όλες τις isoμορφές του VEGF-A. Αρχικά εγκρίθηκε από τον FDA (Food and Drug Administration) για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου το 2004, ενώ στη συνέχεια έλαβε επιπρόσθετη έγκριση για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και το μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Είναι μόριο μεγάλου MB, με 2 επιτόπους σύνδεσης αντιγόνων (1 ranibizumab) και χρόνο ημίσειας ζωής 17-21 ημέρες. Στον ανθρώπινο αμφιβληστροειδή δεν είναι διευκρινισμένο αν το μόριο εισχωρεί σε όλα τα στρώματα του αμφιβληστροειδούς ή αν παραμένει εντός της υαλοειδικής κοιλότητας και στον έσω αμφιβληστροειδή. (6,15,16)

Τα πλήρη αντισώματα γενικά έχουν μεγαλύτερο συστηματικό χρόνο ημίσειας ζωής από τα κλάσματα των αντισωμάτων (6,17), γι'αυτό και θεωρείται ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής του bevacizumab στον οφθαλμό (5,6,18) και στην κυκλοφορία (6,19) είναι μεγαλύτερος από ότι του ranibizumab μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση. Διαφορετικοί χρόνοι ημίσειας ζωής των δύο φαρμάκων έχουν σαν συνέπεια διαφορετικά μεσοδιαστήματα θεραπείας και διαφορετικές συστηματικές τοξικότητες. (6,8,16)

Μέχρι σήμερα έχουν υπάρξει πολλές κλινικές μελέτες που υποστηρίζουν τη χρήση του φαρμάκου στην αντιμετώπιση της εξιδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας που υποστηρίζουν ότι η υαλοειδική χορήγηση είναι τοπικά και συστηματικά καλά ανεκτή και σχετίζεται με τη σταθεροποίηση ή τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας στις περισσότερες περιπτώσεις, όπως επίσης βελτίωση στην Οπτική Τομογραφία Συνοχής και στη Φλουοροαγγειογραφία. (6,8,15,16,20,21)

Συνδυασμένες θεραπείες

Καθώς η προσπάθεια μείωσης της συχνότητας των ενδοϋαλοειδικών ενέσεων μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, οδηγούμαστε προς την κατεύθυνση της εφαρμογής εξατομικευμένης θεραπείας ή στην εφαρμογή συνδυασμού θεραπευτικών σχημάτων.

Η συνδυασμένη θεραπεία στοχεύει στην αντιμετώ-

πιση των πολλαπλών παθοφυσιολογικών παραγόντων που ευθύνονται για τη δημιουργία της ξηδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Το δυνητικό κέρδος από τη συνδυασμένη θεραπεία είναι η βελτίωση της οπτικής οξύτητας σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ranibizumab και η δυνατότητα να αυξηθούν τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των θεραπευτικών παρεμβάσεων (συνεργική δράση). (22)

Μελέτη FOCUS

Η Μελέτη FOCUS είναι μία μονή, πολυκεντρική, τυφλοποιημένη, τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη Φάσης I και II που διερευνά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της συνδυαστικής θεραπείας με Visudyne φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) ανά 3 μήνες και ενδοϋαλοειδικής έγχυσης ranibizumab 0.5 mg ανά 1 μήνα (ανεξάρτητα από προηγούμενη PDT) έναντι της μονοθεραπείας με Visudyne PDT σε υποβοηθική, κυρίως κλασσική ξηδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. (23)

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων καταδεικνύει μείωση κατά <15 γράμματα ETDRS (σταθεροποίηση της όρασης) σε 90,5% των ασθενών της συνδυαστικής θεραπείας σε σχέση με 67,9% PDT ($P < 0.001$) σε 12 μήνες. Αύξηση της οπτικής οξύτητας κατά ≥ 15 γράμματα ETDRS σε 24% της συνδυαστικής θεραπείας σε σχέση με 5% PDT. Στους 3 μήνες, 16% ασθενών με συνδυαστική θεραπεία χρειάστηκε επιπλέον PDT, σε σχέση με 80% της μονοθεραπείας με PDT. (23)

Όσον αφορά την ασφάλεια, οι κυριότερες οφθαλμικές επιπλοκές ήταν ενδοφλέβια φλεγμονή και ενδοφθαλμίτιδα στη συνδυαστική θεραπεία, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις συστηματικές επιπλοκές. (23)

Μελέτη RADICAL

Η Μελέτη RADICAL (Reduced Fluence Visudyne Anti-VEGF-Dexamethasone In Combination for AMD Lesions) είναι μία μελέτη Φάσης II που διερευνά την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της συνδυαστικής τριπλής θεραπείας με Visudyne φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) (quarter-fluence και half-fluence) ανά 3 μήνες και ενδοϋαλοειδική έγχυση ranibizumab και dexamethasone έναντι της συνδυαστικής διπλής θεραπείας με Visudyne φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) ανά 3 μήνες και ενδοϋαλοειδική έγχυση ranibizumab έναντι της μονοθεραπείας με ranibizumab. Επίσης, διερευνάται το μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπευτικών παρεμβάσεων. (22)

Τα αρχικά αποτελέσματα δείχνουν λιγότερες θε-

ραπευτικές παρεμβάσεις στη συνδυαστικής τριπλής θεραπείας με Visudyne φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) (half-fluence) και ενδοϋαλοειδικής έγχυσης ranibizumab και dexamethasone (3,0) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ranibizumab (5,4). Παρ'όλο που η μέση οπτική οξύτητα φαίνεται να αυξάνεται ομοίως σε όλες τις ομάδες, στην περίπτωση της συνδυαστικής τριπλής θεραπείας τα μεσοδιαστήματα των θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι μεγαλύτερα. Δεν παρουσιάζεται αυξημένος κίνδυνος παρενεργειών στις ομάδες της συνδυαστικής τριπλής θεραπείας. Αναμένονται τα πλήρη στοιχεία της 12μηνιας παρακολούθησης. (22)

Μελέτη MONT BLANK

Η Μελέτη MONT BLANK είναι μία μελέτη Φάσης II που διερευνά την αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής διπλής θεραπείας με Visudyne φωτοδυναμική θεραπεία κανονικής ενέργειας (PDT) ανά 3 μήνες και ενδοϋαλοειδικής έγχυσης ranibizumab έναντι της μονοθεραπείας με ranibizumab. Επίσης, διερευνάται το ποσοστό των ασθενών με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 3 μηνών ελεύθερο θεραπευτικής παρέμβασης μετά τον 2^ο μήνα. (22)

Τα αρχικά αποτελέσματα δείχνουν μέση αύξηση της οπτικής οξύτητας κατά 2,5 γράμματα της συνδυαστικής διπλής θεραπείας σε σχέση με 4,4 στη μονοθεραπείας. Τα τριμηνιαία μεσοδιαστήματα χωρίς θεραπευτική παρέμβαση παρουσιάζονται σε 96% των ασθενών της συνδυαστικής διπλής θεραπείας και σε 92% της μονοθεραπείας. Αναμένονται τα πλήρη στοιχεία της 12μηνιας παρακολούθησης. (22)

Μελέτη DENALI

Η Μελέτη DENALI είναι μία κλινική μελέτη Φάσης III που διερευνά την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της συνδυαστικής διπλής θεραπείας με Visudyne φωτοδυναμική θεραπεία (κανονικής ενέργειας και χαμηλής ενέργειας) (PDT) ανά 3 μήνες και ενδοϋαλοειδικής έγχυσης ranibizumab έναντι της μονοθεραπείας με ranibizumab και εικονική PDT. Επίσης, διερευνάται το ποσοστό των ασθενών με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 3 μηνών ελεύθερο θεραπευτικής παρέμβασης μετά τον 2^ο μήνα. Αναμένονται τα πλήρη στοιχεία της 12μηνιας παρακολούθησης. (22)

VEGF-Trap

Το μόριο VEGF-Trap είναι μια φαρμακολογικά παρασκευασμένη πρωτεΐνη που συνδέεται με τον VEGF και εμποδίζει τη σύνδεση με τους φυσικούς υποδοχείς

τυροσινικής κινάσης. Το VEGF-Trap αποτελείται από εξωκυττάρια τμήματα του VEGFR1 και VEGF-R2 υποδοχέα που έχουν προσαρτηθεί στο Fc τμήμα της IgG. Συνδέεται εκλεκτικά στους φυσιολογικούς υποδοχείς του VEGF-A με υψηλότερη συγγένεια από το pegaptanib sodium και το ranibizumab. (22,24)

Η ενδοϋαλοειδική χορήγηση του VEGF-Trap διερευνάται σε μία μελέτη που βρίσκεται στη Φάση I/II, (CLEAR)-IT I και II (Clinical Evaluation of Anti-Angiogenesis in the Retina). Είκοσι δύο ασθενείς με εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας έλαβαν μία μόνο ενδοϋαλοειδική ένεση VEGF-Trap σε δόση: 0,05mg, 0,15mg, 0,5mg, 1mg, 2mg, 4mg. Στις δύο μεγαλύτερες δόσεις παρουσιάστηκε μέση αύξηση της οπτικής οξύτητας κατά 13,5 γράμματα. Επιπλέον, ο μέσος χρόνος για επανάληψη της θεραπείας εκτιμήθηκε στις 150 ημέρες. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές οφθαλμικές ή συστηματικές επιπλοκές. (22)

Η Φάση III της μελέτης (VIEW 1) βρίσκεται σε εξέλιξη για να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του VEGF-Trap συγκρινόμενο με ranibizumab. (22)

Νεότερες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη στρέφονται προς την κατεύθυνση της ακτινοβολίας του οπτισθίου πόλου με **Strontium 90 β** δοσμένη ενδοϋαλοειδικά σε 3mm βάθος και 5,4mm διάμετρο σε συνδυασμό με bevacizumab ή ranibizumab, προς την κατεύθυνση της ενδοϋαλοειδικής έγχυσης αναστολέα του **PDGF** (Platelet-Derived Growth Factor) σε συνδυασμό με ranibizumab και προς την κατεύθυνση της **γονιδιακής θεραπείας** καθώς ο παράγοντας H (complement factor H gene) στο χρωμόσωμα 1q25-q31 ενοχοποιείται για την εξιδρωματική ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eyetech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22:143-52.
2. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
3. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:726-33.
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
5. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999;27:536-44.
6. Susan B Bressler. Introduction: Understanding the Role of Angiogenesis and Antiangiogenic Agents in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2009;116: S1-S7.
7. Jackson TL, Antcliff RJ, Hillenkamp J, et al. Human retinal molecular weight exclusion limit and estimate of species variation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2141-6.
8. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.
9. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
10. Brown DM, Michels M, Kaiser PK et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.
11. Καραγιάννης Δ, Λαμπρινάκης Ι, Κωνσταντινίδου Β, και συν. Ranibizumab για την αντιμετώπιση της εξιδρωματικής μορφής της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς. *Οφθαλμολογικά Χρονικά* 2009; 19(46)1:22-27.
12. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study Year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-48.
13. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):566-83.
14. "Dear Doctor" letter. Genentech, Inc. Available at: <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/healthcare-provider/letter.pdf> Accessed September 27, 2008.
15. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1-9.
16. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
17. Hudson PJ, Souriau C. Engineered antibodies. *Nat Med* 2003;9:129-34.
18. Mordenti J, Thomsen K, Licko V, et al. Intraocular pharmacokinetics and safety of a humanized monoclonal antibody in rabbits after intravitreal administration of a solution or a PLGA microsphere formulation. *Toxicol Sci* 1999;52:101-6.
19. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for

- cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333:328-35.
20. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:439-44.
 21. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR, et al. Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:432-8.
 22. Diana V. Do. Antiangiogenic Approaches to Age-Related Macular Degeneration in the Future. *Ophthalmology* 2009;116:S24-S26.
 23. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: Year 1 results of the FOCUS study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1532-1542.
 24. Nguyen QD, Shah SM, Hafiz G, et al. A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1522e1-1522e14.

Η εμπειρία της κλινικής μας από την ενδοϋαλοειδική έγχυση ranibizumab (lucentis) σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση

A Μορφόπουλος

SUMMARY

MORPHOPOULOS A. Our experience from the use of intravitreal ranibizumab (lucentis) in the treatment of choroidal neovascularization. Intravitreal injections of ranibizumab (lucentis) for the treatment of choroidal neovascularization, has been performed in our outpatients department for over two years. In our first study we present our results on 62 eyes which were treated with intravitreal injections of 0.5 mg ranibizumab, once a month for a period of 6 months. In 50 % of the cases there was improvement in visual acuity and in 70% regression of the neovascular membrane. No side effects of the treatment were observed. In our second study we discuss the technique and the safety of intravitreal injections of ranibizumab in the environment of the ophthalmic out patients department. From 610 intravitreal injections performed, we had one case of endophthalmitis (0.16%) and 1 case of significantly elevated intraocular pressure (0.16%). Both side effects were statistically similar to those of other publications. In our experience, monthly intravitreal injections of ranibizumab in the out patients department, consist a safe and efficient method of treatment of choroidal neovascularization. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 344-350, 2010.**

Key words: choroidal neovascularization, intravitreal injection, anti-VEGF, ranibizumab

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην κλινική μας οι ενδοϋαλοειδικές ενέσεις ranibizumab (lucentis) σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση πραγματοποιούνται από διετίας και πλέον στο περιβάλλον του εξωτερικού οφθαλμολογικού ιατρείου με καλά αποτελέσματα. Θα παρουσιαστούν δύο εργασίες οι οποίες εν μέρει έχουν εκτεθεί σαν αναρτημένες ανακοινώσεις στο τελευταίο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο. Η πρώτη παρουσιάζει τα αποτελέσματα όσον αφορά την οπτική οξύτητα και την εξέλιξη της νεοαγγειακής μεμβράνης μετά από μηνιαίες ενδοϋαλοειδικές ενέσεις για χρονικό διάστημα 6 μηνών και η δεύτερη την τεχνική και την ασφάλεια των ενδοϋαλοειδικών ενέσεων στο περιβάλλον του εξωτερικού ιατρείου. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 344-350, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: χοριοειδική νεοαγγείωση, ενδοϋαλοειδική ένεση, αντι-αγγειογενετικός παράγοντας, ranibizumab

Ενδοϋαλοειδική έγχυση ranibizumab (lucentis) σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση

ΣΚΟΠΟΣ

Να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ranibizumab χορηγούμενου μηνιαίως για 6 μήνες σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση.

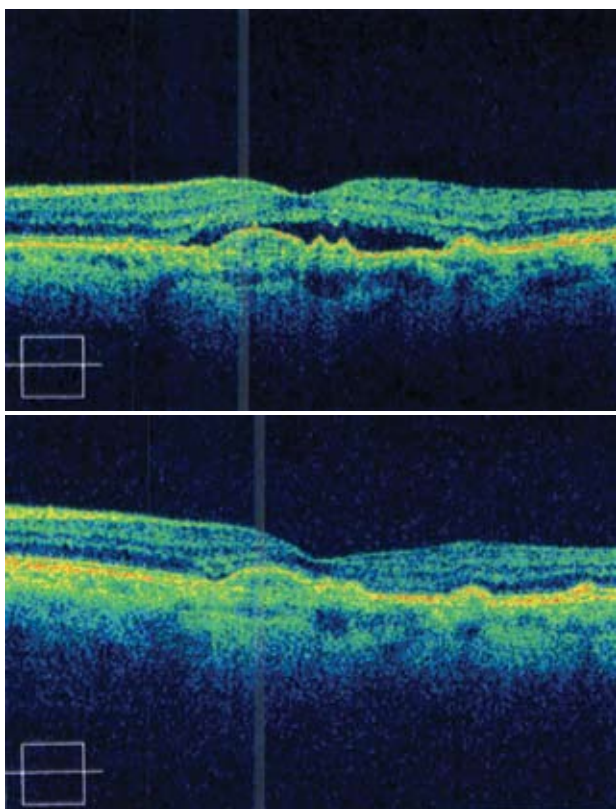
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

62 οφθαλμοί 50 ασθενών με χοριοειδική νεοαγγείωση υποβλήθηκαν σε ενδοϋαλοειδική έγχυση ranibizumab 0,05 ml (0.5 mg) κάθε 1 μήνα για χρονικό διάστημα 6 μηνών.

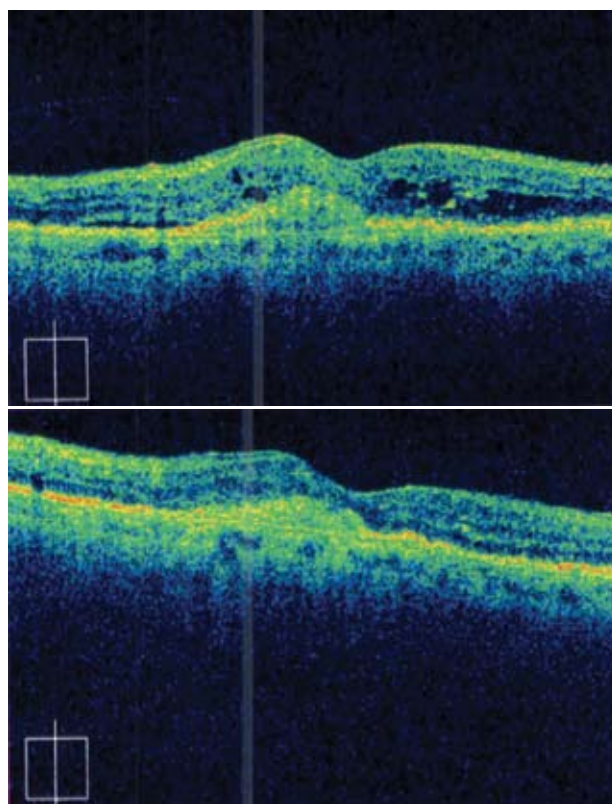
Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών ήταν η ηλικία άνω των 50 ετών, οπτική οξύτητα ίση ή μεγαλύτερη του 1/20 και η ύπαρξη ενεργού νεοαγγειακής μεμ-

βράνης στην περιοχή της ωχράς, όπως προέκυπτε από τη βυθοσκόπηση, τη διαρροή στη φλουροαγγειογραφία και το υποαμφιβληστροειδικό οίδημα και την πάχυνση του αμφιβληστοειδούς στην οπτική τομογραφία συνοχής. Τα κριτήρια εισαγωγής που αποφασίστηκαν ήταν ανεξάρτητα από τον τύπο της χοριοειδικής νεοαγγείωσης, το στάδιο της νόσου, ή την προηγηθείσα θεραπεία.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν αρχικά σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο με εκτίμηση της καλύτερα διορθούμενης οπτικής οξύτητας κατά Snellen, βιομικροσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία, έλεγχο της ενδοφθάλμιας πίεσης, φλουροαγγειογραφία και οπτική τομογραφία συνοχής. Μετά το πέρας του πρώτου κύκλου των τριών συνεδριών, σε όλους τους ασθενείς κρίθηκε σκόπιμη η συνέχιση της θεραπείας για επιπλέον τρεις μήνες. Ανα μήνα μετά την τρίτη έγχυση εγένετο λήψη της οπτικής οξύτητας, τονομέτρηση, εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία και βυθοσκόπηση. Η φλουροαγγειογραφία και η οπτική τομογραφία συνοχής



Εικόνα 1. Ασθενής PX, OCT προ και μετά τη θεραπεία. Εξαφάνιση του οιδήματος.



Εικόνα 2. Ασθενής NA, OCT προ και μετά τη θεραπεία. Εξαφάνιση του οιδήματος.

επαναλήφθη στο διάστημα μεταξύ 4ου και 6ου μήνα από της ενάρξεως της θεραπείας.

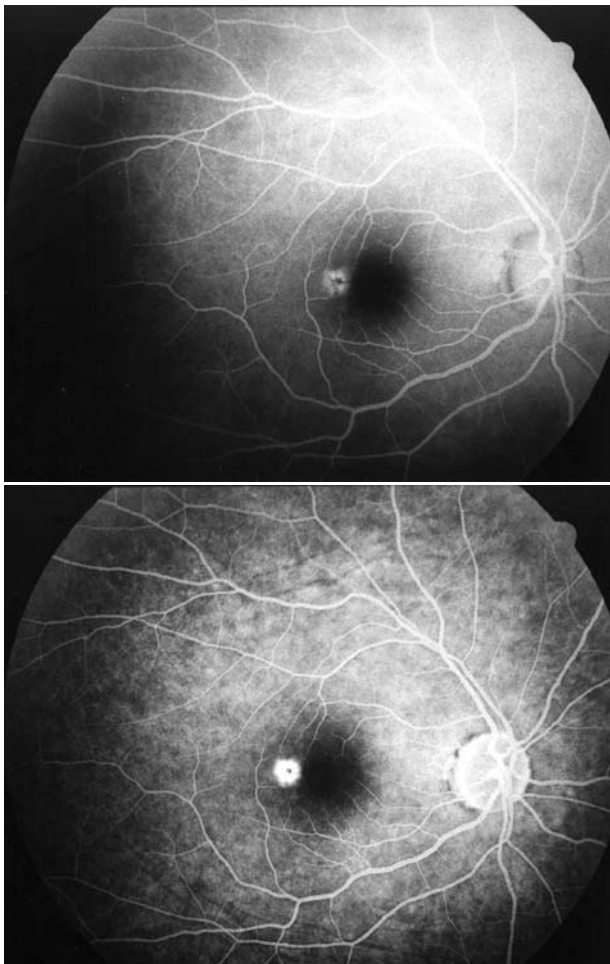
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μετά τους 3 πρώτους μήνες σε 33 οφθαλμούς (53,2%) ευρέθη βελτίωση της οπτικής οξύτητας από 1-3/10. Συγκεκριμένα σε 17 οφθαλμούς (27,4%) η οπτική οξύτητα αυξήθη κατά 1/10, σε 9 (14,5%) κατά 2/10 και σε 7 (11%) κατά 3/10. Σε 26 οφθαλμούς (41,9%) η οπτική οξύτητα παρέμεινε η ίδια και μειώθηκε σε 3 (4,8%). Εν τούτοις, πολλοί και από τους ασθενείς της τελευταίας κατηγορίας ανέφεραν υποκειμενική βελτίωση. Κατά τους επόμενους 3 μήνες και με τη

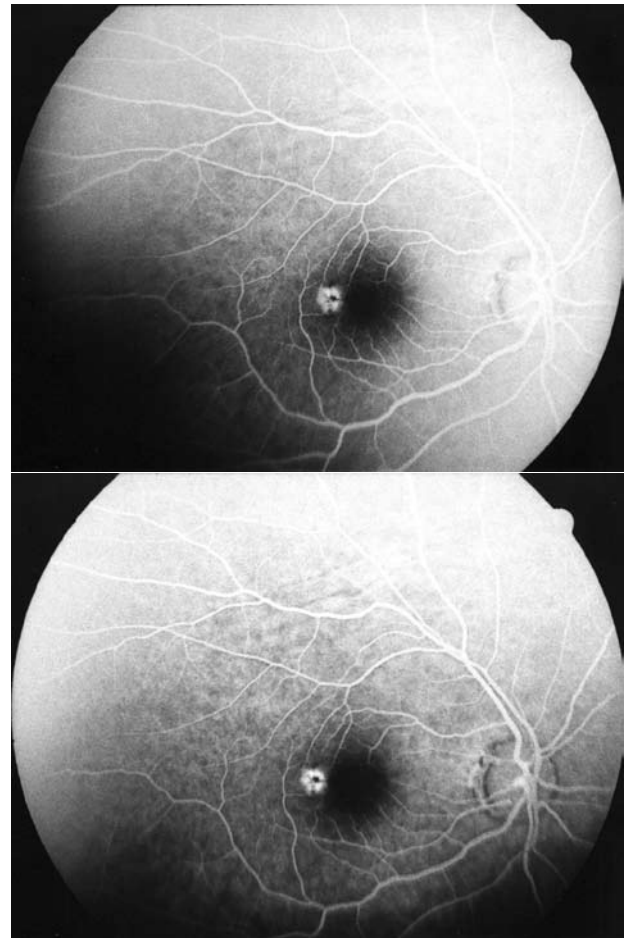
συνέχιση των ενδοϋαλοειδικών ενέσεων, η καταγραφή της οπτικής οξύτητας δεν παρουσίασε καμμία ποσοστιαία μεταβολή.

Σε 44 οφθαλμούς (71%) παρατηρήθη πλήρης υποστροφή της χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Στους υπολοίπους 18 (29%) τα ευρήματα από τη φλουροαγγειογραφία και την OCT εμφάνιζαν ατελή υποστροφή της νεοαγγείωσης και ελάττωση του ενδοαμφιβληστροειδικού και υπαμφιβληστροειδικού οιδήματος.

Καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας των 6 μηνών δεν παρατηρήθησαν σοβαρές οφθαλμολογικές ή συστηματικές επιπλοκές. Η ενδοφθάλμια πίεση παρέμεινε σε φυσιολογικά επίπεδα.



Εικόνα 3. Πρώιμη και όψιμη φάση φλουροαγγειογραφίας προ της θεραπείας. Εικόνα διαρροής.



Εικόνα 4. Πρώιμη και όψιμη φάση φλουροαγγειογραφίας μετά τη θεραπεία. Εικόνα ατροφίας ΜΕ.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των μελετών MARINA (1) και ANCHOR (2,3) δόθηκαν στοιχεία που συνηγορούν στη βελτίωση της οπτικής οξύτητας ασθενών με υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς που υποβλήθηκαν σε ενδοϋαλοειδική έγχυση ranibizumab ανά μήνα για χρονικό διάστημα 2 ετών. Το ζητούμενο που προέκυψε ήταν η διατήρηση των ικανοποιητικών αυτών αποτελεσμάτων με όσον το δυνατόν μικρότερο αριθμό ενδοϋαλοειδικών ενέσεων και οφθαλμολογικών επισκέψεων. (4) Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες του Βασιλικού Κολλεγίου Οφθαλμιάτρων της Μεγάλης Βρετανίας (5) προϋποθέσεις για την έναρξη θεραπείας με ranibizumab αποτελούν η διάγνωση ενεργού υγρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς με φλουρογραφική και OCT επιβεβαίωση, πλήρως διορθωμένη οπτική οξύτητα μεγαλύτερη από 6/96, απουσία ατροφικών βλαβών ή ινώσεως στην περιοχή της ωχράς που να αποκλείει πρακτικά πιθανότητα βελτίωσης, ενδείξεις κλινικής επιδείνωσης και εφαρμογή του πρωτοκόλλου χορήγησης, ήτοι δόση εφόδου που συνίσταται σε 1 ενδοϋαλοειδική ένεση κάθε μήνα για 3 μήνες. Στη συγκεκριμένη μελέτη ακολουθήσαμε όλες τις ανωτέρω οδηγίες. Επιπροσθέτως συμπεριλάβαμε ασθενείς μόνο άνω των 50 ετών σύμφωνα με τα κριτήρια επιλογής της μελέτης MARINA (1).

Οι ενδοϋαλοειδικές ενέσεις πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες του Βασιλικού Κολλεγίου Οφθαλμιάτρων της Μεγάλης Βρετανίας (6) και των οδηγιών της Αμερικανικής Οφθαλμολογικής Ακαδημίας (7). Στο σύνολο των 62 περιστατικών και για ολόκληρο το χρονικό διάστημα των 6 μηνών δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές.

Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι σε ποσοστό 95,1% (59 οφθαλμοί) η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε ή παρέμεινε σταθερή καθ' όλο το διάστημα των 6 μηνών. Ανάλογα υψηλά ποσοστά σταθεροποίησης (90 - 96%), αλλά με μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης αναφέρονται στις βασικές μελέτες (1-4). Το ποσοστό των ασθενών μας με μεγάλη βελτίωση της οπτικής οξύτητας (βελτίωση μεγαλύτερη ή ίση των 3/10) ήταν 11% (7 οφθαλμοί). Τα αντίστοιχα ποσοστά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία ήταν μεγαλύτερα (27 - 41%) (1-4). Πιθανή εξήγηση της παρατηρηθείσας διαφοράς είναι η ύπαρξη μεγαλύτερου ποσοστού ινωδών στοιχείων και ατροφικών αλλοιώσεων του βυθού στην σειρά των ασθενών μας, που δεν επιτρέπουν τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας ακόμα και μετά την πλήρη υποστροφή της νεοαγγειακής μεμβράνης και

του συνοδού οιδήματος και της διαρροής. Το γεγονός τούτο εξηγεί και το εύρημα ότι σε 11 οφθαλμούς (17,7%) από τη σειρά των ασθενών μας δεν βελτιώθηκε η οπτική οξύτητα παρά την υποστροφή της νεοαγγειακής μεμβράνης. Επίσης μπορεί να συνέβαλε η κατά προσέγγιση αντιστοιχία του τρόπου μετρήσεως της αύξησης της οπτικής οξύτητας με το δεκαδικό σύστημα που χρησιμοποιήσαμε στην παρούσα μελέτη και της αύξησης του αριθμού των γραμμάτων πέραν της βασικής μέτρησης στο διάγραμμα ETDRS (≥ 15 γραμμάτων) που χρησιμοποιήθηκε στις βασικές μελέτες (8).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ενδοϋαλοειδική έγχυση ranibizumab μπορεί να επιτύχει σε ένα ποσοστό 50% ένα ασφαλές θεραπευτικό αποτέλεσμα παρέχοντας βελτίωση ή σταθεροποίηση στην οπτική οξύτητα, και αποκατάσταση στη φλουροαγγειογραφία και στην οπτική τομογραφία συνοχής σε ασθενείς με χοριοειδική νεοαγγείωση. Δεδομένου δε ότι ο κίνδυνος ενδοφθαλμίτιδος τηρουμένων των καταλλήλων συνθηκών και οδηγιών είναι πρακτικά μηδαμινός, θεωρούμε ότι η ενδοϋαλοειδική έγχυση ranibizumab αποτελεί αναγκαίο και χρήσιμο θεραπευτικό μέσο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1419-1431.
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1432-1444.
3. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 2009, 116: 57-65.
4. Michalova K, Wickremasinghe SS, Tan TH, et al. Ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to clinical practice. *Eye* 2009, 23: 1633-1640.
5. Amoaku W, Blyth C. The Royal College of Ophthalmologists. RANIBIZUMAB: The Clinician's Guide to commencing, continuing and discontinuing treatment. 2008 http://www.rcophth.ac.uk/docs/scientific/Ranibizumab_-_June_2008.pdf.
6. Amoaku W, Browning A. The Royal College of Ophthalmologists. Guidelines for Intravitreal Injections Procedure

- 2009 (www.rcophth.ac.uk/publications/guidelines).
7. American Academy of Ophthalmology, B.o.D. (2008) Policy Statement Intravitreal Injections. http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/ClinicalStatements_Content.aspx?cid=404813e9-b3dc-4d6d-a2c5-d1f1e78a926b.
8. Wittes J, Downs M. Outcome measures to assess efficacy of treatments for age -related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2009, 116: S8-S14.

Εμπειρία από την ενδοϋαλοειδική έγχυση ranibizumab στο περιβάλλον του εξωτερικού ιατρείου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ

Να περιγραφεί η διαδικασία της ενδοϋαλοειδικής έγχυσης στο περιβάλλον του εξωτερικού οφθαλμολογικού ιατρείου και να απενοχοποιηθεί η συσχέτιση αυτού με την εμφάνιση ενδοφθαλμίτιδας.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

Κατά το χρονικό διάστημα από τον Φεβρουάριο 2007 έως τον Ιούνιο 2009 διενεργήθηκαν 610 ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις 0,05 ml Ranibizumab σε 188 ασθενείς (91 ♂, 97 ♀) στο εξωτερικό οφθαλμολογικό ιατρείο.

Η προετοιμασία των ασθενών περιελάμβανε την ενστάλαξη κολλυρίου τομπραμυκίνης την προηγούμενη μέρα της ένεσης σε δοσολογία δύο σταγόνες τέσσερις φορές την ημέρα.

Την ημέρα της ενδοϋαλοειδικής έγχυσης γινόταν ενστάλαξη τοπικού αναισθητικού εναλλάξ με διάλυμα Povidone –iodine 5% και κολλυρίου τομπραμυκίνης δύο φορές. Ακολουθούσε κατάκλιση του ασθενούς στην εξεταστική κλίνη και επιμελής καθαρισμός του δέρματος με διάλυμα Betadine 5%. Ακολουθούσε η λήψη του φαρμάκου με άσηπτες συνθήκες και η τοποθέτηση αποστειρωμένου βλεφαροδιαστολέα. Δεν χρησιμοποιείτο οφθαλμικό πεδίο (Sterile-drape). Εν συνεχεία ο ασθενής καλείτο να προσηλώσει το βλεμμα του προς την αντίθετη κατεύθυνση από το επιλεγέν σημείο της ένεσης και να παραμείνει ακίνητος. Το σημείο εισόδου της ενδοφθάλμιας ένεσης απέχεε από το σκληροκερατοειδές όριο 3 - 3.5 mm στους αφακικούς ασθενείς και 3.5 - 4 mm στους έμφακους. Η φορά εισόδου της βελόνης ήτο κατά το δυνατόν κάθετη προς το σκληρικό τοίχωμα και με φορά προς το κέντρο του βολβού. Ενίετο ποσότητα 0,05 ml Ranibizumab και η βελόνη απεσύρετο μετά από μερικά δευτερόλεπτα ώστε να προλάβει να διαχυθεί το φάρμακο και να μην υπάρξει παλινδρόμηση.

Αμέσως μετά την ένεση γινόταν εκ νέου ενστάλαξη τομπραμυκίνης και Povidone - iodine. Οφθαλμολογικό κάλυμμα δεν χρησιμοποιήθηκε. Ακολουθούσε αδρός έλεγχος της οπτικής οξύτητας και εδίδοντο οδηγίες για άμεση επανεξέταση σε περιπτώσεις άλγους, ερυθρότητας και μείωσης της οπτικής οξύτητας.

Η περαιτέρω προφυλακτική αγωγή περιελάμβανε την ενστάλαξη αντιβιοτικού ανά 3 ώρες για 3 ημέρες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την επανεξέταση μία εβδομάδα και ένα μήνα μετά την έγχυση οι ασθενείς υποβάλλονταν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο με εκτίμηση της καλύτερα διορθούμενης οπτικής οξύτητας κατά Snellen, βιομικροσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία, έλεγχο της ενδοφθάλμιας πίεσης και βυθοσκόπηση.

Οξεία βακτηριδιακή ενδοφθαλμίτιδα παρουσιάστηκε σε 1 ασθενή την 5η ημέρα, ο οποίος δεν τήρησε τις οδηγίες της προφυλακτικής αγωγής και προέβη σε γεωργικές εργασίες από την ίδια μέρα της έγχυσης.

Κρίση οξέος γλαυκώματος χωρίς προηγηθέν ιστορικό γλαυκώματος παρουσιάστηκε σε 1 ασθενή την επόμενη μέρα της πρώτης εγχύσεως, ενώ δεν εμφάνισε υπερτονία κατά τις επόμενες 2 εγχύσεις λόγω προληπτικής αγωγής με αναστολέα καρβονικής ανυδράσης peros.

Άλλες σοβαρές οφθαλμολογικές επιπλοκές δεν παρατηρήθηκαν.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι συχνότερες επιπλοκές από την ενδοφθάλμια χορήγηση φαρμάκων είναι παροδικές και ήπιες και περιλαμβάνουν κυρίως το υπόσφαγμα, παροδικές θολερότητες υαλώδους και την τοπική ενόχληση. Οι σοβαρότερες επιπλοκές είναι σπάνιες και ενίοτε σφείλονται στη διαδικασία χορήγησης και όχι στη φαρμακευτική ουσία. Σε αυτές περιλαμβάνονται η ενδοφθαλμίτιδα, η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, η ραγοειδίτιδα, η οφθαλμική υπερτονία ή υποτονία και ο καταρράκτης.

Η ενδοφθαλμίτιδα σαν επιπλοκή μετά από ενδοϋαλοειδική ένεση έχει αναφερθεί ότι ανέρχεται περί το 1% - 1,4% (1,2), αν και οι καλλιέργειες συνήθως αποβαίνουν αρνητικές (2). Συνήθως ενοχοποιούνται παραλείψεις στην εφαρμογή του πρωτοκόλλου για τις ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις, όπως η μη χρήση βλεφαροδιαστολέως που επιτρέπει στα βακτηρίδια των βλεφαρίδων να έλθουν σε επαφή με το σημείο της ένεσεως. Επίσης ενοχοποιείται η μη άσηπτη λήψη του ενέσιμου διαλύματος και η χρήση σταγόνων από ήδη χρησιμοποιημένα φιαλίδια. Στην παρούσα μελέτη παρουσιάστηκε ενδοφθαλμίτιδα σε 1 περιστατικό την 5η ημέρα μετά την ένεση (0.16%). Απεδόθη στη πλημμελή τήρηση των οδηγιών υγιεινής και προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής.

Η αποκόλληση αμφιβληστροειδούς είναι μία σπάνια επιπλοκή. Έχει αναφερθεί σε ποσοστό 0.7% (3) και ενοχοποιείται κυρίως το παθολογικό υπόστρωμα παρά η δράση του ενιέμενου φαρμάκου. Τα σημεία

του πρωτοκόλλου που αφορούν την τεχνική της εγχύσεως διασφαλίζουν την πιθανότητα ιατρογενούς δημιουργίας οπής (4,5).

Η ιριδοκυκλίτιδα και ραγοειδίτιδα είναι επίσης σπάνιες επιπλοκές και αναφέρονται σε ποσοστό περί το 1% των περιπτώσεων (1,2).

Παρατεταμένη οφθαλμική υπέρταση έχει αναφερθεί σε ποσοστό 0.1% ανά έγχυση. Αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση αντιγλαυκωματικών. Παροδική υπέρταση είναι συνηθής και εξαρτάται από την ποσότητα του ενιέμενου διαλύματος. Ποσότητα 0.05 ml θεωρείται ότι είναι καλώς ανεκτή. Μετρήσεις αμέσως μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση εμφανίζουν αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης από 25.5 - 13.6 mm Hg σε ποσοστό 70%. Μετά πάροδο 3 λεπτών η αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης έχει υποχωρήσει στο ήμισυ της αρχικής αύξησης και μετά πάροδο 10 λεπτών στο επίπεδο των $+4.6 \pm 7.0$ mm Hg. (6) Στην παρούσα μελέτη παρουσιάστηκε κρίση οξέος γλαυκώματος σε 1 περιστατικό (0.16%), το οποίο όμως ανταποκρίθηκε γρήγορα στην αντιγλαυκωματική αγωγή. Προληπτική αγωγή με αναστολέα καρβονικής ανυδράσης peros απέτρεψε την επανάληψη παρόμοιων επεισοδίων κατά τις επόμενες ενδοϋαλοειδικές ενέσεις.

Οφθαλμική υποτονία (<4 mm Hg) απαντάται σε ποσοστό 0.1%. Διαρροή από το σημείο της ενέσεως αποφεύγεται με τη χρησιμοποίηση βελόνης διαμέτρου όχι μεγαλύτερης από 27 G και με την πιεστική εφαρμογή μπατονέτας στο σημείο εισόδου της βελόνης για 30 δευτερόλεπτα (7).

Καταρράκτης έχει αναφερθεί από ιατρογενή τρώση του φακού σε ποσοστό μικρότερο του 1%. Μακροχρόνια δράση του Lucentis έχει επίσης ενοχοποιηθεί (1).

Άλλες σπάνιες επιπλοκές που αναφέρονται είναι η ενδοϋαλοειδική αιμορραγία σε ποσοστό 0.7% (1) καθώς και σοβαρές αιμορραγίες από το γαστρεντερικό και άλλα συστήματα, σε ποσοστό περί το 2% (3).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Από την εμπειρία μας προκύπτει ότι το περιβάλλον του εξωτερικού ιατρείου δεν ενοχοποιείται για την εμφάνιση ενδοφθαλμίτιδας μετά τη διενέργεια ενδοϋαλοειδικής έγχυσης Ranibizumab όταν αυτή γίνεται υπό άσηπτες συνθήκες και επιτυγχάνεται η συμμόρφωση του ασθενούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1432-1444.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1419-1431.
3. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 2009, 116: 57-65.
4. American Academy of Ophthalmology, B.o.D. (2008) Policy Statement Intravitreal Injections. http://one.aa.org/CE/PracticeGuidelines/ClinicalStatements_Content.aspx?cid=404813e9-b3dc-4d6d-a2c5-d1f1e78a926b.
5. Amoaku W, Browning A. The Royal College of Ophthalmologists. Guidelines for Intravitreal Injections Procedure 2009, (www.rcophth.ac.uk/publications/guidelines).
6. Sharei V, Köhler T, Hattenbach LO, et al. Course of intraocular pressure after intravitreal injection of 0.05 mL ranibizumab (Lucentis (R)). In: *Eur J Ophthalmol* 2009.
7. Brucker AJ. Maximizing the Safety of Intravitreal Injections. 2006, 7(2): <http://cme.medscape.com/viewarticle/548070>.

Διαγνωστική προσέγγιση του ιλίγγου: Από την πλευρά του Παθολόγου

Ι Σκράπαρη¹, Ε Σιούλα²

SUMMARY

SKRAPARI I, SIOULA E. Diagnostic evaluation of vertigo. Vertigo is among the most common reasons that patients present for an evaluation. Vertigo can be caused by disorders of the peripheral vestibular system, which are benign and self-limiting or by lesions within the central nervous system (usually the brainstem or cerebellum), which can be severe and life threatening. Historical report, especially time course of the symptoms and the pattern of nystagmus are the most helpful features in confirming a likely etiology. The presence of neurologic symptoms and signs indicate a central etiology of vertigo, whereas the presence of abnormal hearing, tinnitus, or ear pain indicate a peripheral etiology of vertigo. However ischemic stroke remains a leading concern even when vertigo occurs in isolation. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography are the procedures of choice for patients with suspected central causes of vertigo. Computerized tomography scans are rather insensitive test for the evaluation of vertigo of central origin particularly for infarction within the posterior fossa. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 351-356, 2010.**

Key words: vertigo, peripheral origin, central origin

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ιλίγγος αποτελεί έναν από τους συχνότερους λόγους προσέλευσης των ασθενών στο παθολογικό ιατρείο. Ο ιλίγγος μπορεί να προκληθεί από διαταραχές του περιφερικού αιθουσαίου συστήματος ή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ιδίως του στελέχους ή της παρεγκεφαλίδας). Οι περιφερικές βλάβες είναι συνήθως αθώες και έχουν καλοήγη πορεία, ενώ οι κεντρικές βλάβες είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή. Το ιστορικό και ιδιαίτερα η χρονική σειρά εισβολής των συμπτωμάτων και το είδος του νυσταγμού αποτελούν τα πιο χρήσιμα στοιχεία για τον προσανατολισμό στη διάγνωση. Η παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων και σημείων συνηγορεί υπέρ κεντρικής προέλευσης του ιλίγγου, ενώ η παρουσία διαταραχών ακοής, εμβοών ή άλγους των ώτων υποδεικνύει περιφερικού τύπου βλάβη. Εντούτοις συμβαίνει μικρά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια να εκδηλώνονται με μεμονωμένο αίσθημα ιλίγγου. Η μαγνητική τομογραφία και η μαγνητική αγγειογραφία αποτελούν τις εξετάσεις επιλογής για την εκτίμηση ασθενών με υποψία κεντρικού τύπου βλάβης. Η αξονική τομογραφία παρουσιάζει μικρή ευαισθησία στη διερεύνηση του κεντρικού τύπου ιλίγγου, ιδιαίτερα στην ανίχνευση μικρών εγκεφαλικών επεισοδίων που εδράζονται εντός του οπισθίου βοθρίου της παρεγκεφαλίδας. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 351-356, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: ιλίγγος, περιφερικού τύπου, κεντρικού τύπου

¹Παθολόγος, Επιμελήτρια Β', ²Παθολόγος, Διευθύντρια, Α' Παθολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Ο ίλιγγος αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες παρουσίας ασθενών στα τμήματα επειγόντων περιστατικών. Είναι το προεξάρχον σύμπτωμα της βλάβης του αιθουσαίου συστήματος. Η αξιολόγηση του ασθενούς με ίλιγγο στο τμήμα επειγόντων απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή διότι ο ίλιγγος μπορεί να παριστά εκδήλωση μιας ευρείας κλίμακας νοσημάτων του αιθουσαίου συστήματος που περιλαμβάνει τόσο καλοήθεις όσο και άμεσα απειλητικές για τη ζωή βλάβες (1,2).

Το αρχικό πρόβλημα στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών είναι η αποσαφήνιση των αναφερόμενων συμπτωμάτων. Συνήθως οι πάσχοντες περιγράφουν το λόγο προσέλευσής τους με τον όρο ζάλη που είναι γενικός, μη ειδικός και περιλαμβάνει ποικίλλα υποκειμενικά ενοχλήματα. Συχνά ως ζάλη εκτός από τον ίλιγγο μπορεί να περιγράφεται προλιποθυμικό αίσθημα, θόλωση όρασης, αίσθημα αστάθειας ή και κεφαλαλγία. Η επιμονή στη λεπτομερή περιγραφή των συμπτωμάτων από τον ασθενή είναι σημαντική για να καθοριστεί εάν οφείλονται σε βλάβη της αιθουσαίας οδού ή όχι. Ο γνήσιος, σαφής ίλιγγος περιγράφεται από τον ασθενή ως αντίληψη κίνησης του σώματος ή του περιβάλλοντος. Συνηθέστερα η περιγραφόμενη κίνηση είναι περιστροφική. Ορισμένοι ασθενείς αισθάνονται τάση πτώσης προς τη μία πλευρά ή αίσθημα ταλάντωσης. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να συνοδεύονται από δυσχέρεια βόδισης και απώλεια ισορροπίας, από ναυτία ή έμετο (2).

Στο χειρισμό των ασθενών με ίλιγγο είναι μεγίστης σημασίας ο χαρακτηρισμός του ίλιγγου ως κεντρικής ή περιφερικής προέλευσης. Όπως προαναφέρθηκε ο ίλιγγος αποτελεί εκδήλωση βλάβης του αιθουσαίου συστήματος. Οι αιθουσαίοι υποδοχείς περιέχονται στους λαβυρίνθους οι οποίοι αποτελούνται από το σύστημα των τριών ημικυκλίων σωλήνων και το ωτολιθικό όργανο. Οι υποδοχείς των ημικυκλίων σωλήνων ενεργοποιούνται από στροφικές κινήσεις της κεφαλής. Το ωτολιθικό όργανο περιέχει υποδοχείς που ερεθίζονται από τη θέση της κεφαλής στο χώρο και τις γραμμικές επιταχύνσεις. Τα ερεθίσματα των αιθουσαίων υποδοχέων άγονται με το αιθουσαίο νεύρο, το οποίο πορεύεται μαζί με το κοχλιακό (8^η συζυγία) στον έσω ακουστικό πόρο. Το αιθουσαίο νεύρο καταλήγει στους 4 αιθουσαίους πυρήνες της γέφυρας. Από τους αιθουσαίους πυρήνες ξεκινούν νευρικές οδοί προς την παρεγκεφαλίδα, προς τους οφθαλμοκινητικούς πυρήνες (για το αιθουσοοφθαλμικό αντανακλαστικό), προς το ωτιαίο μυελό (αιθουσο-ωτιαίο δεμάτιο για τη διατήρηση του μυϊκού τόνου) και προς το βρεγματικό φλοιό (όπου οι πληροφορίες συνδυάζονται για τη γνώση της θέσης του σώματος στο χώρο). Βλάβη της αιθουσαίας οδού στο επίπεδο

του έσω ωτός ή της 8^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας, προκαλεί περιφερικού τύπου ίλιγγο. Βλάβη στο επίπεδο των αιθουσαίων πυρήνων και των νευρικών οδών του στελέχους και της παρεγκεφαλίδας προκαλούν κεντρικού τύπου ίλιγγο (3). Ο περιφερικού και ο κεντρικού τύπου ίλιγγος έχουν ξεχωριστά κλινικά χαρακτηριστικά, σημειώνεται ωστόσο ενός βαθμού αλληλοεπικάλυψη. Τα συνηθέστερα νοσήματα που προκαλούν ίλιγγο αναφέρονται στον πίνακα 1.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΚΡΙΣΗΣ ΙΛΙΓΓΟΥ ΣΕ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

Υποκειμενικά συμπτώματα

Γενικά, ο περιφερικού τύπου ίλιγγος είναι πιο έντονος σε σχέση με τον κεντρικού τύπου. Όταν το αίσθημα του ίλιγγου είναι πιο ήπιο, και ιδιαίτερα όταν ο νυσταγμός που διαπιστώνεται είναι δυσανάλογα εντονότερος σε σχέση με την ένταση του ίλιγγου τότε είναι πιθανότερο η αιτία να είναι κεντρικού τύπου (5). Ο περιφερικού τύπου ίλιγγος είναι συχνά αιφνίδιας έναρξης και πιθανότερο να συνδέεται με απώλεια ακοής, εμβοές ώτων ή αίσθημα βάρους, πίεσης ή

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Συνήθη αίτια ίλιγγου (4)

Καλοήθης παροξυσμικός ίλιγγος θέσεως

Φάρμακα	Αμινογλυκοσίδες Χλωροκίνη Φουροσεμίδα Κινίνη
Λοιμώξεις	Σύνδρομο Ramsay Hunt Λαβυρινθίτιδα Αιθουσαία νευρίτιδα Νευροσύφιλη Μέση ωτίτιδα
Νόσος Menier	
Πολλαπλή σκλήρυνση	
Τραύμα	Διάσειση λαβυρίνθου Περιλυμφατική φίστουλα Κάταγμα κροταφικού οστού Διάτρηση τυμπανικής μεμβράνης
Όγκοι	Ακουστικό νευρίνωμα Όγκος γεφυροπαρεγκεφαλιδικής γωνίας
Αγγειακή νόσος	Ισχαιμικό έμφρακτο παρεγκεφαλίδας Ισχαιμικό έμφρακτο στελέχους Παρεγκεφαλιδική αιμορραγία
Δυσπλασία Chiari	
Χολοστεάτωμα	
Ίλιγγος ημικρανίας	

πληρότητας του ωτός. Ο κεντρικού τύπου ίλιγγος είναι λιγότερο έντονος, συνήθως εγκαθίσταται βαθμιαία και συχνά συνυπάρχει με άλλα εστιακά νευρολογικά συμπτώματα, ιδιαίτερα εάν οφείλεται σε ισχαιμία του στελέχους. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις (σπάνια) εμφράκτων παρεγκεφαλίδας που εκδηλώνονται με μεμονωμένο αίσθημα ίλιγγου χωρίς συνοδά συμπτώματα (2,5). Η συνύπαρξη πόνου στον αυχένα, ιδιαίτερα εάν συνδέεται με πρόσφατο ιστορικό απότομης υπερέκτασης του τραχήλου μπορεί να θέσει την υποψία διαχωρισμού σπονδυλικής αρτηρίας.

Ναυτία και έμετος συνήθως συνοδεύουν τον ίλιγγο αιφνιδίας έναρξης, εκτός εάν είναι πολύ μικρής διάρκειας. Έντονα επεισόδια ναυτίας και εμέτων παρατηρούνται και στους δύο τύπους ίλιγγου αλλά είναι συνηθέστερα στον περιφερικού τύπου ίλιγγο (2).

Ο ίλιγγος κεντρικού τύπου επηρεάζει την ισορροπία και τη βάδιση σε μεγαλύτερο βαθμό από τον ίλιγγο περιφερικού τύπου. Οι ασθενείς με περιφερικού τύπου ίλιγγο διστάζουν αλλά συνήθως είναι σε θέση να βαδίσουν (2,6).

Η διάρκεια των συμπτωμάτων είναι ιδιαίτερα σημαντική για τον προσανατολισμό στην υποκείμενη αιτιολογία του ίλιγγου. Εκτός από τη διάρκεια πρέπει να διευκρινίζεται αν πρόκειται για μεμονωμένο ή για υποτροπιάζοντα επεισόδια ίλιγγου (7).

Υποτροπιάζοντα επεισόδια ίλιγγου διάρκειας μικρότερης του ενός λεπτού συνήθως αποτελούν εκδήλωση του καλοήθους παροξυσμικού ίλιγγου θέσης.

Υποτροπιάζοντα επεισόδια ίλιγγου μεγαλύτερης διάρκειας - μερικών λεπτών ως μερικών ωρών - συνήθως χαρακτηρίζουν τον ίλιγγο της ημικρανίας ή τα παροδικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια από ανεπάρκεια του σπονδυλοβασικού συστήματος.

Μεγαλύτερης διάρκειας υποτροπιάζοντα επεισόδια -μερικές ώρες ως μερικές ημέρες- είναι συχνή εκδήλωση της νόσου Menier. Μεμονωμένο επεισόδιο ίλιγγου αιφνιδίας έναρξης και διάρκειας ημερών ή εβδομάδων μπορεί να προκληθεί από αιθουσαία νευρίτιδα αλλά και από ισχαιμικό έμφρακτο στελέχους ή παρεγκεφαλίδας (6,7).

Όλοι οι τύποι ίλιγγου επιδεινώνονται με τις κινήσεις της κεφαλής. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι ειδικά ο καλοήθης παροξυσμικός ίλιγγος θέσης εκλύεται με συγκεκριμένες θέσεις της κεφαλής, και ο ασθενής είναι απόλυτα ασυμπτωματικός μεταξύ των επεισοδίων. Απαιτείται λοιπόν επιμονή κατά τη λήψη του ιστορικού, ώστε να διευκρινιστεί κατά πόσον η αλλαγή θέσης της κεφαλής προκαλεί επιδείνωση ή έκλυση των συμπτωμάτων (7).

Το φαινόμενο Tullio, δηλαδή η έκλυση ίλιγγου με βήχα, φτέρνισμα, δυνατούς θορύβους ή άσκηση πα-

ρουσιάζεται σε περιφερικού τύπου βλάβες (περιλυμφατική φίστουλα, διάσειση άνω ημικυκλίου σωλήνα) που επιτρέπουν τη μετάδοση της πίεσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού στο έσω ους (8).

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΑΤΟΜΙΚΟΥ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟΥ

Υπάρχουν στοιχεία του ατομικού αναμνηστικού που μπορούν να προσανατολίσουν τη διαγνωστική σκέψη. Έτσι πρέπει να ελέγχεται η ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η παρουσία αγγειακής νόσου ή η ύπαρξη ιστορικού ημικρανιών. Ο ασθενής πρέπει επίσης να ερωτάται για πιθανή λήψη φαρμάκων και ουσιών που προκαλούν τοξικότητα του αιθουσαίου συστήματος (όπως σισπλατίνη, αμινογλυκοσίδες) ή της παρεγκεφαλίδας (όπως φαινυτοΐνη, οινόπνευμα). Η ύπαρξη ιστορικού τραυματισμού της κεφαλής πριν από την εκδήλωση των επεισοδίων ίλιγγου συνδυάζεται με τον καλοήθως παροξυσμικό ίλιγγο θέσης ή λιγότερο συχνά με την παρουσία περιλυμφατικής φίστουλας.

ΣΗΜΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Νυσταγμός

Η παρουσία νυσταγμού επιβεβαιώνει ότι το σύμπτωμα του ασθενούς είναι ίλιγγος. Συχνά το είδος του νυσταγμού οδηγεί στη διάκριση μεταξύ κεντρικού και περιφερικού τύπου ίλιγγου. Ο νυσταγμός των περιφερικών βλαβών είναι οριζοντιοκυκλικός ή λιγότερο συχνά οριζόντιος, πότε όμως αμιγώς κάθετος ή αμιγώς κυκλικός. Οι βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος προκαλούν οποιασδήποτε κατεύθυνσης νυσταγμό. Ο αμιγώς κάθετος ή αμιγώς κυκλικός νυσταγμός χαρακτηρίζουν μόνο τις κεντρικού τύπου βλάβες (9).

Στις περιφερικού τύπου βλάβες η κατεύθυνση του νυσταγμού παραμένει η ίδια σε όλες τις βλεμματικές θέσεις και είναι αντίθετη προς την πάσχουσα πλευρά. Νυσταγμός μονής κατεύθυνσης μπορεί να εμφανιστεί και σε κεντρικού τύπου βλάβες. Όταν όμως η κατεύθυνση του νυσταγμού αλλάζει με τις βλεμματικές θέσεις τότε η προέλευση του είναι πάντα κεντρικής αιτιολογίας (9,10).

Τέλος στις περιφερικού τύπου βλάβες η καθήλωση του βλέμματος τείνει να εξαλείψει το νυσταγμό, ενώ στις περιφερικού τύπου βλάβες δεν επέρχεται εξάλειψη (10).

Σε περιπτώσεις που ο ασθενής περιγράφει σαφές σύμπτωμα ίλιγγου που παρήλθε και δεν παρατηρείται αυτόματος νυσταγμός κατά τη στιγμή της εξέτασης

είναι χρήσιμες δοκιμασίες πρόκλησης ιλιγγίου και νυσταγμού όπως η δοκιμασία Dix-Halpike (7). Κατά τη δοκιμασία αυτή ο ασθενής τοποθετείται σε καθιστή θέση με τον αυχένα σε υπερέκταση και με κλίση προς τη μία πλευρά. Ακολούθως ο ασθενής φέρεται ταχέως σε κατακεκλιμένη θέση, έτσι ώστε η κεφαλή να προεξέχει από την εξεταστική κλίνη. Ο ασθενής παραμένει σε αυτή τη θέση επί τουλάχιστον 30 sec και παρατηρείται για την εμφάνιση νυσταγμού. Στη συνέχεια ο ασθενής επαναφέρεται στην καθιστή θέση και παρατηρείται επί ακόμα 30 sec για την εμφάνιση νυσταγμού. Η δοκιμασία διενεργείται και με την κεφαλή κεκλιμένη προς την αντίθετη πλευρά.

Η δοκιμασία επαναλαμβάνεται ώστε να ελεγχθεί αν ο παραγόμενος νυσταγμός βαθμιαία εξαλείφεται. Όταν ο νυσταγμός είναι περιφερικής προέλευσης τότε παρουσιάζει μια λανθάνουσα περίοδο 3-10 sec και εξαλείφεται γρήγορα με την επανάληψη της δοκιμασίας και με την προσήλωση του βλέμματος. Ο νυσταγμός που προέρχεται από βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος δεν παρουσιάζει λανθάνουσα περίοδο και δεν εξαλείφεται (4).

Η δοκιμασία Dix-Halpike είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην εκτίμηση του καλοήθους περιφερικού ιλιγγίου θέσεως. Κατά κανόνα κατά τη δοκιμασία αυτή αναπαράγεται ιλιγγός σε περίπτωση βλάβης του οπισθίου ημικυκλίου σωλήνα της πλευράς προς την οποία είναι κεκλιμένη η κεφαλή (7).

Μία δοκιμασία που έχει περιγραφεί πρόσφατα για την εκτίμηση του αιθουσοφθαλμικού αντανάκλαστικού είναι η δοκιμασία ώθησης της κεφαλής (head thrust test). Ο εξετάζων στέκεται μπροστά από τον ασθενή και κρατά το κεφάλι του με τα δύο του χέρια. Υποδεικνύεται στον ασθενή να εστιάσει σε συγκεκριμένο σημείο και ακολούθως ο εξετάζων στρέφει το κεφάλι του ασθενούς κατά 5 ως 10 μοίρες προς τη μία πλευρά (11). Η φυσιολογική απόκριση από τον εξεταζόμενο είναι η παραμονή της προσήλωσης των ματιών στο στόχο. Παθολογική απόκριση είναι η απομάκρυνση των ματιών κατά την κίνηση της κεφαλής και διορθωτική επαναφορά τους προς την κατεύθυνση του στόχου (7). Αυτή η απάντηση προκύπτει από υπολειπόμενο αιθουσοφθαλμικό αντανάκλαστικό προς την πλευρά της στροφής της κεφαλής οφειλόμενη σε περιφερική βλάβη του έσω ωτός ή του αιθουσαίου νεύρου προς την πλευρά αυτή. Η παθολογική απάντηση στην παραπάνω δοκιμασία αποτελεί σημείο που βοηθά στη διάκριση μεταξύ περιφερικού και κεντρικού τύπου βλάβης, ιδιαίτερα στην περίπτωση του αιφνίδιας ενάρξεως και παρατεταμένου ιλιγγίου όταν πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ αιθουσαίας νευρίτιδας και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Για

παράδειγμα, ασθενής με αιθουσαία νευρίτιδα αριστερά θα εμφανίζει νυσταγμό δεξιάς κατεύθυνσης και θα έχει θετική δοκιμασία κατά τη στροφή της κεφαλής προς τα αριστερά. Η δοκιμασία ώθησης της κεφαλής τείνει να αντικαταστήσει τη δοκιμασία διακλυσμού με θερμό-ψυχρό ύδωρ, που σπάνια πλέον διενεργείται στο παθολογικό ιατρείο για την εκτίμηση του αιθουσοφθαλμικού αντανάκλαστικού.

Στάση και βάδιση

Οι ασθενείς με ιλιγγο παρουσιάζουν διαταραχές της ισορροπίας και της βάδισης. Στις περιφερικού τύπου βλάβες κατά τη δοκιμασία Romberg παρατηρείται τάση πτώσης προς την πλευρά του προσβεβλημένου λαβυρίνθου. Εντούτοις οι ασθενείς διατηρούν την ικανότητα βαδίσσεως (6).

Στις κεντρικού τύπου βλάβες η κατεύθυνση παρέκκλισης κατά τη δοκιμασία Romberg ποικίλλει και οι πάσχοντες αδυνατούν να βαδίσουν.

Νευρολογική εξέταση και έλεγχος της ακοής

Η παρουσία άλλων εστιακών νευρολογικών σημείων συνηγορεί υπέρ κεντρικής προέλευσης βλάβης. Ιδιαίτερα σημεία βλάβης των κρανιακών νεύρων, αισθητικές ή κινητικές διαταραχές, δυσμετρία ή παθολογικά αντανάκλαστικά συνυπάρχουν με κεντρικού τύπου ιλιγγο. Συμβαίνει όμως κεντρικού τύπου βλάβες να εκδηλώνονται με μόνα σημεία το νυσταγμό και αστάθεια βαδίσσεως και ισορροπίας χωρίς παρουσία άλλων νευρολογικών σημείων. Αυτό παρατηρείται ιδιαίτερα σε μικρά έμφρακτα της παρεγκεφαλίδας, ιδίως όταν αυτά περιορίζονται εντός του οπισθίου βοθρίου (7). Οι περιπτώσεις των μικρών αυτών εμφράκτων που μιμούνται ως προς τη σημειολογία περιφερικού τύπου βλάβη, είναι το βασικό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα για τον παθολόγο.

Στην προσπάθεια διάκρισης μεταξύ περιφερικού και κεντρικού τύπου ιλιγγίου είναι σημαντική και η προσεκτική εξέταση των ώτων και η ωτοσκόπηση ώστε να ελεγχθεί η πιθανότητα παρουσίας ωτίτιδας ή διαταραχών ακοής που συνηγορούν υπέρ περιφερικού τύπου βλάβης.

ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Σε υποψία κεντρικής προέλευσης ιλιγγίου απαιτείται απεικονιστικός έλεγχος του εγκεφάλου. Δυστυχώς η αξονική τομογραφία εγκεφάλου έχει ιδιαίτερα χαμηλή ευαισθησία για την ανίχνευση οξέος αγγειακού

εγκεφαλικού επεισοδίου (12), ιδιαίτερα όσον αφορά την ανίχνευση μικρών εμφράκτων εντός του οπισθίου βοθρίου της παρεγκεφαλίδας (13,14). Έμφρακτο του οπισθίου βοθρίου πιθανόν να μην είναι εμφανές στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου για πολλές ημέρες ή εβδομάδες. Για το λόγο αυτό η αξονική τομογραφία εγκεφάλου δεν πρέπει ποτέ να θεωρείται ως μέσο για τον αποκλεισμό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η αξονική τομογραφία παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία και ως προς την ανίχνευση μικρών όγκων της παρεγκεφαλίδας. Μπορεί όμως να καταδείξει την παρουσία μεγαλύτερων όγκων ή ενδοπαρεγχυματικής αιμορραγίας. Η Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου είναι σημαντικά πιο ευαίσθητη μέθοδος και αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής (15). Συνιστάται η Μαγνητική Τομογραφία να διενεργείται άμεσα όταν ο ίλιγγος είναι εμμένων, σε ασθενή με προδιαθεσικούς παράγοντες για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ιδιαίτερα αν συνυπάρχουν άλλα νευρολογικά σημεία ή αν συνοδεύεται με κεφαλαλγία. Αυτό βέβαια δεν είναι εφικτό στο τμήμα επειγόντων περιστατικών κατά την εκτίμηση ασθενών με ίλιγγο. Στην κλινική πράξη μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αξονική τομογραφία με λεπτές τομές και επικέντρωση στην παρεγκεφαλίδα ως αρχική απεικονιστική μέθοδος, της οποίας όμως το αρνητικό αποτέλεσμα δεν θα εξασφαλίσει τον αποκλεισμό του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού. Λόγω της αδυναμίας άμεσης διενέργειας μαγνητικής τομογραφίας, σε περίπτωση κλινικής υποψίας κεντρικού τύπου βλάβης, είναι σκόπιμο ο πάσχων να νοσηλεύεται προς παρακολούθηση. Όταν τίθεται κλινική υποψία ότι υποτροπιάζοντα επεισόδια ίλιγγου παριστούν παροδικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια είναι χρήσιμο να ελέγχεται η οπίσθια εγκεφαλική κυκλοφορία με αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία (7). Η μαγνητική αγγειογραφία έχει μεγαλύτερη από 95% ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση διαταραχών της κυκλοφορίας του σπονδυλοβασικού συστήματος (16).

Για την καλύτερη εκτίμηση του νυσταγμού χρησιμοποιείται η μέθοδος της ηλεκτρονυσταγμογραφίας μέσω της οποίας καταγράφεται και καταμετράται ο αυτόματος ή προκλητός νυσταγμός. Άλλες δοκιμασίες –που υπερβαίνουν τα όρια του παθολογικού ελέγχου και διενεργούνται σε νευρολογικό και ωτορινολαρυγγολογικό ιατρείο- είναι (17-19):

- 1) η ακοομετρία που είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος εκτίμησης της ακοής σε σχέση με την κλινική εξέταση
- 2) η μέθοδος των αιθουσαίων προκλητών μυϊκών δυναμικών μέσω της οποίας εκτιμάται η ωτολιθική λειτουργία

- 3) η μέθοδος των στελεχιαίων ακουστικών προκλητών δυναμικών μέσω της οποίας εκτιμάται η παρουσία ακουστικού νευρινώματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο ίλιγγος είναι ένα από τα συχνότερα διαφοροδιγνωστικά προβλήματα που απασχολούν τον παθολόγο. Η διάκριση μεταξύ περιφερικού και κεντρικού τύπου βλάβης είναι μεγίστης σημασίας κατά την εκτίμηση ασθενών με ίλιγγο, διότι κεντρικού τύπου βλάβες συχνά αποτελούν απειλητικές για τη ζωή οντότητες. Ο αποκλεισμός του ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου αποτελεί τη σημαντικότερη μέριμνα του παθολόγου ακόμα και σε ασθενείς με μεμονωμένο αίσθημα ίλιγγου και αστάθεια. Οι απεικονιστικές εξετάσεις δεν παρουσιάζουν ικανοποιητική ευαισθησία στην εκτίμηση ασθενών με ίλιγγο. Η επιμονή στο ιστορικό, στον τρόπο εισβολής των συμπτωμάτων και η κλινική εξέταση-ιδιαίτερα του είδους του νυσταγμού-αποτελούν τις σημαντικότερες παραμέτρους για τον προσανατολισμό της διαγνωστικής σκέψης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΪΑ

1. Burt CW, Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1999–2000. *Vital Health Stat* 2004, 13:1–70
2. Baloh RW Differentiating between peripheral and central causes of vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998, 119:55-9
3. Παπαγεωργίου Κ.Θ. Το αιθουσαίο νεύρο-αιθουσαίο σύστημα. *Είς: Νευρολογία Παπαγεωργίου Κ.Θ. και συν. Επιστημονικές εκδόσεις Παριζιάνου, Αθήνα 1992.*
4. The Merck Manual: Vertigo. Merck Co, USA, 2006.
5. Baloh RW Vertebrobasilar insufficiency and stroke. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995, 12:114-7.
6. Kerber KA, Devin L. Stroke Among Patients With Dizziness, Vertigo, and Imbalance in the Emergency Department A Population-Based Study *Stroke* 2006, 37: 2484-2487.
7. Kerber KA. Vertigo and Dizziness in the Emergency Department. *Emerg Med Clin N Am* 2009, 27: 39–50.
8. Watson SR, Halmagyi GM, Colebatch JG et al. Vestibular hypersensitivity to sound (Tullio phenomenon): structural and functional assessment. *Neurology* 2000, 54:722-728.
9. Newman-Toker DE, Sharma P, Chowdhury M et al. Penlight-cover test: a new bedside method to unmask nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009, 80:900-903.
10. Tracis S, Zoroddu GF, Zecca MT et al. Evaluating

- patients with vertigo: bedside examination. *Neurol Sci* 2004, 25:S16-9.
11. Stanton VA, Hsieh YH, Camargo CA et al. Overreliance on symptom quality in diagnosing dizziness: results of a multicenter survey of emergency. *Mayo Clin Proc* 2007, 82:1319-28.
 12. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007, 369:293-8.
 13. Simmons Z, Biller J, Adams HP Jr, et al. Cerebellar infarction: comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1986, 19:291-3.
 14. Wasay M, Dubey N, Bakshi R. Dizziness and yield of emergency head CTscan: is it cost effective? *Emerg Med J* 2005, 22:312.
 15. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D et al. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000, 21:1434-40.
 16. Becker KJ, Purcell LL, Hacke W et al. Vertebrobasilar thrombosis: diagnosis, management, and the use of intra-arterial thrombolytics. *Crit Care Med* 1996, 24:1729-4.
 17. Herr RD, Alvord L, Johnson L et al. Immediate electro-nystagmography in the diagnosis of the dizzy patient. *Ann Emerg Med* 1993, 22:1182-9.
 18. Iwasaki S, Smulders YE, Burgess AM et al. Ocular vestibular evoked myogenic potentials in response to bone-conducted vibration of the midline forehead at Fz. A new indicator of unilateral otolithic loss. *Audiol Neurootol* 2008, 13:396-404.
 19. Harner SG, Laws ER Jr Clinical findings in patients with acoustic neurinoma. *Mayo Clin Proc* 1983, 58:721-8.

Ίλιγγος από την πλευρά του Ωτορινολαρυγγολόγου

Μ Χρόνη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με τον όρο «ίλιγγος» εννοούμε τη ψευδαίσθηση κίνησης. Ο περιστροφικός ίλιγγος οφείλεται σε πάθηση των ημικύκλιων σωλήνων, ή των συνδέσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Για να διατηρήσουμε την ισορροπία μας χρησιμοποιούμε το αιθουσαίο σύστημα, το οπτικό και τη ιδιοδεκτική αίσθηση. Η επεξεργασία όλων αυτών των ερεθισμάτων γίνεται στον εγκέφαλο. Η δυσλειτουργία ενός εκ των παραπάνω, έχει ως αποτέλεσμα τα ερεθίσματα να είναι μη αναμενόμενα, γεγονός που οδηγεί στη λανθασμένη ερμηνεία τους και στην ψευδή αίσθηση ότι κινούμαστε. Οι ασθενείς με ίλιγγο αναφέρουν ότι οι ίδιοι ή το δωμάτιο περιστρέφεται. Συχνά έχουν και κάποιο άλλο συνοδό σύμπτωμα όπως αστάθεια, ναυτία και εμέτους.

Έχει μεγάλη σημασία να αφιερώσουμε χρόνο ρωτώντας τον ασθενή τι εννοεί ακριβώς όταν λέει ότι «ζαλίζεται». Πολλοί άρρωστοι όταν ρωτώνται αναφέρουν ότι πάσχουν από ίλιγγο, χωρίς να ξέρουν τι σημαίνει. Σε πολλές περιπτώσεις η λήψη προσεκτικού ιστορικού θα μας οδηγήσει σε ένα διαφορετικό σύμπτωμα όπως π.χ. κεφαλαλγία.

Αυτό που είναι πιο σημαντικό για τη διάγνωση είναι αδιαμφισβήτητο το ιστορικό. Βάσει του ιστορικού θα τεθεί η διάγνωση στα 2/3 των ασθενών που πάσχουν από ίλιγγο, ενώ ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος θα βοηθήσει στη διάγνωση του υπόλοιπου 1/3.

Είναι σημαντικό να ξεχωρίσουμε αν πρόκειται για ένα μεμονωμένο οξύ επεισόδιο ίλιγγου, αν ο ασθενής εμφανίζει επαναλαμβανόμενα επεισόδια ίλιγγου, ή αν πρόκειται για μία χρόνια κατάσταση αστάθειας και ζάλης.

Το πιο συνηθισμένο αίτιο ενός μεμονωμένου επεισοδίου ίλιγγου είναι η αιθουσαία νευρωνίτιδα, άλλα αίτια είναι τραυματικά, αγγειακά ή φλεγμονώδη αίτια. Σε περίπτωση επαναλαμβανόμενων επεισοδίων

ζάλης το συχνότερο αίτιο είναι η ημικρανία, η νόσος Meniere και ο ίλιγγος θέσεως. Η διάρκεια του ίλιγγου έχει ιδιαίτερη διαγνωστική σημασία. Στον ίλιγγο θέσεως η ζάλη διαρκεί δευτερόλεπτα, ενώ στην περίπτωση νόσου Meniere >20 λεπτά.

Στον ίλιγγο θέσεως ωτοκονία από τον ωτολιθοφόρο υμένα κινείται ελεύθερα στην περιλεμφο (θεωρία της καναλολιθίασης), ή προσκολλάται στο κυπέλλιο του οπίσθιου ημικύκλιου σωλήνα. Έτσι αλλάζει το ειδικό βάρος του κυπέλλιου το οποίο δεν έχει πλέον το ίδιο ειδικό βάρος με την έσω λέμφο με αποτέλεσμα να καθίσταται ανώμαλα ευαίσθητο στη βαρύτητα και να μην αντιδρά φυσιολογικά σε ορισμένες κινήσεις τις κεφαλής. Οι ασθενείς τυπικά αναφέρουν επεισόδια ζάλης όταν γυρνούν πλευρό ευρισκόμενοι σε ύπτια θέση, όταν κινούν το κεφάλι για να κοιτάξουν προς τα πάνω, ή μετά την έγερση. Τα επεισόδια αυτά διαρκούν λίγα δευτερόλεπτα. Η διάγνωση του ίλιγγου θέσεως γίνεται με τη δοκιμασία Dix Hallpike. Στη δοκιμασία αυτή ο ασθενής τοποθετείται γρήγορα από την καθιστή στην ύπτια θέση φέροντας την κεφαλή σε επίπεδο χαμηλότερο από το υπόλοιπο σώμα αρχικά στη δεξιά και στη συνέχεια στην αριστερή πλευρά. Όταν η δοκιμασία είναι θετική οι ασθενείς εμφανίζουν τυπικό νυσταγμό με κατεύθυνση συνήθως γεωτροπική, που διαρκεί λίγα δευτερόλεπτα. Χαρακτηριστικά του νυσταγμού είναι η καθυστέρηση έναρξης (latency) και η κόπωση μετά από επανάληψη του χειρισμού. Η θεραπεία της είναι συνήθως απλή και γίνεται με χειρισμούς επανατοποθέτησης ωτοκονίας (Epley, Semont και Brandt Daroff).

Στη νόσο Meniere οι ασθενείς εμφανίζουν την τριάδα: ίλιγγος (διάρκειας μεγαλύτερης των 20 λεπτών), εμβοές και νευροαισθητήριος βαρηκοΐα. Η διάγνωση της νόσου Meniere είναι πολλές φορές δύσκολη καθώς είναι κλινική, υπάρχουν πολλές άτυπες μορφές της νόσου και τα επεισόδια μπορεί να απέχουν πολύ χρονικά μεταξύ τους. Ιστολογικά ανευρίσκεται διάταση

του μεμβρανώδους λαβυρίνθου λόγω αύξησης του όγκου της έσω λέμφου κατάσταση η οποία καλείται ενδολεμφικός ύδρωπας.

Η αιθουσαία νευρωνίτιδα είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία περιφερικού ίλιγγου μετά τον ίλιγγο θέσεως. Χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη της συμπτωματολογίας που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες. Μπορεί να προηγείται λοίμωξη του ανωτέρου αναπνευστικού. Οι ασθενείς εμφανίζουν οριζοντιοκυκλικό νυσταγμό μέχρι τρίτου βαθμού με κατεύθυνση ταχείας φάσης προς το υγιές αυτί. Η οξεία φάση διαρκεί μέχρι μία εβδομάδα στο 70% των ασθενών, ενώ ίλιγγος νυσταγμός και αστάθεια μπορεί να υπάρχουν έως και 3-4 εβδομάδες.

Μετά από τη λήψη πλήρους ιστορικού ακολουθεί η κλινική εξέταση. Αρχικά γίνεται ωτοσκόπηση για τον αποκλεισμό παθολογίας του μέσου ωτός. Σε περίπτωση οξείας μέσης ωτίτιδας είναι δυνατόν να ο ίλιγγος να οφείλεται σε ορώδη ή πυώδη λαβυρινθίτιδα, ενώ σε περίπτωση χολοστεατώματος μπορεί να έχουμε περιλεμφικό συρίγγιο που εκδηλώνεται με αίσθημα ζάλης όταν αυξάνεται η πίεση στον έξω ακουστικό πόρο.

Στη συνέχεια ελέγχουμε την ύπαρξη νυσταγμού. Τα χαρακτηριστικά του νυσταγμού μας βοηθούν ιδιαίτερα στη διαφοροδιάγνωση περιφερικής από κεντρικής αιτιολογίας ίλιγγου. Όταν ο νυσταγμός είναι οριζό-

ντιος προς μία κατεύθυνση το αίτιο είναι συνήθως περιφερικής αιτιολογίας. Σε περίπτωση νυσταγμού με αλλαγή κατεύθυνση το αίτιο είναι κεντρικό. Επίσης κεντρικής αιτιολογίας είναι ο κάθετος νυσταγμός.

Σημαντικός είναι επίσης ο έλεγχος της ακοής. Νευροαισθητήριο βαρηκοΐα μπορεί να έχουμε σε ασθενείς με νόσο Meniere, λαβυρινθίτιδα. Σε κάθε ασθενή πρέπει να γίνεται αδρός έλεγχος των εγκεφαλικών συζυγιών, παρεγκεφαλιδικές δοκιμασίες, η δοκιμασία Romberg, Utenberger, καθώς και βάδιση σε ευθεία γραμμή.

Ο έλεγχος της λειτουργίας του λαβυρίνθου γίνεται με το βιντεονυσταγμογράφημα. Στη διάρκεια αυτής της εξέτασης γίνεται διέγερση του λαβυρίνθου με ψυχρό, θερμό διακλυσμό και καταγράφονται οι νυσταγμικές κινήσεις. Με τον τρόπο αυτό, συγκρίνοντας τη λειτουργία των δύο λαβυρίνθων μπορούμε να συμπεράνουμε αν υπάρχει υπαισθησία. Κατά τη διάρκεια του βιντεονυσταγμογραφήματος γίνονται επίσης και οι οπτοκινητικές δοκιμασίες με τις οποίες ελέγχονται οι σακκαδικές κινήσεις, η παρακολούθηση στόχου και ο οπτοκινητικός νυσταγμός. Οι δοκιμασίες αυτές είναι παθολογικές σε προβλήματα κεντρικής αιτιολογίας.

Σε ασθενείς που η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει νόσο Meniere, περιλεμφικό συρίγγιο γίνεται έλεγχος με ακουστικά προκλητά δυναμικά για να αποκλεισθεί η ύπαρξη ακουστικού νευρινώματος.

Διαγνωστική Προσέγγιση του Ιλίγγου Από την πλευρά του Νευρολόγου

Λ Ζήκου

SUMMARY

ZIKOU L. Vertigo – Diagnostic approach. From the side of Neurologist. Dizziness is among the most common complaints in medicine, affecting approximately 20% to 30 % of persons in the general population. Dizziness is a general term for a sense of disequilibrium. Vertigo is a subtype of dizziness, defined as an illusion of movement caused by asymmetric involvement of the vestibular system. Central vestibular lesions affecting pons, medulla or cerebellum cause vertigo, nausea, vomiting, severe ataxia, multidirectional nystagmus that is not suppressed by optic fixation and other neurologic signs. The other types of dizziness are disequilibrium without vertigo, presyncope and psychophysiologic dizziness, which is often associated with anxiety, depression, and panic disorders. Epidemiologic studies indicate that central causes are responsible for almost one –fourth of the dizziness experienced by patients. The patient’s history, neurologic examination, and imaging are usually the key to the differentiation of peripheral and central causes of vertigo. The most common central causes of dizziness and vertigo are cerebrovascular disorders related to the vertebrobasilar circulation, migraine, multiple sclerosis, tumor of the posterior fossa, neurodegenerative disorders, some drugs and psychiatric disorders. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 359-364, 2010.**

Key words: dizziness, vertigo, central vestibular lesions

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ζάλη αποτελεί ένα από τα πιο συχνά συμπτώματα στην Ιατρική. Ζάλη αιτιάζεται το 20% – 30% του γενικού πληθυσμού. Ο όρος ζάλη αποτελεί γενικό όρο για το αίσθημα της διαταραχής ισορροπίας. Ο ίλιγγος αποτελεί υποόρο της ζάλης και ορίζεται σαν ψευδαίσθηση κίνησης, που προκαλείται από την ασύμμετρη συμμετοχή του αιθουσαίου συστήματος. Οι κεντρικές αιθουσαίες βλάβες στον προμήκη, στη γέφυρα και στην παρεγκεφαλίδα προκαλούν ίλιγγο, ναυτία, έμετο, σοβαρή αστάθεια βάδισης και νυσταγμό προς όλες τις κατευθύνσεις, ο οποίος δεν καταστέλλεται από την οπτική καθήλωση, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να συνοδεύονται και από εστιακή νευρολογική σημειολογία. Άλλοι τύποι ζάλης αποτελούν η διαταραχή ισορροπίας χωρίς ίλιγγο, τα προσυγκοπτικά επεισόδια και η ψυχοφυσιολογική ζάλη, η οποία συχνά σχετίζεται με άγχος, κατάθλιψη και διαταραχές πανικού. Οι επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι ‘κεντρικές’ αιτίες αποτελούν περίπου το ¼ των περιπτώσεων που νοσούν από ζάλη. Το ιστορικό του ασθενούς, η νευρολογική εξέταση και η νευροαπεικόνιση αποτελούν το κλειδί για τη διαφορική διάγνωση των αιτιών που προκαλούν κεντρική ζάλη από τα αίτια που προκαλούν

περιφερική ζάλη. Οι συχνότερες αιτίες που προκαλούν κεντρικού τύπου ζάλη είναι τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η ημικρανία, η πολλαπλή σκλήρυνση, οι χωροκατακτητικές εξεργασίες του οπίσθιου βόθρου, οι νευροεμφυλιστικές διαταραχές, αρκετά φάρμακα και ψυχιατρικές διαταραχές. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 359-364, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: ζάλη, ίλιγγος, κεντρικές αιθουσαίες βλάβες

ΙΛΙΓΓΟΣ - ΕΠΙΔΗΜΟΛΟΓΙΑ

Μετά την κεφαλαλγία, ο ίλιγγος και η ζάλη αποτελούν τα συχνότερα συμπτώματα, όχι μόνο στη νευρολογία. Σύμφωνα με μια μελέτη σε πάνω από 30.000 άτομα ο επιπολασμός του ίλιγγου ανέρχεται σε 17% και αυξάνεται σε 39% πάνω από την ηλικία των 80 ετών (Davis and Moorjani 2003).

Το σύνδρομο του ίλιγγου που προκαλείται είτε από βλάβη (περιφερική ή κεντρική) παρουσιάζει παρόμοια συμπτωματολογία (ζάλη, ναυτία, νυσταγμός και αταξία) παρά τη διαφορετική παθογένεση.

Η ζάλη σαν σύμπτωμα αποτελεί μη ειδικό όρο με πολλαπλές έννοιες στους ασθενείς. Μπορεί να σημαίνει ίλιγγο, αδυναμία, αναιμία, συγκοπή, ναυτία, κατάθλιψη, προσυγκοπή, άγχος και αστάθεια.

Οι διαταραχές της αντίληψης (ζάλη/ίλιγγος), η σταθεροποίηση της βλεμματικής θέσης (νυσταγμός), ο έλεγχος της θέσης (τάση πτώσεων, αταξία) και το αυτόνομο σύστημα (ναυτία), σχετίζονται με τις κύριες λειτουργίες του αιθουσαίου συστήματος σε διάφορες ανατομικές δομές του εγκεφάλου.

Ο ίλιγγος ορίζεται σαν διαταραχή του χωρικού προσδιορισμού ή αντίληψη ψευδαίσθησης κίνησης του σώματος ή/και του περιβάλλοντος.

Ανάλογα με το ιστορικό του ασθενή ο ίλιγγος ταξινομείται σε:

1) Τύπος ίλιγγου

- Περιστροφικός όταν προκαλεί αίσθηση παρόμοια με εκείνη της εμπειρίας "σε αλογάκι του Λούνα παρκ"(π.χ. σε περιφερική αιθουσαία νευρίτιδα).
- Διαταραχή ισορροπίας της θέσης, που προκαλεί αίσθηση παρόμοια με ταξίδι σε βάρκα (π.χ. φοβικός ίλιγγος θέσεως).
- Αιμωδία ή ξάφνιασμα που παράγεται από ζάλη (π.χ. σε τοξικότητα από φάρμακα).

2) Διάρκεια ίλιγγου

- Επεισόδια ίλιγγου που διαρκούν δευτερόλεπτα ή λεπτά (αιθουσαίος παροξυσμός)

- Διάρκεια σε ώρες (Meniere's, Βασική αιθουσαία ημικρανία)
- Επίμονος ίλιγγος που διαρκεί από λίγες ημέρες έως λίγες εβδομάδες (αιθουσαία νευρίτιδα)
- Προσβολή ίλιγγου θέσεως που διαρκεί από λεπτά έως ώρες (παροδικά εγκεφαλικά επεισόδια στελέχους ή παρεγκεφαλίδας).

3) Πυροδότηση/επιδείνωση ίλιγγου

- Χωρίς πυροδότηση (αιθουσαία νευρίτιδα)
- Πυροδότηση από βάδιση (αμφοτερόπλευρη αιθουσαία διαταραχή)
- Πυροδότηση από στροφή κεφαλής (καλοήθης παροξυσμικός ίλιγγος θέσεως)
- Πυροδότηση από βήχα, πίεση, δυνατούς ήχους ορισμένης συχνότητας, π.χ. φαινόμενο Tulio (περιλεμφατικό συρίγγιο).
- Πυροδότηση από διάφορες κοινωνικές καταστάσεις (φοβικός ίλιγγος θέσεως).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ

Το αίσθημα της περιστροφής των αντικειμένων ή του περιστροφικού ίλιγγου καταδεικνύει οξεία παθολογία του λαβυρίνθου, του αιθουσαίου νεύρου ή των αιθουσαίων πυρήνων στο εγκεφαλικό στέλεχος.

Ερωτήσεις που πρέπει να τίθενται:

- Είναι πραγματικά ίλιγγος;
 - Υπάρχουν συμπτώματα από το αυτόνομο;
 - Πως αρχίζει και πόσο διαρκεί;
 - Υπάρχουν ακουστικές διαταραχές;
 - Υπάρχουν εστιακές νευρολογικές διαταραχές;
 - Υπάρχουν παθολογικές οφθαλμικές κινήσεις;
 - Υπήρχαν παρόμοια συμπτώματα στο παρελθόν;
 - Υπάρχει κατάχρηση φαρμάκων ή αλκοόλ;
- Το Ιστορικό βοηθά στη γρήγορη ταξινόμηση του ίλιγγου και των διαταραχών ισορροπίας σε 7 κατηγορίες:
- Ζάλη και καρυβαρία
 - Μεμονωμένη ή υποτροπιάζουσα προσβολή περιστροφικού ίλιγγου
 - Παρατεταμένος περιστροφικός ίλιγγος
 - Ίλιγγος θέσεως

- Φαινομενική κίνηση της οπτικής σκηνής (Oscillopsia)
- Ίλιγγος συνοδευόμενος από διαταραχή ακοής
- Ζάλη ή ίλιγγος με διαταραχή της ισορροπίας

Ζάλη και Καρυβαρία σε συνδυασμό με γενικευμένο αίσθημα αιμωδίας

Συχνότερος μηχανισμός για την ζάλη αυτή αποτελεί η πτώση της καρδιακής παροχής ή η πτώση της αρτηριακής πίεσης που έχει σαν επακόλουθο την διάχυτη εγκεφαλική ισχαιμία.

Αιτίες προσυγκοπτικής ή συγκοπτικής ζάλης είναι καρδιακές και μη καρδιακές. Καρδιακές αιτίες συγκοπτικής ή προσυγκοπτικής ζάλης αποτελούν οι διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, οι δομικές διαταραχές της καρδιάς (στένωση αορτής, μοιζωμία κόλπου, τετραλογία Φαλό κ.λπ.).

Μη καρδιογενείς αιτίες προσυγκοπτικής και συγκοπτικής ζάλης αποτελούν η ορθοστατική υπόταση, η συγκοπή κατά την ούρηση- βαγοτονία, η υπογλυκαιμία και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ψυχιατρικές παθήσεις, ο υπεραερισμός και οι φαρμακευτικές τοξικές δράσεις (αλκοόλη, φάρμακα, τοξικές ουσίες).

Μεμονωμένη ή υποτροπιάζουσα προσβολή περιστροφικού ίλιγγου

Στη διαφορική διάγνωση τίθενται η Νόσος Meier, ο καλοήθης ίλιγγος θέσεως, το περιλεμφατικό συρίγγιο, η αιθουσαία νευρίτιδα, η ωτοσκλήρυνση κ.λπ.

Παρατεταμένος περιστροφικός ίλιγγος

Στη διαφορική διάγνωση τίθεται η οξεία μονόπλευρη περιφερική απώλεια της αιθουσαίας λειτουργίας (π.χ. αιθουσαία νευρίτιδα) ή η διαταραχή των αιθουσαίων πυρήνων στο στέλεχος.

Ίλιγγος θέσεως

Ο καλοήθης ίλιγγος θέσεως (benign paroxysmal positioning vertigo, BPPV) και οι κεντρικοί τύποι του ίλιγγου θέσεως.

Φαινομενική κίνηση της οπτικής σκηνής (Oscillopsia)

Κεντρικός ίλιγγος θέσεως, Καλοήθης ίλιγγος θέσεως, απόφραξη της σπονδυλικής α.

Ίλιγγος συνοδευόμενος από διαταραχή ακοής

Παρατηρείται συνήθως σε περιφερικές αιθουσαίες διαταραχές. Σπάνια στην αιθουσαία επιληψία και σε διαταραχές του στελέχους στην ΣΚΠ.

Ίλιγγος με διαταραχή της ισορροπίας

Αποτελεί την πιο δύσκολη διαφορική διάγνωση γιατί περιλαμβάνει κεντρικές και περιφερικές αιθουσαίες διαταραχές, προσυγκοπτικό επεισόδια αλλά και ψυχοσωματικές διαταραχές.

ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΙΘΟΥΣΑΙΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1. Τεστ κίνησης κεφαλής (Head-shake nystagmus test)

Οι κινήσεις της κεφαλής παράγουν αιθουσαίες απαντήσεις με μικρό λανθάνοντα χρόνο (< 15ms). Οι οφθαλμοκινητικές απαντήσεις είναι πιο καθυστερημένες με λανθάνοντα χρόνο 100-200ms. Η αντιρρόπηση για την χρονική αυτή διαφορά είναι η ικανότητα του κεντρικού αιθουσαίου συστήματος να διατηρεί την μνήμη για την κίνηση της κεφαλής, έτσι ώστε οι οφθαλμικές κινήσεις επακριβώς να αντιστοιχούν στην κίνηση της κεφαλής.

Η εξέταση περιλαμβάνει 20 κύκλους, μεγάλης ταχύτητας παθητικές ή ενεργητικές κινήσεις της κεφαλής, παρατηρώντας τον νυσταγμό. Αυτό γίνεται σε οριζόντια και σε κάθετη κίνηση. Η εξέταση γίνεται με καταστολή της οπτικής καθήλωση με τα Γυαλιά Frenzel ή με υπέρυθρο σύστημα βιντεοσκόπησης.

Φυσιολογικά, η απότομη κίνηση της κεφαλής προς μια κατεύθυνση οδηγεί σε κίνηση των οφθαλμών προς την αντίθετη κατεύθυνση.

Αντίθετα, στη μονόπλευρη αιθουσαία δυσλειτουργία δεν παράγεται οφθαλμική κίνηση προς την αντίθετη κατεύθυνση, ενώ παράγεται μια διορθωτική σακκαδική κίνηση – νυσταγμός από κίνηση της κεφαλής.

Νυσταγμός που παρατηρείται με τα γυαλιά Frenzel μετά από γρήγορη κίνηση κεφαλής αντανακλά ασύμμετρη αιθουσαία συμμετοχή.

Σε αμφοτερόπλευρη αιθουσαία νευρίτιδα το τεστ μπορεί να είναι φυσιολογικό.

2. Dix-Hallpike test

Η δοκιμασία αυτή χρησιμοποιείται στη διάγνωση του καλοήθη ίλιγγου θέσεως. Το κεφάλι του ασθενή

μετακινείται απότομα σε στροφή 45° κάτω αριστερά και κάτω δεξιά από την καθιστική θέση.

3. Παρεγκεφαλιδικές δοκιμασίες

- Δοκιμασία δείκτη - ρινός, γόνυς-πτέρνας
- Σημείο Romberg
- Δοκιμασία βάδισης σε ευθεία γραμμή

4. Έλεγχος της οπτικής καθήλωσης του βλέμματος

Ζητούμε από τον ασθενή να τεντώσει τα χέρια του και να κοιτάζει τον αντίχειρά του, ενώ τον περιστρέφουμε παθητικά με μια καρέκλα.

Η αποτυχία της οπτικής καθήλωσης των αισουσαίων οφθαλμικών κινήσεων και ο ορατός νυσταγμός (αριστερά ή δεξιά) δηλώνει αποτυχία βλεμματικής καθήλωσης και είναι πάντα κεντρικής αιτιολογίας.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΙΛΙΓΓΟΥ

- α. Ο περιφερικός ιλιγγος στην δοκιμασία Dix-Hallpike παρουσιάζει λανθάνοντα χρόνο στα συμπτώματα και έναρξη του νυσταγμού από 2 έως 40 δευτερόλεπτα, ενώ αντίθετα ο κεντρικός ιλιγγος δεν έχει λανθάνοντα χρόνο.
- β. Η συμπτωματολογία του ιλιγγού στον περιφερικό ιλιγγο είναι σοβαρή, ενώ στον κεντρικό ιλιγγο είναι ηπιότερη. Ο ιλιγγος και ο νυσταγμός κεντρικής αιτιολογίας δεν επιδεινώνεται με την κίνηση της κεφαλής.
- γ. Η διάρκεια του νυσταγμού είναι συνήθως μικρότερη του 1 λεπτού στον περιφερικό ιλιγγο και μεγαλύτερη στον κεντρικό.
- δ. Ο περιφερικός ιλιγγος εμφανίζει κόπωση και εξασθένηση, ενώ ο κεντρικός δεν εμφανίζει.
- ε. Στον περιφερικό ιλιγγο είναι δυνατό να συνυπάρχει απώλεια ακοής ή εμβοή, ενώ στον κεντρικό όχι.
- ζ. Στον περιφερικό ιλιγγο δεν υπάρχει άλλη εστιακή νευρολογική σημειολογία, ενώ αντίθετα στον κεντρικό υπάρχει. Είναι ασυνήθιστο ο ιλιγγος να είναι το μοναδικό σύμπτωμα σε ΑΕΕ.
- η. Στον περιφερικό ιλιγγο υπάρχει μονόπλευρη αστάθεια αλλά ο ασθενής δύναται να βαδίζει, ενώ στον κεντρικό ιλιγγο υπάρχει σοβαρή αστάθεια και ο ασθενής πέφτει, καθώς βαδίζει.
- θ. Ο περιφερικός νυσταγμός είναι τυπικά οριζόντιο-στροφικός, όχι γνήσια οριζόντιος ή στροφικός και σίγουρα δεν είναι κάθετος.
- ι. Ο περιφερικός νυσταγμός είναι συνήθως μονόπλευ-

ρος, ενώ ο κεντρικός μπορεί να είναι μονόπλευρος ή αμφοτερόπλευρος.

Η φορά της αργής φάσης του περιφερικού μονόπλευρου νυσταγμού καταδεικνύει τον παθολογικό λαβύρινθο. Ο νυσταγμός είναι πιο ορατός, όταν ο ασθενής κοιτάζει προς τη φορά της γρήγορης φάσης, λιγότερο στη μέση θέση και ακόμη λιγότερο στην αντίθετη κατεύθυνση.

- κ. Σημαντικό στοιχείο στην διάγνωση του περιφερικού ιλιγγού είναι ότι ο νυσταγμός καταστέλλεται όταν επιτρέπεται η οπτική καθήλωση. Αντίθετα όταν άρεται η οπτική καθήλωση (όπως στο σκοτάδι, στο οφθαλμοσκόπιο ή στα γυαλιά Frenzel ή στην υπέρυθρη βίντεο-νυσταγμογραφία) η ένταση του νυσταγμού αυξάνεται (Fixation off sensitivity), δηλαδή η αργή φάση του νυσταγμού αυξάνεται. Το αντίθετο συμβαίνει στον κεντρικό νυσταγμό. Η ικανότητα του νυσταγμού να μην καταστέλλεται στην οπτική καθήλωση (π.χ. στο φως), δηλώνει άθικτους κεντρικούς (ιδίως παρεγκεφαλιδικούς) μηχανισμούς.

ΙΛΙΓΓΟΣ ΣΤΗΝ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ – ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η λανθασμένη διάγνωση του ιλιγγού αποτελεί ίσως την κυριότερη αιτία λανθασμένης εκτίμησης στο επείγον νευρολογικό ιατρείο.

Για την καλύτερη διάκρισή του, ταξινομούμε τον ιλιγγο ως εξής:

- A) Οξείας προσβολής μεμονωμένος ιλιγγος
- B) οξείας προσβολής μεμονωμένος ιλιγγος με απώλεια ακοής.

A) Στον μεμονωμένο ιλιγγο με οξεία προσβολή συγκαταλέγονται:

1. Ο καλοήθης ιλιγγος θέσεως (αποτελεί την συχνότερη αιτία).
2. Ο ημικρανικός ιλιγγος
3. Η αιθουσαία νευρίτιδα
4. Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο της παρεγκεφαλίδας.

1. Καλοήθης ιλιγγος θέσεως

- Ο νυσταγμός είναι γραμμικός-στροφικός με τη γρήγορη φάση να “χτυπάει” προς το κατώτερο αυτί.
- Ο νυσταγμός και ο ιλιγγος αρχίζουν μετά την πάροδο ενός ή περισσότερων δευτερολέπτων μετά τη στροφή της κεφαλής, προς το πάσχων αυτί και αυξάνουν σε ένταση.

- Η διάρκεια του νυσταγμού είναι μικρότερη του ενός λεπτού, σταδιακά υφίεται μετά την πάροδο 10 - 40 sec και σταματά παρά το γεγονός ότι η κεφαλή είναι ακόμη στραμμένη.
- Ο νυσταγμός και ο ίλιγγος μπορεί να εμφανιστούν ξανά αλλά με λιγότερη ένταση και σε αντίθετη κατεύθυνση, όταν ο ασθενής επιστρέφει στην καθιστική θέση.

2. Ημικρανικός ίλιγγος

Ο ίλιγγος, ο νυσταγμός και η αστάθεια αποτελούν τα κύρια συμπτώματα της αύρας που διαρκεί από λεπτά μέχρι 1 ώρα και που συχνά συνδυάζονται με άλλα σημεία διαταραχής της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας και της βασικής αρτηρίας: δυσαρθρία, περιστοματική αιμωδία, παραισθησίες άκρων, σκοτώματα, οπτικές ψευδαισθήσεις, σφαιρική αμνησία, απώλεια συνείδησης και drop attacks με ινιακή κεφαλαλγία.

Τυπικά υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ημικρανίας, ή ιστορικό ημικρανίας. Οι ασθενείς με οξεία αιθουσαία ημικρανία, είναι δυνατό να έχουν περιφερικό ή κεντρικό νυσταγμό. Δύσκολη είναι η διάγνωση του 1^{ου} επεισοδίου ημικρανίας.

3. Αιθουσαία νευρίτιδα

Αποτελεί τη συχνότερη αιτία επίμονου ίλιγγου που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες, με σημειολογία και συμπτώματα της μονόπλευρης αιθουσαίας δυσλειτουργίας.

Ο ίλιγγος στην αιθουσαία νευρίτιδα αρχίζει υποξέως, έχει στροφικό χαρακτήρα με αίσθημα περιστροφής και διαρκεί ώρες. Κατά περίπτωση η έναρξη μπορεί

να διαρκεί λεπτά. Εάν η έναρξη του ίλιγγου είναι οξεία, π.χ. σε δευτερόλεπτα, τότε στη διαφορική διάγνωση τίθεται το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο ίλιγγος είναι έντονος και συνοδεύεται από νυσταγμό, διαταραχή της ισορροπίας, ναυτία, χωρίς ακουστική διαταραχή.

Το αίσθημα της αυτοκίνησης υπάρχει με τα μάτια κλειστά και επιδεινώνεται με την κίνηση της κεφαλής και/ή την κατάκλιση, ενώ υφίεται όταν ο ασθενής κρατάει το κεφάλι του ακίνητο.

Η οπτική αντίληψη παράγεται από την αργή φάση του νυσταγμού, καθώς η όραση καταστέλλεται στη γρήγορη φάση των οφθαλμικών κινήσεων. Έτσι, η δεξιόστροφη αργή κίνηση των οφθαλμικών κινήσεων παράγει την ψευδαίσθηση κίνησης προς τα αριστερά.

Ο νυσταγμός τυπικά στην αιθουσαία νευρίτιδα μειώνεται στην καθήλωση και αυξάνεται στο κλείσιμο των οφθαλμών ή στα γυαλιά Frenzel.

4. ΑΕΕ παρεγκεφαλίδας

Στη διαφορική διάγνωση συμβάλει η οξεία προσβολή και έναρξη της συμπτωματολογίας σε δευτερόλεπτα. Σε ασθενείς, που η έναρξη της συμπτωματολογίας συμβαίνει κατά τη διάρκεια του ύπνου δυσχερένει τη διάγνωση.

Το ΑΕΕ της παρεγκεφαλίδας συχνά είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από την περιφερική αιθουσαία πάθηση. Ασθενείς με εστιακά παρεγκεφαλιδικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια είναι δυνατό να παρουσιαστούν με μεμονωμένο ίλιγγο χωρίς άλλη συνοδό συμπτωματολογία.

Κριτήρια Neuhauser για τον ημικρανικό ίλιγγο

Οριστικός	Πιθανός
I. Επεισόδια αιθουσαίας συμπτωματολογίας μέτριας έντασης - Στροφικός ίλιγγος - Ίλιγγος θέσεως - Μη ανεκτικότητα στην κίνηση κεφαλής	I. Επεισόδια αιθουσαίας συμπτωματολογίας μέτριας έντασης - Στροφικός ίλιγγος - Ίλιγγος θέσεως - Μη ανεκτικότητα στην κίνηση της κεφαλής
II. Ημικρανία	II. Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα - Ημικρανία - Ημικρανία με ίλιγγο - Καταστάσεις που πυροδοτούν ημικρανία - Απάντηση στη θεραπεία της ημικρανίας
III. Ένα ή παραπάνω συμπτώματα, τουλάχιστον σε 2 προσβολές - Ημικρανικού τύπου κεφαλαλγία - κεφαλαλγία - φωτοφοβία - φωνοφοβία - ημικρανική αύρα	III. Αποκλεισμό άλλης διάγνωσης
IV. Αποκλεισμός άλλης διάγνωσης	

Σπανιότερα, μπορεί να υπάρχει ίλιγγος χωρίς άλλη συνοδό συμπτωματολογία από την παρεγκεφαλίδα. Συνήθως ο ίλιγγος συνοδεύεται από ινιακή κεφαλαλγία, ακόμη και σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν διαχωρισμό της σπονδυλικής αρτηρίας.

Αν και ο ίλιγγος που συνοδεύεται από την κεφαλαλγία θέτει την ισχυρή υποψία του ημικρανικού ίλιγγου, ο κλινικός ιατρός πρέπει να υποψιάζεται πάντα την πιθανότητα της σπονδυλοβασικής ισχαιμίας.

Το τεστ της στροφής της κεφαλής είναι συνήθως αρνητικό στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο της παρεγκεφαλίδας, ενώ μόνο οι καταστροφικές ισχαιμικές βλάβες είναι σε θέση να εξαφανίσουν το τεστ κίνησης της κεφαλής.

B) Οξείας προσβολής μεμονωμένος ίλιγγος με απώλεια ακοής

Επεισόδιο της Νόσου Menière τίθεται στη διαφοροδιάγνωση. Η διάγνωση είναι πιθανή όταν υπάρχει ένα επεισόδιο ίλιγγου, αστάθεια βάδισης, εμβώων ή αίσθημα “γεμίσματος” στο αυτί που πάσχει, ναυτίας και έμετου. Ο νυσταγμός είναι οριζόντιος και στροφικός.

ΙΛΙΓΓΟΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Πότε ένας ασθενής με ίλιγγο χρειάζεται επείγουσα νευροαπεικόνιση εγκεφάλου (ιδανικά MRI) (Seemungel B);

- I. Υποχρεωτικά εάν υπάρχουν κάποια από τα ακόλουθα:
 - α) μεμονωμένος ίλιγγος με υπεροξεία έναρξη και ο οποίος επιμένει
 - β) οξύς ίλιγγος με φυσιολογική δοκιμασία κίνησης της κεφαλής

γ) οξύς ίλιγγος με συνοδό πρόσφατης έναρξης κεφαλαλγία, ειδικά ινιακή.

δ) οξύς ίλιγγος με οποιαδήποτε άλλη εστιακή νευρολογική σημειολογία, συμπεριλαμβανομένου της σοβαρής αστάθειας ή της κορμικής αταξίας.

ε) οξύς ίλιγγος και κώφωση, χωρίς το τυπικό ιστορικό για τη νόσο Meniere.

II. Η οξεία νευροαπεικόνιση δεν είναι υποχρεωτική εάν ο ασθενής έχει όλα τα παρακάτω:

- α) Υποξεία έναρξη του ίλιγγου (μερικά λεπτά ή ώρες)
- β) Δεν έχει άλλα συνοδευτικά νευρολογικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της κεφαλαλγίας και της βαρηκοΐας.
- γ) Δεν έχει άλλη κεντρική εστιακή νευρολογική σημειολογία
- δ) Σημειολογία συμβατή με οξεία μονόπλευρη περιφερική αιθουσαία πάθηση, συμπεριλαμβανομένης και της παθολογικής δοκιμασίας κίνησης της κεφαλής.
- ε) Οξύ ίλιγγο και βαρηκοΐα συμβατή με νόσο Meniere.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Davis A, Moorjani P. The epidemiology of hearing and balance disorders. *In* Luxon ML, Furman IM, Martini A et al. (eds) Textbook of Audiological Medicine. Martin Dunitz, London, 2003, pp 89-99.
2. Seemungel B. Neurootological Emergencies in Current opinion in Neurology 2007, 20:32-39.
3. Thomas Brandt. Vertigo. *In* Thomas Brandt, Louis Caplan, Johannes Dichgans et al. Neurological Disorders – Course and Treatment. Academic Press, 1996, 117-135.
4. Thomas Brandt. Approaching the patient. *In* Thomas Brandt. Vertigo- Its multisensory systems. Springer-Verlag London, 1999.

Διαγνωστική προσέγγιση του ίλιγγου: Από την πλευρά του Οφθαλμιάτρου

Α Μπαχαρίου¹, Κ Οικονομίδης²

SUMMARY

BACHARIOU A, ECONOMIDIS C. Diagnostic approach to vertigo from an ophthalmologist's perspective. Vertigo is a complex and discomforting symptom that can be caused by different conditions, from simple ones to serious ones, and needs an interdisciplinary approach from different specialists. When a patient suffering from vertigo arrives at the ophthalmologist, the ophthalmologist needs to:

a) Assess whether it is vertigo and not dizziness, visual or ophthalmokinetic disorder or ophthalmic migraine.

b) Observe the possible existence of nystagmus and its morphology and potentially diagnose the cause of vertigo in cooperation with doctors of otorynolaryngology, neurology and internal medicine.

Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 365-366, 2010.

Key words: vertigo, eye, nystagmus.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ίλιγγος είναι ένα σύνθετο και πολύ ενοχλητικό σύμπτωμα που μπορεί να οφείλεται σε διάφορες παθήσεις από πολύ απλές έως σοβαρές και χρειάζεται προσεκτική αντιμετώπιση από διάφορες ειδικότητες. Όταν φθάνει ένας ασθενής με ίλιγγο στον οφθαλμίατρο θα πρέπει αυτός:

α) Να διαπιστώσει αν πρόκειται για πραγματικό ίλιγγο και όχι για ζάλη, διαθλαστική ή οφθαλμοκινητική διαταραχή ή οφθαλμική ημικρανία.

β) Να παρατηρήσει την ύπαρξη νυσταγμού και τη μορφολογία του, και ενδεχομένως να διαγνώσει την αιτιολογία του ίλιγγου σε συνεργασία με τον ΩΡΛ, το Νευρολόγο και τον Παθολόγο. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 365-366, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: ίλιγγος, οφθαλμός, νυσταγμός.

ΙΛΙΓΓΟΣ

Ο εγκέφαλος, υπό φυσιολογικές συνθήκες χρησιμοποιεί τρία αισθητήρια συστήματα προκειμένου να διατηρήσει τον προσανατολισμό και την ισορροπία του.

1. Αιθουσαίο σύστημα.

2. Οπτικό σύστημα.

3. Σύστημα ιδιοδεκτικών υποδοχέων.

Οι πληροφορίες από αυτά τα τρία συστήματα επεξεργάζονται στο στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα. Έτσι βλάβες που αφορούν τόσο το Περιφερικό

¹Αν. Διευθυντής, ²Ειδικευόμενος Ιατρός, Οφθαλμολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

όσο και το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα δημιουργούν απορρυθμισμό αυτού του πολύπλοκου συστήματος και κατ'επέκταση μια ποικιλία κλινικών σημείων και συμπτωμάτων.

Από οφθαλμολογικής απόψεως, ο ίλιγγος συνδέεται κατ'εξοχήν με την εμφάνιση *Νυσταγμού*, τόσο για νόσους του ΠΝΣ όσο και για νόσους του ΚΝΣ. Ο νυσταγμός στην προκειμένη περίπτωση αποτελεί την οφθαλμολογική αντιρρόπηση στην αίσθηση περιστροφής.

Αυτός είναι επίκτητος νυσταγμός, σε αντιδιαστολή με τον συγγενή νυσταγμό που εμφανίζεται από την παιδική ηλικία, σε παθήσεις που προκαλούν τύφλωση ή πολύ χαμηλή όραση, αλφισμό, νευρολογικές παθήσεις, *spasmus nutans* ή ιδιοπαθώς και δεν συνδέεται με ίλιγγο.

Βέβαια και κάθε επίκτητος νυσταγμός που μπορεί να παρατηρηθεί σε διάφορες καταστάσεις όπως τύφλωση, πολύ χαμηλή όραση ή τοξικές-φαρμακευτικές δηλητηριάσεις δεν συνοδεύει τον ίλιγγο.

Υπάρχει και ο φυσιολογικός νυσταγμός που είναι μέρος του αιθουσαίο-οφθαλμικού αντανάκλαστικού (VOR).

Ο νυσταγμός είναι ακούσιες, ρυθμικές, διφασικές ταλαντώσεις των οφθαλμικών βολβών. Ο νυσταγμός αποτελείται από δύο φάσεις: μια αργή παθολογική κίνηση των οφθαλμών μακριά από την επιθυμητή κατεύθυνση του βλέμματος και μια γρήγορη (αναπηδητικός νυσταγμός) ή αργή (εκκρεμοειδής νυσταγμός) φάση διορθωτικής επαναφοράς των οφθαλμών στην αρχική τους θέση. Η κατεύθυνση του νυσταγμού ορίζεται από την κατεύθυνση της γρήγορης φάσης. Ανάλογα με την κατεύθυνσή του τον διακρίνουμε σε οριζόντιο, κάθετο και περιστροφικό.

Συμπτωματολογικός Διαχωρισμός

1. *Περιφερικός*: παροξυσμικές, έντονες επεισοδιακές προσβολές ίλιγγου με περιόδους ηρεμίας.
2. *Κεντρικός*: μόνιμος ίλιγγος, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχή βάδισης, διπλωπία.

Αιτιολογικός Διαχωρισμός

1. *Περιφερικός νυσταγμός*: λόγω διαταραχής του λαβυρίνθου ή του αιθουσαίου νεύρου.
2. *Κεντρικός νυσταγμός*: λόγω διαταραχής των αιθουσαίων πυρήνων ή των συνδέσεών τους.

Κλινικός Διαχωρισμός

1. *Περιφερικός*: συζυγής, οριζόντιος, μέγιστος στην πλευρά του προσβεβλημένου λαβυρίνθου, με ταχεία συνιστώσα μακριά από την πλευρά της βλάβης.
2. *Κεντρικός*: οριζόντιος ή κάθετος, εκκρεμοειδής ή άνισος, με ταχεία συνιστώσα πάντα προς την κατεύθυνση του βλέμματος.

Κλινικές Οντότητες

1. *Αιθουσαίος νυσταγμός*: αναπηδητικός οριζόντιος νυσταγμός.
2. *Νόσος Meniere*: αναπηδητικός οριζόντιος νυσταγμός.
3. *Σκλήρυνση κατά πλάκας*: διπλωπία, οπισθοβολβική νευρίτιδα, ίλιγγος, νυσταγμός.
4. *Ημικρανία*: -φάση αύρας: φωταψίες, σπινθηροβόλα σκοτώματα, αρνητικά σκοτώματα, ημιανοψία. -φάση κρίσης: φωτοφοβία, ίλιγγος, χωρίς νυσταγμό.
5. *Ίλιγγος* μπορεί να παρουσιαστεί και χωρίς νυσταγμό σε αγγειακά επεισόδια, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, όγκους ή αιμορραγίες του εγκεφάλου με συνοδό παροδική ή μόνιμη διαταραχή της όρασης ή και διπλωπία οπότε ο οφθαλμιάτρος με τον έλεγχο του βυθού, των χρωμάτων, των οπτικών πεδίων και της κινητικότητας των οφθαλμών συμβάλλει στη διάγνωση.

Πολλές φορές βέβαια στον οφθαλμιάτρο έρχονται ασθενείς με αναφερόμενα ασαφή συμπτώματα ίλιγγου. Μετά όμως από ένα προσεκτικό ιστορικό και κλινική εξέταση διαπιστώνεται ότι δεν πρόκειται για ίλιγγο αλλά για ζάλη, θολή όραση (συνήθως λόγω διαθλαστικού προβλήματος) ή διαταραχή της κινητικότητας των οφθαλμοκινητικών μυών. Εάν πρόκειται για πραγματικό ίλιγγο, η παραπομπή σε ΩΡΛ, Νευρολόγο και Παθολόγο είναι απαραίτητη.

Είναι απαραίτητος ο έλεγχος θρομβοφιλίας μετά από φλεβικό θρομβωτικό επεισόδιο;

Κ Ρανέλλου¹, Μ Ελ-Άλυ²

SUMMARY

RANELLOU K, EL-ALI M. Should we screen for thrombophilia the patients after venous thrombotic episode. In the middle 19th century Virchow identified hypercoagulability as part of the triad leading to venous thrombosis. Venous thromboembolism (VTE) is a common and serious disorder with genetic and acquired risk factors. The genetic risk factors can be subdivided in to those which are strong, such as deficiencies of antithrombin, which was the first specific cause to be identified. Since then, many others have been discovered, including protein C or protein S. Moderate risk factors include factor V Leiden, prothrombin G20210A and weak, such as fibrinogen, factor VIII and factor XI variants. The most common acquired risk factor is the antiphospholipid syndrome. Even for moderately strong risk factors, the majority will never develop thrombosis. Therefore thrombophilia screening using global and standardized markers of thrombophilia to prevent initial episode or to predict the risk of recurrence in an individual patient remains a tempting challenge. At the same time, the determination of such markers seems to be too elaborate for routine purposes. Besides, many patients carry more than one risk factor and their combined effect is unknown. Use of markers that encompass accuracy and standardization may improve risk assessment. Reproducible and simple for routine purposes tests may improve stratification of patients according to their recurrence risk after a first episode of venous thromboembolism and optimize the duration of anticoagulation therapy. However, several studies have already demonstrated that, with the exception of antiphospholipid syndrome, thrombophilia does not significantly increase the risk of recurrence. On the other hand, idiopathic venous thromboembolism significantly increases the risk of recurrence in patients with or without thrombophilia. Apparently, the subject remains controversial and there is plenty of space for new clinical trials in order to achieve advances in our understanding but first of all these features might modify the risk-benefit balance of anticoagulant therapy always giving priority to the patient's benefit. *Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 367-377, 2010.*

Key words: thrombophilia, thrombosis, venous thromboembolism

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στα μέσα του 19^{ου} αιώνα, ο Virchow αναγνώρισε την υπερπηκτικότητα ως μέρος της τριάδας, γνωστής σήμερα ως τριάδας του Virchow, που μπορεί να οδηγήσει σε φλεβική θρόμβωση. Η φλεβική θρόμβωση είναι μια κοινή και σοβαρή διαταραχή με γενετικούς και επίκτητους

¹Βιοπαθολόγος, Επικουρικός Ιατρός, Μικροβιολογικό Εργαστήριο, ²Αιματολόγος, Επιμελητής Α', Αιματολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

παράγοντες κινδύνου. Οι γενετικοί παράγοντες μπορούν να υποδιαιρεθούν σε ισχυρούς, όπως η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III που ήταν και η πρώτη γενετική διαταραχή που αναγνωρίστηκε. Από τότε μέχρι σήμερα, πολλές άλλες έχουν ανακαλυφθεί, ανάμεσά τους και η ανεπάρκεια των πρωτεϊνών S,C. Στους μέτριους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται ο factor V Leiden, η μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης, ενώ στους ασθενείς παράγοντες συγκαταλέγονται εκτός άλλων το ινωδογόνο, οι παράγοντες VIII, XI καθώς και οι παραλλαγές τους. Ο πιο κοινός από τους επίκτητους παράγοντες κινδύνου είναι το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Ακόμη όμως και για άτομα που φέρουν μέτριους παράγοντες κινδύνου, φαίνεται πως η πλειοψηφία τους δε θα αναπτύξει θρόμβωση. Συνεπώς, ο έλεγχος θρομβοφιλίας με τη χρήση γενικών και τυποποιημένων δεικτών θρομβοφιλίας προς αποφυγή αρχικού επεισοδίου ή για την πρόβλεψη πιθανότητας υποτροπής παραμένει μια δειλεαστική πρόκληση. Συνάμα, ο προσδιορισμός τέτοιων δεικτών φαντάζει περίπλοκος για συνήθεις ελέγχους. Επιπρόσθετα, πολλοί ασθενείς φέρουν περισσότερους από έναν παράγοντες κινδύνου, οπότε το συνδυασμένο αποτέλεσμά τους παραμένει άγνωστο. Η χρήση ευαίσθητων και τυποποιημένων δεικτών μπορεί να βελτιώσει τον προσδιορισμό της πιθανότητας κινδύνου. Δείκτες που μπορούν να αναπαραχθούν απλά και γρήγορα σε επίπεδο ρουτίνας, μπορεί να βελτιώσουν τη διαστρωμάτωση των ασθενών με βάση την πιθανότητα υποτροπής μετά από επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης και να βελτιστοποιήσουν τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής. Ωστόσο, διάφορες μελέτες έχουν ήδη καταδείξει πως, με εξαίρεση το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η θρομβοφιλία δεν αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα υποτροπής. Από την άλλη, η ιδιοπαθής φλεβική θρόμβωση φαίνεται να αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα υποτροπής σε ασθενείς με ή χωρίς γνωστούς θρομβοφιλικούς παράγοντες. Προφανώς το θέμα παραμένει αμφισβητήσιμο και ανοικτό σε νέες κλινικές μελέτες με σκοπό την επίτευξη προόδου στην κατανόηση αλλά πάνω απ'όλα στην τροποποίηση της λεπτής ισορροπίας μεταξύ κινδύνου και οφέλους από την αντιπηκτική αγωγή πάντα για το καλό του ασθενούς. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 367-377, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: θρομβοφιλία, θρόμβωση, θρομβοεμβολική νόσος

Θρομβοφιλία ονομάζεται η κληρονομική ή επίκτητη προδιάθεση για θρόμβωση. Στα μέσα του 19^{ου} αιώνα, ο Virchow αναγνώρισε την υπερπηκτικότητα ως μέρος της τριάδας, γνωστής ως τριάδας του Virchow, ως αίτιο που μπορεί να οδηγήσει σε φλεβική θρόμβωση (1). Παρ'όλ'αυτά, για τουλάχιστον άλλον έναν αιώνα οι συγκεκριμένες αιτίες υπερπηκτικότητας παρέμεναν ένα μυστήριο.

Ο όρος θρομβοφιλία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1965 από τον Egeberg, για να περιγράψει οικογένεια με τάση για θρόμβωση, που αργότερα αποδείχθηκε ότι είχαν έλλειψη αντιθρομβίνης III (ATIII), μιας φυσιολογικής κυκλοφορούσης πρωτεΐνης, η οποία αποτελεί το σημαντικότερο φυσικό αναστολέα της πήξης και αναστέλλει τον καταρράκτη της πήξης μέσω αδρανοποίησης προπηκτικών παραγόντων, όπως της πρωτεΐνης C (PrC) και της πρωτεΐνης S (PrS). (2) Η ανεπάρκεια της ATIII κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και ανευρίσκεται σε <1% του πληθυσμού.

Από τότε μέχρι σήμερα συνεχώς προστίθενται νέοι

παράγοντες που ενοχοποιούνται για θρομβοφιλική διάθεση. Στον πίνακα 1 φαίνονται οι σημαντικότεροι από αυτούς.

Η θρομβοφιλία δεν είναι μια νόσος καθεαυτή αλλά μπορεί να σχετίζεται με νόσο, όπως για παράδειγμα καρκίνο, με λήψη φαρμάκων, όπως αντισυλληπτικά, ή με κατάσταση, όπως κύηση ή λοχεία, όπως φαίνεται και από τον πίνακα 1.

Τα περισσότερα άτομα με θρομβοφιλία δεν αναπτύσσουν νόσο. Κλινικά, η θρομβοφιλία θα μπορούσε να έχει μία ή περισσότερες θρομβωτικές εκδηλώσεις. Η δεσπόζουσα κλινική εκδήλωση θρομβοφιλίας είναι η **φλεβική θρόμβωση**. Σπάνια, μπορεί να εμφανιστεί ως αιφνίδια πορφύρα (σε νεογνά ή ενήλικες) ή ως νέκρωση δέρματος σχετιζόμενη με κουμαρινικά αντιπηκτικά. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν: πνευμονική εμβολή, θρομβώσεις σε ασυνήθη σημεία, καθ'έξιν αποβολές καθώς και άλλες επιπλοκές της εγκυμοσύνης όπως γέννηση νεκρού εμβρύου ή αποκόλληση πλακούντα. (4) Οι κλινικές εκδηλώσεις της θρομβοφιλίας φαίνονται στον πίνακα 2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αίτια θρομβοφιλίας

Επίκτητη ή δευτεροπαθής θρομβοφιλία	Πρωτοπαθής Θρομβοφιλία
• Ενεργός καρκίνος	• Ανεπάρκεια ATIII
• Χημειοθεραπεία (Lasparaginase, thalidomide)	• Ανεπάρκεια Pr C
• Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα	• Ανεπάρκεια Pr S
• HIT	• APC resistance απουσία FVL
• Θρομβ. Θρομβοκυτ. Πορφύρα (TTP)	• FVLeiden
• Δρεπανοκυτταρική αναιμία	• Prothrombin G20210A mutation
• Αντισυλληπτική αγωγή	• Ομοκυστινουρία
• Οιστρογονοθεραπεία	• Αυξημένοι παρ. I, II, VIII, IX, XI
• Εγκυμοσύνη/Λοχεία	• Πολυμορφισμοί XIII 34Val
• Φάρμακα (tamoxifen, raloxifene)	• Υπερομοκυστεϊναιμία
• Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο	• Δυσινωδογοναιμία
• Παροξ. Νυχτ. Αιμοσφαιρινουρία (PNH)	• Μειωμένος TFPI
• Κοκκιωμάτωση Wegener	• Μειωμένη Πρωτ. Z
• Φλεγμ. Νόσος εντέρου	• Ανεπάρκεια Tissue Plasminogen Activator
• Νόσος Buerger	• Αύξηση PAI-1
• Σύνδρομο Behcet	• Αύξηση TAFI
• Κίρσοι	• Υπο/Δυσπλασμινογοναιμία
• ΣΕΛ	• Υποϊνωδόλυση
• Θεραπεία με Προγεστερόνη	• Ομάδα αίματος non -O
• Θεραπείες υπογονιμότητας	• Αύξηση TAFI
• Υπερομοκυστεϊναιμία	• Αύξηση PAI-3
• HIV λοίμωξη	
• Αφυδάτωση	

Επί του παρόντος δεν υπάρχει απλό εργαστηριακό τεστ που να προσδιορίζει όλα τα πιθανά αίτια θρομβοφιλίας. Τα περισσότερα μάλιστα από αυτά είναι μάλλον χρονοβόρα και αρκετά περίπλοκα. Αν σκεφτεί κανείς δε, πως επηρεάζονται και από άλλες καταστά-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Κλινικές εκδηλώσεις της θρομβοφιλίας

- Επιπολής. ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT)
- Αιφνίδια πορφύρα (νεογνική ή ενηλίκων)
- Πνευμονική εμβολή (PE)
- Θρόμβωση σε ασυνήθη σημεία (εγκεφαλικές, ηπατικές, μεσεντέριες, νεφρικές φλέβες, χέρι, πυλαία κυκλοφορία)
- Όχι αμφιβληστρ.αρτ/φλεβα
- Νέκρωση δέρματος σχετιζόμενη με κουμαρινικά
- Πιθανά αρτηριακή θρόμβωση* (AEE, OEM)
- Καθ' έξι αποβολές
- Πιθανά Επιπλοκές κύησης (προεκλαμψία, γέννηση νεκρού εμβρύου, αποκόλληση πλακούντα)

*οι περισσότερες κλινικές μελέτες απέτυχαν να δείξουν σαφή συσχέτιση

σεις (π.χ., λήψη κουμαρινικών αντιπηκτικών μειώνει τα επίπεδα PrC, PrS) θα καταλάβει πως η ερμηνεία τους είναι αρκετές φορές «σταυρόλεξο για δυνατούς λύτες» και χρειάζεται πάντα κλινική συσχέτιση.

Όπως προαναφέρθηκε, η πιο σημαντική κλινική εκδήλωση θρομβοφιλίας είναι η φλεβική θρόμβωση. Ο έλεγχος των ασθενών αυτών για θρομβοφιλία αποτελεί σημείο επιστημονικής αντιπαράθεσης για πολλούς λόγους.

Η φλεβική θρόμβωση περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) των κάτω άκρων και την πνευμονική εμβολή (PE). Η συχνότητα ενός πρώτου επεισοδίου κυμαίνεται γύρω στο 1-3 ανά 1000 άτομα ανά έτος, με μια κατ' άτομο συχνότητα εμφάνισης κατά τη διάρκεια της ζωής του περίπου στο 5% σύμφωνα με διεθνείς μελέτες (3). Τα δύο φύλα προσβάλλονται εξίσου αλλά η πιθανότητα επανεμφάνισης θρόμβωσης είναι μεγαλύτερη στους άνδρες παρά στις γυναίκες. (5) Η πιθανότητα επανεμφάνισης μετά DVT ή PE είναι παρόμοια, και αυτό που φαίνεται να παραμένει το ίδιο είναι το είδος του επεισοδίου, δηλαδή επανεμφάνιση PE είναι πιο συχνή σε ασθενή με προηγούμενη PE. Τουλάχιστον 50% των ασθενών που εμφανίζονται με συμπτωματική DVT, έχουν ασυμπτωματική PE και αντίστροφα η πλειονότητα των ασθενών που εμφανίζονται με PE, έχουν ασυμπτωματική DVT.(6) Αυτό υποδεικνύει ότι παρόλο που DVT & PE είναι εκδηλώσεις του ίδιου παθολογικού υπόβαθρου, η φαινοτυπική έκφραση της νόσου είναι προκαθορισμένη, κάτι που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στο σχεδιασμό θεραπείας και κυρίως σε μακράς διάρκειας αγωγή με αντιπηκτικά καθότι ο κίνδυνος θανατηφόρου επεισοδίου PE είναι πιο μεγάλος σε ασθενείς με προηγούμενη PE.(7)

ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ PE, DVT:

Η πλειονότητα των θανάτων από PE (>90%) συμβαίνει σε ασθενείς μη διαγνωσμένους. Υπάρχουν πολλές μελέτες σχετικά με τα ποσοστά θνητότητας. Ενδεικτικά αναφέρονται: HUNT2 study θνητότητα μετά 30 ημέρες σε ασθενείς μη καρκινοπαθείς 3.6% με το 45% των θανάτων να σχετίζονται άμεσα με PE.(8) RIETE study θνητότητα μετά τρίμηνο 9%.(9) Στην καταγραφή αυτή φαίνεται επίσης πως ασθενείς με συμπτωματική PE είχαν 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν, σε σχέση με ασθενείς με συμπτωματική DVT.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ PE, DVT:

1. Ατελής λύση του θρόμβου στην (PE)

Ακόμη και μετά από θεραπεία με θρομβόλυση ή αντιπηκτική αγωγή, 85% των ασθενών εμφανίζουν μερική απόφραξη της πνευμονικής κυκλοφορίας μετά μια εβδομάδα. Έξι μήνες μετά, πάνω από το 50% των ασθενών έχουν ευρήματα σε απεικονιστικούς ελέγχους, ενώ ακόμη και ένα χρόνο μετά δεν επισυμβαίνει πλήρης λύση στην πλειονότητα των ασθενών.(10)

2. Χρόνια Θρομβοεμβολική Πνευμονική Υπέρταση (CTPH)

Σύμφωνα με μελέτες, λιγότερο από 5% των ασθενών με επίμονη απόφραξη της πνευμονικής κυκλοφορίας μετά 6 μήνες θα αναπτύξει CTPH.(11) Η επανεμφάνιση καθώς και προηγούμενη μαζική PE φαίνεται να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου(12) Από την άλλη, πάνω από τα 2/3 ασθενών με CTPH δεν έχουν ιστορικό PE. Κληρονομικοί παράγοντες που υπεισέρχονται στη θρομβοφιλία δε σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής υπέρτασης. (13)

3. Ατελής λύση του θρόμβου στην (DVT)

Μετά από οξεία DVT, επανασηραγοποίηση επισυμβαίνει αργά. Τόσο η φλεβογραφία όσο και η υπερηχογραφική εξέταση αποκαλύπτουν υπολειπόμενη φλεβική θρόμβωση (RVT).(14) Λόγω μάλιστα της ατελούς λύσης του θρόμβου, η διάγνωση της υποτροπής DVT είναι προβληματική. Υψηλής κλινικής σημασίας λοιπόν σε ασθενείς με DVT ή PE και υποψία υποτροπής, είναι ένα αρνητικό αποτέλεσμα high sensitivity D-Dimer, το οποίο αποκλείει με ασφάλεια υποτροπή.(15,16)

Σε μελέτες φαίνεται πως RVT εμφανίζει το 70% των ασθενών μετά από τρίμηνη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K και INR 2.5 (17). Το σημαντικό μάλιστα είναι, πως η παρουσία υποτροπής συσχετίστηκε με

25 πλάσια αύξηση ποσοστού υποτροπών μετά τη διακοπή θεραπείας. Ανεύρεση αυξημένων επιπέδων D-Dimers μετά την ολοκλήρωση της αντιπηκτικής αγωγής μετά DVT, έχουν συσχετιστεί με RVT.(18,19) Σήμερα, σύμφωνα με τα περισσότερα στοιχεία, η υπερπηκτικότητα μάλλον, παρά ο υπολειπόμενος θρόμβος φαίνεται να είναι ο πρωταρχικός αιτιολογικός παράγοντας υποτροπής.(17,20) Παρ' ολ' αυτά η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ υποτροπής και RVT, υποδεικνύει τον περαιτέρω έλεγχο μεταξύ RVT, D-Dimers.

4. Μεταθρομβωτικό Σύνδρομο (Post Thrombotic Syndrome, PTS)

Το PTS εγκαθίσταται μέσα στα 2 πρώτα χρόνια από οξεία DVT και είναι η πιο κοινή επιπλοκή εμφανιζόμενη σε 20-50% των ασθενών.(21) Υπάρχουν μελέτες που σχετίζουν την εγγύς DVT με PTS περισσότερο απ' ό,τι την DVT στη γαστροκνημία.(22) Σε άλλες μελέτες φαίνεται ότι ασθενείς που είχαν INR <2 για χρόνο πάνω από το 50% τους συνολικού χρόνου θεραπείας, είχαν διπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν PTS. Επίσης, αντιθρομβωτική αγωγή για 12 μήνες αντί για 6, δε φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο PTS.(23) Αυτό υποδεικνύει ότι η έγκαιρη έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής παρά η διάρκειά της επηρεάζει την εμφάνιση PTS καθώς επίσης πως ο σχηματισμός του θρόμβου μπορεί να συμβάλλει στην προοδευτική αγγειακή βλάβη αμέσως μετά την DVT.

Πρώιμη έναρξη βαδίσματος μετά από οξύ επεισόδιο DVT και συνεχιζόμενη αυξημένη φυσική δραστηριότητα φαίνεται να μειώνουν την πιθανότητα προοδευτικής αύξησης του θρόμβου και τον κίνδυνο PTS.(24) Δύο τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν καταδείξει 50% μείωση της πιθανότητας εξέλιξης του θρόμβου με τη χρήση καλτσών συμπίεσης (compression stockings) για δύο χρόνια.(25,26)

Η ποιότητα ζωής των ασθενών μετά από επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης φαίνεται να σχετίζεται πρωτίτως με την παρουσία και τη σοβαρότητα του PTS.

5. Υποτροπή

Μετά από αρχικό επεισόδιο VTE, οι ασθενείς έχουν 40πλάσια πιθανότητα να εμφανίσουν νέο επεισόδιο σε σχέση με προηγουμένως μη προσβεβλημένα άτομα (6). Η υποτροπή αποφεύγεται για όσο χρονικό διάστημα συνεχίζεται η αντιθρομβωτική αγωγή. Επομένως, υπάρχει μεγάλη ανάγκη για βελτίωση του τρόπου πρόβλεψης τόσο του κινδύνου υποτροπής, όσο και της πιθανότητας αιμορραγίας από την αντιπηκτική αγωγή. Ο κίνδυνος υποτροπής μπορεί να εκτιμηθεί μέσω

διαφόρων κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών ευρημάτων και φαίνεται πως με τα σημερινά δεδομένα γίνεται με όλο και αυξανόμενη ακρίβεια. Η ιδέα της αποτίμησης του κινδύνου υποτροπής, μετρώντας γενικούς δείκτες πηκτικότητας που θα μπορούσαν να εκφράζουν την πολυπαραγοντική θρομβοφιλία, είναι ελκυστική. Πράγματι, ασθενείς με χαμηλό aPTT έχουν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής από άλλους με αυξημένο.(27) Σε άλλη μελέτη, για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου υποτροπής έχει χρησιμοποιηθεί η APC Resistance, ενώ σε πιο πρόσφατη μελέτη, χρησιμοποιείται η μέτρηση D-Dimers. Σύμφωνα με αυτή, μια αρνητική τιμή D-Dimers συσχετίστηκε με 3,5% ετήσιο κίνδυνο υποτροπής, ενώ ένα θετικό αποτέλεσμα με 8,9%.(22) Σε άλλη πρόσφατη μελέτη χρησιμοποιήθηκε για το σκοπό αυτό ο δείκτης Endogenous Thrombin Potential (ETP) μαζί με τα D-Dimers.(28) Τέτοιοι γενικοί δείκτες είναι χρήσιμοι στην αποτίμηση του κινδύνου υποτροπής και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και για τον καθορισμό ασφαλών ορίων διάρκειας της αντιπηκτικής αγωγής.

Γενικά, όπως γίνεται σαφές, η πρόγνωση υποτροπής παραμένει μια δελεαστική πρόκληση. Η επίδραση πολλών παραγόντων κινδύνου είναι μέτρια ενώ άλλων είναι άγνωστη ή αμφισβητήσιμη. Ο προσδιορισμός τέτοιων παραγόντων είτε στερείται τυποποίησης ή είναι πολύ περίπλοκος για έλεγχο ρουτίνας. Από την άλλη, πολλοί ασθενείς φέρουν περισσότερους από έναν παράγοντες κινδύνου και το συνδυασμένο αποτέλεσμά τους είναι άγνωστο, όπως θα δούμε και στη συνέχεια.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών ο κατάλογος των παραγόντων κινδύνου για φλεβική θρόμβωση συνεχώς μεγαλώνει, η επίδρασή τους δε στον κίνδυνο υποτροπής, θα συζητηθεί παρακάτω.

Θέση της βλάβης

Η πιθανότητα επανεμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης μετά από μακροχρόνια θεραπεία είναι μεγαλύτερη σε εγγύς βλάβη, ενώ σε άπω βλάβη πολύ μικρότερη. Ειδικά για τη γαστροκνημία η πιθανότητα είναι σαφώς αναγνωρισμένη αλλά μικρή. Επίσης, ο κίνδυνος είναι μικρός σε βλάβη των άνω άκρων.(29,30)

Προηγούμενη Φλεβική Θρόμβωση

Η πιθανότητα υποτροπής είναι υψηλή σε άτομα με πολλαπλές φλεβικές θρομβώσεις. Επίσης, εμφάνιση

PTS αυξάνει την πιθανότητα υποτροπής.(31-33)

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Οι άνδρες φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής από τις γυναίκες.(33) Γραμμική συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει με το αυξημένο σωματικό βάρος και τον κίνδυνο υποτροπής.(34)

Η επίδραση της ηλικίας στο πρώτο επεισόδιο δεν έχει μελετηθεί ακόμη αρκετά. Έτσι, τα αποτελέσματα για την ώρα είναι αντιφατικά.(32,35,36) Από την άλλη, ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό θα μπορούσε να υποδηλώνει την παρουσία γνωστών ή αγνώστων γενετικών ανωμαλιών.

Υποκείμενα νοσήματα και λήψη φαρμάκων

Οι ασθενείς με καρκίνο έχουν αυξημένη πιθανότητα επανεμφάνισης κατά τον πρώτο χρόνο αντιπηκτικής αγωγής.(37)

Μεταστατική νόσος και χημειοθεραπεία αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση πρώτου επεισοδίου και θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για υποτροπή.

Επίσης υπάρχουν ολοένα και αυξανόμενες ενδείξεις ότι το μεταβολικό σύνδρομο αυξάνει τον κίνδυνο VTE.

Στη μελέτη LETS φαίνεται πως γυναίκες που λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτική αγωγή έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής από αυτές που δε λαμβάνουν την παραπάνω αγωγή. Το ίδιο συμβαίνει και με γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.(38)

Ανεπάρκειες φυσικών αναστολέων της πήξης

Εκτιμήσεις για κίνδυνο υποτροπής σε ασθενείς με ανεπάρκεια ATIII, PrC, PrS προέρχονται κυρίως από αναδρομικές μελέτες. Ο κίνδυνος φαίνεται να είναι υψηλότερος σε ασθενείς με ανεπάρκεια ATIII. (39,40) Ανεπάρκειες σε αναστολείς της πήξης επισυμβαίνουν σε ποσοστά περίπου 2,5-5% όλων των επεισοδίων φλεβικής θρόμβωσης (41) αλλά η σπανιότητά τους έχει εμποδίσει τη συμβολή τους στον προσδιορισμό του Relative Risk (RR) σε ένα αρχικό επεισόδιο. Σε μελέτες όπου συγγενείς ασθενών ελέγχθηκαν για ανεπάρκειες παραγόντων όπως η ATIII, PrC, Pr S βρέθηκαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι, ενώ σε μια μελέτη φάνηκε αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης, σε άλλη μελέτη δε βρέθηκε τέτοια συσχέτιση παρά μόνον σε συγγενείς που λάμβαναν αντισυλληπτικά δισκία. (42,43)

Η συσχέτιση με τα αντισυλληπτικά δισκία οδήγησε στη έκδοση συμβουλευτικής προειδοποίησης ώστε τέτοιοι ασθενείς να μη λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία. Άλλη μελέτη αναφέρει ότι ενώ η ανεπάρκεια ATIII δεν συνέβαλε αποφασιστικά στην αύξηση του κινδύνου, η ανεπάρκεια PrC αύξησε τον κίνδυνο (44).

Στους παρακάτω πίνακες φαίνονται τόσο η συχνότητα θρομβοφιλικών καταστάσεων σε ασθενείς με αρχική φλεβική θρόμβωση (πίνακας 3), όσο και ο συγκριτικός κίνδυνος αρχικής θρόμβωσης ανάλογα με την παρουσία διαφόρων καταστάσεων (πίνακας 4) (45).

Χαμηλά επίπεδα TFPI επίσης αυξάνουν την πιθανότητα υποτροπής (46).

Αντιφωσφολιπιδικά Αντισώματα (APLA)

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι η πιο συχνή αιτία επίκτητης θρομβοφιλίας. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, όπως το αντιπηκτικό του Λύκου ή τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα. Αυτό το σύνδρομο είναι συνήθως δευτεροπαθές, μετά από καρκίνο ή αυτοάνοση νόσο, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) ή το σύνδρομο Sjogren ή η ρευματοειδής αρθρίτιδα, αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσει αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση, θρομβοκυττοπενία, καθ'έξιν αποβολές ή και οξεία ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια.

Σε μελέτες έχουν βρεθεί αντικαρδιολιπινικά αντισώματα σε αρκετούς ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη φλεβική θρόμβωση. Η παρουσία τους φαίνεται να

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Συχνότητα θρομβοφιλικών καταστάσεων σε ασθενείς με αρχική φλεβική θρόμβωση

Θρομβοφιλία	Μάρτυρες %	Ασθενείς %
Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III	<1	
Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης C	<1	2,5 - 5
Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης S	Αβέβαιη	
FVL, ετεροζυγωτία	2 - 10	20
FVL, ομοζυγωτία	1,5	2
Prothrombin G20210A	1 - 3	9
Ομοκυστεΐναιμία	5 - 10	18
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο	1 - 7	13
Αύξηση παράγοντα VIII	10	20 - 45
Αύξηση παράγοντα IX	10	18 - 26
Αύξηση παράγοντα XI	10	18
Αύξηση ινωδογόνου	10	18

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Σχετικός κίνδυνος (RR) αρχικής φλεβικής θρόμβωσης

Κατάσταση	Σχετικός Κίνδυνος (RR)
Χρήση αντισυλληπτικών δισκίων (OCA)	2 - 4
Υπερομοκυστεΐναιμία	2,5
FVL ετεροζυγωτία	3 - 10
FVL ετεροζυγωτία + Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης	15
FVL ετεροζυγωτία + OCA	30 - 40
FVL ετεροζυγωτία + Κύηση	35
FVL ομοζυγωτία	79
FVL ομοζυγωτία + OCA	100
Prothrombin G20210A mutation	1 - 5
Prothrombin G20210A mutation + FVL	6 - 10
Prothrombin G20210A mutation + OCA	16

αύξησε την πιθανότητα υποτροπής καθώς και τα ποσοστά θνησιμότητας (47).

Σε ασθενείς με ΣΕΛ, η συσχέτιση φαίνεται μεγαλύτερη, οπότε γι'αυτούς τους ασθενείς, αν έχει επισημβεί θρόμβωση, η αντιπηκτική θεραπεία συνιστάται εφόρου ζωής.

Παρ'όλ'αυτά, οι ενδείξεις για αυξημένο κίνδυνο είναι χαμηλές σε άλλες μελέτες. Οι περισσότερες είναι αναδρομικές, περιλαμβάνουν τόσο αρτηριακές όσο και φλεβικές θρομβώσεις και χρησιμοποιούν διαφορετικό προσδιορισμό της παρουσίας APLA.

Η πιθανότητα φαίνεται να είναι μικρότερη μετά από φλεβική παρά μετά από αρτηριακή θρόμβωση.

Αυξημένοι παράγοντες πήξης

Η υπερπηκτικότητα μπορεί να προκληθεί επίσης από αυξημένες συγκεντρώσεις παραγόντων πήξης όπως VIII, IX, XI ή ινωδογόνου. Αν η αύξησή τους ήταν συγγενής ή επίκτητη παραμένει αβέβαιο.

Συσχέτιση μεταξύ αυξημένου παράγοντα VIII, IX, XI ή ινωδογόνου δεν είναι καλά τεκμηριωμένη.

Διαταραχές στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης

Ο κίνδυνος που σχετίζεται με την υπερομοκυστεΐναιμία έχει αποτιμηθεί και φαίνεται να υπάρχει. (38) Αυτή η κατάσταση είναι κληρονομική, αλλά μπορεί επίσης να προκληθεί από έλλειψη φυλλικού οξέος, βιταμίνης B12 ή B6.

Για τις βιταμίνες αυτές που σχετίζονται με το μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης έχουν προταθεί διάφοροι τρόποι συσχέτισης. Πράγματι, χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B6 φαίνεται να προδικάζουν μια αυξημένη πιθανότητα υποτροπής της φλεβικής θρόμβωσης. (48) Σε πρόσφατη μελέτη ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο έλαβαν φυλλικό οξύ, βιταμίνη B12 ή B6. Αυτό συνέβαλε στη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης, αλλά δεν είχαν επίδραση σε επακόλουθο επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης. (49) Ανάλογα αποτελέσματα ελήφθησαν και σε παρόμοια μελέτη σε σχέση με την πιθανότητα υποτροπής, όπου η μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης, δεν είχε αντίκτυπο στην πιθανότητα υποτροπής. (50)

Μεταλλάξεις και γενετικοί πολυμορφισμοί

Η πιο κοινή αιτία δυσλειτουργίας του καταρράκτη της πήξης είναι η αντίσταση στη ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC Resistance). Σπάνια, μια τέτοια κατάσταση μπορεί να προέλθει από εγκυμοσύνη, χρήση αντισυλληπτικών δισκίων ή καρκίνο, αλλά οι περισσότερες προέρχονται από τη μετάλλαξη Leiden στον παράγοντα V (FVLeiden). Ο FVLeiden αρχικά περιγράφηκε το 1994 και είναι ο πιο κοινός γενετικός παράγοντας κινδύνου για φλεβική θρόμβωση. (56) Η συχνότητά του ποικίλει στους διάφορους πληθυσμούς υπολογιζόμενη από 2 μέχρι 10% για ετεροζυγωτία και περίπου 1,5% για ομοζυγωτία.

Οι πρώτες δημοσιεύσεις σχετικά με την πιθανότητα υποτροπής σε ασθενείς με FVLeiden ή με FII G20210A mutation, έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στους πίνακες 3, 4 φαίνεται η συσχέτιση των διαφόρων θρομβοφιλικών καταστάσεων τόσο με αρχική εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης, όσο και υποτροπής αυτής.

Αυξημένος κίνδυνος βρέθηκε και σε ασθενείς ομόζυγους για Ser128Arg στο γονίδιο E-selectin (51) καθώς και στους ετερόζυγους φορείς από μακρά GT-repeat alleles στο γονίδιο hemoxygenase 1. (52)

Γενικοί Δείκτες Πηκτικότητας

Υπάρχουν στοιχεία από μελέτες όπου εκτιμάται ο κίνδυνος υποτροπής για διάφορους συνδυασμούς παραγόντων, όπως τη διπλή ετεροζυγωτία για FVL και FII G20210A (53), το συνδυασμό αυξημένων παραγόντων πήξης, τη συνδυασμένη έλλειψη παραγόντων και FVL (38) ή έλλειψη φυσικών αναστολέων της πήξης. (40)

Η ιδέα της εκτίμησης του κινδύνου υποτροπής μετρώντας γενικούς δείκτες πηκτικότητας είναι εν-

διαφέρουσα και ελκυστική. Γι' αυτό το σκοπό έχουν χρησιμοποιηθεί ο aPTT καθώς και η τιμή των D-Dimers, όπως προαναφέρθηκε. Άλλοι παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη σταδιοποίηση των ασθενών είναι, η in vitro παραγωγή θρομβίνης και ο δείκτης ETP (endogenous thrombin potential) με διάφορα συμπεράσματα.

Υπάρχουν μελέτες που βρίσκονται σε πρόοδο, στις οποίες η διάρκεια της θεραπείας είναι βασισμένη στα επίπεδα τέτοιων γενικών δεικτών. Τα αποτελέσματά τους θα δείξουν αν τα αντιπηκτικά μπορούν με ασφάλεια να διακοπούν σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου ή να συνεχιστούν σ' αυτούς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής.

ΜΠΟΡΕΙ Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΝΑ ΣΥΜΒΑΛΕΙ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ;

Έλεγχος θρομβοφιλίας για πρωτογενή πρόληψη φλεβικής θρόμβωσης, είναι λογικό να γίνεται μόνον σε γυναίκες που θα ξεκινήσουν από του στόματος αντισυλληπτική αγωγή. Ο σημαντικά αυξημένος κίνδυνος σ' αυτές τις γυναίκες με ανεπάρκειες PrC, Pr S, ATIII είναι καλά τεκμηριωμένος οδηγώντας έτσι στη σύσταση να μην ξεκινούν μια τέτοια αγωγή.

Θα έπρεπε όλες οι γυναίκες να ελεγχθούν για θρομβοφιλία προτού ξεκινήσουν αντισυλληπτική αγωγή; Μάλλον όχι, διότι δεδομένου του πολύ υψηλού κόστους ελέγχου η σχέση κόστους – κλινικής σημασίας είναι αβέβαιη.

Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν πως μόνον γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου θα έπρεπε να ελέγχονται προ της έναρξης αντισυλληπτικής αγωγής. Παρ'ολ'αυτά κάτι τέτοιο αμφισβητείται επίσης. (41)

Ένας άλλος τρόπος προσέγγισης περιλαμβάνει την πληροφόρηση των γυναικών για την πιθανότητα θρομβοεμβολικής νόσου μετά από αντισυλληπτική αγωγή, σε σχέση με θρομβοφιλικές καταστάσεις, οπότε και μόνες τους θα αποφασίσουν αν θέλουν τον έλεγχο προ της έναρξης της αγωγής.

ΜΠΟΡΕΙ Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΝΑ ΣΥΜΒΑΛΕΙ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ;

Η πιθανότητα υποτροπής μετά από εξάμηνη θεραπεία είναι εξαιρετικά υψηλή.

Η πιθανότητα υποτροπής σε ασθενείς με πρωτοπαθή θρομβοεμβολική νόσο είναι σημαντικά υψηλή. (45) Επειδή μάλιστα η πιθανότητα υποτροπής είναι

υψηλότερη σε πρωτοπαθή νόσο, κάποιοι ερευνητές προτείνουν σ' αυτούς τους ασθενείς να υποβάλλονται σε έλεγχο θρομβοφιλίας.

Μολαταύτα, δεδομένου και πάλι του υψηλού κόστους, έλεγχος όλων αυτών των ασθενών θα ήταν δαπανηρός.

Κατά πόσον η πρωτοπαθής θρομβοεμβολική νόσος είναι ένας ακριβής τρόπος ανίχνευσης ατόμων για παρουσία θρομβοφιλίας είναι αμφισβητήσιμο.

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Υπάρχουν πολλές μελέτες που προσδιορίζουν το ποσοστό υποτροπής θρομβοεμβολικής νόσου. Βλέπουμε τα στοιχεία τέτοιων μελετών στον πίνακα 5.

Σε κάποιες φαίνεται ένα μικρό, μη στατιστικά σημαντικό ποσοστό υποτροπής σε ασθενείς με FVL ή και καμία επιρροή. Παρ' όλα αυτά σε συνδυασμένες μελέτες, φαίνεται μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση.

Από τον πίνακα αυτό, αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι ασθενείς με μετάλλαξη στον FV ή στην προθρομβίνη έχουν μικρότερο κίνδυνο για δεύτερο επεισόδιο παρά για αρχικό.

Τα δεδομένα για ελλείψεις παραγόντων είναι λιγότερο εκτεταμένα. Αυτό που διαφαίνεται όμως είναι πως, ενώ ανεπάρκειες PrC, S, ATIII έχουν μικρό ή και καθόλου αντίκτυπο σε υποτροπή, έχουν συσχετισθεί με σημαντική αύξηση κινδύνου αρχικού επεισοδίου θρομβοεμβολικής νόσου.

Ένα άλλο συμπέρασμα που προκύπτει από τη μελέτη του πίνακα είναι πως ενώ η παρουσία ενός μόνο θρομβοφιλικού παράγοντα μάλλον δε συνεισφέρει στατιστικά σημαντικά στην αύξηση του κινδύνου υποτροπής, ο συνδυασμός δύο παραγόντων συνεισφέρει μέτρια.

Από την άλλη, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο με κυκλοφορούντα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα σαφώς αυξάνουν την πιθανότητα υποτροπής σύμφωνα με τον πίνακα 5.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Σχετικός κίνδυνος (RR) υποτροπής φλεβικής θρόμβωσης. (45)

Condition	Reference	No. of Cases	Follow-Up (y)	Relative Risk (CI)
FVL, heterozygous	Ho et al	663	1-8	*1.4 (1.1-1.8)
	Christiansen et al	92	7.3	1.3
	de Stefano et al	112		1.1
	Baglin et al	77	2	1.4
Prothrombin G20210A	Ho et als	283	1- 8	*1.7 (1.3-2.3)
	Christiansen et al	29	>7	0.7
	Baglin et al	20	2	1.7
Protein C deficiency	Baglin et al	5	2	1.8
Protein S deficiency	Baglin et al	27	2	1.0
ATIII deficiency	Baglin et al	8	2	
Proteins C and S +ATIII deficiency	Christiansen et al	25	>7	1.8
Elevated homocysteine	Christiansen et al	83	>7	0.9
Elevated factor VIII	Christiansen	110	>7	1.3
	Kyrte et al	36	>2	*6.6 (2.4-18.4)
Elevated factor IX	Christiansen et al	86	>7	1.2
Elevated factor I XI	Christiansen et al	92	>7	0.6
Elevated fibrinogen	Christiansen et al	87	>7	*1.7 (1.1-2.8)
Antiphospholipid syndrome	Shulman et al	116	4	*2.5
1 Abnormality	Christiansen et al	319	>7	1.2
	Baglin et al	137	2	1.5
>2 Abnormalities	Christiansen et al		>7	*1.6 (1.0-2.7)
FVL+ prothrombin G20210A	de Stefano et al	17		*2.7 (1.4-5.0)

*P <0,05

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ

Ένα πολύ σημαντικό συμπέρασμα που θα πρέπει να υπογραμμιστεί είναι το γεγονός ότι ερευνητές αναφέρουν πως ακόμη και ο πιο εκτεταμένος έλεγχος θρομβοφιλίας δεν πρόκειται μετά από αρχικό θρομβοφιλικό επεισόδιο να επιφέρει κλινικό όφελος στον ασθενή. (45) Άλλοι ερευνητές επισημαίνουν πως ο έλεγχος θρομβοφιλίας δεν μπορεί να προβλέψει υποτροπή του επεισοδίου κατά τη διάρκεια της περιόδου υψηλού κινδύνου, δηλαδή τα πρώτα δύο χρόνια από τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. (54)

Συγκεκριμένα για τον έλεγχο των μεταλλάξεων του FV και της προθρομβίνης, τίθεται σε ερωτηματικό ο έλεγχός τους σε επίπεδο ρουτίνας λόγω κυρίως του υψηλού κόστους τους. (55)

Οι μόνες θρομβοφιλικές καταστάσεις των οποίων η γνώση φαίνεται να έχει ένα σημαντικό αντίκτυπο στην πρόβλεψη του κινδύνου υποτροπής είναι:

- Τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα
- Τα υψηλά επίπεδα FVIII
- Η παρουσία δύο ή περισσότερων θρομβοφιλικών καταστάσεων

Από την άλλη, ο έλεγχος ρουτίνας σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοεμβολική νόσο ελάχιστα θα προσέθετε στην αξιολόγησή τους, μιας και η συχνότητα για εμφάνιση περισσότερων από μια θρομβοφιλικών καταστάσεων είναι αρκετά χαμηλή και η αύξηση του κινδύνου μέτρια.

Στον πίνακα 6 φαίνεται η συχνότητα υποτροπής φλεβικής θρόμβωσης σε σχέση με διάφορες καταστάσεις.

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα, η πιθανότητα υποτροπής σε ασθενείς με θρομβοφιλία, είναι παρόμοια με εκείνη του συνόλου των ασθενών, αλλά σε ασθενείς με ιδιοπαθή νόσο, ήταν σχεδόν διπλάσια από αυτούς με δευτεροπαθή. Σ' αυτούς δε με την ιδιοπαθή νόσο, η θρομβοφιλία δεν προσέθεσε κάτι στον κίνδυνο υποτροπής.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Συχνότητα Υποτροπής Φλεβικής Θρόμβωσης (45)

Ασθενείς	Υποτροπή ανά έτος
Σύνολο ασθενών	2,6%
Με 1 παράγοντα θρομβοφιλίας	2,5%
Δευτεροπαθής αρχική φλεβοθρόμβωση	1,8%
Πρωτοπαθής αρχική φλεβοθρόμβωση	3,3%
Ιδιοπαθής με θρομβοφιλία	3,4%
Ιδιοπαθής χωρίς θρομβοφιλία	3,2%

ΜΠΟΡΕΙ Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΝΑ ΣΥΜΒΑΛΕΙ ΣΤΟΝ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ;

Επειδή οι ασθενείς με θρομβοφιλία έχουν ένα μέτριο κίνδυνο υποτροπής της φλεβικής θρόμβωσης, ο έλεγχος ρουτίνας ώστε να καθοριστεί η κατάλληλη διάρκεια της θεραπείας, δε χρειάζεται. Όπως είδαμε στον πίνακα 6, για ασθενείς με αρχική φλεβική θρόμβωση, η πιθανότητα υποτροπής είναι μεγαλύτερη αν το επεισόδιο είναι ιδιοπαθές, παρά αν συνυπάρχει θρομβοφιλία.

Από πολλούς ερευνητές έχει προταθεί η εξής προσέγγιση: αντί να γίνεται έλεγχος όλων των ασθενών με ιδιοπαθή φλεβική θρόμβωση, είναι πιο «σωστό» να επιμηκυνθεί η διάρκεια της θεραπείας (45)

Στον πίνακα 7 φαίνεται η προτεινόμενη διάρκεια θεραπευτικού σχήματος σε ασθενείς με φλεβική θρόμβωση χωρίς έλεγχο ρουτίνας για θρομβοφιλία.

Η παραπάνω προσέγγιση διαφέρει από αυτή που είχε προταθεί το 2004 στο American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy στο εξής: προτείνει τη θεραπεία για 12 μήνες των ασθενών με ιδιοπαθή φλεβική θρόμβωση ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι παραγόντων θρομβοφιλίας.

Αν θέλαμε να συνοψίσουμε, θα λέγαμε τα εξής:

- Η παρουσία θρομβοφιλίας (εκτός του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου) έχει ελάσσονα επίδραση στον κίνδυνο υποτροπής φλεβικής θρόμβωσης.
- Υποτροπή φλεβικής θρόμβωσης είναι σχεδόν διπλάσια σε ασθενείς με ιδιοπαθή νόσο σε σχέση με δευτεροπαθή.
- Η ιδιοπαθής φλεβική θρόμβωση προαναγγέλλει με μεγαλύτερη πιθανότητα τον κίνδυνο υποτροπής από την παρουσία θρομβοφιλίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Διάρκεια Αντιπηκτικής αγωγής

Κλινική κατάσταση	Συνιστώμενη Διάρκεια Θεραπείας
Αρχική νόσος με αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου	3 μήνες
Αρχική Ιδιοπαθής νόσος	1 χρόνος
Φλεβική θρόμβωση με καρκίνο	Ασαφής ή μέχρι επίλυση της κατάστασης
Φλεβική θρόμβωση με APS	Ασαφής ή μέχρι επίλυση της κατάστασης
>2 επεισόδια Φλεβικής θρόμβωσης	Ασαφής

- Υπάρχουν πολύ λίγες κλινικές ενδείξεις για έλεγχο θρομβοφιλίας.
- Ο έλεγχος θρομβοφιλίας ουσιαστικά δεν προσφέρει κάποια νέα δεδομένα σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας ασθενών με φλεβική θρόμβωση.

Είναι θα λέγαμε στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντα ιατρού να αποφασίσει αν θα προχωρήσει στον έλεγχο θρομβοφιλίας σε ασθενή που παρουσιάζεται με θρομβοεμβολική νόσο, λαμβάνοντας πάντα υπόψη το γεγονός ότι ο κάθε ασθενής είναι και μια ξεχωριστή μοναδική περίπτωση, με το δικό του ιστορικό και κυρίως με τη δική του προσωπική εξατομικευμένη ανάγκη για θεραπεία και ποιότητα ζωής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medtzin. Frankfurt, Germany: Medinger Sohn; 1856:219-732
2. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965, 13:516-530
3. Rosendaal FR, Reitsman H. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2009, 7(Suppl 1):301-4
4. Heit JA. Thrombophilia: Common questions on laboratory assessment and management. *Hematology* 2007, 127:135
5. Lijfering WM, Brouwer JLP, Veeger NJGM, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood*, 113(21):5314-5322
6. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003, 107:122-30
7. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, et al. The risk for pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007, 147:766-74
8. Naess IA, Christiansen SC, Romundsdal P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007, 5:692-9
9. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informalizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008, 117:1711-6
10. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, et al. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006, 129:192-7
11. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006, 130:172-5
12. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004, 350:2257-64
13. Hoepfer MM, Mayer E, Simmoneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006, 113:2011-20
14. Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, et al. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in out-patients with deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990, 323:1512-6
15. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Value of D-Dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2006, 166:176-80
16. Rathbun SW, Whitsett TL, Rascob GE. Negative D-dimer result to exclude recurrent deep venous thrombosis: a management trial. *Ann Intern Med* 2004, 141:839-45
17. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Bllood* 2008, 112:511-5
18. Cosmi B, Legnani C, Cini M, et al. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2005, 94:969-74
19. Janssen MC, Verbuggen H, Wollersheim H, et al. D-dimer determination to assess regression of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997, 78:799-802
20. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002, 137:955-60
21. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. *Br J Haematol* 2006, 134:357-65
22. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the post-thrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008, 149:698-707
23. Stain M, Schonauer V, Minar E, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost* 2005, 3:2671-6
24. Kahn SR, Shrier I, Kearon C. Physical activity in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Thromb Res* 2008, 122:763-73
25. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stocking in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997, 349:759-62
26. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004, 141:249-56
27. Hron G, Eichinger S, Weltermann A, et al. Prediction

- of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost* 2006, 4:752-6
28. Eichinger S, Hron G, Kollars M, et al. Prediction of recurrent venous thromboembolism by endogenous thrombin potential and D-dimer. *Clin Chem* 2008, 54:2042-8
 29. Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979, 301:855-8
 30. Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, et al. Recurrent thrombosis and survival after a first venous thrombosis of the upper extremity. *Circulation* 2008, 118:1366-72
 31. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008, 133:454S-545S
 32. Hansson PO, Sorbo J, Ericsson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000, 160:769-74
 33. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk of recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008, 179:417-26
 34. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, et al. Overweight, obesity and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008, 168:1678-83
 35. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006, 4:734-42
 36. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000, 160:761-8
 37. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002, 100:3484-8
 38. Christiansen SC, Canegietter SC, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005, 293:2352-61
 39. Brouwer JL, Linjfering WM, Ten Kate MK, et al. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein C, protein S or antithrombin. *Thromb Haemost* 2009, 101:93-9
 40. Vossen CY, Walker ID, Svensson P, et al. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:1992-7
 41. Hron G, Kollars M, Binder BR, et al. Identification of patients at low risk of recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006, 296:397-402
 42. Brouwer JL, Veeger NJ, Kluijn Nelemans HC, et al. The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence of multiple interrelated causes. *Ann Intern Med* 2006, 145:807-815
 43. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, et al. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombotic defects. *Arch Intern Med* 2007, 167:282-289
 44. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995, 10:2756-61
 45. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med* 2008, 121:458-63
 46. Gezer S. Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon* 2003, 49:696-741
 47. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S, and the duration of anticoagulation study group. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998, 104:332-8
 48. Hron G, Lombardi R, Eichinger S, et al. Low vitamin B6 levels and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Haematologica* 2007, 92:1250-3
 49. Ray JG, Kearon C, Yi Q, et al. Homocysteine lowering therapy and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007, 146:761-7
 50. der Heijer M, Willems HP, Blom HJ, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Blood* 2007, 109:139-144
 51. Jilma B, Kovar FM, Hron G, et al. Homozygosity in the single nucleotide polymorphism Ser128Arg in the E-selectin gene associated with recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2006, 166:1655-1659
 52. Mustafa S, Weltermann A, Fritsche R, et al. Genetic variation in heme oxygenase 1 (HMOX1) and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2008, 47:566-70
 53. de Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999, 341:801-6
 54. Bagliin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003, 362:523-6
 55. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. *Arch Intern Med* 2006, 166:729-36
 56. Bertina RM, Koeleman RPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994, 369:64-7

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΑ ΛΑΘΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΛΕΙΨΕΙΣ

Συντονίστριες: Α Μόνιου¹, Ε Καμπισιούλη²

Εισαγωγή

Οι επιστήμονες υγείας οφείλουν να πράττουν κατά την Ιπποκρατική παραίνεση «ωφελείν ή μη βλάπτειν», προσπαθώντας κατά την άσκηση του έργου τους να τηρούν τους κανόνες και τις αρχές που διέπουν τη Νοσηλευτική επιστήμη και αποσκοπούν όχι μόνο στην αποκατάσταση της σωματικής και ψυχικής υγείας του ασθενούς αλλά και στην πρόληψη επιπρόσθετης συναισθηματικής και σωματικής βλάβης συνεπεία λαθών ή παραλείψεων (1,2).

Η έννοια του λάθους αφορά κάθε ακούσιο συμβάν που αποτελεί απειλή για την ασφάλεια του ασθενή ή κάθε απόκλιση (προσθήκη ή παράλειψη) από τους κανόνες και τις καθιερωμένες πρακτικές του χώρου εργασίας.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τα ιατρονοσηλευτικά λάθη προέκυψε λόγω της συσχέτισής τους αφενός με την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας (3) και αφετέρου με δικαστικές διαδικασίες για αποζημιώσεις από πλευράς ασθενών και ασφαλιστικών ταμείων.

Στις ΗΠΑ με βάση στοιχεία που δημοσιεύθηκαν σε μελέτη του 2000 από το Institute of Medicine οι θάνατοι που πιθανά σχετίζονται με ιατρονοσηλευτικά λάθη ετησίως υπολογίζονται σε 44.000-98.000 (4). Στις ανεπτυγμένες χώρες ένας στους 10 ασθενείς βλάπτεται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες ο κίνδυνος αυτός είναι 20 φορές υψηλότερος (1).

Πέρα όμως από το τραγικό ανθρώπινο κόστος των λαθών δεν μπορούμε να παραγνωρίσουμε και την τεράστια οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνεπεία λαθών προκαλούν ζημίες της τάξεως του 1,5 δις δολαρίων (4,5).

Οι παράγοντες που πιθανά σχετίζονται με λάθη και παραλείψεις στην κλινική πράξη είναι κυρίως η

υποστελέχωση σε νοσηλευτικό προσωπικό (ποσοτική και ποιοτική), το μη ασφαλές εργασιακό περιβάλλον, η βαρύτητα των ασθενών, ο αυξημένος φόρτος εργασίας, το κυκλικό ωράριο και η επαγγελματική εξουθένωση. Η ανεπαρκής στελέχωση σε νοσηλευτές και το επίπεδο εκπαίδευσης θεωρούνται από τις σημαντικότερες ίσως παραμέτρους που θέτουν σε κίνδυνο την ασφάλεια των ασθενών και οδηγούν σε χαμηλής ποιότητας νοσηλευτική φροντίδα (6-8).

Το πρόβλημα των νοσηλευτικών λαθών είναι υπαρκτό και γιγαντώνεται καθημερινά επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας και υπονομεύοντας την αξιοπιστία της νοσηλευτικής επιστήμης (9). Η τεκμηρίωση όλων των παρεμβάσεων που αφορούν στον ασθενή είναι το πρώτο ουσιαστικό βήμα για την αντιμετώπιση του προβλήματος. Η αποτελεσματική επικοινωνία μεταξύ των επαγγελματιών υγείας εξασφαλίζει τη συνέχεια στην νοσηλευτική φροντίδα και συμβάλλει στην πρόληψη λαθών και παραλείψεων (9). Η συμβολή της εκπαίδευσης είναι καθοριστική προς αυτή την κατεύθυνση και θα πρέπει να στοχεύει στην ευρύτερη καλλιέργεια των επαγγελματιών υγείας, πέρα των απαραίτητων επιστημονικών γνώσεων και δεξιοτήτων, αλλά και στην ανάπτυξη κουλτούρας αναφοράς και καταγραφής των λαθών ή παραλείψεων μέσα στο υγειονομικό μας σύστημα.

Η ανεπαρκής ανάπτυξη συστημάτων τεκμηρίωσης και αναφοράς των λαθών του νοσηλευτικού προσωπικού στον Ελληνικό χώρο, καθιστά αναγκαία, περισσότερο από ποτέ την πραγματοποίηση μελετών με αντικείμενο τα νοσηλευτικά λάθη και τη συσχέτισή τους με αρνητικά αποτελέσματα φροντίδας υγείας. Με τον τρόπο αυτό θα αναδειχθεί το μέγεθος του προβλήματος το οποίο μέχρι σήμερα μόνο έμμεσα και

¹Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας, ²Νοσηλεύτρια, Υπεύθυνη προγράμματος Νοσηλευτικής Χειρουργικής Ειδικότητας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

κατ' εκτίμηση μπορούμε να εικάσουμε και θα καθοριστούν στρατηγικές παρέμβασης για τον περιορισμό τους με γνώμονα πάντα το όφελος του ασθενούς αλλά και του συστήματος υγείας εν γένει.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κυρίτση Ε. Νοσοκομειακή Περίθαλψη και ασφάλεια των ασθενών. *Νοσηλευτική* 2009, 48:5-6
2. Γουλεμάτης Β. Διαχρονική Ανάλυση των ιατρικών λαθών. Πρακτικά Ημερίδας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών, 8 Δεκεμβρίου 2008.
3. Zhan C, Miller MR. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA* 2003, 290:1868-1874.
4. Institute of Medicine. *to err is Human: Building a safer health system*, Washington, DC: National Academy Press, 1999.
5. <http://www.medtime.gr> Ημερομηνία πρόσβασης: 28-12-2009
6. Konver C, Gergen PJ. Nurse staffing Levels and adverse events following surgery in U.S hospitals, *Image: Journal of Nursing Scholarship* 1998, 30:315-321.
7. Aiken LH, Clarke SP, et al. Hospital nurses staffing and patient Mortality, nurse burout, and job dissatisfaction. *JAMA* 2002, 288:1987-1993.
8. Aiken LH, Clarke SP et al. Educational Levels of Hospital nurses and surgical patient Mortality. *JAMA* 2003, 290:1617-1623
9. Taylor C, Lillis C, Lemone P. Τεκμηρίωση, Αναφορά και Σύσκεψη. Στο: *Θεμελιώδεις Αρχές της Νοσηλευτικής. Η Επιστήμη και τέχνη της νοσηλευτικής φροντίδας*. Taylor C, Lillis C, Lemone P. Ιατρικές εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδης. 3^η έκδοση Αθήνα, 2002 τόμος I:351-364.

Τα λάθη στην κλινική πράξη

Ν Μιχοπάνου¹, Α Μόνιου²

SUMMARY

MICHOPANOU N, MONIOU A. Errors in clinical practice. Introduction: Errors in clinical practice are a daily phenomenon observed in health care institutions, by every specialty of health care workers. The errors made by nurses have direct consequences on the therapeutic result and safety of patients. **Purpose** of this review is to point out clinical errors, the factors that affect their occurrence and the strategies that could contribute to their elimination. Additionally the important role of nurses is emphasized especially as regards the prevention and immediate recognition errors. **Method:** A review of Medline and Cinahl databases was performed. The subject of this review consists of selected, published articles, mostly from the last decade. **Results:** Factors such as increased workload, understaffing of health care institutions, lack of substructures and ineffective collaboration among health care workers have been correlated with error making in clinical practice, with a high percentage being medical errors. The tendency of not reporting errors in addition to the lack of proper error management and recording systems lead to insufficient prevention while the situation is not addressed properly. **Conclusion:** Nursing errors in clinical practice are a problem observed on a daily basis. Understaffing of nursing services, the lack of collaboration and the absence of proper substructures within the working environment contribute to an increase of error making, creating in this way an unsafe health care environment for patients. Continuous staff training, a sufficient number of workers in nursing services, the improvement of working conditions, accurate prescriptions, the use of information technologies and the application of documentation systems in order to record and report errors could contribute to their elimination and benefit patients, staff and the whole health care system. *Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 380-385, 2010.*

Key words: nursing errors, medication errors, error reporting, patient safety.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα λάθη στην κλινική πράξη αποτελούν φαινόμενο που παρατηρείται καθημερινά στους χώρους παροχής φροντίδας υγείας, από όλες τις ειδικότητες επαγγελματιών υγείας. Τα λάθη του νοσηλευτικού προσωπικού έχουν άμεση επίπτωση στο θεραπευτικό αποτέλεσμα και την ασφάλεια του ασθενούς. **Σκοπός** της παρούσας ανασκοπικής μελέτης είναι η ανάδειξη των κλινικών λαθών, των παραγόντων που επηρεάζουν την εμφάνισή τους, αλλά και των στρατηγικών που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στον περιορισμό τους. Ταυτόχρονα, η σημασία του ρόλου του νοσηλευτή στην πρόληψη και άμεση αναγνώριση των λαθών. **Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση των ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων Medline και Cinahl. Το

¹Νοσηλεύτρια Π.Ε., Ανάνηψη Καρδιοχειρουργημένων Ασθενών, ²Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

υλικό της μελέτης αποτέλεσαν επιλεγμένα δημοσιευμένα άρθρα, κατά κύριο λόγο της τελευταίας δεκαετίας. **Αποτελέσματα:** Παράγοντες όπως ο αυξημένος φόρτος νοσηλευτικής εργασίας, η υποστελέχωση των υπηρεσιών φροντίδας υγείας, η έλλειψη υποδομών και εργονομίας, αλλά και η αναποτελεσματική συνεργασία ανάμεσα στους επαγγελματίες υγείας έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση λαθών στην κλινική πράξη, το μεγαλύτερο ποσοστό των οποίων αποτελούν τα φαρμακευτικά λάθη. Η τάση μη αναφοράς των λαθών σε συνδυασμό με την έλλειψη του κατάλληλου συστήματος καταγραφής και διαχείρισης τους, συντελούν στην αδυναμία πρόληψης, αλλά και στην προβληματική αντιμετώπιση του φαινομένου. **Συμπεράσματα:** Τα λάθη του νοσηλευτικού προσωπικού αποτελούν συχνό φαινόμενο της καθ' ημέρα κλινικής πράξης. Η υποστελέχωση των νοσηλευτικών υπηρεσιών, η έλλειψη συνεργασίας, αλλά και η απουσία υποδομών στο χώρο εργασίας συντελούν στην αύξηση της επίπτωσης των λαθών, δημιουργώντας ένα μη ασφαλές περιβάλλον φροντίδας υγείας για τους ασθενείς. Η εκπαίδευση του προσωπικού, η επαρκής στελέχωση των νοσηλευτικών υπηρεσιών, η βελτίωση των συνθηκών εργασίας, η ευανάγνωστη και ακριβής συνταγογράφηση, η χρήση πληροφοριακών συστημάτων αλλά και η εφαρμογή συστημάτων τεκμηρίωσης με σκοπό την άμεση αναφορά και καταγραφή των λαθών θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην ελάττωσή τους προς όφελος των ασθενών, του προσωπικού υγείας, αλλά και του συστήματος υγείας εν γένει. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 380-385, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: νοσηλευτικά λάθη, φαρμακευτικά λάθη, αναφορά λαθών, ασφάλεια ασθενών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα λάθη που συμβαίνουν καθημερινά στις υπηρεσίες παροχής φροντίδας υγείας από όλες τις ειδικότητες εργαζομένων στο χώρο, είναι ένα υπαρκτό πρόβλημα, με επιπτώσεις τόσο στην υγεία των ασθενών όσο και στο προσωπικό. Το κόστος για την αντιμετώπιση αυτών των λαθών είναι όχι μόνο οικονομικό, αλλά έχει προεκτάσεις κοινωνικές και ψυχολογικές. Βέβαια, κάποια λάθη είναι αναπόφευκτο να συμβούν, καθώς υπεισέρχεται σ' αυτά ο ανθρώπινος παράγοντας και υπάρχουν αρκετά επιβαρυντικά στοιχεία στο χώρο του νοσοκομείου. Αυτό που έχει σημασία είναι ότι τα λάθη στη φροντίδα υγείας μπορούν να οδηγήσουν σε μη αναστρέψιμες βλάβες ή και στο θάνατο των ασθενών. Γι' αυτό το λόγο πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην πρόληψη και αντιμετώπισή τους.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η ανάδειξη των κλινικών λαθών, των παραγόντων που επηρεάζουν την εμφάνισή τους, αλλά και των στρατηγικών που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στον περιορισμό τους. Ταυτόχρονα, η ανάδειξη του ρόλου του νοσηλευτή στην πρόληψη και άμεση αναγνώριση.

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΑ ΛΑΘΗ

Ως λάθος προσδιορίζεται ένας γενικός όρος, που χαρακτηρίζει όλες τις περιπτώσεις στις οποίες μία σχεδιασμένη αλληλουχία από πνευματικές και φυσικές δραστηριότητες αποτυγχάνει να επιτύχει το σκοπό της και η αποτυχία αυτή δεν οφείλεται σε τυχαίο γεγονός. (1)

Στη νοσηλευτική υπάρχει η τάση να μην αναφέρονται επιμελώς τα λάθη που συμβαίνουν, για παράδειγμα σε ποσοστό που αγγίζει το 94% όσον αφορά στα λάθη στη χορήγηση φαρμάκων. (2) Τα υψηλά αυτά ποσοστά όμως δεν έχουν τόση σημασία όσο το γεγονός ότι μέσω λαθών που θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί, επηρεάζεται σημαντικά η ασφάλεια των ασθενών, με επικίνδυνες, αν όχι θανατηφόρες πολλές φορές συνέπειες.

Σύμφωνα με τη F. Nightingale, η απαίτηση που έχουμε από ένα νοσοκομείο είναι να μην βλάπτει τους ασθενείς. (3) Σύμφωνα με το I.O.M. (Institute Of Medicine), στην παροχή φροντίδας υγείας οι ασθενείς πρέπει να προστατεύονται από βλάβες που προκαλούνται από το σύστημα. (4) Έρευνες που πραγματοποιήθηκαν μετά το 1990 στην Αγγλία, στις Η.Π.Α. και την Αυστραλία, έχουν δείξει ότι το 4-16% των ασθενών υποφέρουν από βλάβες συμπεριλαμβανομένων ανα-

πηριών και θανάτων, που οφείλονται σε λάθη κατά τη νοσηλεία τους. Επιπλέον, το 50% αυτών των βλαβών θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί. (5)

Έρευνες στις Η.Π.Α. έχουν δείξει ότι το κοινό πιστεύει πως η παροχή φροντίδας υγείας δεν είναι απόλυτα ασφαλής. Το 75% εξ αυτών ανησυχεί για λάθη που συμβαίνουν κατά τη νοσηλεία τους και πάνω από το 42% έχουν εμπειρία από λάθη κατά τη νοσηλεία των ιδίων ή οικείων τους. (6) Σύμφωνα με το Διεθνές Συμβούλιο Νοσηλευτών (International Council of Nurses), η ασφάλεια των ασθενών είναι προαπαιτούμενη για την καλή τους υγεία και η νοσηλευτική πρακτική πρέπει να τη διασφαλίζει. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της σωστής νοσηλευτικής φροντίδας, της πληροφόρησης των ασθενών για τους κινδύνους που διατρέχουν, της υπεράσπισης της ασφάλειας των ασθενών και της αναφοράς των λαθών στις αρμόδιες αρχές. (7)

Τα νοσηλευτικά λάθη έχουν αντίκτυπο στο νοσηλευτικό προσωπικό όσον αφορά στην αξιολόγηση του επαγγελματικού προσανατολισμού. Το 52% των νοσηλευτών με εργασιακή εμπειρία δεν θα συνιστούσαν τη νοσηλευτική για καριέρα. (8) Το νοσηλευτικό προσωπικό είναι ο κύριος υπεύθυνος για θανάτους ασθενών κάθε χρόνο, περισσότερο από κάθε άλλη ειδικότητα, λόγω του χρόνου που περνούν με τους ασθενείς. Άλλωστε, η φύση της νοσηλευτικής εργασίας υπαγορεύει τη συνεχή επαφή και παρακολούθηση των ασθενών. (9) Γι' αυτό το λόγο και οι νοσηλευτές επηρεάζονται ιδιαίτερα από τα λάθη στον τομέα τους όσον αφορά στην εκτίμηση που τρέφουν για τον εαυτό τους και στο επάγγελμά τους.

Το νοσηλευτικό προσωπικό είναι αυτό που ασχολείται κατά κύριο λόγο με τη φροντίδα των ασθενών. Επομένως μπορεί σε μεγαλύτερο βαθμό από άλλες ειδικότητες να αναγνωρίσει και να προλάβει λάθη στη φροντίδα τους. Εντούτοις, το νοσηλευτικό προσωπικό θεωρείται ακόμη η ομάδα με τα μεγαλύτερα ποσοστά λαθών, κυρίως λόγω του μεγάλου αριθμού του.

Γι' αυτό το λόγο, το σημαντικότερο ρόλο στην πρόληψη των λαθών τον κατέχουν οι νοσηλευτές. Σ' αυτούς έγκειται η θέσπιση ενός συστήματος διαχείρισης των λαθών. Για να σχεδιαστεί ένα τέτοιο σύστημα δράσης χρειάζεται αυτό που ονομάζεται αρνητική γνώση, δηλαδή η γνώση του τι είναι λάθος, η ικανότητα αναγνώρισής του και διόρθωσής του. (10) Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι τα λάθη που αφορούν στο νοσηλευτικό προσωπικό σχετίζονται με τον φόρτο εργασίας, τις ελλείψεις σε υλικό και την καλή επικοινωνία μεταξύ του προσωπικού. (27)

Τα ανθρώπινα λάθη στη φροντίδα υγείας είναι αδύνατο να εξαλειφθούν. Μπορούμε όμως να μειώ-

σουμε την πιθανότητα λάθους μέσω της εφαρμογής των κατάλληλων στρατηγικών αντιμετώπισης. Αυτό θα επιτευχθεί με τη χρήση συστημάτων τα οποία θα διευκολύνουν την πραγματοποίηση ορθών διαδικασιών και την καταγραφή των λαθών. (11) Το σύστημα υγείας πρέπει να είναι έτσι σχεδιασμένο, ώστε να διασφαλίζει την προστασία των ασθενών από λάθη. (5) Γι' αυτό πρέπει να δημιουργηθεί σε κάθε χώρο παροχής φροντίδας υγείας ένα σύστημα διαχείρισης των λαθών, σύμφωνα με το οποίο θα γίνεται αναφορά των λαθών με διαφανείς διαδικασίες, χωρίς άμεση κατηγορία ατόμων, με σκοπό την καταγραφή των λαθών έτσι ώστε να αποφεύγεται η επανάληψή τους. (7)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΕ ΛΑΘΗ

Πολύ σημαντικός παράγοντας για την εμφάνιση λαθών στο χώρο του νοσοκομείου είναι η υποστελέχωση. Τα περισσότερα νοσοκομεία πάσχουν από έλλειψη προσωπικού, και το ολιγάριθμο προσωπικό αναγκάζεται να υπερβάλλει εαυτόν για να ανταπεξέλθει στις αυξημένες ανάγκες. (12) Ακόμη, πρέπει να ληφθεί υπ' όψη ο λανθασμένος σχεδιασμός νοσηλευτικής φροντίδας, σύμφωνα με τον οποίο δεν γίνεται σωστός διαχωρισμός έργου. (13)

Το ακατάλληλο ωράριο των βαρδιών (συνεχόμενες βάρδιες με μεσολάβηση μόνο 8 ωρών ενδιάμεσα), διαταράσσει τους βιορυθμούς και κατά συνέπεια μειώνει την αντοχή, την αντίληψη και την εγρήγορση του προσωπικού, το οποίο δε μπορεί να ανταπεξέλθει σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης με καθαρό μυαλό. (14) Η απουσία ύπνου των εργαζομένων αποτελεί σοβαρή απειλή για την υγεία των ασθενών. Η παρατεταμένη αγρυπνία ισοδυναμεί με συγκέντρωση αλκοόλης στο αίμα ίση με 0,1%, δηλαδή πιο πάνω από το επιτρεπτό όριο σε αρκετές περιοχές. (15) Η έλλειψη ύπνου οδηγεί σε απώλεια της επίγνωσης του λάθους, καθώς ακόμη κι αν το άτομο δεν κοιμάται, μπορεί στιγμιαία να χάσει τον έλεγχο και να παραβλέψει πολύτιμες πληροφορίες, κάτι που μπορεί να αποβεί μοιραίο.

Σοβαρός παράγοντας για την πραγματοποίηση λαθών είναι και ο ανεπαρκής ή προβληματικά συντηρημένος εξοπλισμός των νοσοκομείων, καθώς επίσης και η συχνή έλλειψη σε βασικό υλικό. Έτσι, είναι δύσκολο για το προσωπικό να παρέμβει σωστά εφόσον η υποδομή δεν εξυπηρετεί αυτό το σκοπό. (16)

Η έλλειψη προσωπικού σε τομείς όπως η γραμματειακή υποστήριξη επιβαρύνει τους νοσηλευτές με την ανάληψη γραφειοκρατικών εργασιών, κάτι που συμβάλλει στην αύξηση του φόρτου εργασίας και την απόσπασή τους από ουσιαστικές παρεμβάσεις για την υγεία των ασθενών. (13) Τέλος, μεγάλο μερίδιο ευθύνης

για τη δημιουργία λαθών φέρει η αναποτελεσματική διοίκηση καθώς επίσης και η έλλειψη εμπειρίας και γνώσεων, ειδικά των νεότερων εργαζομένων, οι οποίοι όμως επιφορτίζονται πολύ νωρίς με ευθύνες και ανάληψη καθηκόντων στα οποία δεν μπορούν λόγω απειρίας να ανταπεξέλθουν. (14)

Η δημιουργία λαθών μπορεί να σχετίζεται με τους ασθενείς, με τους εργαζόμενους στο σύστημα υγείας ή ακόμη και με το ίδιο το σύστημα. Παράγοντες όπως οι χρόνιες παθήσεις, οι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, η χορήγηση περισσότερων από 4 φάρμακα σε έναν ασθενή, η έλλειψη χρόνου που περνάει ο γιατρός με τους ασθενείς, η απουσία προσωπικής εμπλοκής στην φροντίδα υγείας, το μειωμένο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και η απουσία μόνιμων γιατρών, εντείνουν το πρόβλημα.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΛΑΘΩΝ

Οι κυριότερες κατηγορίες λαθών στην παροχή φροντίδας υγείας αφορούν:

- σε φαρμακευτικά λάθη,
- σε λάθη στην τεκμηρίωση,
- σε λάθη στην επικοινωνία ανάμεσα σε νοσηλεύτες κι άλλους επαγγελματίες υγείας,
- σε λάθη στην καθ' ημέρα νοσηλευτική πρακτική,
- σε λάθη που σχετίζονται με την ψυχολογική προσέγγιση του ασθενούς.

Το μεγαλύτερο ποσοστό λαθών κατά τη νοσηλεία των ασθενών συνίστανται στη χορήγηση των φαρμάκων (78% στις μονάδες εντατικής θεραπείας). (17)

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΛΑΘΗ

Οι βαριά πάσχοντες που εισάγονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας αντιμετωπίζουν κατά μέσο όρο 1,7 φαρμακευτικά λάθη ημερησίως, ενώ πολλοί από αυτούς αντιμετωπίζουν ένα πιθανώς απειλητικό για τη ζωή τους λάθος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. (18)

Η διαδικασία χορήγησης ενός φαρμάκου περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

- A) συνταγογράφηση,
- B) μεταβίβαση της εντολής,
- Γ) προετοιμασία του φαρμάκου,
- Δ) χορήγηση.

Ένα φαρμακευτικό λάθος μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε από αυτά τα στάδια. (19) Η επίπτωση είναι πιο σημαντική σε βαριά πάσχοντες που νοσηλεύονται σε Μ.Ε.Θ., όπου απαιτούνται επείγουσες και συνδυασμένες παρεμβάσεις και επιπλέον χορηγείται μεγάλος αριθμός φαρμακευτικών σκευασμάτων σε

σχέση με τα υπόλοιπα τμήματα. Ακόμη, οι βαριά πάσχοντες δεν είναι σε θέση να συμμετάσχουν ενεργά στη διαδικασία παροχής φροντίδας υγείας με το να λαμβάνουν αποφάσεις ή να επισημαίνουν τυχόν λάθη που υποπίπτουν στην αντίληψή τους. (21,22)

Πιο συχνά αναφέρονται λάθη στο ρυθμό έγχυσης των ενδοφλέβιων φαρμάκων (40,1%), παράλειψη δόσεων (14,4%), λανθασμένη δοσολογία (11,7%), και λανθασμένος χρόνος χορήγησης (13,9%). Οι κατηγορίες φαρμάκων που σχετίζονται πιο συχνά με λάθη είναι τα ινóτροπα (32,6%), τα κατασταλτικά και αναλγητικά (25,7%). (20)

Στον πίνακα 1 φαίνονται οι παράγοντες κινδύνου για φαρμακευτικά λάθη σε μονάδες εντατικής θεραπείας. (20)

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΛΑΘΩΝ

Για την αποφυγή των λαθών απαιτείται συντονισμένη προσπάθεια και συνεργασία όλων των ειδικοτήτων στους χώρους παροχής φροντίδας υγείας. Όσον αφορά στους γιατρούς, θα πρέπει να γνωρίζουν και να επισημαίνουν τους παράγοντες κινδύνου για

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Παράγοντες κινδύνου για φαρμακευτικά λάθη σε Μ.Ε.Θ.

Ασθενείς:

βαρύτητα νόσου (οργανική ανεπάρκεια, απαίτηση για εντατική φροντίδα), έλλειψη σταθερής λίστας φαρμακευτικής αγωγής, ανάγκη για καταστολή και μηχανικό αερισμό, ακραίες ηλικίες

Προσωπικό:

έλλειψη εμπειρίας, έλλειψη γνώσης των φαρμάκων, ψυχολογική κατάσταση, έλλειψη ύπνου

Φάρμακα:

καρδιαγγειακά φάρμακα, καταστολή ή αναλγησία, αντιπηκτικά, αντιβιοτικά

Περιβάλλον της Μ.Ε.Θ.:

αριθμός φαρμάκων ανά ασθενή, συχνές αλλαγές στις ουσίες και τις δόσεις, τύπος Μ.Ε.Θ., γρήγοροι ρυθμοί παροχής φροντίδας, επείγουσες ανάγκες, μεγάλος αριθμός και περιπλοκότητα παρεμβάσεων, έναρξη προσωρινής θεραπείας, έλλειψη επικοινωνίας, χρήση νέων τεχνολογιών, αποτυχία έναρξης ωφέλιμης θεραπείας

Οργάνωση:

αναλογία ασθενών-νοσηλευτών, συχνή εναλλαγή προσωπικού (παραλαβή-παράδοση), δύσκολες συνθήκες εργασίας, ανεπαρκής επίβλεψη, βιαστική έξοδος από τη Μ.Ε.Θ.

τη δημιουργία λαθών. Θα πρέπει να έχουν επαρκείς γνώσεις φαρμακολογίας και να είναι πολύ προσεκτικοί στη συνταγογράφηση φαρμάκων, ιδίως σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Ακόμη, θα πρέπει να εφαρμόζουν σωστές τεχνικές λογοδοσίας μεταξύ τους. (20)

Το νοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει επίσης να έχει επίγνωση των παραγόντων κινδύνου, καλή εκπαίδευση πάνω στα φάρμακα και να εφαρμόζει πάντα διπλό τσεκάρισμα κατά τη διαδικασία λογοδοσίας και παράδοσης-παραλαβής από βάρδια σε βάρδια. (20)

Οι φαρμακοποιοί μπορούν να συμβάλλουν στη μείωση των φαρμακευτικών λαθών, με το να ελέγχουν τις αλλαγές στις παραγγελίες φαρμάκων και να προσαρμόζουν τις δόσεις σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια. (24)

Στον τομέα της διοίκησης, θα πρέπει να εφαρμοστεί ένα πιο ανθρώπινο ωράριο για τους εργαζόμενους, να προωθηθεί η χρήση πληροφοριακών συστημάτων στην καταγραφή ιατρικών οδηγιών και στην καταγραφή και αναφορά των λαθών, χρήση bar codes. Πρέπει να θεσπιστούν πρωτόκολλα λήψης αποφάσεων και καταγραφής των λαθών. (25)

Για το προσωπικό θα πρέπει να διασφαλίζεται ένα καλό εργασιακό περιβάλλον, με παροχή κατάλληλου εξοπλισμού όπως ηλεκτρονικές αντλίες χορήγησης ενδοφλέβιων φαρμάκων (23), να εξασφαλιστεί η επαρκής στελέχωση όλων των τμημάτων των νοσοκομείων τόσο με ιατρικό όσο και με νοσηλευτικό προσωπικό, ωράρια που σέβονται τους βιορυθμούς εκπαίδευσης των νεοπροσληφθέντων, καθώς επίσης και προαγωγή της δια βίου εκπαίδευσης για όλο το προσωπικό. (26)

Σε γενικές γραμμές, αυτό που πρέπει να εφαρμοστεί σε όλους τους τομείς είναι η υιοθέτηση μιας κουλτούρας ασφάλειας, όπου πρωταρχικό μέλημα θα είναι η ασφάλεια των ασθενών μέσα από την ικανοποιητική συνεργασία όλων των εργαζομένων στον τομέα της φροντίδας υγείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα νοσηλευτικά λάθη που συμβαίνουν καθημερινά στους χώρους παροχής φροντίδας υγείας επηρεάζουν σημαντικά την ασφάλεια των ασθενών και σε πολλές περιπτώσεις μπορούν να αποβούν μοιραία. Παράγοντες όπως η υποστελέχωση, η αναποτελεσματική συνεργασία μεταξύ των διαφόρων ειδικοτήτων στο χώρο του νοσοκομείου αλλά και η ελλιπής υποδομή συμβάλλουν στην αύξηση των λαθών αυτών. Για το λόγο αυτό είναι σημαντικό να εφαρμοστούν μέτρα που θα περιορίσουν το φαινόμενο έτσι ώστε

να διασφαλίζεται η ασφάλεια των ασθενών και η γρήγορη ανάρρωσή τους. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσα από τη συνεχιζόμενη εκπαίδευση του προσωπικού, την επαρκή στελέχωση, την προσεκτική και ευκρινή συνταγογράφηση και τη χρήση πληροφοριακών συστημάτων και πρωτοκόλλων αναφοράς και καταγραφής των λαθών. Με αυτό τον τρόπο θα μπορέσουν οι εργαζόμενοι στην παροχή φροντίδας υγείας να παράσχουν ένα ασφαλές περιβάλλον για τους ασθενείς και να επιτύχουν την προσδοκία που πρεσβεύει το νοσοκομείο να αποτελεί έναν ασφαλή χώρο για όλους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reason J. Human Error. Cambridge University press, New York, 1990.
2. Secker-Walker J, Taylor Adams S. Clinical incident reporting in clinical risk management: Enhancing Patient Safety, 2nd edition (Vincent C., ed.). BMJ books, London, 2002, pp. 419-438.
3. Nightingale F. Notes on hospitals. Longman, Green, Longman, Roberts and Green, London, 1863.
4. Institute of Medicine, Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century. National Academy Press, Washington, DC, 2001.
5. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M. To Err Is Human: Building A Safer Health System. National Academy Press, Washington DC, 2000.
6. Blendon RJ, et al. Views of practising physicians and the public on medical errors. *N Engl J Med* 2002, 65:599-609.
7. International Council of Nurses, Position statements: Patient Safety. ICN, Geneva, 2002.
8. Villarosa L. Working to burnish nursing image. *New York Times* (Late Edition East Coast), 2001
9. Simpson RL. Stop the rise in nursing errors systematically. *Nursing Management* 2000, 31:21-22.
10. Habermann, Cramer, Stagge. Nursing errors, error culture and error management in inpatient care institutions. 2007.
11. Faugier J, Ashworth G, et al. An exploration of clinical risk management from a nursing prospective. *NT Research* 1997, 2:97-107.
12. Green M. Nursing error and human nature. *Journal of nursing law* 2004, 9:37-45.
13. Anoosheh M, Faghihzadeh S, et al. Causes and management of nursing practice errors: a questionnaire survey of hospital nurses in Iran, ICN, 2008.
14. Narumi J, et al. Analysis of human error in nursing care. *Accident analysis and prevention* 1999, 31:625-629.
15. Gaba DM. Fatigue among clinicians and the safety of patients. *N Engl J Med* 2002, 347:1249-1255.
16. Chappy S. Perioperative patient safety: a multisite

- qualitative analysis. *AORN Journal* 2006, 83:871-897.
17. Rothschild JM, Landrigan CP, et al. The critical care safety study: the incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Critical Care Medicine* 2005, 33:1694-700.
 18. Donchin Y, Gopher D, Olin M, et al. A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 1995, 23:294-300.
 19. Moye E, Camire E, Stelfox H. Clinical review: Medication errors in critical care. *Critical Care* 2008, 12:208.
 20. Camire E, Moye E, Stelfox H. Medication errors in critical care: risk factors, prevention and disclosure. *CMAJ* 2009, 180(9):936-943.
 21. Cullen DJ, Sweitzer BJ, et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Critical Care Medicine* 1997, 25:1289-97.
 22. Pronovos PJ, Weast B, et al. Evaluation of the culture of safety:survey of clinicians and managers in an academic medical center. *Quality Safety Health Care* 2003, 12:405-10.
 23. Rothschild JM, Keohane CA, Cook EF, et al. A controlled trial of smart infusion pumps to improve medication safety in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2005, 33:533-40.
 24. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999, 282:267-270.
 25. Brown A, Bailey J, Miller Davis M, et al. Improving patient safety through information technology. *Perspective Health Information Management* 2005, 2:5.
 26. Fero L, Witsberger C, Wesmiller C, et al. Critical thinking ability of new graduate and experienced nurses. *Journal of Advanced Nursing* 2009, 65:139-148.
 27. Manser T. Teamwork and patient safety in dynamic domains of health care: a review of the literature. *Acta Anaesthesiology Scand* 2009, 53:143-51.

Φαρμακευτικά λάθη: Πρόληψη και διαχείριση

Ε Σκένδρου

SUMMARY

SKENDROU E. Medication errors: prevention and management. The saying 'Human make mistakes' is mentioned very often in several aspects of everyday life in order to justify the absence of infallibility of human nature. Consequently, nurses, being common mortals, are consistent with this rule. Unfortunately, nursing mistakes are of severe importance as they can jeopardize the well being of another person. This is especially true of medication errors as they can put someone's bodily integrity in danger. Subsequently, it goes without saying that these mistakes should be reduced down to a minimum as their consequences include serious repercussions for both the patient and the nurse. The subject of this paper is to study medication errors made by nurses in hospitals as well as some of the factors which contribute to their making. Next, suggestions are made in order to prevent medication mistakes from occurring using the assistance of technology or other more basic methods. In addition, the ways in which a nurse and the whole health organization in general can deal with the making of errors are explored. Finally, the lack of adequate research in this field in Greece is mentioned. Research is vitally necessary in order to create safety barriers that will safeguard the quality of health care. *Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 386-392, 2010.*

Key words: nurse, medication error, care, safety

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ρήση "Τα λάθη είναι ανθρώπινα" αναφέρεται πολλές φορές σε διάφορες εκφάνσεις της καθημερινότητας προκειμένου να δικαιολογήσει την ανυπαρξία αλάθητου από την ανθρώπινη φύση. Κατά συνέπεια και ο νοσηλευτής, όντας κοινός θνητός, υπόκειται σε αυτόν τον κανόνα. Δυστυχώς, όμως, τα νοσηλευτικά λάθη φέρουν ιδιαίτερη βαρύτητα καθώς μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο την ευρωστία ενός άλλου ανθρώπου και ακόμα περισσότερο τα φαρμακευτικά λάθη που δύναται να επιφέρουν επιβλαβείς συνέπειες στη σωματική ακεραιότητα ενός ασθενούς. Επομένως, κρίνεται αναγκαίο τα σφάλματα αυτά να περιοριστούν στο ελάχιστο τόσο ως ποσότητα όσο και ως ποιότητα, καθώς η πραγματοποίησή τους ενέχει άσχημες επιπτώσεις τόσο για τον δέκτη του λάθους, δηλαδή τον ασθενή, όσο και για τον ίδιο το νοσηλευτή. Αντικείμενο αυτής της εργασίας είναι η μελέτη των φαρμακευτικών λαθών που γίνονται από τους νοσηλευτές στο χώρο των νοσοκομείων καθώς και ορισμένων από τους παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν στην επιτέλεση των εν λόγω σφαλμάτων. Στη συνέχεια γίνεται μια προσπάθεια ανεύρεσης τρόπων πρόληψης των φαρμακευτικών λαθών τόσο με τη συμβολή της τεχνολογίας όσο και με πιο απλές μεθόδους. Κατόπιν προτείνονται τρόποι με τους οποίους ένας νοσηλευτής

και ένα σύστημα υγείας γενικότερα μπορεί να διαχειρισθεί τη διάπραξη σφαλμάτων στο χώρο της περίθαλψης. *En κατακλείδι επισημαίνεται η απουσία έρευνας και μελέτης στην Ελλάδα για το συγκεκριμένο αντικείμενο, η οποία καθίσταται απολύτως αναγκαία προκειμένου να δημιουργηθούν δικλίδες ασφαλείας που θα περιφρουρούν την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας. Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 386-392, 2010.*

Λέξεις κλειδιά: νοσηλευτής, φαρμακευτικά λάθη, νοσηλεία, ασφάλεια

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Διαβάζοντας κανείς τον πρόλογο του «Κώδικα επαγγελματικής συμπεριφοράς» μίας από τις παλαιότερες και πιο σεβαστές ενώσεις νοσηλευτών, αυτής του Συμβουλίου Νοσηλευτών και Μαιών της Αγγλίας, θα διαπιστώσει ότι μία από τις πρωταρχικές υποχρεώσεις που αναγνωρίζει στο νοσηλευτικό λειτούργημα είναι η παροχή ασφαλούς και επαρκούς φροντίδα στον ασθενή. (1) Στο ίδιο πλαίσιο κινείται και ο ελληνικός κώδικας ηθικής δεοντολογίας των νοσηλευτών που θεσπίστηκε το 2001, καθώς αναφέρει στο Άρθρο 9 «ο νοσηλευτής οφείλει να προστατεύει τον ασθενή από οποιαδήποτε βλάβη ή κίνδυνο στο χώρο παροχής των υπηρεσιών του, δημιουργώντας ένα ασφαλές περιβάλλον». Ο νοσηλευτής όμως εκτός από επαγγελματίας είναι και άνθρωπος και ως άνθρωπος υπόκειται στις αδυναμίες της φύσης του μία εκ των οποίων είναι και το λάθος. Κατά συνέπεια υπάρχουν φορές που η ανθρώπινη υπόσταση του επαγγελματία υγείας, μέσα από τη διενέργεια λαθών, μπορεί να θέσει υπό αμφισβήτηση την ποιότητα της παρεχόμενης νοσηλευτικής φροντίδας, ενώ μερικές φορές δύναται να αποβεί ακόμα και επικίνδυνη για την ασφάλεια της υγείας του ασθενούς.

Το μέγεθος του προβλήματος ήρθε να αναδείξει μια μεγάλη έρευνα που έγινε το 1999 στην Αμερική (2) για λογαριασμό του εκεί Ινστιτούτου Ιατρικής σύμφωνα με την οποία τουλάχιστον 44.000 με 98.000 ασθενείς πεθαίνουν ετησίως εξαιτίας λαθών που έγιναν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους ενώ περίπου 1,000,000 υφίστανται κάποιας μορφής βλάβη! Από αυτά τα λάθη τη μερίδα του λέοντος έχουν τα φαρμακευτικά λάθη, αυτά δηλαδή που αφορούν στη φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς.

Η συχνότητα πραγματοποίησης φαρμακευτικού λάθους είναι 5 προς 100 χορηγήσεις φαρμάκων (3), δηλαδή στα 100 φάρμακα που θα δώσει ένας νοσηλευτής στους ασθενείς του τμήματος του τις 5 φορές θα τεθεί σε κίνδυνο η ασφάλεια ορισμένων εξ αυτών. Κατά μέσο όρο κάθε φαρμακευτικό λάθος έχει σαν συνέπεια την επιμήκυνση της παραμονής του ασθενή στο νοσοκομείο κατά 4,6 ημέρες (4) και κατ' επέκταση

την αύξηση των εξόδων νοσηλείας του.

Τα προαναφερθέντα καθιστούν επιτακτική την ανάγκη διερεύνησης των φαρμακευτικών λαθών και των παραγόντων που τα δημιουργούν προκειμένου να ανεβρεθούν τρόποι αναχαίτισης αυτών και μέθοδοι πρόληψής τους.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΛΑΘΗ

Ανατρέχοντας στη διεθνή βιβλιογραφία (5) γίνεται πολλές φορές αναφορά σε 5 ερωτήσεις των οποίων οι αντίστοιχες απαντήσεις αποτελούν τα κριτήρια για την ορθή φαρμακευτική χορήγηση.

- Ποιός; Ο σωστός ασθενής
- Τί; Το σωστό φάρμακο
- Πόσο; Η σωστή δοσολογία
- Πότε; Την προγραμματισμένη ώρα χορήγησης
- Πώς; Από τη σωστή οδό χορήγησης

Το λάθος μπορεί να συμβεί σε κάθε ένα από αυτά τα στάδια ή και σε περισσότερα από ένα π.χ. να δοθεί λάθος φάρμακο σε λάθος ασθενή. Γενικά θα μπορούσαμε να κατηγοριοποιήσουμε τα φαρμακευτικά λάθη σε 2 μεγάλες κατηγορίες: σε αυτά που γίνονται πριν τη χορήγηση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας και σε αυτά που διαπράττονται κατά τη στιγμή της χορήγησης.

Λάθη κατά την προετοιμασία

Λέγοντας 'προετοιμασία για χορήγηση' εννοούμε όλες εκείνες τις πράξεις τις οποίες εκτελεί ο νοσηλευτής προκειμένου να φτάσει το φάρμακο στον ασθενή έτοιμο για πρόσληψη είτε αυτό θα γίνει από το στόμα είτε σε κάποια ενέσιμη μορφή. Κατά συνέπεια η προετοιμασία περιλαμβάνει όσον αφορά στην per os αγωγή, τη συγκέντρωση όλων των χαπιών που πρέπει να λάβει ο ασθενής τη συγκεκριμένη ώρα, ενώ η χορήγηση φαρμάκων σε ενέσιμη μορφή περικλείει πιο περίπλοκες διαδικασίες όπως η διάλυση του σκευάσματος και η αναρρόφησή του. Όπως είναι αναμενόμενο όσο πιο περίπλοκη είναι μια διαδικασία τόσο περισσότερο αυξάνουν οι πιθανότητες λάθους σε κάποιο από τα στάδια προετοιμασίας. Ορισμένα

λοιπόν από τα φαρμακευτικά λάθη που μπορούν να γίνουν από τους νοσηλευτές κατά την προετοιμασία της νοσηλείας είναι τα ακόλουθα:

- **διενέργεια σφάλματος εξαιτίας της ιατρικής οδηγίας.** Πολλές φορές συμβαίνει μία ιατρική οδηγία να μην είναι ευανάγνωστη με αποτέλεσμα να γίνεται λάθος σε παρεμφερή σκευάσματα ή να είναι ελλιπής μην προσδιορίζοντας επακριβώς τον τρόπο χορήγησης ή τη δοσολογία.
- **χρήση λάθος διαλύτη για την ανασύσταση του σκευάσματος.** Ορισμένα φάρμακα όπως για παράδειγμα το Prezolon ή το Klaricide διαλύονται μόνο με water for injection καθώς εάν χρησιμοποιηθεί N/S δημιουργούνται κρύσταλλοι. Ένα άλλο παράδειγμα είναι το αντιμυκητασικό Ambisome που πρέπει να διαλύεται μόνο με D/W.
- **λανθασμένη περιεκτικότητα του ανασυσταθέντος φαρμάκου.** Υπάρχουν σκευάσματα που δεν χρειάζονται ανάδευση προκειμένου να ανασυσταθούν, θέλουν όμως περισσότερο χρόνο για να ολοκληρωθεί η διάλυση τους όπως π.χ. το Tazocin. Εάν λοιπόν ο νοσηλευτής δεν αφήσει το φάρμακο να διαλυθεί πλήρως, η ποσότητα που θα αναρροφήσει δεν θα περιέχει την απαιτούμενη περιεκτικότητα σε δραστική ουσία.
- **εσφαλμένη επιλογή φαρμάκου εξαιτίας παρόμοιων συσκευασιών.** Υπάρχουν σκευάσματα με εντελώς διαφορετικές θεραπευτικές ιδιότητες των οποίων η συσκευασία μοιάζει πολύ όπως π.χ. οι αμπούλες για ενδοφλέβια χορήγηση του καρδιολογικού Digoxin και της κορτιζόνης Dexamethasone ή του βιταμινούχου σκευάσματος Superamine και του ηρεμιστικού Zuledine. Ας αναλογισθεί κανείς τις συνέπειες χορήγησης διγοξίνης αντί δεξαμεθαζόνης σε έναν ηλικιωμένο ασθενή.
- **λάθος δοσολογία λόγω εσφαλμένων υπολογισμών.** (6) Ορισμένες ιατρικές οδηγίες επιβάλλουν την εκτέλεση μαθηματικών πράξεων προκειμένου να επιτευχθεί η δοσολογία που απαιτεί η ιατρική οδηγία. Μία λάθος πράξη μπορεί να οδηγήσει στη λάθος δόση. Όσο πιο πολλές οι πράξεις τόσο περισσότερες οι πιθανότητες λάθους.
- **μειωμένη ή ανύπαρκτη δραστικότητα του φαρμάκου.** Υπάρχουν περιπτώσεις που εξαιτίας απροσεξίας ή βιασύνης ο νοσηλευτής παραλείπει να ελέγξει την ημερομηνία λήξεως του σκευάσματος. Κατά συνέπεια το φάρμακο δεν ενέχει θεραπευτική ιδιότητα για τον ασθενή.

Λάθη κατά τη χορήγηση

Ας υποθέσουμε λοιπόν ότι ολοκληρώθηκε η προ-

ετοιμασία της νοσηλείας χωρίς να έχει υποπέσει ο νοσηλευτής σε κανένα από τα προαναφερθέντα σφάλματα. Ακόμα όμως και σε αυτή την περίπτωση, δεν θα έχει ξεφύγει από τον κίνδυνο διενέργειας φαρμακευτικού λάθους καθώς το σκεύασμα πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή. Κάποια από τα πιο συνηθισμένα λάθη που γίνονται κατά τη χορήγηση των φαρμάκων είναι τα εξής:

- **χορήγηση λάθος φαρμάκου σε λάθος ασθενή.** Μπορεί να φαίνεται απίθανο αλλά δυστυχώς συμβαίνει πάρα πολύ συχνά να χορηγείται σε ασθενή η νοσηλεία άλλου. Ας αναλογισθεί ο καθένας από εμάς πόσες φορές έχει πέσει στην αντίληψη του κάτι τέτοιο ή ακόμα και πόσες φορές εμείς οι ίδιοι έχουμε διαπράξει αυτό το ατόπημα.
- **χορήγηση φαρμάκου από λάθος οδό.** Αυτή η κατηγορία αφορά κυρίως στα ενέσιμα σκευάσματα, καθώς μόνο ένας τρόπος υπάρχει για την per os λήψη. Υπάρχουν φάρμακα που δεν μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλέβια παρά μόνο ενδομυϊκά ή υποδορίως αλλά και το αντίθετο.
- **εσφαλμένος ρυθμός χορήγησης.** Έχει παρατηρηθεί (7) ότι ένα από τα πιο συνηθισμένα σφάλματα κατά τη χορήγηση ενδοφλέβιων σκευασμάτων είναι ο πιο γρήγορος ρυθμός χορήγησης τους σε σχέση με τον επιτρεπόμενο, κάτι που αφορά τόσο στην εφάπαξ ένεση (bolus) όσο και στη χορήγηση σε ενδοφλέβια έγχυση. Μπορεί να νομίζει κάποιος ότι το να χορηγηθεί κάποιο φάρμακο πιο γρήγορα σε κάποιον ασθενή δεν ενέχει σημαντικούς κινδύνους αλλά αυτό δεν ισχύει. Για παράδειγμα το αντιεπιληπτικό Epanutin όταν χορηγείται ενδοφλεβίως συνιστάται να γίνεται με πολύ αργό ρυθμό για την αποφυγή διαταραχών του καρδιακού ρυθμού ή και collapsus.
- **λανθασμένος τρόπος χορήγησης.** Σε περιπτώσεις χορήγησης πολλών ενδοφλέβιων φαρμάκων υπάρχει η δυνατότητα τοποθέτησης τους σε γραμμή έγχυσης με τη χρήση τριπλών διακοπών (3-way stopcock). Υπάρχουν όμως ορισμένα σκευάσματα τα οποία πρέπει να τοποθετούνται μόνα τους, από ξεχωριστή ενδοφλέβια οδό, εξαιτίας της δυναμικής της δραστικότητάς τους και της αναγκαίας στάγδην ροής τους. Τέτοια φάρμακα είναι κυρίως τα καρδιολογικά (Inotrex, Levophed, Tildiem). Υπάρχει ο κίνδυνος εάν τοποθετηθούν σε σειρά μαζί, με κάποιον ορό ενυδάτωσης για παράδειγμα, να παρασυρθούν από τη ροή του ορού αυξάνοντας το ρυθμό χορήγησής τους με δυσάρεστες συνέπειες για τον άρρωστο.
- **λάθος ώρα χορήγησης.** Πολλές φορές λόγω αυξημένου φόρτου εργασίας η νοσηλεία ξεκινάει

νωρίτερα προκειμένου ο νοσηλευτής να προλάβει να ολοκληρώσει τη χορήγηση φαρμάκων. Το αποτέλεσμα είναι ορισμένα σκευάσματα να δίνονται στον ασθενή νωρίτερα από την προκαθορισμένη ώρα.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω καθίσταται σαφής η πληθώρα των παραγόντων που πρέπει να προσέχει ο νοσηλευτής προκειμένου να εκτελεί με ασφάλεια τη χορήγηση φαρμάκων. Η πραγματικότητα όμως είναι ακόμα δυσκολότερη καθώς υπάρχουν κι εξωγενείς παράγοντες που μπορούν πολύ εύκολα να οδηγήσουν στη διενέργεια κάποιας αβλεψίας εις βάρος του ασθενούς, όπως για παράδειγμα οι παρεμβάσεις των συνοδών και των ίδιων των ασθενών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (8) ή τα διαρκή τηλέφωνα για ερωτήσεις κατά την αντιγραφή των ιατρικών οδηγιών που αποσυγκεντρώνουν τον νοσηλευτή.

Παράλληλα αφετηρία πολλών φαρμακευτικών σφαλμάτων είναι η απουσία επαρκούς επίβλεψης σε τυχόν καινούργιο ή πρωτοπροσλαμβανόμενο προσωπικό αλλά και σε φοιτητές διαφόρων νοσηλευτικών σχολών (9). Για τα άτομα αυτά ο εκάστοτε νοσηλευτικός τομέας στον οποίο βρίσκονται είναι άγνωστος, όπως άγνωστες τους είναι επίσης και οι διάφορες νοσηλευτικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται στο συγκεκριμένο χώρο αλλά και οι ασθενείς με τις ιδιαιτερότητες τους. Για αρκετό χρονικό διάστημα δεν θα πρέπει να τους ανατίθεται καμία δραστηριότητα που αφορά στη χορήγηση φαρμάκων εάν δεν είναι μαζί τους και κάποιο έμπειρο μέλος τους νοσηλευτικού προσωπικού.

Τέλος η ίδια η φύση της νοσηλευτικής εργασίας με τις συνεχείς εναλλαγές στο ωράριο, τις νυκτερινές βάρδιες αλλά και την αναστολή των ρεπό ορισμένες φορές λόγω έλλειψης προσωπικού ωθεί στη διενέργεια λαθών, καθώς εξαντλεί τόσο το πνεύμα όσο και τον οργανισμό του αποκαρδιωμένου νοσηλευτή.

ΤΡΟΠΟΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΛΑΘΩΝ

Στο προηγούμενο κεφάλαιο αναφέρθηκαν τα πιο σημαντικά φαρμακευτικά λάθη που μπορεί να συμβούν κατά την παραμονή ενός ασθενούς στο νοσοκομείο. Τα λάθη αυτά θα πρέπει να μειωθούν στο ελάχιστο προκειμένου να επιτευχθεί ο μέγιστος βαθμός ασφάλειας και κατά συνέπεια η βελτίωση της ποιότητας της παρεχόμενης φροντίδας. Για να οδηγηθούμε σε αυτό το αποτέλεσμα θα πρέπει να εφαρμοσθούν πρακτικές που διευκολύνουν το νοσηλευτή να πράξει το σωστό και τον δυσκολεύουν να διαπράξει το λάθος. Σύμμαχός του προς αυτή την κατεύθυνση μπορεί να αποδειχθεί η τεχνολογία.

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες χρήσεις της τεχνολογίας βρίσκουν την εφαρμογή τους στο χώρο της υγείας. Κάποιες από αυτές έχουν ως σκοπό τη μεγιστοποίηση της προστασίας του ασθενούς από ενδεχόμενα φαρμακευτικά λάθη. Τέτοιες είναι:

- η εγκατάσταση ενδοδικτύου (intranet) σε κάθε νοσηλευτικό ίδρυμα και η χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών που ενέχει πολλαπλά πλεονεκτήματα. Καταρχήν με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η εφαρμογή αυτοματοποιημένων συστημάτων γραφής ιατρικών οδηγιών, εξαλείφοντας έτσι τα λάθη από δυσανάγνωστους γραφικούς χαρακτήρες. Επίσης μειώνονται τα λάθη που γίνονται κατά την αντιγραφή των οδηγιών στις καρτέλες φαρμάκων, ενώ αποφεύγονται απορίες και παρερμηνείες, καθώς σε κάθε συνταγογράφηση φαρμάκου υπάρχουν υποχρεωτικά πεδία που πρέπει να συμπληρώνονται όπως η οδός και οι ώρες χορήγησης και η ακριβής δοσολογία. Επιπροσθέτως ενημερώνεται άμεσα ο νοσηλευτής κάθε φορά που ανοίγει την καρτέλα του ασθενούς για πιθανές αλλεργίες ή παρενέργειες ασύμβατων φαρμάκων που τυχόν χορηγούνται εκ παραδρομής με τη χρήση ειδικών λογισμικών φαρμακολογίας.
- η τοποθέτηση γραμμοκώδικα (bar code) (10) πάνω σε κάθε φάρμακο και η ταυτόχρονη τοποθέτηση περικάρπιου (wrist band) σε κάθε ασθενή κατά την εισαγωγή του μπορεί να μειώσει λάθη που αφορούν τόσο στην εσφαλμένη χορήγηση φαρμάκων που έχουν παρόμοια συσκευασία, όσο και στη χορήγηση



λάθος φαρμάκου σε λάθος ασθενή. Ο νοσηλευτής χρησιμοποιώντας μία ασύρματη συσκευή κατά την ώρα της νοσηλείας, μπορεί να ελέγξει τη χορήγηση του σωστού σκευάσματος στο σωστό ασθενή στη σωστή δοσολογία και από τη σωστή οδό.

- η χρησιμοποίηση 'έξυπνων' αντλιών έγχυσης ενδοφλέβιων φαρμάκων, ιδιαίτερα κατά τη χορήγηση σκευασμάτων που ενέχουν επισφαλείς επιδράσεις για τον άρρωστο όπως είναι για παράδειγμα η ηπαρίνη ή η ινσουλίνη, προκαθορίζοντας το ρυθμό έγχυσης και διαθέτοντας συναγεμικούς ασφαλείας. Τέτοιες αντλίες χρησιμοποιούνται εδώ και κάποια χρόνια σε εξειδικευμένα τμήματα όπως είναι οι Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, η αλματώδης ανάπτυξη της τεχνολογίας κατόρθωσε να επιφέρει βελτιώσεις στις ήδη υπάρχουσες αντλίες εξατομικεύοντάς τες και δίνοντας τη δυνατότητα στον επαγγελματία υγείας να εισαγάγει πληροφορίες για τον κάθε ασθενή όπως είναι πιθανές αλλεργικές αντιδράσεις ή την τοποθέτηση λογισμικού με στοιχεία φαρμακολογίας. (11)

Αυτές οι καινούργιες εφαρμογές της τεχνολογίας έχουν ήδη αρχίσει να χρησιμοποιούνται στο εξωτερικό αλλά δυστυχώς στην Ελλάδα απέχουμε ακόμα πολύ από το να τις δούμε να εφαρμόζονται, καθώς πρόκειται για μια χρονοβόρα και ιδιαίτερος δαπανηρή υπόθεση. Κατά συνέπεια θα πρέπει να στραφούμε σε άλλους τρόπους περιορισμού των φαρμακευτικών λαθών πιο ανθρωποκεντρικούς και απλουστευμένους, όπως για παράδειγμα την ανάγνωση των συνοδευτικών των φαρμάκων που δεν χρησιμοποιούμε συχνά, προκειμένου να επιβεβαιώσουμε τον τρόπο διάλυσής και χορήγησής τους.

Επιπροσθέτως καλό θα είναι κάθε νοσηλευτής να διασφαλίζει την ορθότητα των πράξεων του τόσο κατά την προετοιμασία όσο και κατά την εκτέλεση της νοσηλείας, μειώνοντας στο έπακρο οποιεσδήποτε εξωγενείς παρεμβολές. Συστήνεται η προετοιμασία της νοσηλείας και ιδιαίτερος των διαλύσεων των ενδοφλέβιων σκευασμάτων, σε ξεχωριστό, απομονωμένο χώρο και όχι μέσα στο θάλαμο, όπου ο κάθε ασθενής μπορεί να απασχολήσει το νοσηλευτή με κάποια απορία. Επίσης θα πρέπει να απομακρύνονται οι συνοδοί κατά την εκτέλεση της νοσηλείας ώστε να επικρατεί ησυχία στο θάλαμο για να μπορέσει ο νοσηλευτής να χορηγήσει τα φάρμακα απερίσπαστος και συγκεντρωμένος.

Επιπλέον το λάθος μπορεί να αποφευχθεί μέσω της γενίκευσης και της απλούστευσης των νοσηλευτικών πράξεων, με την ανάπτυξη και καθιέρωση κατευθυντηρίων γραμμών και πρωτοκόλλων που θα ακολουθούνται συστηματικά κατά την προετοιμασία

και χορήγηση των φαρμάκων.

Εν κατακλείδι, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη στελέχωσης όλων των νοσηλευτικών ιδρυμάτων με νοσηλευτικό προσωπικό, προκειμένου να αυξηθεί η αναλογία νοσηλευτών/ασθενών. Με αυτό τον τρόπο θα μειωθεί ο φόρτος εργασίας και η πίεση χρόνου που πολλές φορές οδηγεί σε λάθη. Ο νοσηλευτής έτσι θα μπορεί να εργάζεται μέσα σε ένα πιο ανθρώπινο περιβάλλον εργασίας χωρίς να τρέχει πανικόβλητος και στρεσαρισμένος να προλάβει να διεκπεραιώσει όλα τα καθήκοντά του. Η πρόσληψη επίσης επαρκούς νοσηλευτικού προσωπικού θα έχει ως αποτέλεσμα τον καλύτερο και σταδιακά εναλλασσόμενο προγραμματισμό των βαρδιών, αποφεύγοντας τις πολλές και συνεχόμενες νυκτερινές βάρδιες ή τις συνεχείς εναλλαγές που επιφέρουν τόσο ψυχολογική δυσθυμία όσο και σωματική κόπωση στην συντριπτική πλειοψηφία των νοσηλευτών. Εξάλλου, εάν υπάρχει ικανοποιητικός αριθμός νοσηλευτών, θα μπορεί το νέο προσωπικό αλλά και οι φοιτητές να εποπτεύονται αλλά και να εκπαιδεύονται καλύτερα καθώς ένας νοσηλευτής θα μπορεί να είναι αποκλειστικά υπεύθυνος γι' αυτούς.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΛΑΘΩΝ

Αναμφίβολα η διάπραξη λάθους προκαλεί αίσθημα ντροπής και απογοήτευσης σε κάθε άνθρωπο, πόσο μάλλον στον επαγγελματία υγείας του οποίου τα πιθανά σφάλματα μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο τη σωματική ακεραιότητα ενός άλλου ανθρώπου. Ο νοσηλευτής μετά τη διαπίστωση ότι διέπραξε κάποιο σφάλμα κατά τη χορήγηση φαρμάκων αισθάνεται ένοχος και εκτεθειμένος τόσο απέναντι στον ασθενή του οποίου την εμπιστοσύνη θα χάσει, όσο και απέναντι στους συναδέλφους του, καθώς υπάρχει ο κίνδυνος να θεωρηθεί ότι δεν είναι ικανός ή δεν έχει τις κατάλληλες γνώσεις για την εκτέλεση των καθηκόντων του.

Τα προαναφερθέντα καθιστούν ιδιαίτερα δύσκολη την αποδοχή και παραδοχή λάθους από την πλευρά του νοσηλευτή και για έναν ακόμα λόγο: αυτόν της πιθανής πειθαρχικής τιμωρίας, η οποία θέτει σε κίνδυνο την επαγγελματική του εξέλιξη.

Έτσι λοιπόν η επικρατούσα νοοτροπία στα ελληνικά νοσοκομεία σήμερα είναι σε περίπτωση κάποιας λανθασμένης ενέργειας πρωτίστως να την αποσιωπήσουμε και εφόσον γίνει αντιληπτή από κάποιον άλλον να αποποιηθούμε των ευθυνών μας. 'Όχι, δεν το έκανα εγώ αυτό' ή 'Η συνάδελφος μου είπε να κάνω τη διάλυση με αυτόν τον τρόπο' είναι εκφράσεις που ακούγονται καθημερινά σε πολλά νοσηλευτικά τμήματα.

Από τα λάθη μας όμως είναι που μαθαίνουμε και

αυτό που μαθαίνει κάποιος από ένα σφάλμα σήμερα μπορεί να τον βοηθήσει να αποφύγει ένα άλλο ατύχημα. (12) Κατά συνέπεια σε ένα σύστημα υγείας θα πρέπει να αναπτυχθούν εκείνοι οι μηχανισμοί που θα επιτρέπουν την καταγραφή των όποιων λαθών συμβαίνουν, προκειμένου να δημιουργούνται οι κατάλληλες συνθήκες για την αποφυγή τους. Πώς μπορεί όμως να γίνει αυτό όταν οι πράττοντες τα λάθη δεν τα αποδέχονται;

Καταρχήν είναι θέμα της νοσηλευτικής εκπαίδευσης να διδάξει στους μελλοντικούς νοσηλευτές θέματα ηθικής και δεοντολογίας. Κανένας νοσηλευτής δεν οφείλει βάσει των επαγγελματικών του υποχρεώσεων να παραδέχεται και να δημοσιοποιεί κάποια λανθασμένη του ενέργεια, δεσμεύεται όμως από τον κώδικα δεοντολογίας του νοσηλευτικού επαγγέλματος να είναι προσωπικά υπεύθυνος και υπόλογος για τις πράξεις του. Είναι αυτό που έλεγε ο Αριστοτέλης «των πράξεων μας απ' αρχή μέχρι τέλους κύριοι εσμέν». Ακόμα και εάν η ιατρική οδηγία δεν ήταν ευανάγνωστη, το λάθος ανήκει στο νοσηλευτή που χορήγησε τη λάθος δοσολογία καθώς δεν ζήτησε περαιτέρω διευκρινίσεις από το γιατρό.

Εν συνεχεία, το ίδιο το σύστημα υγείας θα πρέπει να εφεύρει τρόπους που θα επιτρέπουν στο νοσηλευτή να αναφέρει οποιοδήποτε λάθος διαπράξει. Πιθανόν η λειτουργία μιας ανώνυμης τηλεφωνικής γραμμής ή η δυνατότητα αποστολής e-mail σε έναν δικτυακό τόπο του Υπουργείου Υγείας που θα λειτουργούν πανελλαδικά για την καταγραφή φαρμακευτικών - και όχι μόνο - λαθών να μπορούσαν να φανούν χρήσιμα.

Τέλος, μέσα στον ίδιο το χώρο του νοσοκομείου θα μπορούσε να υπάρξει κάποια επιτροπή αντιμετώπισης κρίσεων στην οποία οι νοσηλευτές θα είχαν τη δυνατότητα να απευθύνονται είτε επώνυμα είτε ανώνυμα μέσω επιστολής, αναφέροντας λάθη που διαπράχθηκαν κατά της εκτέλεση των καθηκόντων τους. Σκοπός αυτής της επιτροπής δεν θα είναι η ανεύρεση και η τιμωρία του ατόμου που διέπραξε το λάθος, αλλά η καταγραφή και κατηγοριοποίηση των σφαλμάτων, η εξέταση των συνθηκών κάτω από τις οποίες αυτά συνέβησαν και η προσπάθεια ανεύρεσης τρόπων εξάλειψης παρόμοιων καταστάσεων. Επίσης αυτή η επιτροπή θα είναι υπεύθυνη και για τη δημοσιοποίηση των αποτελεσμάτων των εργασιών της σε πανελλαδικό επίπεδο, προκειμένου να γίνεται σύγκριση με άλλες νοσηλευτικές μονάδες.

Καταλήγοντας θα πρέπει να επισημανθεί ότι ο μόνος τρόπος να υπάρξει ορθολογική διαχείριση των φαρμακευτικών λαθών που διαπράττονται από τους νοσηλευτές είναι να εστιάσουμε την προσοχή μας σε αυτό καθ' αυτό το συμβάν, δηλαδή τη λάθος ενέργεια,

και όχι στο άτομο που το προκάλεσε. Μόνο με αυτό τον τρόπο θα μπορέσουμε να αναζητήσουμε τα αίτια, που οδήγησαν στο λάθος, και κατόπιν, να δράσουμε με κατεύθυνση τη δημιουργία δικλίδων ασφαλείας για την αποφυγή επανάληψης αυτού, ενώ ταυτοχρόνως διαφυλάττουμε το κύρος και την επαγγελματική αυτοπεποίθηση των νοσηλευτών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κατά την έρευνα για τη συγκεκριμένη εργασία δεν ανευρέθησαν επίσημα στοιχεία προερχόμενα από κάποιο δημόσιο φορέα αναφορικά στα φαρμακευτικά λάθη που διαπράττονται στα ελληνικά νοσοκομεία. Κι αυτό όχι γιατί δεν συμβαίνουν, αλλά πιθανότατα γιατί κανείς δεν έχει δώσει την κατάλληλη βαρύτητα στο συγκεκριμένο ζήτημα. Εάν όμως αναλογιζόταν κάποιος τα ποσά που δαπανώνται ως συνέπεια των φαρμακευτικών σφαλμάτων, σίγουρα θα βρισκόταν προ εκπλήξεως αρκεί να σκεφτεί τις αποζημιώσεις που επιδικάζονται σε ασθενείς ή συγγενείς αυτών που έχουν υποστεί βλάβη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους εξαιτίας κάποιας αβλεψίας ή απροσεξίας. Εάν σε αυτό το ποσό προστεθούν τα έξοδα από την παράταση της παραμονής τους στο νοσοκομείο για την ανάταξη του σφάλματος συν τις χαμένες εργατοώρες, εφόσον αναφερόμαστε σε ενεργό πληθυσμό, τότε πιθανότατα η έκπληξη θα ήταν ακόμα μεγαλύτερη και σίγουρα δυσάρεστη.

Καθίσταται επομένως αναγκαία, η περαιτέρω διερεύνηση των σφαλμάτων που λαμβάνουν χώρα στα ελληνικά νοσοκομεία, καθώς τα αποτελέσματα μιας τέτοιας έρευνας θα αποτελέσουν την αφετηρία για τη λύση του προβλήματος. Κατά συνέπεια όχι μόνο θα μειωθεί η σπατάλη του δημοσίου χρήματος, όχι μόνο θα ξανακερδίσει ο νοσηλευτής τη χαμένη εμπιστοσύνη των πολιτών, αλλά και θα βρει την εφαρμογή της ηρής του αρχαίου ανδρός: “ασκεΐν περὶ τα νοσήματα δύο, ωφελείν ἢ μη βλάπτειν”.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ)

1. Nursing and Midwifery Council: Code of professional conduct, London 2002.
2. Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system, *In* Kohn L., Corrigan J., et al ed. Committee on Quality of Health Care in America, National Academy Press, Washington DC 1999.
3. Hughes R, Ortiz E. Medication Errors. *AJN* 2005, 105(suppl 3):14-24.
4. Keohane C, Bates D. Medication Safety. *Obstetrics and Gynecology Clinics* 2008, 35:1-11.

5. Benjamin DM. Reducing medication errors and increasing patient safety: case studies in clinical pharmacology. *J Clin Pharmacol* 2003, 43:768-783.
6. Wright K. Do calculation errors by nurses cause medication errors in clinical practice? A literature review. *Nurse Educ Today* 2009, article in press.
7. Taxis K, Barber N. Causes of intravenous medication errors: an ethnographic study. *Quality Saf Health Care* 2003, 12:343-348.
8. Fry M, Dacey C. Factors contributing to incidents in medicine administration. *Br J Nurs* 2007, 16:676-681.
9. Reid-Searl K, Moxham L, et al. Shifting supervision: implications for safe administration of medication by nursing students. *J Clin Nurs* 2008, 17:2750-2757.
10. Mullan J. Technology as an aid to the nurse-patient interaction at the bedside. *AJN* 2005, 105(suppl. 3):39.
11. Vanderveen T. How iv safety systems have prevented medication errors. *AJN* 2005, 105(suppl. 3):40.
12. Koczmarc C, Dueck C, Jelincic V. To err is human, to share is divine. *Dynamics* 2006, 17:22-25.

Μη φαρμακευτικά λάθη: Πρόληψη και διαχείριση

Ο Πολυχρονοπούλου¹, Η Γορανίτης²

SUMMARY

POLIHRONOPOULOU O, GORANITES E. Non pharmaceutical errors: Prevention and management. The definition of error even though it is quite obscure and often confused with that of the failure (Δεσποτόπουλος, 2000, Ράπτη, 2002), characterizes an event and not its outcome (D.E. Newman & P.J. Pronovost, 2009) and is more clearly defined if broken down into nursing, medical or diagnostic error. According to the National Institute for the security of the patients, a mistake in the health sector is defined as any unintended outcome caused by any imperfection in the healthcare providing procedure towards the patient that may be due to malpractice, omission or operative mistakes. A mistake can result to an unwanted incident but in some cases it may not, either because the action itself did not have consequences or because it was realized and corrected on time. Results, dating back to 1990 until today in countries such as the USA, Great Britain and Australia have demonstrated that 4-16.6% of patients have suffered some form of injury, including permanent disability as a result of non-pharmaceutical mistakes (Brennan et al., 1991, Department of Health, 2000, Kohn et al., 2000, Leape et al., 1991, Vincent, 2001, Wilson et al., 1995) half of which could have been avoided (Kohn et al., 2000, p. 28, Leape, 1994). Prevention for the improvement of the quality and security in the health sector regards the ability for on time prevention of probable problems or emergencies that may occur, prevent and identify factors that may lead to mistakes. The aforementioned factors that were associated with mistakes were the work load, common interruptions the lack of focus and knowledge, fatigue, negligence in the use of protocols. Pharmaceutical charts, lack of experience and communication with the rest of the employees. Of equal importance to the prevention of mistakes is the way they are handled, that should be focused not only on the mistake itself but on the emotions that emerge as a result of the mistake as well. In order for the mistake handling procedure mistakes to be instructive we propose the creation of a working environment that would enable the professionals in the health domain to learn from their mistakes. (Κάρργα Μ. (2009). Διδακτορική Διατριβή. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Νοσηλευτικής). *Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 393-402, 2010.*

Key words: nursing error, medical error, diagnostic error, prevention, management.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έννοια του λάθους, αν και δεν είναι πολύ σαφής και συχνά συγχέεται με την έννοια του σφάλματος (Δεσποτόπουλος, 2000, Ράπτη, 2002) χαρακτηρίζεται μια ενέργεια και όχι το αποτέλεσμα της (D.E. Newman & P.J. Pronovost, 2009) και αποκτά σαφέστερο περιεχόμενο αν διαχωριστεί σε νοσηλευτικό, ιατρικό ή διαγνωστικό λάθος. Σύμφωνα με το Εθνικό Ίδρυμα για την ασφάλεια

¹Νοσηλεύτρια ΠΕ, Διευθύντρια ΕΠΑΣ Βοηθών Νοσηλευτών, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», ²Υποψήφιος Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

των ασθενών, λάθος στον τομέα της υγείας ορίζεται η ακούσια έκβαση που προκαλείται από κάποια ατέλεια στην παροχή φροντίδας στον ασθενή που μπορεί να οφείλονται σε λάθη πρακτικής, παράλειψης ή εκτέλεσης (National Patient Safety Foundation, 2003). Ένα λάθος μπορεί να καταλήξει σε ανεπιθύμητο συμβάν, μπορεί όμως και όχι, είτε γιατί η ενέργεια αυτή από μόνη της δεν είχε βλαβερές συνέπειες και ο ασθενής δεν εκδήλωσε κανένα πρόβλημα, είτε γιατί το λάθος έγινε αντιληπτό και διορθώθηκε έγκαιρα. Έρευνες, από το 1990 μέχρι σήμερα σε χώρες όπως οι Η.Π.Α., η Μ. Βρετανία και η Αυστραλία, έδειξαν ότι ποσοστό 4-16.6% των ασθενών υπέφεραν από κάποιο είδος τραυματισμού, συμπεριλαμβανομένου και της μόνιμης αναπηρίας, ως συνέπεια μη φαρμακευτικών λαθών (Brennan et al., 1991, department of health, 2000, kohn et al., 2000, leape et al., 1991, Vincent, 2001; Wilson et al., 1995) εκ των οποίων, περίπου, το 50% θα μπορούσε να είχε προληφθεί. (kohn et al., 2000, p. 28. LEAPE 1994) Η πρόληψη για τη βελτίωση της ποιότητας και της ασφάλειας στο χώρο της υγείας αφορά την ετοιμότητα να προλάβουν, να αντιμετωπίσουν τυχόν προβλήματα ή επείγουσες καταστάσεις που θα παρουσιαστούν, να προβλέπουν και να αναγνωρίζουν τους παράγοντες που δύναται να οδηγήσουν σε λάθη. Οι παράγοντες οι οποίοι αναφέρθηκαν και συσχετίζονται με τα λάθη ήταν ο φόρτος εργασίας, οι συχνές διακοπές, η έλλειψη συγκέντρωσης η έλλειψη γνώσης. η κόπωση, η μη εφαρμογή πρωτοκόλλων, τα κακά φαρμακευτικά διαγράμματα, η έλλειψη εμπειρίας και η κακή επικοινωνία με το υπόλοιπο προσωπικό. Εξίσου σημαντική με την πρόληψη είναι και η διαχείριση του λάθους, που πρέπει να επικεντρώνεται τόσο στο λάθος όσο και στα συναισθήματα που προκύπτουν ως συνέπεια του λάθους. Προκειμένου η διαχείριση των λαθών να είναι εποικοδομητική, προτείνεται η δημιουργία ενός εργασιακού περιβάλλοντος που θα δίνει τη δυνατότητα στους επαγγελματίες υγείας να μάθουν από τα λάθη τους. (Κάργα Μ. (2009). Διδακτορική Διατριβή. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Νοσηλευτικής). **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 393-402, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: νοσηλευτικό λάθος, ιατρικό λάθος, διαγνωστικό λάθος, πρόληψη, διαχείριση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Ιπποκράτης και η Florence Nightingale, θεμελιωτές της Ιατρικής και της Νοσηλευτικής Επιστήμης αντίστοιχα, έθεσαν σαν βασική αρχή προς τους επαγγελματίες υγείας να ωφελούν και να μη βλάπτουν τους ασθενείς. Συνεπώς, βασικό μέλημα της εκπαίδευσης των φροντιστών υγείας από αρχαιοτάτων χρόνων μέχρι και σήμερα είναι η αποφυγή του λάθους. Τα λάθη, όμως, στο χώρο της υγείας είναι αναπόφευκτα λόγω της πολυπλοκότητας της επιστημονικής γνώσης, της αβεβαιότητας των κλινικών προβλέψεων, της πίεσης του χρόνου και της αναγκαιότητας λήψης αποφάσεων με περιορισμένα ή αβέβαια δεδομένα (1). Στα συστήματα υγείας των αναπτυσσόμενων χωρών έχει δημιουργηθεί η ανάγκη για υπηρεσίες υγείας υψηλότερης ποιότητας και για το λόγο αυτό τα συστήματα υιοθετούν πρακτικές ποιότητας που ελαχιστοποιούν το ιατρικό, νοσηλευτικό και διαγνωστικό λάθος και αυξάνουν την ασφάλεια του ασθενή.

- Λάθος είναι κάθε τι που διαφεύγει της προσοχής μου, κάθε τι που αποκλίνει από τον κανόνα, Κάτι

που δε λέγεται ή που δε γίνεται σωστά. (27)

- Μια Ιρλανδική παροιμία λέει “δεν υπάρχει σοφός άνθρωπος χωρίς λάθος”.
- Μια ελληνική παροιμία. “Το δις εξαμαρτείν ουκ ανδρός σοφού”.
- Ενώ μια
- Λατινική παροιμία “Το πλανάσαι άνθρωπο”.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε περιγραφική βιβλιογραφική αναζήτηση μέσω ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων, όπως η MEDLINE και η GOOGLE και της βιβλιοθήκης του τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Επιδημιολογικά Στοιχεία

Έρευνες, από το 1990 μέχρι σήμερα σε χώρες όπως οι Η.Π.Α., η Μ. Βρετανία και η Αυστραλία, έδειξαν ότι ποσοστό 4-16.6% των ασθενών υπέφεραν από κάποιο είδος τραυματισμού, συμπεριλαμβανομένου και της

μόνιμης αναπηρίας, ως συνέπεια μη φαρμακευτικών λαθών (2) εκ των οποίων, περίπου, το 50% θα μπορούσε να είχε προληφθεί (3). Για να γίνει ακόμα πιο κατανοητό το μέγεθος των μη φαρμακευτικών λαθών και να αναδειχθεί η αναγκαιότητα της διαδικασίας πρόληψης και διαχείρισης, όπως αναφέρεται στην παρούσα εργασία, αρκεί να αναφερθεί ότι σύμφωνα με το Institute of Medicine των Η.Π.Α. κάθε χρόνο 44.000 με 98.000 πολίτες τους πεθαίνουν κάθε χρόνο ως συνέπεια ιατρικών λαθών (4).

Ιστορική Αναδρομή

Το πρώτο ιατρικό λάθος από κακή διάγνωση και θεραπεία αναφέρεται ότι πραγματοποιήθηκε από Αιγυπτίους, γιατρούς, όταν κλήθηκαν να εξετάσουν στην Περσία το βασιλιά Δαρείο. Ο **Ιπποκράτης**, στην ιπποκρατική εποχή του 5^{ου} αιώνα π.Χ. εύστοχα σχολιάζει ότι «*όποιος μάθει να εφαρμόζει σωστά όσα έχουν γραφτεί δεν κάνει μεγάλα σφάλματα στην ιατρική*». Ο **Γαληνός** αναφέρεται στον αντίκτυπο του ιατρικού λάθους στη φήμη του γιατρού.

Σύμφωνα με τη Σωκρατική φιλοσοφία υπάρχουν τρεις κατηγορίες ανθρώπων ανάλογα με την αντίληψη του λάθους και του σωστού: Αυτοί που δε γνωρίζουν την αλήθεια και επιμένουν ότι τη γνωρίζουν, εκείνοι που κατέχουν τη σωστή απάντηση και παραδέχονται την άγνοιά τους και αυτοί που γνωρίζουν το σωστό και είναι σταθεροί στις απαντήσεις τους, οποιαδήποτε μορφή και αν πάρει η ερώτηση ή το πρόβλημα που τους τίθεται (5).

Ο **Καρτέσιος** το 16^ο αιώνα είχε ασχοληθεί με τη φιλοσοφική διάσταση του λάθους προσπαθώντας να το εξηγήσει. Στο βιβλίο «Φιλοσοφίας Εγκώμιον» ο Καρτέσιος διερευνά φιλοσοφικά το λάθος και δεν έχει ως κύρια υπόθεση να συλλάβει την ουσία του λάθους, και να κατασκευάσει την έννοιά του, αλλά επιχειρεί με δεδομένη την έννοια του λάθους, να διερευνήσει τη γενεσιουργό του αιτία για να εξηγήσει πως γενικά είναι δυνατόν να συμβεί λάθος, και με την εξήγηση αυτή να διασκεδάσει κάπως το ενοχλητικό σκάνδαλο, να περιπίπτει ο άνθρωπος σε λάθος, ενώ είναι προικισμένος με θεοδότη νοημοσύνη (6). Τη μία φορά ο Καρτέσιος χαρακτηρίζει το λάθος ως αποτέλεσμα κάποιας μη επιτυχίας, την άλλη φορά χαρακτηρίζει το λάθος εγγύτερα, προς την αρχική σημασία της νεοελληνικής λέξεως «λάθος» ή μάλλον του αρχαίου ελληνικού ρήματος «λανθάνω», Η πρώτη έρευνα στο χώρο της υγείας, στην οποία χρησιμοποιείται ο όρος «λάθος» δημοσιεύτηκε το 1952 και αναφερόταν σε ιατρικά λάθη. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι είχαν τεθεί λάθος διαγνώσεις σε 64 περιπτώσεις σε 1106 ασθενείς

σε Νοσοκομείο της Ουάσιγκτον.

ΛΑΘΟΣ

Ο ορισμός του λάθους που χρησιμοποιείται από το Institute of Medicine είναι «*η αποτυχία μιας ενέργειας να ολοκληρωθεί με βάση το οργανωμένο σχέδιο που είχε προβλεφθεί ή η χρήση ενός ατελέσφορου σχεδίου για την επίτευξη ενός στόχου*» (7).

Ο James Reason έχει κατατάξει τα λάθη σε τρεις μεθοδολογικές κυρίως διαιρέσεις:

- Λάθη από στιγμιαία απροσεξία,
- Λάθη από μειωμένη συγκέντρωση,
- Παραλείψεις και λάθη κατά κύριο λόγο – σφάλματα.

Άλλες έννοιες οι οποίες απαντώνται συχνά στη βιβλιογραφία που αφορά στα λάθη είναι οι ακόλουθες:

Παρόλιγον λάθος, ατύχημα, παραβίαση, ασφάλεια, κίνδυνος.

Στη συνέχεια παρατίθενται αντιπροσωπευτικοί ορισμοί τους.

- Παρόλιγον λάθος (near miss, close call)
- Ατύχημα (accident): ένα γεγονός που προκαλεί ζημιά σε ένα καθορισμένο σύστημα.
- Απόκλιση (violation): σκόπιμη απόκλιση από ασφαλείς λειτουργικές

Τα λάθη απροσεξίας και τα λάθη από αποδομή αποτελούν μια κατηγορία λαθών τα οποία πολύ δύσκολα ελέγχονται. Τα λάθη σχεδιασμού (planning failures) δεν γίνονται εύκολα αντιληπτά και είναι σε επίπεδο σχεδιασμού και προγραμματισμού π.χ. λάθος εκτέλεσης είναι η αποτυχία τοποθέτησης ενός stent σε κάποιο αγγείο της καρδιάς λόγω απειρίας, ενώ λάθος σχεδιασμού είναι η αποτυχία αντιμετώπισης της απόφραξης του αγγείου λόγω επιλογής της μεθόδου τοποθέτησης stent έναντι της χειρουργικής μεθόδου.

Τα λάθη σχεδιασμού είναι πιο πολύπλοκα, πιο επικίνδυνα και από τη φύση τους πολύ πιο δύσκολο να ανιχνευτούν. Μπορούν να ταξινομηθούν σε λάθη εξειδίκευσης (failures of expertise), όταν κάποια λύση εφαρμόζεται λαθεμένα και σε λάθη έλλειψης εξειδίκευσης (lack of expertise), όταν τα άτομα δε διαθέτουν εμπειρία.

Ο Helmreich (2000) καθόρισε τους εξής πέντε τύπους λαθών (8):

1. Λάθη επικοινωνίας
2. Λάθη διαδικασίας (λάθος εκτέλεση)
3. Λάθη κατάρτισης (λάθος παρέμβαση)
4. Λάθος αποφάσεις (αποφάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο)

5. Παραβιάσεις κατευθυντηρίων οδηγιών

ΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΛΑΘΗ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ

Κατά τη διάρκεια της προηγούμενης δεκαετίας, η αντίληψη και η κατανόηση των ιατρικών λαθών έχει αναπτυχθεί ραγδαία με την ενεργή συμμετοχή οργανισμών για την ασφαλέστερη παροχή υπηρεσιών υγείας μέσα από συστηματικές λύσεις.

Κατά μέσο όρο 40.000 με 80.000 νοσοκομειακοί θάνατοι προκύπτουν κάθε χρόνο από διαγνωστικά λάθη (9), ενώ σχεδόν το 5% των αυτοψιών αποδεικνύει θανατηφόρα διαγνωστικά λάθη στα οποία σωστή εκτίμηση σε συνδυασμό με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή θα είχαν αποτρέψει τον θάνατο (10).

Μιλώντας για διαγνωστικά λάθη είναι σημαντικό να διαχωριστεί το λάθος που αφορά στη διαδικασία, από το αποτέλεσμα της που είναι ο τραυματισμός. Διαγνωστικό λάθος ορίζεται κάθε λάθος, καθυστερημένη ή άστοχη διάγνωση όπως προκύπτει από μεταγενέστερα ευρήματα ή εξετάσεις (11). Τα διαγνωστικά λάθη αποτελούν σημαντική πηγή τραυματισμών που θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί (preventable harm) (12).

Σε έρευνα 583 ιατρικών λαθών που έχουν αναφερθεί το 28% ήταν λάθη σημαντικά, το 41% ήταν λάθη μεσαίου επιπέδου σημαντικότητας ενώ το 31% ήταν ασήμαντα. Από αυτά, η συχνότερη λάθος ή καθυστερημένη διάγνωση ήταν η πνευμονική εμβολή και ο καρκίνος του πνεύμονα σε ποσοστό 4,5% και 3,9% αντίστοιχα (13).

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟ ΛΑΘΟΣ

Το Νοσηλευτικό λάθος, ένας επιστημονικά εξειδικευμένος όρος, περιλαμβάνει ένα άσκοπο ατύχημα (mishap) που προκλήθηκε από νοσηλεύτη, ο οποίος βρίσκεται σε άμεση επαφή (στην άκρη του ξυραφιού, "at the sharp end" με ένα γεγονός το οποίο επηρέασε δυσμενώς ή θα μπορούσε να επηρεάσει την ασφάλεια του ασθενή ή την ποιότητα της παρεχόμενης φροντίδας. Ο νοσηλεύτης σε αντίθεση με άλλους επαγγελματίες όπως οι ιατροί ή οι φαρμακοποιοί πολλές φορές είναι το τελευταίο αιτιολογικά και κριτικά άτομο, το οποίο συνδέεται με μια ακούσια επίδραση, συνέπεια ή έκβαση. Το λάθος μπορεί να εμπλέκει περισσότερους από έναν νοσηλευτές ή και άλλους επαγγελματίες (14).

Η έννοια του λάθους χαρακτηρίζει μια ενέργεια και όχι το αποτέλεσμα. Αυτό σημαίνει ότι ένα λάθος μπορεί να καταλήξει σε ανεπιθύμητο συμβάν, μπορεί όμως και όχι, είτε γιατί η ενέργεια αυτή από μόνη

της δεν είχε βλαβερές συνέπειες και ο ασθενής δεν εκδήλωσε κανένα πρόβλημα, είτε γιατί το λάθος έγινε αντιληπτό και διορθώθηκε έγκαιρα.

Το λάθος είναι αιτία επαρκής, αλλά όχι ικανή για να εκδηλωθεί ένα ανεπιθύμητο συμβάν. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα ανεπιθύμητα συμβάντα δεν οφείλονται πάντα σε λάθη, αλλά είναι αποτέλεσμα μιας σωστής ενέργειας, της οποίας όμως το ανεπιθύμητο αποτέλεσμα ήταν άγνωστο ή γνωστό και αναμενόμενο, αλλά δεν μπορούσε να προληφθεί (15).

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΩΝ ΛΑΘΩΝ

Από τα 661 μέλη του νοσηλευτικού προσωπικού που συμμετείχαν σε μια μελέτη απογραφής λαθών οι 518 (ποσοστό 78,4%) θυμήθηκαν ότι έχουν κάνει κάποιο λάθος, οι 139 (ποσοστό 21%) δε θυμήθηκαν και οι 4 (ποσοστό 0,7%) δεν απάντησαν καθόλου. Από τα 518, οι 65 (ποσοστό 12,5%) παρόλο που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο δεν περιέγραψαν κάποιο λάθος. Τα 453 λάθη που περιγράφηκαν ταξινομήθηκαν αρχικά σε φαρμακευτικά λάθη (366, ποσοστό 81%) και σε άλλα λάθη (87, ποσοστό 19%). Διευκρινίζεται ότι τα λάθη στο χειρουργείο και στις Μονάδες Τεχνητού Νεφρού και Περιτοναϊκής Κάθαρσης ήταν περισσότερα, αλλά ταξινομήθηκαν στις προαναφερόμενες κατηγορίες. Οι παράγοντες οι οποίοι αναφέρθηκαν σε σχέση με τα λάθη ήταν ο φόρτος εργασίας, οι συχνές διακοπές, η έλλειψη συγκέντρωσης η έλλειψη γνώσης, η κόπωση, μη εφαρμογή πρωτοκόλλων, τα κακά φαρμακευτικά διαγράμματα, η έλλειψη εμπειρίας και η κακή επικοινωνία με το υπόλοιπο προσωπικό (16).

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

1. Φαρμακευτικά λάθη
2. Λάθη στο χειρουργείο
2. Λάθη σε ΜΤΝ και ΜΠΚ
3. Λάθη στην Αιμοδοσία
5. Λάθη ασηψίας-αντισηψίας
6. Γραφικά λάθη
7. Λάθη που σχετίζονταν με το θάνατο ασθενή
8. Άλλα αταξινόμητα λάθη

ΛΑΘΗ ΣΤΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

Περιγραφή Λάθους

«Λάθος μέτρηση γαζών σε χειρουργική επέμβαση»
«Ξεχάστηκε γάζα στον άρρωστο»

«Στη διάρκεια επέμβασης γυναικολογικού ασθενή έμεινε γάζα στην κοιλιά»

«Λάθος μέτρημα σε γάζες σε χειρουργική επέμβαση.

«Λάθος μέτρημα γαζών στο τέλος της επέμβασης. Ευτυχώς το αντιληφθήκαμε εγκαίρως.

«Ξεχάστηκε κομπρέσα σε ασθενή που χειροεγύθηκε»

«Όταν πήγα να εργαλειοδοτήσω για πρώτη φορά έπιασα τη μάσκα και ξαποστειρώθηκα»

«Σε επείγον χειρουργείο δεν τηρήθηκαν οι όροι ασηψιάς-αντισηψιάς»

«Παρέμεινε σε ασθενή εξάρτημα κάποιου συρραπτικού μηχανήματος το οποίο όφειλα να υπενθυμίσω στο χειρουργό να αφαιρεθεί πριν κλεισθεί ο ασθενής»

«Όταν ξεκίνησα να εργαλειοδοτώ δε μέτραγα τα εργαλεία όταν κλείναμε δέρμα»

«Ενώ ξεκίνησε το χειρουργείο και ήταν σε εξέλιξη είχα ξεχάσει να τοποθετήσω την πλάκα γείωσης για τη διαθερμία»

«Κατά τη διάρκεια ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης, χορήγηση λάθος εμφυτεύσιμων υλικών»

«Υλικό που προοριζόταν για δεξί κάτω άκρο ανοίχθηκε σε χειρουργείο για αριστερό άνω άκρο»

«Πέταξα οστικό μόσχευμα»

«Λάθος διακίνηση περιστατικών».

ΛΑΘΗ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ

Περιγραφή Λάθους

«Συνέδεσα τον άρρωστο στο μηχάνημα και ξέχασα να συνδέσω την επιστροφή.

«Λάθος στη σύνδεση με το μηχάνημα αιμοκάθαρσης»

«Τοποθέτησα το φίλτρο αιμοκάθαρσης ανάποδα (όπου αρτηριακή σύνδεση τοποθέτησα φλεβική και αντιστρόφως)»

«Παραλίγο να μην προλάβω να κλείσω τη φλεβική γραμμή κατά την αποσύνδεση του ασθενή» (ΠΑΡ' ΟΛΙΓΟΝ ΛΑΘΟΣ)»

«Αντίστροφη μέτρηση παροχής αποιονισμένου νερού με το φίλτρο αιμοκάθαρσης»

«Λάθος σύνδεση φλεβικής γραμμής κατά την αποσύνδεση του ασθενή από το μηχάνημα αιμοκάθαρσης».

«Δεν έδωσα αρκετό ορό στο φίλτρο και υπήρξε αλλεργική αντίδραση»

«Έβαλα λάθος κιλά στο μηχάνημα της αιμοκάθαρσης»

«Λάθος τιμές στο μηχάνημα αιμοκάθαρσης»

«Δεν έβαλα καθόλου κιλά στο μηχάνημα»

«Λάθος υπολογισμός στο ισοζύγιο υγρών του ασθενή»

«Λάθος υπολογισμός του όγκου αποβολής υγρών σε αιμοκάθαρση ασθενή»

«Λάθος ζύγισμα ασθενή»

«Ξέχασα να χορηγήσω ηπαρίνη κατά την παρακέντηση με αποτέλεσμα να υπάρξει πήξη του αίματος στο κύκλωμα γραμμών και στο κύκλωμα»

«Δεν έγινε ηπαρίνη με συνέπεια να πήξει το φίλτρο του ασθενή»

«Λάθος παρακέντηση»

«Δεν είδα εγκαίρως ανεπιτυχή παρακέντηση και την πρόκληση αιμορραγίας»

«Καθυστερημένη αντίληψη αιμορραγικού επεισοδίου σε πάσχοντα Χ.Ν.Α.»

«Λάθος φλεβοκέντηση σε νεφροπαθή, με αποτέλεσμα να πρηστεί το χέρι της. Ευτυχώς συνέχισε να λειτουργεί ή φίστουλά της»

«Κακή παρακέντηση»

«Βγήκε η βελόνα από τη φίστουλα του ασθενή διότι δεν την είχα στερεώσει καλά και αιμορράγησε»

«Έχω δώσει αέρα σε ασθενή»

«Έδωσα σημασία σε κάποιον ασθενή που φώναζε και γέμισε η γραμμή, που έβγαζα τον ασθενή, αέρα»

«Στο τέλος της αιμοκάθαρσης ενός ασθενή άφησα να περάσει αέρας από την υποκλείδιο»

«Πήρε αέρα ο ασθενής μέσα από τη συσκευή».

ΛΑΘΗ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ

Λάθη που έχουν καταγραφεί στο χώρο της αιμοδοσίας, είτε σχετίζονταν με τις γραφειοκρατικές διαδικασίες, είτε με τις τεχνικές που εφαρμόζονται για την ταυτοποίηση της ομάδας αίματος και τις διασταυρώσεις, μπορεί να είναι τα κάτωθι

Περιγραφή Λάθους

1. «Λάθος γράψιμο ομάδας αίματος»
2. «Αναγραμματισμός του αριθμού φιάλης στην ετικέτα διασταύρωσης»
3. «Λάθος προετοιμασία αίματος για δύο ασθενείς με ίδιο επώνυμο και όνομα»
4. «Έγινε λάθος στην ομάδα αίματος. Το κατάλαβα νωρίς οπότε δεν είχε αντίκτυπο στον ασθενή αφού η διεργασία έγινε από την αρχή»
5. «Έγινε λάθος ομάδα»
6. «Λάθος κατά τη διαδικασία της διασταύρωσης (αντί Normal Saline, Water for injection με αποτέλεσμα ψευδώς θετικό)».

ΛΑΘΗ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΗΨΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΣΗΨΙΑ

1. Περιγραφή Λάθους
2. Καθάρισα δύο διαφορετικούς ασθενείς με τα ίδια γάντια.
3. Περιποιήθηκα τον καθετήρα ασθενή στη Μ.Ε.Θ. και στο διπλανό κρεβάτι ήτα ασθενής με ψευδομονάδα. Πήγα με τα γάντια στο διπλανό κομοδίνο να πάρω νοσηλευτικό υλικό.
4. Δε αλλάχθηκαν οι συσκευές έγχυσης των φαρμάκων εντός 24ωρου αλλά σε 48ώρες.
5. Είχα δώσει αποστειρωμένα γάντια για να κάνει ασθενής αλλαγή χωρίς να ελέγξω αν είχε εκπαιδευτεί να τα βάλει με το σωστό τρόπο.
6. Κακή χρήση αποστειρωμένου υλικού.
7. Χρήση φιαλιδίου για καλλιέργεια περιτοναϊκού υγρού το οποίο είχε λήξει.

ΓΡΑΦΙΚΑ ΛΑΘΗ

1. Περιγραφή Λάθους
2. Λάθος όνομα σε λάθος φάκελο.
3. Ξέχασα να γράψω τα στοιχεία του ασθενή στα μπουκαλάκια εργαστηριακών εξετάσεων και έγινε ξανά αιμοληψία.
4. Καταγραφή στο διάγραμμα υψηλής αρτηριακής πίεσης εκ παραδρομής ενώ η μέτρηση ήταν φυσιολογική.

ΛΑΘΗ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΘΑΝΑΤΟ

Περιγραφή Λάθους

1. Μου ανέφερε κάποιος συνοδός ότι η ασθενής έχει κρύα άκρα. υπέθεσα πως δεν είναι κάτι. Δε φώναξα ιατρό. $V_{fc1} = -0,9y'$ μετά από λίγη ώρα πέθανε.
2. Κατά την προσέλευση νεογνού στα ΤΕΠ δεν έλεγα αν αυτό είναι ζωντανό (Δεν το αποκάλυψα από τις κουβέρτες του) και το έστειλα στο τμήμα πεθαμένο.
3. Δεν έγινε βρογχοαναρρόφηση και ο ασθενής πέθανε
4. Αποσυνδέθηκε ασθενής από τον αναπνευστήρα και δεν το κατάλαβε κανείς με αποτέλεσμα να πεθάνει
5. Γινόταν γαστροσκόπηση στον ασθενή και λόγω φόρτου εργασίας και πολλών ατόμων δεν είχα οπτική επαφή με το monitor. Ο άρρωστος έκανε ανακοπή την οποία καταλάβαμε μερικά λεπτά αργότερα, έγινε ανάταξη αλλά ήταν ανεπιτυχής.

ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΜΕΣΩΣ ΜΕΤΑ ΤΟ ΛΑΘΟΣ

Σε μία μελέτη το 39,8% (N=206) των περιπτώσεων λάθους οι συμμετέχοντες ενημέρωσαν τον προϊστάμενο του τμήματος ή τον υπεύθυνο βάρδιας σχετικά με το λάθος. Στο 60,6% (N=314) των περιπτώσεων ενημέρωσαν τον ιατρό για το λάθος που διέπραξαν

Μόνο σε 43 περιπτώσεις (8,3%) δεν ενημερώθηκε κανένας. Από τις 43 περιπτώσεις, οι 19 αφορούσαν λάθη, στα οποία οι συμμετέχοντες γνώριζαν ότι δε θα είχαν συνέπειες στον ασθενή. Το σύνολο των λαθών για τα οποία οι συμμετέχοντες δεν έκαναν τίποτα ανήλθαν στα 91 (17,6%) γιατί θεώρησαν ότι το λάθος δεν θα είχε συνέπειες στον ασθενή. Σε 179 περιπτώσεις (34,6%) οι συμμετέχοντες παρακολούθησαν μόνοι τους τον ασθενή για τυχόν συνέπειες από το λάθος, ενώ σε 101 (19,5%) έκαναν μόνοι τους ότι ήταν απαραίτητο για να αντιμετωπιστεί το λάθος.

Η άμεση παρέμβαση του νοσηλευτικού προσωπικού είχε ως αποτέλεσμα οι συνέπειες να είναι μηδενικές ή ασήμαντες για την κατάσταση υγείας του ασθενή.

Χαρακτηριστικές ήταν οι παρακάτω περιπτώσεις:

- Νοσηλευτής κατά την αφύπνιση ασθενή στην ανάνηψη αντί να κλείσει το N₂O έκλεισε το O₂ από λάθος κίνηση. Το αντιλήφθηκε αμέσως και δεν υπήρχαν συνέπειες για τον ασθενή.
- Νοσηλευτής τοποθέτησε αυτοκόλλητο για την αντιμετώπιση του πόνου στο θώρακα άλλου ασθενή και το αντιλήφθηκε αμέσως.
- Νοσηλευτής στην ανάνηψη αντί για αντίδοτο στον ασθενή έναντι του αναισθητικού, έδωσε καταστολή. Η ενέργεια αυτή δεν είχε κάποια σημαντική επίδραση στην υγεία του ασθενή, πέρα από την καθυστερημένη κατά 30 λεπτά αφύπνισή του.
- Νοσηλευτής μετά τη χορήγηση λάθους ορού συνειδητοποίησε αμέσως το λάθος και έγινε άμεση αντικατάστασή του.

Τέλος σε 190 περιπτώσεις (36,7%) το νοσηλευτικό προσωπικό συμμετείχε σε όλες τις ιατρικές παρεμβάσεις που ακολουθήθηκαν προκειμένου να αντιμετωπιστεί το λάθος.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΑΘΩΝ

Νοσηλευτικό λάθος ορίζεται κάθε αδικαιολόγητη απόφαση, παράλειψη ή πράξη για την οποία ο νοσηλευτής αισθάνεται υπεύθυνος και είχε δυσμενείς ή δυνητικά δυσμενείς συνέπειες για τον ασθενή (17).

Οι συμβουλές αυτές, οι οποίες έχουν άμεση πρακτική εφαρμογή αποσκοπούν στη μείωση των λαθών,

έτσι ώστε να διασφαλιστεί η ασφάλεια των ασθενών στο μέγιστο δυνατό βαθμό. Οι συμβουλές είναι οι ακόλουθες (18).

1. Εκτιμήστε και βελτιώστε την κουλτούρα σας σε θέματα ασφάλειας ασθενών.
2. Καλλιεργήστε την ομαδική εργασία.
3. Περιορίστε κατά το δυνατόν τις βάρδιες του προσωπικού.
4. Τοποθετείτε σωλήνες στο Θώρακα με ασφάλεια.
5. Προλάβετε τις λοιμώξεις από κεντρικές γραμμές.
6. Χρησιμοποιήστε κατάλληλα τους προϊσταμένους στις ΜΕΘ
7. Χρησιμοποιείτε αξιόπιστα εργαλεία που υποστηρίζουν τη λήψη κλινικών αποφάσεων.
8. Δημιουργήστε κάποιο σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων συμβάντων.

Τα τελευταία χρόνια έχουν δημιουργηθεί διάφορα εργαλεία για την πρόληψη και τη διαχείριση των λαθών. Αυτά με τη σειρά τους συμμετέχουν σε διάφορες διαδικασίες, όπου αναζητούν τα τρωτά σημεία του συστήματος που σχετίζονται με ένα λάθος το οποίο συνέβη στο παρελθόν.

Η Failure Mode Effect Analysis (FMEA), επίσημος όρος στα Ελληνικά δεν έχει βρεθεί, αποτελεί ένα εργαλείο που έχει σαν σκοπό να προλάβει πιθανές αποτυχίες στα συστήματα, να παγιώσει το λάθος πριν αυτό φτάσει στον ασθενή και σε τελικό στάδιο, να μειώνει τις συνέπειες του λάθους. Η FMEA επικεντρώνεται στο σύστημα και όχι στο άτομο που έκανε το λάθος (19).

Σύμφωνα με τον Chen που ασχολήθηκε ιδιαίτερα με τη FMEA υπάρχουν τέσσερις βασικοί τύποι ενεργειών, οι οποίοι συμβάλλουν στην πρόληψη των λαθών. Αυτοί είναι η απομάκρυνση εναλλακτικών λύσεων, η βελτίωση της ανίχνευσης των λαθών, η πρόληψη ολοκλήρωσης ενεργειών και η ελαχιστοποίηση των συνεπειών των λαθών.

Προτάσεις για τη πρόληψη και τη βελτίωση της ποιότητας στο χώρο την υγεία

- Είναι σε ετοιμότητα να προλάβουν και να αντιμετωπίσουν τυχόν προβλήματα ή επείγουσες καταστάσεις που θα παρουσιαστούν
- Συχνά προβλέπουν και αναγνωρίζουν τις συνθήκες, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε λάθη, όπως αυξημένος φόρτος εργασίας, έλλειψη προσωπικού
- Αναγνώριση των λαθών και προσπάθεια καταγραφής τους με την εθελοντική συμμετοχή των επαγγελματιών υγείας.
- Συμμετοχή των φορέων των επαγγελματιών και των ασθενών (πελατών του συστήματος υγείας) προς την κατεύθυνση της αναγνώρισης, της κα-

ταγραφής και της μείωσης των λαθών.

- Δημιουργία «κουλτούρας» γύρω από τα θέματα ασφάλειας στο τελικό επίπεδο παροχής των υπηρεσιών υγείας, στον ασθενή.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΛΑΘΟΥΣ

Όταν συμβαίνει ένα λάθος συνήθως ακολουθούν διαδικασίες διαχείρισης του συμβάντος, σε ατομικό επίπεδο για τους επαγγελματίες υγείας αλλά και σε επίπεδο συστήματος για το νοσοκομείο.

Η διαχείριση του λάθους μπορεί να επικεντρώνεται αφενός στο λάθος καθεαυτό και αφετέρου στα συναισθήματα που προκύπτουν (20).

Το λάθος αφορά σε πρώτη φάση στην παρακολούθηση του ασθενή για να προληφθούν τυχόν συνέπειες στην υγεία του και σε δεύτερη φάση στη διερεύνηση του λάθους.

Αν ένα λάθος είχε συνέπειες για τον ασθενή συνήθως ακολουθείται η διαδικασία ώστε να αναζητηθεί ο ένοχος, απονέμονται κατηγορίες και λαμβάνονται μέτρα για να προληφθούν μελλοντικά τα ίδια λάθη.

Τα μέτρα περιλαμβάνουν προειδοποιήσεις για να είναι αυτοί που έκαναν λάθος πιο προσεκτικοί στο μέλλον, τυπικές επιπλήξεις έως και κυρώσεις όπως στέρηση αποδοχών ή άλλων προνομίων. Εάν οι εργαζόμενοι υποπίπτουν σε επαναλαμβανόμενα λάθη μερικές φορές απολύονται.

Η επικέντρωση στα συναισθήματα που προκάλεσε το λάθος αφορά συνήθως σε αυτόν που το διέπραξε και ως επί το πλείστον είναι δυσάρεστα, όπως ο φόβος, αγωνία, άγχος, ενοχή, λύπη, ταπείνωση, αμηχανία, θυμός και έχουν διάρκεια από λίγες ημέρες έως μερικούς μήνες (21). Πολλές φορές εκδηλώνονται διαταραχές στον ύπνο, την όρεξη και τη συγκέντρωση.

Ο φόβος έχει άμεση σχέση με την ανησυχία για την πορεία της υγείας του ασθενή, την πιθανή πειθαρχική ή νομική δίωξη και τις αντιδράσεις των συναδέλφων. Όταν συμβαίνει ένα λάθος, αυτός που το διαπράττει είναι το δεύτερο θύμα και χρειάζεται εξίσου βοήθεια (22).

Τα συναισθήματα που τον διακατέχουν είναι μοναξιά, άγχος, αγωνία για το τι θα πρέπει να κάνει, να το πει σε κάποιον, πως και τι να του πει. Έχει πολλές εσωτερικές συγκρούσεις, έχει ανασφάλεια, αμφισβητεί τις ικανότητες του, γνωρίζει ότι πρέπει να ομολογήσει, αλλά φοβάται το ενδεχόμενο της τιμωρίας και το θυμό του ασθενή, ενώ γίνεται υπερβολικά περιποιητικός προς τον ασθενή ή την οικογένεια μετανιώνοντας που δεν το έκανε νωρίτερα και αναρωτιέται αν το ξέρουν σε περίπτωση που δεν τους το έχει πει.

Το άγχος κορυφώνεται όταν προκύπτουν διεκ-

δικήσεις, χάνει την αυτοκυριαρχία του, πληγώνεται συναισθηματικά, εξαντλείται επαγγελματικά και καταφεύγει στο αλκοόλ και τα φάρμακα.

Πολλές φορές οι νοσηλευτές καταφεύγουν σε εκφράσεις όπως 'αισθάνθηκα άρρωστος', 'θα προτιμούσα να πεθάνω', 'ισοπεδώθηκα'. Τα συναισθήματα ενοχής συνδέονται με τα γεγονότα που έρχονται συνεχώς στη μνήμη. Η ντροπή έχει άμεση σχέση με τις αντιδράσεις των ασθενών, των συγγενών αλλά και των συναδέλφων οι οποίοι πιθανά θα αμφισβητήσουν τις ικανότητες του νοσηλευτή (23).

Οι επαγγελματίες υγείας αναπτύσσουν μηχανισμούς άμυνας όπως 'δεν είμαι η μόνη που έκανα λάθος' ή 'είμαστε άνθρωποι και όλοι κάνουμε λάθη'.

Προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη διαχείριση ενός λάθους, απαιτείται ο νοσηλευτής που έκανε το λάθος να το αποδεχθεί και οι συνάδελφοι του να τον στηρίξουν. Η υποστήριξη και η εμπιστοσύνη που παρέχουν οι συνάδελφοι, βοηθά ουσιαστικά προκειμένου να επανακτήσει ο νοσηλευτής την αυτοπεποίθηση του και να συνεχίζει να ασκεί τα καθήκοντά του.

Κατόπιν, το σύστημα μπορεί να μελετηθεί και να τροποποιηθεί κατάλληλα, έτσι ώστε να μην επαναλαμβάνονται παρόμοια λάθη.

Προκειμένου να επιτευχθεί όσο το δυνατόν πιο ανώδυνη διαχείριση των λαθών, ο Wu (2000) πρότεινε χαρακτηριστικά να ακολουθηθούν τα κάτωθι βήματα: *'Θυμηθείτε το τελευταίο λάθος που κάνατε και βλάψατε κάποιον ασθενή. Μιλήστε σε έναν συνάδελφο για αυτό. Παρατηρήστε τις αντιδράσεις του συναδέλφου και τις δικές σας. Τι βοηθά; Τι το κάνει χειρότερο; Οι ιατροί πάντα θα κάνουν λάθη.*

Η ασφάλεια του ασθενή και η πρόνοια του ιατρού προάγονται, όταν είμαστε περισσότερο ειλικρινείς για τα λάθη μας προς τους ασθενείς μας, τους συνεργάτες μας, τους εαυτούς μας. (24)

Η διαχείριση των λαθών, μετά τη γνωστοποίησή τους, αποτελούν αντικείμενο λήψης αποφάσεων στα χέρια των προϊστάμενων, επίσης συχνά οι διοικούντες αναφέρουν ότι θα προτιμούσαν μια πιο ανοικτή και λιγότερο ενοχοποιητική προσέγγιση του θέματος. Συνεπώς, η εκπαίδευση είναι απαραίτητη όχι μόνο σε αυτούς που κάνουν τα λάθη, αλλά και σε αυτούς που τα διαχειρίζονται. Μια δημιουργική εκπαίδευση του νεοπροσλαμβανόμενου προσωπικού θα πρέπει να εμπεριέχει τα λάθη που καταγράφονται προς μελέτη και παρουσίαση.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η ασφάλεια των ασθενών θεωρείται μια από τις πολλές διαστάσεις της ποιότητας της φροντίδας υγεί-

ας όπως η αποτελεσματικότητα, η αποδοτικότητα, η πρόσβαση, η ισότητα, η ικανοποίηση του ασθενή η βελτίωση της υγείας, η συνέχιση της παροχής των υπηρεσιών, η καταλληλότητα και η αποδοχή της φροντίδας σε ατομικό και κοινωνικό επίπεδο.

Σύμφωνα με τη Rice (2003), η ασφαλής φροντίδα, είναι η φροντίδα η οποία παρέχεται χωρίς λάθη, τα οποία έχουν αρνητικές συνέπειες στην ευημερία του ασθενή και έχει αντικειμενικές παραμέτρους, ενώ η ποιοτική φροντίδα υποδηλώνει τελειότητα και είναι από τη φύση της υποκειμενική (25).

Επίσης σύμφωνα με τον Αμερικανικό Σύνδεσμο Νοσοκομείων ως Ασφάλεια του ασθενή ορίζεται η ελευθερία από τυχαίους τραυματισμούς, κατά τη διάρκεια παροχής ιατρικής φροντίδας και οι δράσεις για την αποφυγή, πρόληψη ή διόρθωση ανεπιθύμητων εκβάσεων που μπορεί να είναι αποτέλεσμα της παροχής φροντίδας υγείας.

Οι συστάσεις για τη βελτίωση της ποιότητας και της ασφάλειας στο χώρο την υγεία της

1. Η δημιουργία ενός κέντρου για ζητήματα ασφάλειας ασθενών το οποίο
 - α) θα θέτει εθνικούς στόχους για την ασφάλεια των ασθενών, θα παρακολουθεί την πρόοδο στους στόχους αυτούς και θα εκδίδει ετήσια έκθεση και
 - β) θα αναπτύξει τη σχετικά με τα λάθη στις υπηρεσίες υγείας με τη δημιουργία ερευνητικής θεματολογίας, τη χρηματοδότηση κέντρων αριστείας. Την αξιολόγηση μεθόδων για την αναγνώριση και την πρόληψη των λαθών και τη χρηματοδότηση δραστηριοτήτων για την επικοινωνία και τη διάδοση των γνώσεων σχετικά με την ασφάλεια των ασθενών.
2. Η ίδρυση ενός εθνικού υποχρεωτικού συστήματος καταγραφής λαθών το οποίο θα παρέχει πληροφορίες για τη συλλογή προτυποποιημένων πληροφοριών για τα ανεπιθύμητα συμβάντα που καταλήγουν σε θάνατο ή σε σοβαρό τραυματισμό.
3. Η ανάπτυξη ενός εθελοντικού συστήματος αναφοράς λαθών.

Πολλοί οργανισμοί υγείας βασίζονται στην αναγνώριση και αναφορά των λαθών από τους νοσηλευτές, τους οποίους θεωρούν ως τους επαγγελματίες της πρώτης γραμμής. Σύμφωνα με μία έρευνα οι νοσηλευτές δεν αναφέρουν τα λάθη, είτε γιατί φοβούνται την αντίδραση του προϊσταμένου (76,9%) και των συνεργατών (61,4%), είτε γιατί θεωρούν ότι το λάθος δεν ήταν ιδιαίτερα σημαντικό (52,9%) και η αναφορά μπορεί να έχει δυσανάλογες συνέπειες (26).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, προκειμένου η διαχείριση των λαθών να είναι εποικοδομητική, προτείνεται η δημιουργία ενός εργασιακού περιβάλλοντος που θα δίνει τη δυνατότητα στους επαγγελματίες υγείας να μάθουν από τα λάθη τους.

Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να απολαμβάνουν το μερίδιο της ευθύνης τους, όταν κάνουν κάποιο λάθος και να το συζητούν με τους ανωτέρους τους. Παράλληλα, οι ανώτεροι ιεραρχικά επαγγελματίες θα πρέπει να ενδυναμώνουν τους υπαλλήλους τους προς την κατεύθυνση αυτή και να είναι περισσότερο συζητήσιμοι, ειδικά σε πολύπλοκα ιατρικά περιστατικά.

Τέλος, ενδείκνυται νομικά αλλά και ηθικά να ενημερώνεται ο ασθενής.

Η κοινοποίηση των λαθών είναι μια δύσκολη και επίπονη διαδικασία. Οι επαγγελματίες υγείας ενώ αναγνωρίζουν την αναγκαιότητα τους, στην πράξη δυσκολεύονται να την υλοποιήσουν.

Οι νοσηλευτές δε φαίνεται να συμμετέχουν άμεσα στη διαδικασία ενημέρωσης των ασθενών για τυχόν λάθη. Παρ' όλα αυτά, όταν συμβαίνει ένα νοσηλευτικό λάθος, πολλές φορές γίνεται αντιληπτό από τον ίδιο ασθενή. Ο νοσηλευτής χρειάζεται να αποφασίσει εκείνη τη στιγμή πώς θα το διαχειριστεί. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να διερευνηθεί η διαχείριση των λαθών από τους νοσηλευτές αλλά και τους άμεσους προϊστάμενους

ΑΜΥΝΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΜΕΤΑ ΤΟ ΛΑΘΟΣ

- Εμπιστεύομαι λιγότερο τις ικανότητες των άλλων
- Είναι πιο πιθανό να μη μιλήσω σε κανέναν για ένα λάθος και να το κρατήσω για τον εαυτό μου
- Έχω λιγότερη αυτοπεποίθηση στη δουλειά μου
- Αποφεύγω τον ασθενή στον οποίο έκανα το λάθος
- Σκέφτομαι να αλλάξω επάγγελμα
- Επιβεβαιώνω την ταυτότητα του ασθενή πριν γίνει οποιαδήποτε νοσηλευτική πράξη.
- Ελέγχω δύο φορές τη νοσηλευτική κάρτα φαρμάκων.
- Ελέγχω μόνος μου τη νοσηλεία.

ΑΛΛΑΓΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΜΕΤΑ ΤΟ ΛΑΘΟΣ

- Παρατηρώ πιο προσεκτικά τους ασθενείς
- Παρατηρώ πιο συχνά τους ασθενείς
- Προσπαθώ να διαβάζω το φάκελο του ασθενή πιο προσεκτικά

- Κρατώ καλύτερες σημειώσεις για τους ασθενείς
- Ζητάω συχνότερα τη βοήθεια των συναδέλφων
- Διάβασα για να καλύψω τυχόν κενά στις γνώσεις μου
- Ρώτησα τους συναδέλφους μου τι θα έκανα σε μια παρόμοια κατάσταση.

Συνεπώς, για να πετύχουμε να τροποποιήσουμε τις συμπεριφορές των επαγγελματιών υγείας και να αποτρέψουμε τυχόν λάθη που θα επιφέρουν δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία του ασθενή, προτείνουμε αλλαγή εκπαιδευτικών προτύπων αξιολόγησης, τεκμηριωμένες τακτικές, αναμόρφωση προτύπων διοίκησης και λειτουργίας, νέες διαδικασίες ποιότητας, αριστεία, επενδύσεις σε ανθρώπινο δυναμικό, νέες τεχνολογίες και πρόσβαση σε βάσεις δεδομένων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wu AW. Medical error: the second victim. The doctor who makes the mistake needs help too. *BMJ* 2000, 320:726-727
2. Kohn et al. Building a safer health system. National Academy Press, 2000. Brennan et al. Incidents of adverse events and negligence in hospital patients. Results of the Harvard Medical Study I. *N Engl J Med* 1991, 324:370-376. Leape et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Study I. *N Engl J Med* 1991, 324:377-384. Vincent CA, Coulter A. Patient Safety: What about the patient? *Qual Saf Health Care* 2002, 11:76-80
3. Leape. Error in medicine. *JAMA* 1994, 272:1851-1857
4. Newman-Toker DE, Provonost PJ. Diagnostic errors – The next frontier for patient safety. *JAMA*, 2009, Vol 301, No. 10.
5. Κανάκης Ι. Η Σωκρατική στρατηγική διδασκαλίας-μάθησης. Εκδ. Γρηγόρης. Αθήνα 1989.
6. Δεσποτόπουλος Κ. Φιλοσοφίας εγκώμιον. Εκδόσεις Ελληνικά Γράμματα. Β' έκδοση. Αθήνα, 2000
7. Reason J. Human error. Cambridge Univ. Press. 1990.
8. Helmreich R. On error management: Lessons from aviation. *BMJ* 2000, 320:781-785
9. Leape L, Berwick D, Bates D. Counting deaths due to medical errors. *JAMA* 2002, 288:2405
10. Shojania K, Burton E, McDonald K, Goldman L. Changes in rates of autopsy –detected diagnostic errors over time. A systematic review. *JAMA* 2003, 289:2849-2856
11. Graber M. Diagnostic error in Medicine: A case of neglect. *It Comm J Qual Patient Saf* 2005, 31:106-113
12. Newman-Toker DE, Provonost PJ. Diagnostic errors –The next frontier for patient safety. *JAMA* 2009, Vol 301, No.10
13. Schiff GD et al. *Arch Intern Med* 2009, 169:1881-1887.

14. Johnstone M, Kanitsaki O. The ethics and practical importance of defining, distinguishing and disclosing nursing errors: a discussion paper. *International Journal of Nursing studies* 2006, 43:367-376
15. Bates et al. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995, 10:199-205
16. Κάργα Μ. Διδακτορική Διατριβή. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Νοσηλευτικής.
17. Meurier CE. Learning from errors in nursing practice. *Journal of advanced nursing*, 1997, 26:111-119
18. AHRQ. Ten patient safety tips for hospitals. Revised October 2007. Pub No. 08-p003. <http://www.ahrq.gov/qual/10tips.pdf>
19. Cohen MR. Failure mode and effect analysis. Dealing with human error in medicine. Proceedings of the Physicians Insurance company of Michigan, conducted by the Institute of safe Medication Practices, April, 1994.
20. Christensen et al. The heart of darkness: The impact of perceived mistakes on physicians. *J Gen Intern Med* 1002, 1992 7:424-31.
21. Gallagher et al. Patients' and Physicians' attitudes regarding the disclosure of medical errors. *JAMA* 2003, 289:1001-1007. Christensen et al. The heart of darkness: The impact of perceived mistakes on physicians. *J Gen Intern Med* 1002, 1992, 7:424-31.
22. Wu AW. Medical error: the second victim. The doctor who makes the mistake needs help too. *BMJ* 2000, 320:726-727
23. Arndt. Nurses' medication errors. *Journal of advanced nursing* 1994, 19:519-526. Wolf et al. Nurses' perceptions of harmful outcomes from medication errors. *Med Surg* 1995, 4:460-467
24. Wu AW. Medical error: the second victim. The doctor who makes the mistake needs help too. *BMJ* 2000, 320:726-727
25. Rice. Overview and summary: Patient safety: Who guards the patient? *Online journal of issues in nursing* 2003, 8(3)
26. Mayo AM, Duncan D. Nurse perceptions of medication errors. What we need to know for patient safety. *J Nurs Care Qual* 2004, 19:209-217
27. Το βήμα του Ασκληπιού (2009). Ποιότητα Παροχής φροντίδας στο τμήμα επειγόντων. Τόμος 8^{ος}, Τεύχος 1, σελ. 25-36.

Οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις των λαθών των νοσηλευτών

Δ Τσακουμάκη¹, Σ Φίκα¹

SUMMARY

TSAKOUMAKI D, FIKA S. Social and financial consequences of nursing errors. BACKGROUND: over the last two decades medical and nursing errors have been recognized as a major problem in health care area, contributing to a significant number of adverse outcomes and leading in large financial and social costs. Most of medical errors are involved in the medication administration process. Nurses are most familiar with the medication administration process and at any point in this process medication errors can occur. It is very important not only for nurses, but for all health care providers to realize that errors do occur and have consequences. OBJECTIVES: to assess the financial and social consequences of nursing errors. SEARCH STRATEGY: a critical review was employed. Literature search was carried out in electronic databases: Elsevier, PubMed, Science Direct, Iatrotek, through the electronic library of the University of Athens and through the search engines google and yahoo using key words: (errors or mistakes) and (nurse or nursing) and (results or effects or consequences) or (νοσηλευτικά λάθη ή σφάλματα) και (συνέπειες ή επιπτώσεις ή αποτελέσματα) for the greek electronic databases. RESULTS: Despite the widespread impression that adverse drug events in hospital are costly, few data are available to quantify the additional resource utilization associated with these events. From this few data, we concluded that medication errors cost, not only in human lives, they cost money. The social consequences are also very important, not only for the patients, but also for the health care providers, who are dealing with the mistrust of the society. And the society has started to loose her confidence to the national health system. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 403-410, 2010.**

Key words: nursing, errors, financial, social.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: για πάνω από δύο δεκαετίες τα ιατρικά και νοσηλευτικά λάθη έχουν αναγνωρισθεί ως ένα μεγάλο πρόβλημα στο χώρο της υγείας, συμβάλλοντας σε ένα μεγάλο αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών, που οδηγεί σε μεγάλο οικονομικό και κοινωνικό κόστος. Τα περισσότερα λάθη που συμβαίνουν κατά τη νοσηλεία του ασθενούς, αφορούν τη χορήγηση φαρμάκων. Οι νοσηλευτές είναι αυτοί που είναι περισσότερο οικείοι με τη διαδικασία της χορήγησης των φαρμάκων, σε οποιοδήποτε σημείο της οποίας είναι δυνατόν να συμβούν λάθη. Είναι λοιπόν σημαντικό για τους νοσηλευτές αλλά και για το υπόλοιπο προσωπικό υγείας να συνειδητοποιήσει ότι τα λάθη συμβαίνουν και ότι έχουν επιπτώσεις. ΣΚΟΠΟΣ: να διερευνηθούν τα αποτελέσματα κοινωνικά και

¹Νοσηλεύτρια ΠΕ, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

οικονομικά των λαθών των νοσηλευτών. ΜΕΘΟΔΟΣ: πραγματοποιήθηκε κριτική ανασκόπηση. Η αναζήτηση έγινε στις βάσεις δεδομένων: Elsevier, PubMed, Science Direct, Ιατροτέκ, μέσω της βιβλιοθήκης του Πανεπιστημίου Αθηνών και μέσω των μηχανών αναζήτησης yahoo και google με λέξεις κλειδιά: (errors or mistakes) and (nurse or nursing) and (results or effects or consequences) ή (νοσηλευτικά λάθη ή σφάλματα) και (συνέπειες ή επιπτώσεις ή αποτελέσματα) για τις ελληνικές βάσεις δεδομένων. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Παρ' όλη τη διαδομένη άποψη ότι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από τα φαρμακευτικά λάθη κοστίζουν, λίγα δεδομένα είναι διαθέσιμα για να ποσοτικοποιηθούν οι επιπρόσθετοι πόροι που χρησιμοποιήθηκαν για να διευθετηθούν αυτά τα συμβάματα. Από τα λιγοστά λοιπόν δεδομένα που ανευρέθησαν, φαίνεται ότι τα φαρμακευτικά λάθη κοστίζουν όχι μόνο σε ανθρώπινες ζωές αλλά και σε χρήματα. Πολύ σημαντικό είναι επίσης και το κοινωνικό κόστος τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους επαγγελματίες υγείας που βρίσκονται μπροστά στη δυσπιστία της κοινωνίας, η οποία έχει αρχίσει να χάνει την εμπιστοσύνη της στο σύστημα υγείας. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 403-410, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: νοσηλευτική, λάθη, οικονομικά, κοινωνικά

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ορισμοί - ταξινόμηση

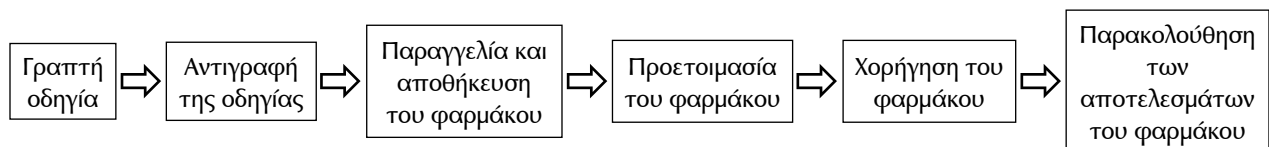
Ως ιατρικό λάθος ορίζεται η χωρίς πρόθεση απόκλιση από την κατάλληλη θεραπεία (1). Αρκετές κατηγορίες λαθών έχουν αναδειχθεί από μελέτες, όπως σφάλματα κατά τη λήψη ιστορικού, κατά τη φυσική εξέταση, κατά τη διάγνωση, στις εργαστηριακές εξετάσεις και στη χειρουργική επέμβαση, όπως κακός προγραμματισμός του χειρουργείου, χειρουργείο σε λάθος ασθενή και λάθος χειρουργική επέμβαση, καθώς και λάθη κατά την αναισθησία. Αρκετές περιπτώσεις αφορούσαν φαρμακευτικά λάθη (2). Σε πρόσφατη αναφορά του Ινστιτούτου Ιατρικής των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ) τα ιατρικά λάθη παρουσιάζονται σε διάφορες μορφές: α. Περιττές χειρουργικές επεμβάσεις β. Λάθη στη χορήγηση των φαρμάκων γ. ιατρική αμέλεια δ. Λοιμώξεις ε. Ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων και ιατρογενείς ασθένειες που δεν οφείλονται σε λάθη αλλά σε σωστές από ιατρική άποψη πρακτικές (3).

Ως ανεπιθύμητες ενέργειες ορίζονται οι εντοπισμένες βλάβες λόγω ιατρικών χειρισμών παρά λόγω της υποκείμενης νόσου (4).

Μέχρι το 2005, στο Ηνωμένο Βασίλειο, το Εθνικό

Πρακτορείο Ασφάλειας του Ασθενούς (NPSA National Patient Safety Agency) δημοσίευσε στοιχεία σύμφωνα με τα οποία τα φαρμακευτικά λάθη είναι η δεύτερη μεγαλύτερη κατηγορία λαθών και αποτελούν το 8,5% όλων των συμβάντων (5). Το Διεθνές Συντονιστικό Συμβούλιο για την Αναφορά και πρόληψη των ιατρικών λαθών (NCC MERP National Coordinating Council For Medication Error Reporting and Prevention) ορίζει το φαρμακευτικό λάθος ως ένα αποτρεψίμο γεγονός που μπορεί να προκαλέσει ή να οδηγήσει σε μη κατάλληλη χρήση ενός φαρμάκου ή σε βλάβη του ασθενούς (6).

Τα φαρμακευτικά λάθη μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε σημείο της διαδικασίας χρήσης του φαρμάκου. Η διαδικασία αυτή ξεκινά όταν γραφτεί η οδηγία για το φάρμακο, μετά η οδηγία αυτή αντιγράφεται, γίνεται η παραγγελία του φαρμάκου και η αποθήκευση του, έπειτα γίνεται η προετοιμασία του φαρμάκου, η χορήγηση του στον ασθενή και τέλος η παρακολούθηση των αποτελεσμάτων του στον ασθενή (Σχ. 1). Ένα φαρμακευτικό λάθος μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο αυτής της διαδικασίας είτε τελικά υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες είτε όχι (6-8). Τα περισσότερα σφάλματα συμβαίνουν κατά τη χορήγηση των φαρμάκων (53%), ακολουθούν τα λάθη όταν δίνονται οι οδηγίες (17%) και τα λάθη κατά την αντιγραφή τους (11%) (7,8). Τα δύο τελευταία



Σχήμα 1. Η διαδικασία χρήσης του φαρμάκου.

έχουν συνήθως μικρές άμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στους ασθενείς οι οποίες όμως κάποιες φορές μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή στο θάνατο (8). Τα λάθη κατά την προετοιμασία των φαρμάκων αποτελούν το 14% των φαρμακευτικών λαθών. Τα λάθη κατά την προετοιμασία συμβαίνουν όταν υπάρχει διαφορά μεταξύ της ποσότητας του φαρμάκου που έχει γραφτεί στην οδηγία και αυτού που πραγματικά προετοιμάζεται και χορηγείται (7). Παρατηρήσεις που έγιναν σχετικά με την άσηπτη τεχνική της προετοιμασίας των φαρμάκων έδειξαν ότι η πλειοψηφία των νοσηλευτών δεν την ακολουθούσαν (9).

Οι νοσηλευτές είναι περισσότερο οικείοι με τη διαδικασία της χορήγησης των φαρμάκων. Κατά τη διαδικασία αυτή λοιπόν, ακολουθείται από τους νοσηλευτές «η πολιτική των πέντε σωστών»: το σωστό φάρμακο, στο σωστό ασθενή, στη σωστή ώρα, στη σωστή δόση και από τη σωστή οδό χορήγησης. Λάθη στη διαδικασία της χορήγησης συμβαίνουν σε ένα από αυτά τα πέντε σημεία (6).

Καθώς οι νοσηλευτές είναι περισσότερο οικείοι με τη διαδικασία της χρήσης των φαρμάκων και δεδομένου ότι η βιβλιογραφία ασχολείται περισσότερο με φαρμακευτικά λάθη, για λόγους που αναλύονται παρακάτω, θα αναφερθούμε κυρίως σε ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τη χρήση των φαρμάκων.

Ιστορικά στοιχεία

Τα ιατρικά και νοσηλευτικά λάθη δεν είναι νέο φαινόμενο. Το 16^ο αιώνα ιατρικά βιβλία γράφτηκαν, τα οποία επιτίθεντο στις λάθος αντιλήψεις και πρακτικές άλλων γιατρών. Το βιβλίο του Laurent Joubert «Famous errors», το 1578 είναι ένα αξιόλογο παράδειγμα. Μεταξύ άλλων ο Joubert διαπραγματεύεται και θέματα όπως ο τοκετός, εάν είναι καλό να κλαίει ή όχι τα μωρά και ποιος πρέπει να νοσηλεύεται περισσότερο τα αγόρια ή τα κορίτσια, κατακρίνοντας έτσι τις φυλετικές διακρίσεις και άλλες μη επιστημονικές αντιλήψεις εκείνης της εποχής (10).

Το 1996 οι Youngson και Schott έδωσαν μια λίστα από λάθη που διαπράχθηκαν στο όνομα της επιστημονικής ιατρικής όπως για παράδειγμα η χορήγηση υψηλών συγκεντρώσεων οξυγόνου στα πρόωρα από το 1940 στη Βοστώνη, στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη, που προκαλούσε τύφλωση. Επίσης αναφέρεται από τους ίδιους η κλειτοριδεκτομή, που χρησιμοποιήθηκε σε γυναίκες μεσαίας τάξης για τη θεραπεία της νυμφομανίας και της υστερίας. Ακόμη ένα παράδειγμα, σύμφωνα με τους προαναφερθέντες, είναι και η χρήση

της θαλιδομίδης στις εγκύους για την αντιμετώπιση της πρωινής ναυτίας. Το 1961 αποσύρθηκε εξαιτίας της συσχέτισης της με γενετικές ανωμαλίες. Οι επιζώντες ακόμη και σήμερα απαιτούν αποζημίωση (10).

Αίτια

Ένα από τα πιο σημαντικά βήματα για τη βελτίωση της ασφάλειας του ασθενούς είναι να κατανοήσουμε πως και γιατί συμβαίνουν τα λάθη. Όσο μεγαλύτερη είναι η βαρύτητα της κατάστασης της υγείας του ασθενούς τόσο πιο πιθανό είναι να υποστεί ένα λάθος. Τα περισσότερα φαρμακευτικά λάθη πάντως συμβαίνουν σε καταστάσεις ρουτίνας και όχι σε ασυνήθεις καταστάσεις (11). Ο εργασιακός φόρτος, που μετριέται με την αναλογία νοσηλευτή/ασθενών, σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπιθύμητων συμβάντων. Ο αυξημένος εργασιακός φόρτος, το στρες, η κόπωση, η έλλειψη ύπνου, η κακή ψυχολογική κατάσταση συμβάλλουν στο 33% των περιπτώσεων των φαρμακευτικών λαθών (11,12). Παράγοντες κινδύνου για φαρμακευτικά λάθη αποτελούν, επίσης, το είδος του φαρμάκου (καρδιολογικά, αναλγητικά, αντιπηκτικά, αντιφλεγμονώδη), ο αριθμός των φαρμάκων, οι συχνές αλλαγές των οδηγιών, οι αλλαγές στο προσωπικό καθώς και η απειρία του προσωπικού και η ανεπαρκής επίβλεψη (12). Η πολυπλοκότητα ενός οργανισμού και η επικοινωνία μέσα στη μονάδα αυξάνεται με τον αριθμό των κρεβατιών και κάνει το σύστημα πιο ευπαθές στο λάθος. Το προσωπικό επίσης αναφέρει ότι η χρήση των φαρμάκων που έχουν πρόσφατα αλλάξει εμπορική ονομασία είναι συμβάλλων παράγοντας στο λάθος, στο 18% των περιπτώσεων (Πιν. 1) (11).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Παράγοντες κινδύνου για φαρμακευτικά λάθη

- Αναλογία νοσηλευτών/ασθενών
- Αυξημένος εργασιακός φόρτος
- Στρες
- Κόπωση
- Έλλειψη ύπνου
- Κακή ψυχολογική κατάσταση
- Είδος φαρμάκου (καρδιολογικά, αναλγητικά, αντιφλεγμονώδη, αντιπηκτικά)
- Αριθμός φαρμάκων
- Συχνές αλλαγές των οδηγιών
- Αλλαγές στο προσωπικό
- Απειρία του προσωπικού
- Ανεπαρκής επίβλεψη
- Αριθμός των κρεβατιών
- Αλλαγή της εμπορικής ονομασίας των φαρμάκων

ΣΚΟΠΟΣ

Να διερευνηθούν οι κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις των λαθών των νοσηλευτών.

ΣΠΟΥΔΑΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

Το 1999 το Ινστιτούτο Ιατρικής ανακοίνωσε ότι 44000 με 98000 ασθενείς πεθαίνουν ετησίως στα νοσοκομεία των ΗΠΑ, εξαιτίας ιατρικών λαθών που θα μπορούσαν να προληφθούν (!), τοποθετώντας τον πρόωρο θάνατο εξαιτίας ιατρικών λαθών στην 8^η θέση στις αιτίες θανάτου στις ΗΠΑ μπροστά από τα τροχαία ατυχήματα, τον καρκίνο του μαστού και τη λοίμωξη από HIV (2,6,13,14). Περίπου το 3,7% των εισαγωγών στα νοσοκομεία υπόκεινται σε ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε βλάβη του ασθενούς. Τα φαρμακευτικά λάθη αποτελούν το 19% αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών (13).

Τα φαρμακευτικά λάθη απειλούν την ασφάλεια του ασθενούς και υπάρχουν άφθονα στοιχεία που τα συνδέουν με αυξημένη νοσηρότητα, θνησιμότητα και αυξημένο νοσοκομειακό κόστος. Τα πιο σοβαρά από αυτά σχετίζονται με την ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων, επειδή τα φάρμακα που χορηγούνται ενδοφλεβίως έχουν άμεση βιοδιαθεσιμότητα, ένας φαρμακολογικός κανόνας που αυξάνει τον κίνδυνο (6).

Στο περιοδικό Lancet, το 1998, δημοσιεύτηκε ότι ο ετήσιος αριθμός των θανάτων εξαιτίας φαρμακευτικών λαθών και ανεπιθύμητων ενεργειών από φάρμακα που χρησιμοποιούνται στα νοσοκομεία αυξήθηκαν από 2876 που ήταν το 1983, σε 7391 το 1993 (15).

Σύμφωνα με канаδική μελέτη το 7,5% των ασθενών που εισάγονται στα νοσοκομεία του Καναδά, το 2000, υπέστησαν λάθη, το 36,9% των οποίων μπορούσαν να προληφθούν. Τέτοια λάθη ήταν η χορήγηση λάθος δόσης ή λάθος τύπου φαρμάκου μέχρι και η εξεύρεση ξεχασμένου χειρουργικού αντικειμένου στο σώμα του ασθενούς που σχετίζονται με 1.1 εκατομμύρια επιπλέον ημέρες νοσηλείας στο νοσοκομείο (16).

Το NPSA ανακοίνωσε ότι μεταξύ του 2005 – 2006 αναφέρθηκαν στη Μ. Βρετανία 59802 φαρμακευτικά λάθη. Η πλειοψηφία αυτών δεν είχε επιπτώσεις, ενώ το 16,4% προκάλεσε χαμηλή ή μέτρια βλάβη και το 0,8 – 1% σοβαρή βλάβη ή θάνατο στον ασθενή (5).

Αξίζει να σημειωθεί επίσης ότι στην Ελλάδα πεθαίνουν κάθε μέρα 20 – 30 ασθενείς και 200 παθαίνουν σημαντικές βλάβες στην υγεία τους εξαιτίας ιατρικών λαθών, μεγάλο ποσοστό των οποίων θα μπορούσε να είχε προληφθεί (3).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε κριτική ανασκόπηση. Η αναζήτηση έγινε στις βάσεις δεδομένων: Elsevier, PubMed, Science Direct, Ιατροτέκ, μέσω της βιβλιοθήκης του Πανεπιστημίου Αθηνών και μέσω των μηχανών αναζήτησης yahoo και google με λέξεις κλειδιά: (errors or mistakes) and (nurse or nursing) and (results or effects or consequences) ή (νοσηλευτικά λάθη ή σφάλματα) και (συνέπειες ή επιπτώσεις ή αποτελέσματα) για τις ελληνικές βάσεις δεδομένων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όπως προαναφέρθηκε τα λάθη που συμβαίνουν στους ασθενείς που εισάγονται στα νοσοκομεία είναι πολλών ειδών με συχνότερα τα φαρμακευτικά λάθη (2). Καθώς οι νοσηλευτές είναι περισσότερο συνδεδεμένοι με τη διαδικασία χορήγησης φαρμάκων, σε αυτή τη μελέτη θα αναφερθούμε περισσότερο σε αυτή την κατηγορία λαθών. Άλλωστε η διαχείριση των φαρμάκων είναι πολύ σημαντική για την ποιότητα των υπηρεσιών υγείας. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς που επισκέπτονται τα νοσοκομεία παίρνουν φάρμακα. Μεταξύ του 1999 – 2000 το Εθνικό σύστημα υγείας της Αγγλίας ξόδεψε σε φάρμακα £1,5 εκατομμύρια (15). Παρ' όλη, λοιπόν, τη διαδεδομένη άποψη ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από τα φάρμακα κοστίζουν, λίγα δεδομένα είναι διαθέσιμα για να ποσοτικοποιηθούν οι επιπρόσθετοι πόροι που χρησιμοποιήθηκαν για να διευθετηθούν αυτά τα συμβάματα (17,18). Από τα λιγοστά λοιπόν δεδομένα που ανευρέθησαν, φαίνεται ότι τα φαρμακευτικά λάθη κοστίζουν όχι μόνο σε ανθρώπινες ζωές αλλά και σε χρήματα. Πολύ σημαντικό είναι επίσης και το κοινωνικό κόστος.

Οικονομικές επιπτώσεις

Μελέτη των Evans et al έδειξε ότι από το 1990 έως το 1992 οι ανεπιθύμητες ενέργειες από φαρμακευτικά λάθη αύξησαν κατά 1,9 ημέρες τη διάρκεια νοσηλείας και προκάλεσαν ένα επιπρόσθετο κόστος \$1939 για τους ασθενείς που υπέστησαν κάποιο φαρμακευτικό λάθος (17).

Σε άλλη μελέτη η συνολική διάρκεια νοσηλείας αυξήθηκε κατά 2,2 ημέρες στους ασθενείς με ανεπιθύμητες φαρμακευτικές ενέργειες και η συνολική χρέωση για τους ασθενείς ήταν \$6341 επιπλέον. Το συνολικό κόστος για το νοσοκομείο ήταν \$5,6 εκατομμύρια (18).

μύρια το χρόνο. Το ενδιαφέρον είναι ότι για τα λάθη που θα μπορούσαν να είχαν προληφθεί το κόστος για το νοσοκομείο ήταν \$2,8 εκατομμύρια. Για κάθε συμβάν το αντίστοιχο κόστος ήταν \$2595 και για τα λάθη που θα μπορούσαν να είχαν προληφθεί \$4685 για το καθένα (17).

Σε έρευνα που διεξήχθη μεταξύ του 1990 και 1993, βρέθηκε ότι 91574 ασθενείς εισήχθησαν στο νοσοκομείο και οι 2227 από αυτούς ανέπτυξαν ανεπιθύμητες ενέργειες από φάρμακα. Οι κυριότερες από αυτές που αναφέρθηκαν ήταν φαγούρα, ναυτία και έμετος, εξάνθημα, ζάλη, πυρετός, νεφρική ανεπάρκεια, σύγχυση και αρρυθμία. Η θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς έφτασε στο 3,5%. Η μέση διάρκεια νοσηλείας για αυτούς που υπέστησαν φαρμακευτικά λάθη ήταν 7,69 ημέρες και για αυτούς που δεν υπέστησαν τέτοια λάθη 4,46 ημέρες. Το 28% των ασθενών με φαρμακευτικά λάθη νοσηλεύτηκε σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας με μέση διάρκεια νοσηλείας 4,7 ημέρες. Το μέσο επιπρόσθετο κόστος για τους ασθενείς με φαρμακευτικά λάθη ήταν \$2013 (18).

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στη μελέτη των Zhan και Miller, όπου η διάρκεια νοσηλείας αυξήθηκε μέχρι και 10,89 ημέρες σε ασθενείς με μετεγχειρητική σήψη. Το κόστος για την ίδια ομάδα ασθενών έφτασε στα \$57727. Η θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς φτάνει το 21,92% (19).

1348 ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων αναγνωρίστηκαν σε 1209 ασθενείς, σε μελέτη που διεξήχθη από το 1990 έως το 1992. Η ομάδα ελέγχου είχε μέση διάρκεια νοσηλείας 4,36 ημέρες και οι ασθενείς που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες εξαιτίας των φαρμάκων 8,19 ημέρες. Το μέσο κόστος νοσηλείας για την ομάδα ελέγχου ήταν \$5350 και για τους ασθενείς με ανεπιθύμητες ενέργειες \$10548 (20).

Ασθενείς με ανεπιθύμητα συμβάματα όπως, αφυδάτωση, μεταβολικές διαταραχές, αρρυθμίες, πνευμονία, υπόταση και πυρετός, που υπάγονται στην κατηγορία των λαθών που προκαλούνται από σωστές κατά την ιατρική άποψη πρακτικές, είχαν διάρκεια νοσηλείας μεγαλύτερη κατά δέκα ημέρες από τους άλλους ασθενείς όπως προκύπτει από τη μελέτη των Ehsani et al. Το μέσο κόστος της νοσηλείας αυτών των ασθενών ήταν \$14027 σε αντίθεση με το μέσο κόστος των υπολοίπων ασθενών που ήταν \$2181 (21).

Σε μελέτη που έγινε σε πανεπιστημιακά και μη πανεπιστημιακά νοσοκομεία στην Καλιφόρνια βρέθηκε ότι το μέσο ολικό κόστος από τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων ήταν \$34815 σε αντίθεση με το κόστος στην ομάδα ελέγχου που ήταν \$26052. Η αύξηση στο συνολικό κόστος φαίνεται να οφείλεται στην αύξηση της διάρκειας νοσηλείας περισσότερο

παρά στην αύξηση του ημερήσιου κόστους μετά από ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (22).

Σε 108 ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ συνέβησαν 159 ανεπιθύμητες ενέργειες, οι πιο συχνές από τις οποίες ήταν πνευμονία, αρρυθμίες, υποτασικά επεισόδια, καρδιακή ανακοπή, λοιμώξεις από ενδοαγγειακούς καθετήρες. Το 44% ήταν αποτρέψιμες, ενώ το 41% οφειλόταν σε φάρμακα. Τα αποτελέσματα αυτών ήταν η αύξηση νοσηλείας κατά 0,77 ημέρες και η αύξηση του κόστους κατά \$3961 στους ασθενείς της γενικής ΜΕΘ. Η αντίστοιχη αύξηση στη μονάδα εμφραγμάτων ήταν 1,08 ημέρες στη διάρκεια νοσηλείας και \$3857 στο κόστος. Το ετήσιο κόστος υπολογίζεται σε \$853000 και \$630000 στη γενική ΜΕΘ και στη μονάδα εμφραγμάτων, αντίστοιχα (4).

Τα ιατρικά και νοσηλευτικά λάθη προκαλούν μία κρίση στο χώρο της υγείας, η οποία ποσοτικά μπορεί να αποτυπωθεί στην κατακόρυφη αύξηση των χρηματικών αποζημιώσεων για βλάβες στην υγεία, καθώς επίσης και στην άρνηση που παρατηρείται από τις ασφαλιστικές εταιρείες να προχωρήσουν στην ασφάλιση των ιατρών έναντι αστικής ευθύνης προς τρίτους. Στην Ελλάδα σήμερα το μέγιστο ποσό για ιατρική αστική ευθύνη έναντι ιατρικού λάθους που αποδέχονται να ασφαλίσουν οι εταιρείες ανέρχεται σε 600000 ευρώ με ετήσιο ασφάλιστρο που ανέρχεται στα 1200 ευρώ (3).

Στις ΗΠΑ τα ασφάλιστρα για ενδεχόμενα ιατρικά λάθη αυξήθηκαν κατά 127% από το 2001 μέχρι το 2002, και κατά 100% μεταξύ 2002 και 2003. Φαίνεται, τα τελευταία χρόνια ότι το κόστος της παροχής υγείας έχει αυξηθεί σημαντικά. Οπότε δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι το κόστος ασφάλισης έναντι των ιατρικών λαθών έχει αυξηθεί παράλληλα με την αύξηση του κόστους υπηρεσιών υγείας (3).

Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι οι αποζημιώσεις έναντι των ιατρικών λαθών στις ΗΠΑ αποτελούν μέρος μιας βιομηχανίας που δημιουργεί απαιτήσεις που υπερβαίνουν το 10% του Ακαθάριστου Εθνικού Προϊόντος (ΑΕΠ) (3). Στην Αγγλία περίπου 10000 άτομα αναφέρεται ότι εμφανίζουν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε φάρμακα. Το 1/5 των προσφυγών στη δικαιοσύνη για αμέλεια προέρχεται από νοσοκομειακά φαρμακευτικά λάθη. Το σύστημα υγείας πληρώνει περίπου £400 εκατομμύρια το χρόνο για διευθέτηση διεκδικήσεων για κλινική αμέλεια (15,23) (Πιν. 2).

Κοινωνικές επιπτώσεις

Τα λάθη μέσα στο σύστημα υγείας έχουν καταστροφικές συνέπειες για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους, προκαλούν ταλαιπωρία στο προσωπικό

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Μελέτες που διερεύνησαν τις οικονομικές επιπτώσεις των λαθών.

Όνομα συγγραφέα	Αντικείμενο μελέτης	Αποτελέσματα
Evans et al. (1994)	Διάρκεια νοσηλείας, κόστος	Η ΜΔΝ της ομάδας ελέγχου ήταν 4,36 ημ. και το ΜΚ \$5350. Η ομάδα με ΑΕΦ είχε ΜΔΝ 8,19 ημ. και το ΜΚ ήταν \$10.584
Bates et al. (1997)	Διάρκεια νοσηλείας, κόστος	Η ΣΔΝ αυξήθηκε 2,2 ημ. στους ασθενείς με ΑΕΦ και το κόστος \$6341
Classen et al. (1997)	Διάρκεια νοσηλείας, κόστος, θνητότητα	Η ΜΔΝ για την ΟΕ ήταν 4,46 ημ. και το ΜΚ \$5355. Η ΜΔΝ της ομάδας με ΑΕΦ ήταν 7,69 ημ. και το ΜΚ \$10010. Η ΘΝ ήταν 3,5%
Zhan & Miller (2003)	Διάρκεια νοσηλείας, κόστος, θνητότητα	Η αύξηση στη ΔΝ για το σοβαρότερο λάθος έφτασε τις 10,89 ημ. και το κόστος αυξήθηκε \$57727. Η ΘΝ ήταν 21,92%
Ehsani et al. (2006)	Διάρκεια νοσηλείας, κόστος	Αύξηση στη ΔΝ 10 ημ. και το ΜΚ έφτασε τα \$14027
Kaushal et al. (2007)	Διάρκεια νοσηλείας, κόστος	Αύξηση στη ΔΝ 0,77 ημ. και αύξηση στο κόστος \$3961 στη γενική ΜΕΘ. Αύξηση στη ΔΝ 1,08 ημ. και αύξηση στο κόστος \$3857 στη ΜΕ
Nuckols et al. (2008)	Κόστος	Το ΜΚ για τους ασθενείς ΑΕΦ ήταν \$34815 και για την ομάδα ελέγχου \$26052

ΜΔΝ: Μέση Διάρκεια Νοσηλείας, ΜΚ: Μέσο Κόστος, ΣΔΝ: Συνολική Διάρκεια Νοσηλείας, ΑΕΦ: ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, ΟΕ: ομάδα ελέγχου, ΘΝ: θνητότητα, ΔΝ: Διάρκεια Νοσηλείας, ΜΕ: μονάδα εμψυχαγωγίας.

υγείας και μειώνουν την εμπιστοσύνη του κοινού στο σύστημα αυτό (23,24).

Τέσσερις στους πέντε Ευρωπαίους πολίτες (78%) θεωρούν τα ιατρικά σφάλματα ως σοβαρό και υπαρκτό πρόβλημα στο χώρο της υγείας στη χώρα τους. Για την Ελλάδα το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 86%. Στους νοσηλευόμενους ασθενείς έγινε η ερώτηση αν πρέπει να ανησυχούν για την πιθανότητα ιατρικού λάθους και το 48% των Ευρωπαίων αναφέρει ότι πρέπει να ανησυχούν, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους Έλληνες είναι 75%. Η Φιλανδία παρουσιάζει το μικρότερο ποσοστό 35% (3).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα φάρμακα προκαλούν τεράστιο προσωπικό κόστος στους ασθενείς. Πολλοί από αυτούς υποφέρουν από πόνο, ανικανότητα και ψυχολογικό τραύμα, πράγμα που εμποδίζει την εξέλιξη της φυσιολογικής κοινωνικής, επαγγελματικής και προσωπικής ζωής (23).

Επίσης το κόστος και για το προσωπικό μπορεί να είναι μεγάλο. Μπορεί να αισθάνεται ντροπή, ενοχή και μελαγχολία μετά από ένα σοβαρό συμβάν (23).

Επιπροσθέτως, δραματικές επιπτώσεις στην ιατρική στις ΗΠΑ έχει προκαλέσει «η πολιτική της αποζημίωσης». Για παράδειγμα, στις ΗΠΑ οι μαιευτήρες – γυναικολόγοι παραιτούνται από την ειδικότητά τους εξαιτίας των μεγάλων απαιτήσεων και των συχνών μηνύσεων που γίνονται στον τομέα τους. Ακόμη και οι νοσηλευτές που ασχολούνται με τον τομέα αυτό βρискουν συχνά τους εαυτούς τους μηνυμένους (10).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Έχει αναγνωριστεί ευρέως ότι τα ιατρικά και νοσηλευτικά λάθη **συμβαίνουν** ακόμη και στους καλύτερους οργανισμούς (24), ενώ ταυτόχρονα αποτελούν μία κύρια αιτία θανάτου (19). Παρ' όλα αυτά παραμένει ένα θέμα υπό συζήτηση.

Ένα κύριο συστατικό για τη βελτίωση της ασφάλειας των ασθενών είναι η πρόληψη και η διαχείριση αυτών των λαθών (16). Ο ρόλος των νοσηλευτών για τη βελτίωση της ασφάλειας των ασθενών είναι πολύ σημαντικός διότι, είναι άμεσα συνδεδεμένος με την αναγνώριση και την πρόληψη των λαθών. Εξαιτίας όμως του ρόλου τους παράγουν λάθη και από μόνοι τους. Λόγω της φύσης του επαγγέλματος και του περιορισμένου αριθμού τους οι νοσηλευτές θεωρούνται ως το επάγγελμα με το μεγαλύτερο ρυθμό λαθών (25). Παρ' όλο που το ιατρικό και το νοσηλευτικό προσωπικό είναι πλέον περισσότερο και πιο εξειδικευμένο, οι «ευκαιρίες» για λάθη είναι περισσότερες. Στα νοσοκομεία πολλές δραστηριότητες ταξινομούνται πλέον ως θεραπευτικές, όπως η σίτιση και το λουτρό των ασθενών, δημιουργώντας περισσότερες «ευκαιρίες» για λάθη. Επίσης, οι αυξημένες προσδοκίες της κοινωνίας από την ιατρική οδηγούν σε αυξημένη προσφυγή στη δικαιοσύνη (10). Λαμβάνοντας λοιπόν όλα αυτά υπόψη, βλέπουμε γιατί το πρόβλημα των λαθών στα νοσοκομεία έχει γίνει ιδιαίτερα επιτακτικό.

Όπως προαναφέρθηκε τα λάθη αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Παρ'

όλα αυτά όμως, οι θάνατοι είναι η κορυφή του παγόβουνου. Το κοινωνικό και οικονομικό πλαίσιο είναι περισσότερο σημαντικό, με πολλούς ασθενείς να βιώνουν δαπανηρή και παρατεινόμενη νοσηλεία με πολλούς από αυτούς να μην αναρρώνουν ποτέ (7). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν είτε από λάθος παρεμβάσεις και θεραπείες είτε από πρακτικές που θεωρούνται ιατρικά σωστές κοστίζουν όχι μόνο σε ανθρώπινες ζωές αλλά και σε χρήμα. Το κόστος είναι μεγάλο και για τους ίδιους τους ασθενείς αλλά και για το σύστημα υγείας, είτε με τις απευθείας χρεώσεις είτε μέσω των ασφαλιστικών ταμείων. Όπως σημειώθηκε οι ασφαλιστικές εταιρείες παίζουν και αυτές το ρόλο τους αυξάνοντας το κόστος των ετήσιων ασφαλιστρών.

Σε ότι αφορά το κοινωνικό πλαίσιο, παρατηρείται ότι η κοινωνία φοβάται και δυσπιστεί απέναντι στο σύστημα υγείας. Η δημοσίευση τέτοιων γεγονότων επηρεάζει την κοινή γνώμη και μειώνει την εμπιστοσύνη της στο σύστημα υγείας και κυρίως στους επαγγελματίες υγείας. Οι δικαστικές διαμάχες για την υποβολή αποζημίωσης για ιατρικά λάθη, είναι συχνά ιδιαίτερα χρονοβόρες προκαλώντας μεγάλο οικονομικό και συναισθηματικό κόστος στους ενάγοντες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι τα νοσηλευτικά λάθη είναι ένα υπαρκτό πρόβλημα στα νοσοκομεία, τα περισσότερα από τα οποία θα μπορούσαν να προληφθούν. Λόγω του οικονομικού και κοινωνικού τους κόστους κρίνεται αναγκαίο να αναπτυχθούν μηχανισμοί πρόληψης και επιτήρησης των νοσηλευτικών λαθών. Στο μέλλον θα μπορούσαν να γίνουν μελέτες για την εφαρμογή και την αποτελεσματικότητα αυτών των μέτρων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McD Taylor D, Robinson J, MacLeod D, et al. Therapeutic errors involving adults in the community setting: nature, causes and outcomes. *Aust N Z Public Health* 2009, 33:388-94.
2. Shah R.K, Kentala E, Healy GB, et al. Classification and consequences of errors in otolaryngology. *Laryngoscope* 2004, 114:1320-1.
3. Βλιάμος Σ. Οικονομική ανάλυση των ιατρικών λαθών. 11/10/2008. Διαθέσιμο στο διαδίκτυο στην ηλεκτρονική διεύθυνση: www.medtime.gr.
4. Kaushal R, Bates DW, Franz C, et al. Cost of adverse events in intensive care units. *Crit Care Med* 2007, 35:2637-8.
5. Williams SD, Ashcroft DM. Medication errors: how

reliable are the severity ratings reported to the national reporting and learning system? *Int J Qual Health Care* 2009, 21:316-20.

6. Hicks RW, Becker SC. An overview of intravenous - related medication administration errors as reported to MEDMARX, a National Medication Error – reporting Program. *J Infus Nurs*, 2006, 29:20-7.
7. Moyer E, Camire E, Stelfox HT. Clinical review: medication errors in critical care. *Crit Care* 2008, 12:208.
8. Pichon R, Zelger GL, Wacker P, et al. Analysis and quantification of prescribing and transcription errors in a paediatric oncology service. *Pharm World Sci*, 2002, 24:12-15.
9. Wirtz V, Taxis K, Barber ND. An observational study of intravenous medication errors in the United Kingdom and in Germany. *Pharm World Sci* 2003, 25:104-111.
10. Richman J, Mason T, Mason-Whitehead E, et al. Social aspects of clinical errors. *Int J Nurs Stud*, 2009, 46:1148-55.
11. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ*, 2009, 338:b814.
12. Camire E, Moyer E, Stelfox HT. Medication errors in critical care: risk factors, prevention and disclosure. *CMAJ*, 2009, 180:936-43.
13. Pham JC, Hicks RW, Shore AD, et al. National study on the frequency, types, causes, and consequences of voluntarily reported emergency department medication errors. *J Emerg Med*, 2008.
14. Proctor ML, Pastore J, Gerstle JT, et al. Incidence of medical error and adverse outcomes in a pediatric general surgery service. *J Pediatr Surg*, 2003, 38:1361-5.
15. Audit Commission for Local Authorities and the National Health Service in England and Wales. A spoonful of sugar: medicines management in NHS hospitals. 2001.
16. O' Hagan J, MacKinnon N, Persaud D, et al. Self-reported medical errors in seven countries: implications for Canada. *Healthc Q*, 2009, Spec No patient:55-61.
17. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997, 277:307-311.
18. Classen DC, Pestotnik SL, Evans S, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997, 277:301-306.
19. Zhan C, Miller MR. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA* 2003, 290:1868-1874.
20. Evans RS, Classen DC, Stevens LE, et al. Using a hospital information system to assess the effects of adverse drug events. *AMIA* 1993:161-165.
21. Ehsani JP, Jackson T, Duckett SJ. The incidence and cost of adverse events in Victorian hospitals 2003-4. *MJA* 2006, 184:551-555.
22. Nuckols TK, Paddock SM, Bower AG, et al. Costs of

- adverse drug events in academic and nonacademic intensive care units. *Med Care* 2008, 46:17-24.
23. Department of Health Expert Group. An organization with a memory. Report of an expert group on learning from adverse events in the NHS chaired by the Chief Medical Officer. June 2000.
24. Page K, McKinney AA. Addressing medication errors – the role of undergraduate nurse education. *Nurse Educ Today* 2007, 27:219-224.
25. Cramer H, Stagge M. nursing errors, error culture and error management in inpatient care institutions. Last update June, 2009. Centre for Nursing Research and Counselling, Hochschule Bremen, University of Applied Sciences.

Η ένοχη σιωπή των νοσηλευτών απέναντι στο λάθος

Ε Αλιχανίδου¹, Α Μπουτσάι²

SUMMARY

ALICHANIDOY E, BUCAI A. The guilty silence of nurses against their mistakes. *BACKGROUND:* nurses globally are required and expected to report nursing errors. As is clearly demonstrated in the national literature, fulfilling this requirement is not, however, without risks. *DISCUSSION:* the notion of nursing error, the practical and mortal importance of defining, distinguishing, and disclosing nursing errors and how a distinct definition of nursing error fits with the new system approach to human error management in health care are critiqued. *AIM:* to present recent data according to nurse errors and the management of these errors from nurses. *CONCLUSION:* we will have to obtain the culture of reporting and the errors in the health care system as the first and important step to develop the appropriate “system approach” in which we’ll face the atomic and general problems and create motives based on punishment and reward. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 411-418, 2010.**

Key words: nurse errors, reporting nurse errors, security of patient, management of nurse errors, the silence of nurses

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: οι νοσηλευτές αναμένεται αλλά και απαιτείται παγκοσμίως να αναφέρουν τα νοσηλευτικά λάθη. Όπως όμως αποδεικνύεται από τη διεθνή βιβλιογραφία η εκπλήρωση αυτής της απαίτησης κρύβει κάποιους κινδύνους. **ΣΥΖΗΤΗΣΗ:** μέσα στο κείμενο αναλύεται η έννοια του νοσηλευτικού λάθους, η πρακτική και ηθική σημασία του να καθορίζεται, να διακρίνεται και τελικά να αποκαλύπτεται το λάθος. Τονίζεται ιδιαίτερα το πόσο κατακρίνεται ο ευδιάκριτος καθορισμός του νοσηλευτικού λάθους, που αρμόζει στη νέα προσέγγιση συστημάτων στη διαχείριση των νοσηλευτικών λαθών στον τομέα της υγείας. **ΣΚΟΠΟΣ:** η παρουσίαση των πρόσφατων βιβλιογραφικών δεδομένων και ερευνών σχετικά με τα νοσηλευτικά λάθη και την αντιμετώπιση τους από τους νοσηλευτές. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** θα πρέπει να καλλιεργήσουμε την ανάπτυξη κουλτούρας, αναφοράς και καταγραφής των πιθανών σφαλμάτων μέσα στο υγειονομικό μας σύστημα ως ένα πρώτο και σημαντικό βήμα για την προώθηση της αξιολόγησης, της επισήμανσης των ατομικών ή συστημένων παθογενειών, της δημιουργίας κινήτρων με

¹ΠΕ Νοσηλεύτρια, Μονάδα Εμφραγμάτων Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», ²ΠΕ Νοσηλεύτρια, Μονάδα Εμφραγμάτων Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», MSC,Υποψήφια Διδάκτωρ Πανεπιστήμιο Νοσηλευτικής Αθηνών

βάση τους μηχανισμούς τιμωρίας και ανταμοιβής. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 411-418, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: νοσηλευτικά λάθη, αναφορά νοσηλευτικού λάθους, ασφάλεια ασθενούς, διαχείριση νοσηλευτικού λάθους, σιωπή των νοσηλευτών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από τις αρχές του 1990, ερευνητικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ, το Ηνωμένο Βασίλειο, και την Αυστραλία έχουν διαπιστώσει ότι μεταξύ 4% και 16,6% των ασθενών έπασχε από κάποιου είδους τραύματος(συμπεριλαμβάνοντας τη μόνιμη ανικανότητα και το θάνατο) ως αποτέλεσμα δυσμενών γεγονότων εντός του νοσοκομείου. (1) Αυτές οι έρευνες έχουν διαπιστώσει επίσης, ότι ένα μεγάλο ποσοστό (περίπου 50%) από τα δυσμενή αυτά γεγονότα θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί. (2) Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψιν τους αριθμούς και τις επιπτώσεις τους στον τομέα της υγείας, κυβερνήσεις, υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης αλλά και ομάδες επαγγελματιών υγείας σε ολόκληρο τον κόσμο έστρεψαν την προσοχή τους στην ανάπτυξη και εφαρμογή διαδικασιών που στοχεύουν στη μείωση των επιπτώσεων και του αντίκτυπου που έχουν τα αναστρέψιμα αυτά λάθη στη βελτίωση γενικά της ασφάλειας και της ποιότητας των υπηρεσιών υγείας. (3)

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι, το κρίσιμο 1ο βήμα στην πρόληψη των περιστατικών αυτών είναι να προσδιοριστεί ακριβώς το πρόβλημα. Αυτό γίνεται γιατί όπως υποστήριξε ο Bagman και λοιποί (2001) “δεν μπορείς να φτιάξεις αυτό που δεν ξέρεις”. (4) Η διαδικασία που συνηθίζεται να χρησιμοποιείται συνηθεστέρα στο νοσοκομείο είναι η υποβολή έκθεσης αναφοράς *περιστατικού*. Η αναφορά όμως περιστατικού δεν είναι χωρίς κινδύνους, ιδίως όταν τα αναφερόμενα περιστατικά περιλαμβάνουν δυσάρεστα γεγονότα που προέρχονται από αποτρέψιμα λάθη πρακτικής. (5)

Υπάρχουν τα “τίμια” λάθη νοσηλευτριών, που χαρακτηρίζονται έτσι για να τα διακρίνουμε από τις νοσηλεύτριες που διαπράττουν λάθη λόγω απερισκεψίας, ανευθυνότητας, εξασθένησης, κακοβουλίας ή και εγκληματικής πρόθεσης. Ακόμα όμως και οι “τίμιες” νοσηλεύτριες όπως παρουσιάζεται και αργότερα στη μελέτη περιπτώσεων, μπορούν να βρεθούν θύματα αυστηρής πειθαρχικής ποινής, ποινικής δίωξης και ανάλογα με τις εκβάσεις να χαρακτηριστούν όπως πολύ σωστά περιγράφει ο May και anulsion “το σίγμα της υπονοούμενης αποτυχίας να περιθάλψουν άρρωστο”. (6)

Στο κείμενο αυτό, μεγάλη προσοχή δίνεται στην

εξέταση ομιλιών που περιβάλλουν τα νοσηλευτικά λάθη και την επαγγελματική ηθική απαίτηση των νοσηλευτών στην υποβολή αναφοράς των λαθών τους. Αρχικά, είναι σημαντικό να αναφερθεί τι αποτελεί το νοσηλευτικό λάθος, την επίπτωση και τον αντίκτυπο των λαθών και το πρόβλημα της σιωπής των νοσηλευτών. Είναι σπουδαίο να τονιστεί η σπουδαιότητα του να καθορίζονται και να διακρίνονται τα νοσηλευτικά λάθη, οι παράγοντες που συμβάλλουν στη σιωπή των νοσηλευτών και τα συστήματα διαχείρισης των ανθρωπίνων λαθών που ευρέως υποστηρίζεται από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Τέλος, αναφέρονται οι αναμενόμενες επιπτώσεις από την εκπαίδευση των νοσηλευτών, την έρευνα και τη σφαιρική πρακτική της υιοθέτησης μιας νέας κουλτούρας, μη σωφρονιστικής στη διαχείριση των λαθών.

Τι μας είναι ήδη γνωστό;

Τα νοσηλευτικά λάθη είναι ένα αναγνωρισμένο και πάντα παρόν πρόβλημα στον τομέα της υγείας. Τα λάθη αυτά όπως και όλα τα υπόλοιπα τείνουν να υποαναφέρονται, ακόμα και από νοσηλευτές που είναι υπεύθυνοι για την αναφορά συμβάντων. Μη σωφρονιστική, ανώνυμη υποβολή έκθεσης είναι τώρα παγκοσμίως αναγνωρισμένη ως σημαντική στρατηγική για τη βελτίωση των ποσοστών αναφοράς περιστατικών και μειώνει την επίπτωση των “τιμίων λαθών”. Μεμονωμένες νοσηλεύτριες που κάνουν λάθη, συνεχίζουν να δέχονται μια συμπεριφορά σωφρονιστικού τύπου και να κατηγορούνται και να ντροπιάζονται για τα λάθη τους, παρά τη διεθνή επισήμανση για μια μη σωφρονιστική προσέγγιση του θέματος.

Τι είναι το λάθος;

Για τους σκοπούς της έρευνας αυτής ο πολυπλοκότερος ορισμός που έχει δοθεί είναι:

“Το λάθος θα ληφθεί ως ένας γενικός όρος για να καλύψει όλες εκείνες τις περιπτώσεις στις οποίες μια προγραμματισμένη ακολουθία από διανοητικές ή σωματικές δραστηριότητες αποτυγχάνουν να επιτύχουν την προοριζόμενη έκβαση και όταν οι αποτυχίες αυτές δεν μπορούν να αποδοθούν στην επέμβαση κάποιου

τυχαίου γεγονότος". (7)

Συμφώνα με το reason(σε σχέση με την εργασία Rasmussen και Jensen, 1974) τα λάθη ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες:

- στα λάθη που βασίζονται στην έλλειψη ικανοτήτων ή απροσεξία
- στα λάθη που βασίζονται στους κανόνες
- στα λάθη που βασίζονται στην έλλειψη γνώσεων.

Τα λάθη που βασίζονται στην έλλειψη των ικανοτήτων ή σε σφάλματα πράξεων είναι αυτά που προκύπτουν από ενέργειες, οι οποίες παρεκκλίνουν από την τρέχουσα πρόθεση λόγω των αποτυχιών εκτέλεσης. (8) Τέτοια λάθη συνήθως συμβαίνουν κατά την εκτέλεση πράξεων ρουτίνας, συνήθως σε οικείο περιβάλλον ή όταν κάποιοι ικανοί άνθρωποι εκτελούν πολλές εργασίες μαζί. (9) Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα τέτοιου λάθους είναι το φαρμακευτικό λάθος.

Τα βασισμένα σε κανόνες και γνώση λάθη αφορούν εκείνα τα οποία προέρχονται από τις ενέργειες που είναι σύμφωνες με το σχέδιο αλλά το ίδιο το σχέδιο είναι ανεπαρκές να πετύχει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Λάθη που βασίζονται στους κανόνες μπορούν να προκύψουν με τουλάχιστον τρεις μορφές κακής εφαρμογής ενός καλού κανόνα (συνήθως λόγω της αδυναμίας να σημειωθεί η αντένδειξη), η εφαρμογή ενός κακού κανόνα, ή μη εφαρμογή ενός καλού κανόνα. Ένα παράδειγμα ενός λάθους που βασίζεται στους κανόνες είναι μια ανεπαρκής διαδικασία ελέγχου, μια διαδικασία που μπορεί να οδηγήσει σε πολλά γεγονότα και ατυχήματα, όπως σε λάθος άτομο ή λανθασμένου είδους χειρουργείο.

Τα βασισμένα σε γνώσεις λάθη αντιθέτως, εμφανίζονται σε νέες καταστάσεις όπου η λύση σε ένα πρόβλημα πρέπει να βρεθεί επί τόπου χωρίς τη βοήθεια των προγραμματισμένων εκ των πρότερων λύσεων. Βασισμένο στη γνώση, λάθος μπορεί να εμφανιστεί για παράδειγμα κατά την προσπάθεια να εντοπιστεί τι έχει πάει στραβά με ένα σύστημα που δυσλειτουργεί. Όταν βρισκόμαστε σε αυτήν την περίπτωση υπάρχει ο κίνδυνος να παραχθούν λάθη λόγω της τάσης να ταιριάζουμε μια πιθανή αίτια στα συμπτώματα και τα σημάδια και να αγνοούμε όλα τα υπόλοιπα αντιφατικά στοιχεία που δεν ταιριάζουν στο σχέδιο αυτό.

Τι είναι λοιπόν το νοσηλευτικό λάθος;

Το νοσηλευτικό λάθος (διακρίνοντας το από το ιατρικό λάθος) ορίζεται ως ένας αυστηρά συγκεκριμένος όρος που καλύπτει μια απρομελήτη "ατυχία"

(σφάλμα, απροσεξία, λάθος, εκτίμηση κ.λπ.) που έγινε από μια νοσηλεύτρια και η οποία (σε αντίθεση με άλλους επαγγελματίες υγείας) κατηγορείται για το γεγονός που επηρέασε ή θα μπορούσε να επηρεάσει την ασφάλεια του ασθενούς. Συνοπτικά, ένα νοσηλευτικό λάθος είναι αυτό στο οποίο, η νοσηλεύτρια (σε αντίθεση με το γιατρό ή το φαρμακοποιό ή άλλον επαγγελματία υγείας) κατηγορείται όντας ο τελευταίος άνθρωπος που συνδέεται αιτιολογικά με την απρόσμενη αυτή συνέπεια ή αποτέλεσμα. Είναι σημαντικό να τονιστεί στο σημείο αυτό ότι μπορεί να κατηγορηθεί παραπάνω από ένας νοσηλευτής ή ένας νοσηλευτής και άλλος επαγγελματίας υγείας, όπως γιατρός, φαρμακοποιός. Στην πραγματικότητα ένα λάθος μπορεί να περιλαμβάνει ένα νοσηλευτικό αλλά και άλλης ειδικότητας λάθος.

Πρόσφατα έγιναν επίσημες προσπάθειες να καθοριστούν και να ταξινομηθούν τα νοσηλευτικά λάθη. Παράδειγμα, σε μια έρευνα μελετήθηκαν 21 περιπτώσεις από εννέα κρατικούς πίνακες της νοσηλευτικής που αρχειοθετούνται στις Η.Π.Α., όπου προσδιορίστηκαν οχτώ κατηγορίες νοσηλευτικών λαθών αντιπροσωπεύοντας αυτό που ονομάζουμε ευρεία σειρά των πιθανών λαθών και οι αιτιολογικοί τους παράγοντες.

Σύμφωνα λοιπόν με τη λίστα του banner et al. (10) Η ταξινόμηση γίνεται ως εξής:

- έλλειψη προσοχής (π.χ. παράβλεψη προβλέψιμων επιπλοκών, όπως μια αιμορραγία)
- έλλειψη ανησυχίας (π.χ. αποτυχία των αναγκών του ασθενή, αποτυχία αμφισβήτησης των ακατάλληλων οδηγιών του γιατρού)
- ακατάλληλη κρίση (π.χ. αποτυχία να αναγνωριστούν οι επιπτώσεις των συμπτωμάτων ενός ασθενούς)
- φαρμακευτικό λάθος (π.χ. λάθος φαρμακευτικής δόσης κ.λπ.)
- έλλειψη παρέμβασης στη συμπεριφορά των ασθενών
- έλλειψη πρόληψης (αποτυχία να προληφθούν απειλές κατά της ασφάλειας του ασθενή, όπως οι μολύνσεις τραυμάτων)
- παράβλεψη ή λανθασμένες οδηγίες γιατρών ή άλλων επαγγελματιών υγείας (διεκπεραίωση ακατάλληλων ή λανθασμένων οδηγιών)
- γραφειοκρατικά λάθη (π.χ. σχεδίαση διαδικασιών ή φαρμάκων πριν συμπληρωθούν, αποτυχία στη σχεδίαση των διαγραμμάτων).

Οι ταξινομήσεις αυτές είναι προφανές ότι αποτελούν σημαντική αφετηρία για μια πλούσια ανάλυση της διαχείρισης των λαθών αυτών από τους νοσηλευτές.

Επιπτώσεις και συνέπειες των νοσηλευτικών λαθών

Όλες οι νοσηλεύτριες έχουν κάνει ένα λάθος κατά τη διάρκεια της καριέρας τους. Ακόμη κι έτσι, δεν υπάρχει κανένας ακριβής αριθμός για τις επιπτώσεις τους στον τομέα της υγείας. Οι δυσκολίες που συνδέονται με την προσπάθεια να υπολογιστεί η επίπτωση και οι συνέπειες των λαθών στην πραγματικότητα είναι:

- δεν οδηγούν όλα τα νοσηλευτικά λάθη σε ατυχήματα αλλά και όλα τα ατυχήματα δεν οφείλονται σε νοσηλευτικά λάθη (11)
- υπάρχει μια τάση να μην αναφέρονται τα νοσηλευτικά λάθη, παρόλο που οι νοσηλευτές είναι μια ομάδα που εκθέτει τα γεγονότα περισσότερο από τους άλλους επαγγελματίες υγείας. (12)

Συμφώνα με τα τελευταία γεγονότα οι εκτιμήσεις ποικίλλουν στο βαθμό τον οποίο τα γεγονότα (συμπεριλαμβανόμενων των λαθών και ατυχιών) δεν αναφέρονται. Υπολογίζεται από κάποιους ότι τα ποσοστά θα μπορούσαν να είναι τόσο ψηλά όπως 94% σε κάποιες περιοχές (π.χ. υποβολή εκθέσεων με νοσηλευτικά λάθη) και το μέσο όρο να φτάνει μεταξύ 15% και 48%, ανάλογα με τη σοβαρότητα του γεγονότος. (13) Περιστατικά αντιληπτά ως σοβαρά, σκόπιμα, ή με άσχημη έκβαση, τείνουν να αναφέρονται πιο συχνά από τα υπόλοιπα που θεωρούνται λιγότερο σοβαρά. (14)

Λαμβάνοντας υπόψιν τις μεγάλες μεταβολές στον τομέα (15) και την αναγνωρισμένη υπανάπτυξη της επιδημιολογίας των ιατρικών λαθών, (16) είναι απίθανο σχεδόν να αναπτυχτεί μελλοντικά μια αξιόπιστη εκτίμηση της επίπτωσης και των συνεπειών των νοσηλευτικών λαθών.

Αναγνωρίζεται ότι υπάρχει κάποια αμφιβολία σχετικά με την αξιοπιστία των στατιστικών για τον αριθμό των αποτρέψιμων δυσμενών γεγονότων στα νοσοκομεία και πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την εφαρμογή αλλά και την ερμηνεία τους. (15) Εντούτοις, υπολογίζεται ότι οι αναφερόμενοι αριθμοί είναι ένα πολύ μέτριο μετρώ εκτίμησης του μεγέθους του προβλήματος και είναι πιθανότερο να είναι μία υποτίμηση της πραγματικής επίπτωσης των αποτρέψιμων ατυχημάτων. (2) Αυτό όμως που πρέπει να μας απασχολεί δεν είναι οι αριθμοί αλλά το γεγονός ότι ασθενείς μπορεί να πεθαίνουν από ιατρονοσηλευτικά λάθη. (15)

Διαχείριση ανθρωπίνων λαθών

Το ανθρώπινο λάθος στην περίθαλψη όπως και σε όλους τους τομείς εργασίας είναι αναπόφευκτο.

Ενώ λοιπόν είναι αδύνατο να ξεριζωθούν τα ανθρωπίνια λάθη, είναι εντούτοις δυνατό να σχεδιαστούν διαδικασίες που θα:

- μειώσουν την πιθανότητα του λάθους
- μειώσουν τις αρνητικές συνέπειες των λαθών (17)

Τα λάθη μπορούν να προληφθούν από ειδικά σχεδιασμένα συστήματα που θα το κάνουν δύσκολο για τους ανθρώπους να κάνουν λάθη και εύκολο να κάνουν το σωστό. (2)

Υπάρχει μια διεθνής άποψη ότι τα περισσότερα ανθρωπίνια λάθη είναι κατά ένα μεγάλο μέρος τα προϊόντα ή οι συνέπειες μιας σειράς γεγονότων παρά πράξεις ατόμων που κάνουν το λάθος. Μια παλιά και διαδεδομένη παράδοση (η οποία κυριαρχεί ακόμα στον τομέα της υγείας) τονίζει την τάση να σημαδεύονται και να ντροπιάζονται τα άτομα που διαπράττουν λάθη. Το να κατηγορούνται μεμονωμένα άτομα από τα όργανα φαίνεται να είναι πιο ικανοποιητικό. (9) Αυτή ακριβώς η προσέγγιση ανατρέπει την ανάπτυξη ασφαλέστερων οργάνων υγειονομικής περίθαλψης. Στην προσπάθεια προσέγγισης των ανθρώπων παραβλέπονται:

- το γεγονός ότι οι καλύτεροι άνθρωποι είναι αυτοί που κάνουν τα χειρότερα λάθη
- εκτός από μερικές ατυχίες, λάθη τείνουν να επαναλαμβάνονται υπό συγκεκριμένες συνθήκες ανεξάρτητου των ατόμων που εμπλέκονται. (9)

Ένα σύστημα προσέγγισης (το οποίο θεωρεί δεδομένο ότι και στις καλύτερες οργανώσεις γίνονται λάθη) δεν επιδιώκει να στιγματίσει, να κατακρίνει και να ντροπιάσει. Στόχος του είναι να διακρίνει, να μάθει, και να μεταχειριστεί κάθε λάθος ως μια ευκαιρία για βελτίωση. (18) Το σημαντικό ζήτημα δεν είναι ποιος διέπραξε το σφάλμα αλλά πώς και γιατί το σύστημα αποτυγχάνει; (19)

Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΛΑΘΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΕΣ

Το διεθνές συμβούλιο των νοσηλευτών υποστηρίζει, ότι η ασφάλεια του ασθενούς είναι θεμελιώδης για την ποιότητα στον τομέα της υγείας και τη νοσηλευτική φροντίδα και ότι όλοι οι νοσηλευτές έχουν μια βασική ευθύνη να διαφυλάξουν την ασφάλεια των ασθενών σε όλους τους τομείς της περίθαλψης, ενημερώνοντας τους ασθενείς για τους κινδύνους, για τη μείωση των κινδύνων, υποστηρίζοντας την ασφάλεια των ασθενών και αναφέροντας τα δυσμενή γεγονότα στην κατάλληλη αρμόδια αρχή. (20) Διατηρώντας τις αρχές του συστήματος προσέγγισης των νοσηλευτικών λαθών το διεθνές συμβούλιο νοσηλευτών περιγράφει:

Ο πρόωρος προσδιορισμός του κινδύνου είναι το

κλειδί στην πρόληψη των τραυματισμών των ασθενών και εξαρτάται από τη διατήρηση μιας κουλτούρας εμπιστοσύνης, ειλικρίνειας, ακεραιότητας και ανοιχτής επικοινωνίας μεταξύ ασθενών και παροχών υγείας. Το συμβούλιο υποστηρίζει ένα σύστημα προσέγγισης λαθών και βασίζεται στη φιλοσοφία της διαφάνειας και υποβολής εκθέσεων και όχι στην κατηγορία και ντροπιασμο του μεμονωμένου παροχέα φροντίδας. (20)

Το νοσηλευτικό επάγγελμα ήταν για πολύ καιρό στην πρώτη γραμμή της ανάπτυξης και εφαρμογής των διαδικασιών που στόχευαν στην πρόληψη λαθών πρακτικής, τραυματισμών, και απειλών για την ασφάλεια των ασθενών. Στην πραγματικότητα, αν και δεν είναι ευρέως αναγνωρισμένο η Florence Nightingale ήταν μεταξύ των πρώτων σύγχρονων επαγγελματιών υγείας που υποστήριξε ένα σύστημα προσέγγισης σχετικά με τη διαχείριση των ανθρωπίνων λαθών στο νοσοκομειακό βιβλίο της *notes on nursing*. Τα ατυχήματα που παρατήρησε η ίδια ή άκουσε από άλλους δε θα είχαν συμβεί κατά τη γνώμη της, αν υπήρχε ένα “οργανωμένο σύστημα συμμετοχής” ειδικότερα των καταρτισμένων νοσηλευτών. Αναφέρει πως: “εάν εξετάσετε τις εκθέσεις των ατυχημάτων και ιδίως των αυτοκτονιών ή το ιατρικό ιστορικό των μοιραίων περιστατικών είναι σχεδόν απίστευτο πόσο συχνά τα πράγματα καταλήγουν στο ότι αυτός ή αυτή δεν ήταν εκεί. Το υπεύθυνο πρόσωπο βάρδιας δεν ήταν εκεί για αρκετά ικανοποιητικό λόγο ή ήταν μακριά για καθημερινές υποχρεώσεις και έναν αναπόφευκτο λόγο. Το φταίξιμο όμως δεν είναι που δεν ήταν εκεί αλλά στην απουσία της διαχείρισης να συμπληρώσει αυτόν που απουσιάζει”. (21)

Παρά τις ιδέες και καινοτομίες της Florence Nightingale και τη μεγάλη ιστορία του νοσηλευτικού επαγγέλματος σχετικά με την υπεράσπιση της ασφάλειας του ασθενούς, ποτέ δεν ήταν εύκολο για τους νοσηλευτές να εκπληρώσουν τις πολλές υποχρεώσεις που σχετίζονται με τα λάθη πρακτικής, τους τραυματισμούς, τις απειλές για την ασφάλεια του ασθενούς. (21)

Η ηθική και πρακτική σημασία του να αναφέρονται τα νοσηλευτικά λάθη

Όταν γίνεται ένα λάθος, η άμεση αναγνώριση του και αναφορά στη κατάλληλη αρμόδια αρχή είναι απαραίτητο να γίνεται, διότι το να κρύβεις λάθη μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις τόσο σε ηθικό όσο και σε πρακτικό επίπεδο. Στον ηθικό τομέα, το να κρύβεις τα λάθη:

- στερεί από όλα τα σχετικά μελή (ιατρούς, νοσηλευτές, ασθενείς) τις πληροφορίες που είναι απαραίτητες για να διορθωθούν τα λάθη και να

παρέχουν την κατάλληλη μετά-λάθους φροντίδα στον ασθενή

- στερεί από τον ασθενή και το περιβάλλον του το δικαίωμα να πάρει αποφάσεις και να δώσει ενσυνείδητη τη συγκατάθεση στις μετά-λάθους αποφάσεις για περίθαλψη
- επιβάλλει στους ασθενείς και συγγενείς τους να υποφέρουν ένα βάρος εις λογαριασμένων λαθών που δεν αναφέρονται.
- η σχέση εμπιστοσύνης μεταξύ νοσηλευτή και ασθενή υπονομεύτηκε και η φήμη του νοσηλευτικού επαγγέλματος σχετικά με τα πρότυπα ασφάλειας του ασθενή παραβιάστηκε.

Σε πρακτικό επίπεδο, αν τα νοσηλευτικά λάθη μένουν μη αναφερθέντα, τα στοιχεία που συλλέγονται στα νοσοκομεία μπορούν να είναι αναξιόπιστα και παραπλανητικά, με συνέπεια να χάνονται ευκαιρίες για πολύτιμα μαθήματα από τα λάθη που συνέβησαν. Χωρίς τα πλήρη στοιχεία θα είναι αδύνατο να έχει κανείς μια εικόνα της αληθινής φύσης και συχνότητας ενός προβλήματος που, εάν αφεθεί ανεξέλεγκτο, μπορεί να οδηγήσει μελλοντικά σε αποφευκτική εμφάνιση επιβλαβών λαθών. (21)

Το πρόβλημα της μη αναφοράς των νοσηλευτικών λαθών

Αναφέρθηκε λοιπόν ότι τα νοσηλευτικά λάθη τείνουν να επαναφέρονται. Αυτό συμβαίνει λόγω της κουλτούρας αντιμετώπισης των υπεύθυνων με το σύστημα στιγμάτωσης, κατηγορίας και ντροπιάσματος που συνεχίζει να είναι κυρίαρχο στον τομέα της υγείας κατά την εξέταση των γεγονότων.

Παρόλη την ουσιαστική αλλαγή στον τρόπο σκέψης, που εμφανίζεται με σεβασμό στην άσκηση διαχείρισης του νοσηλευτικού λάθους, εκείνοι που αποτελούν το θέμα της αναφοράς είναι πιθανό να βρεθούν θύματα αυξανόμενης επιτήρησης, καταγγελιών, πειθαρχικής ποινής και απώλειας σεβασμού από τους συναδέλφους. (22) Στις περιπτώσεις που το λάθος οδήγησε σε θάνατο, επαγγελματίες μπορεί να διωχθούν μέχρι και ποινικά. Εκείνοι που αναφέρουν λάθη άλλων μπορεί να υποστούν τις ίδιες επιπτώσεις. (23)

Οι νοσηλευτές, όπως και οι υπόλοιποι έξαλλου επαγγελματίες, είναι συχνά απρόθυμοι να υποβάλλουν έκθεση με τα λάθη τους λόγω του φόβου κατηγορίας από εκείνους που είναι στην εξουσία και την απροθυμία να δεχτούν την ευθύνη για λάθη στα οποία συμμετέχουν ως ο τελικός φορέας σε μια σύνθετη σειρά γεγονότων. (24) Είναι όντως αλήθεια ότι το επάγγελμα της νοσηλευτικής έχει χρεωθεί λάθη και άλλων επαγγελματιών όπως ιατρών, φαρμακοποιών.

Αξιόπιστα και πειστικά στοιχεία μπορεί κάνεις να βρει στις διάφορες εκθέσεις νομού, σχετικά με νοσηλευτικές περιπτώσεις αμελείας που έχουν εμφανιστεί τα τελευταία 150 χρόνια στις ΗΠΑ, Καναδά, Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία και Ην. Βασίλειο. (25)

Ένα οδυνηρό παράδειγμα νοσηλευτών που αδίκως στιγματίστηκαν, κατηγορήθηκαν και ντροπιάστηκαν μπορεί να βρεθεί σε μια αμερικανική περίπτωση του 1996 που έγινε γνωστή ως η “δίκη των νοσηλευτών του Κολοράντο”. Αυτή η περίπτωση περιελάμβανε τρεις νοσοκόμες του Κολοράντο που κατηγορήθηκαν για ανθρωποκτονία από αμέλεια μετά από εσφαλμένη χορήγηση υπερβολικής και θανατηφόρας δόσης του ενδομυϊκού φάρμακου benzathine γ’ πενικιλίνης ενδοφλεβίως σε νεογνό. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε στους σχολιαστές οι πληροφορίες που παρουσιάστηκαν στη δίκη, που βοήθησαν τους ειδικούς να αναγνωρίσουν πάνω από 50 είδη διαφορετικών αποτυχιών στο σύστημα, που επέτρεψαν στο λάθος να αναπτυχθεί, να μην ανιχνευθεί και τελικά να συμβεί το ατύχημα με το παιδί. (26)

Νοσηλευτές στην Αυστραλία έχουν ζήσει παρόμοια αποδοκιμασία για λάθη, που όπως και στην περίπτωση του Κολοράντο, οφείλονται στην πλειοψηφία τους στις ελλείψεις του συστήματος υγείας και όχι των ίδιων. Αυτό είναι πιο εμφανές στην περίπτωση αυτή της ενδοφλέβιας χορήγησης KCl σε ασθενείς. Οι νοσηλευτές που συμμετείχαν σε τέτοιες περιπτώσεις έχουν πειθαρχηθεί σοβαρά για την αποτυχία τους να αποτρέψουν το λάθος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μια υπόθεση του 1996 στην Αυστραλία, στην οποία 3 νοσηλευτές κατηγορήθηκαν για την υπερβολική δόση καλίου που οδήγησε στο θάνατο ενός ασθενούς. Στην πειθαρχική ακρόαση και οι τρεις νοσηλεύτριες εμφανίστηκαν να είναι πολύ έμπειρες, με πολύ καλά αρχεία, χωρίς να έχουν κάνει ποτέ προηγουμένως τίποτα και πολύ έντονα επηρεασμένες από το θάνατο του ασθενούς. Η πειθαρχική επιτροπή, ακούγοντας την περίπτωση, φάνηκε ότι βάσει των στοιχείων που παρουσιάστηκαν η διαταγή για τη χορήγηση του φαρμάκου δεν ήταν ξεκάθαρη. Παρόλα αυτά οι νοσηλεύτριες απέτυχαν να διαβάσουν τις λεπτομέρειες συγκέντρωσης και δόσης στην ετικέτα του μπουκαλιού φαρμάκων. Αν βρήκαν την εντολή του ιατρού μπερδεμένη έπρεπε να αναζητήσουν τη διευκρίνιση. Συνεπώς, η επιτροπή αποφάσισε ότι και οι 3 νοσηλεύτριες είχαν δείξει μια μη επαγγελματική συμπεριφορά σοβαρής φύσεως και καθόρισαν ότι κάθε νοσηλεύτρια θα έχει την άδεια σε διαθεσιμότητα. (27)

Σχεδόν 8 χρόνια μετά το γεγονός, λόγω των συστηματικών διαδικασιών που συμβάλλουν στα λάθη κατά τη χορήγηση ενδοφλεβίου KCl το “αυστραλέζικο

συμβούλιο ασφάλειας και ποιότητας στο σύστημα υγείας” (2003) ταχυδρόμησαν το “συναγερμός φάρμακου Ι-ενδοφλεβίου KCl”. Αυτός ο συναγερμός, που περιγράφει μια συστηματική προσέγγιση στην πρόληψη περιστατικών και επιπτώσεων της λανθασμένης ενδοφλέβιας χορήγησης KCl, έγινε ευρέως αποδεκτός από τις αυστραλέζικες υπηρεσίες υγείας.

Ποσό σημαντικό είναι να διακρίνονται τα νοσηλευτικά λάθη;

Καταρχάς ένα σύστημα προσέγγισης ασχολείται όχι τόσο με το να προσδιορίσει τα πρόσωπα που κάνουν τα λάθη, όσο με τη εξουδετέρωση της κουλτούρας του να στιγματίζονται, να κατηγορούνται και να ντροπιάζονται τα άτομα. Το σύστημα προσέγγισης καθιστά πιθανό να προσδιορίσει το πρόσωπο ή μια ομάδα προσώπων (π.χ. νοσηλεύτριες) που τοποθετούνται στο τέλος μιας αιτιώδους αλυσίδας γεγονότων, χωρίς απαραίτητως να κατηγορούνται και κρατώντας τους χωριστά ως αρμοδίους για το αποτέλεσμα. Δεύτερον, το να διαχωρίσουμε τα νοσηλευτικά λάθη από τα άλλα είδη είναι μια απαραίτητη προϋπόθεση, για να υιοθετηθεί η κατάλληλη μέθοδος συστημάτων “προς τα πάνω” (π.χ. ανεπαρκές προσωπικό ή ακατάλληλο περιβάλλον εργασίας που συνέβαλλε στο γεγονός(πχ φαρμακευτικό λάθος). Κατά συνέπεια οι αποτυχίες μέσα στο σύστημα δεν μπορούν συχνά να εντοπιστούν αν δε γίνουν φανερές με τη μορφή λάθους μεμονωμένου ατόμου. Τρίτον, η αναγνώριση των νοσηλευτικών λαθών είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη του επαγγέλματος νοσηλευτικής. Τέλος, προσδιορίζοντας και δημιουργώντας ένα σύστημα προσέγγισης για να διορθώνονται τα λάθη που είναι ευδιακρίτως νοσηλευτικά επιτρέπει στο επάγγελμα να αναδείξει την υπευθυνότητα του στο κοινό και τη δέσμευσή του για τη βεβαίωση της ποιότητας των υπηρεσιών του. (28)

Οι επιπτώσεις στην εκπαίδευση, ερευνά και πρακτική

Η νοσηλευτική, όπως και η ιατρική, είναι αγχωτικό και γεμάτο κινδύνους επάγγελμα. Η κλινική νοσηλευτική δουλειά διεξάγεται κάτω από συνθήκες, που είναι κατά ένα μεγάλο μέρος, απρόβλεπτες και στηρίζεται σε μεγάλο ποσοστό στις ποιοτικές αξιολογήσεις και κρίσεις για την κατάσταση των ασθενών. Κατά συνέπεια, από τη στιγμή που η νοσηλεύτρια συμμετέχει στη φροντίδα του ασθενούς διατρέχει τον κίνδυνο να κάνει κάτι λάθος. Αυτό συμβαίνει διότι:

Η κλινική κρίση είναι να ενεργείς σαν, αλλά χωρίς πλήρη βεβαιότητα. Οι περισσότεροι νοσοκομειακοί

είναι τεχνικά ικανοί και πεπειραμένοι αλλά αυτό πάντα συνοδεύεται από αβεβαιότητα και ανάδυση καμιά φορά απροβλέπτων γεγονότων. (24)

Εν συντομία, οι νοσηλεύτριες είναι επιρρεπείς όπως και οι υπόλοιποι επαγγελματίες υγείας στα λάθη. Παρόλα αυτά, λαμβάνοντας υπόψιν τις νέες πρωτοβουλίες σχετικά με τη διαχείριση των λαθών στον τομέα της υγείας, είναι σημαντικό για το νοσηλευτικό επάγγελμα να δεχθούμε ότι τα γνήσια λάθη που γίνονται από τους νοσηλευτές είναι κατά ένα μεγάλο μέρος προϊόν των ρωγμών στα συστήματα και όχι του χαρακτήρα. Και ότι οι επαγγελματίες που κάνουν τα λάθη δεν είναι απαραίτητως κακοί, μια απειλή στο δημόσιο ή ένοχοι για μη επαγγελματική συμπεριφορά. (29) Αυτό στη συνέχεια απαιτεί από το νοσηλευτικό επάγγελμα να σκεφτεί όχι μόνο νέα πράγματα αλλά και για να συμμετέχει σε έναν νέο τρόπο σκέψης διαχείρισης νοσηλευτικών λαθών. Υπάρχουν κάποιοι τομείς που απαιτούν προσοχή σε επίπεδο έρευνας και πρακτικής. (5)

Καταρχήν, πρέπει να υπάρξει μια τελείως καινούργια προσέγγιση στον τρόπο που η ασφάλεια του ασθενούς και η ποιοτική φροντίδα θα διδαχθεί και θα ασκηθεί από το νοσηλευτικό προσωπικό. Εάν οι νοσηλεύτριες πρόκειται να βελτιώσουν την ικανότητά τους, για να μειωθεί η επίπτωση και οι συνέπειες από τα νοσηλευτικά λάθη, πρέπει πρώτα να καταλάβουν τις αρχές διαχείρισης των ανθρωπίνων λαθών.

Δεύτερον, πρέπει να γίνει αλλαγή στη νοοτροπία που ισχυρίζεται ότι οι νοσηλευτές και φοιτητές νοσηλευτικής πρέπει να τα ξέρουν όλα, κάτι που συχνά απεικονίζεται και στις μεθόδους διδασκαλίας. Αντ'αυτού, πρέπει να ενθαρρύνουμε την αναγνώριση ότι δε γνωρίζουμε και δεν είναι και δυνατόν να γνωρίζουμε τα πάντα. (30)

Τρίτον, πρέπει να γίνει μια σημαντική μετατόπιση στον τρόπο που η αναφορά των λαθών αντιμετωπίζονται. Αντί να τα βλέπουμε ως λόγο για να κατηγορηθούν και να ντροπιαστούν κάποια άτομα, πρέπει να τα αντιμετωπίζουμε ως ευκαιρία για εκμάθηση και βελτίωση. (18) Τέλος, πρέπει να ενθαρρύνουμε τις έρευνες και να βελτιώσουμε την κατανόηση μας απέναντι στις διαδικασίες της υποβολής των εκθέσεων των νοσηλευτικών λαθών, τον τρόπο που οι νοσηλευτές ανταποκρίνονται στις διαδικασίες αυτές, πως οι νοσηλευτές απολογούνται για τα λάθη τους, ο συναισθηματικός αντίκτυπος του να αποτελούν το αντικείμενο μιας αναφοράς λαθών και ποιες ενέργειες μπορούν να πάρουν μετά από μια έκθεση ή μια καταγγελία που γίνεται εναντίον τους.

Για να πετύχουν οι ανωτέρω προσεγγίσεις πρέπει να γίνουν σημαντικές μεταρρυθμίσεις στο νόμο και μια

σημαντική μετατόπιση από τη σωφρονιστική μέθοδο (π.χ. πειθαρχική ποινή, ποινική δίωξη) που έχουν υιοθετηθεί ως μέτρο διαχείρισης για τα νοσηλευτικά λάθη. Αυξανόμενος αριθμός μελετητών επισημαίνει ότι η σωφρονιστική προσφυγή στο δικαστήριο δεν αποτελεί επαρκή μηχανισμό για αποφυγή μελλοντικών λαθών αλλά και η πλήρης ασυλία των επαγγελματιών που υποβάλλουν τις εκθέσεις λαθών θα οδηγήσει σε αποτυχία της νέας αυτής προσέγγισης. (31)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το ανθρώπινο λάθος στους τομείς της υγειονομικής περιθαλψης φέρνει υψηλό κόστος και βάσανα για όλους τους σχετικούς με αυτονόητο το επάγγελμα της νοσηλευτικής. Ούτε και οι άλλοι μπορούν να γυρίσουν τις πλάτες τους στις ευκαιρίες που είναι τώρα διαθέσιμες, για να μάθουν από τα λάθη τους και να χρησιμοποιήσουν τα μαθήματα αυτά για να αποτρέψουν μελλοντικά λάθη. Το να γυρίσει κάποιος τις πλάτες του μακριά από τις ευκαιρίες αυτές μάθησης, είναι σαν να γυρίζουν οι επαγγελματίες του 19ου αιώνα πλάτη στις νέες επιστημονικές ανακαλύψεις, ικανές να βελτιώσουν την ιατρική του 19ου αιώνα. Η ανοιχτή αποδοχή των λαθών είναι απαραίτητη να γίνεται από ηθικής πλευράς και συμβάλλει στην ανάπτυξη του επαγγέλματος. Παρόλα αυτά, όσον καιρό οι νομικές και οργανωτικές διαδικασίες συνωμοτούν εναντίον στους νοσηλευτές που κάνουν τις ανοιχτές κοινοποιήσεις των λαθών τους, το καθεστώς της αποσιώπησης των λαθών πρόκειται να υπομείνει. (32)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Department of Health. An Organisation with a Memory: Report of an Expert Group on Learning from Adverse, 2000
2. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M (Eds.). To Error is Human: Building a Safer Health System. National Academy Press, Washington DC, 2000.
3. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine, 2001. Crossing the Chasm: A New Health System For] the 21st Century. National Academy Press, Washington DC.
4. Bagian J, Lee C, Gosbee J, et al. Developing and deploying a patient safety program in a large health care delivery system: you can't fix what you don't know about, 2001.
5. Johnstone M, Kanitsaki O. Processes used for disciplining nurses for unprofessional conduct of a 'serious' nature: a critique. *Journal of Advanced Nursing* 2005, 50:363–371.
6. May T, Aulisio M. Medical malpractice, mistake pre-

- vention, and compensation. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 2001, 11:135–146.
7. Reason J. Human Error. Cambridge University Press, New York, 1990.
 8. Cho S. Nurse staffing and adverse patient outcomes: a systems approach. *Nursing Outlook* 2001, 49:78–85.
 9. Reason J. Understanding adverse events: the human factor. In: Vincent C (Ed.), *Clinical Risk Management*, second ed. BMJ Books (London) 2001, pp. 9–30.
 10. Benner P, Sheets V, Uris P, et al. Individual, practice, and system causes of errors in nursing: a taxonomy. *Journal of Nursing Administration* 2002, 32:509–523.
 11. Leape L. Error in medicine. *JAMA* 1994, 272:1851–1857.
 12. Kingston M, Evans S, Smith B, et al. Attitudes of doctors and nurses towards incident reporting: a qualitative analysis. *Medical Journal of Australia* 2004, 181:36–39.
 13. Secker-Walker J, Taylor-Adams S. Clinical incident reporting. In: Vincent, C. (Ed.), *Clinical Risk Management: Enhancing Patient Safety*, second ed. BMJ Books, (London) 2002, pp. 419–438.
 14. Lawton R, Parker D. Barriers to incident reporting in a healthcare system. *Quality & Safety in Health Care* 2002, 11:15–18.
 15. Clark R. Health Care and Notions of Risk. Therapeutic Guidelines Ltd, Melbourne, 2004.
 16. Mulcahy L, Rosenthal M. Beyond blaming and perfection: a multi-dimensional approach to medical mishaps. In: Rosenthal M, Mulcahy L, Lloyd-Bostock S. (Eds.), *Medical Mishaps: Pieces of the Puzzle*. Open University Press, Buckingham, 1999, pp. 3–19.
 17. Faugier J, Ashworth G, Lancaster J, et al. An exploration of clinical risk management from a nursing perspective. *NT Research* 1997, 2:97–107.
 18. Walshe K. Medical accidents in the UK: a wasted opportunity for improvement? In: Rosenthal M, Mulcahy L, Lloyd-Bostock S (Eds.), *Medical Mishaps: Pieces of the Puzzle*. Open University Press, Buckingham, 1999, pp. 59–73.
 19. Reason J. Human error: models and management. *BMJ* 2000, 320:768–770.
 20. International Council of Nurses, 2002. Position Statement: Patient Safety. ICN, Geneva. <http://www.icn.ch/pspatientsafe.htm>, (accessed 22.10.04)
 21. Nightingale F, 1980. Notes on Nursing: What it is, and What it is not. Churchill Livingstone, Edinburgh. (First published 1859, Harrison & Sons).
 22. Webster C, Anderson D. A practical guide to the implementation of an effective incident reporting scheme to reduce medication error on the hospital ward. *International Journal of Nursing Practice* 2002, 8:176–183.
 23. Cohen M. Colorado nurses trial: learning from medication errors. *Nursing* 1997, 27:26.
 24. Bolsin S. Whistle blowing. *Medical Education* 2003, 37:294–296.
 25. Walker S, Lowe M. Nurses' views on reporting medication incidents. *International Journal of Nursing Practice* 1998, 4:97–102.
 26. Smetzer J. Lesson from Colorado: beyond blaming individuals. *Nursing Management* 1998, 29:49–51. Vincent C (Ed.). *Clinical Risk Management*, second ed. BMJ Books, London, 2001.
 27. Nexus. Hearings: Nurse F, Nurse G and Nurse H. Nexus, 1996, 2(2), p. 6. [Official newsletter published by the Nurses Board of Victoria, Melbourne].
 28. Page A (Ed.). *Keeping Patients Safe: Transforming the Work Environment of Nurses*. National Academy Press, Washington DC, 2004.
 29. Wu A. Medical error: the second victim. *BMJ* 2000, 320:726–727.
 30. Greenwood J. Critique of the graduate nurse: an international perspective. *Nurse Education Today* 2000, 20:17–23.
 31. Andrus C, Villasenor E, Kettelle J, et al. To err is human: uniformly reporting medical errors and near misses, a naïve, costly, and misdirected goal. *Journal of American College of Surgeons* 2003, 196:911–918.
 32. Pinkus R. Mistakes as a social construct: a historical approach. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 2001, 11:117–133.
- *World Health Organisation (WHO), 2001. Quality of care: patient safety: report by the Secretariat. Executive Board 109th Session, Provisional agenda item 3.4 (EB109/9) 5 Events in the NHS. Department of Health, London.
- Dickens B. Medical errors: legal and ethical responses. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2003, 81:109–114.
- *Australian Council for Safety and Quality in Health Care, 2003. Medication alert 1 – potassium chloride, intravenous. <http://www.safetyandquality.org/articles/ACTION/kcalertfinal1.pdf>, (accessed 26.10.04).

Αποκάλυψη λαθών στους ασθενείς: Είναι εφικτή;

Π Μαγγούλια¹, Γ Σιδηράς²

SUMMARY

MANGOULIA P, SIDIRAS G. Disclosure of medical errors to patients: Is it feasible? BACKGROUND: Medical errors are among the most serious quality problems in health care systems and are associated with considerable health-related harm and economic burden. Medical errors also have the potential to undermine patient's trust in the health care system as a whole. **OBJECTIVES:** In this article we review the literature on medical and nursing errors and discuss the ethical, legal and practical aspects of whether and how they should be disclosed to patients. **LITERATURE REVIEW:** A number of authors have stressed the importance of disclosure of errors to patients, the role of apologizing and the need for honest and caring communication. Empirical studies have shown that patients have strong preferences towards the disclosure of errors and the provision of information about underlying causes, consequences and the prevention of reoccurrences. There is also evidence that the way the incident is handled by health care professionals influences whether and which consequences are drawn by affected patients (or their families). **CONCLUSIONS:** To err is human, to cover up is unforgivable. It is fundamental ethical requirement and legal liability that a health care professional should all times deal honestly and openly with patients. Patients have a right to know their past and present medical status and to be free of any mistaken beliefs concerning their conditions. Only through full disclosure is a patient able to make informed decisions regarding future medical care. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 419-429, 2010.**

Key words: nursing error, medical error, medical errors disclosure, adverse event, lapses

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Τα ιατρικά και νοσηλευτικά λάθη συγκαταλέγονται μεταξύ των σοβαρότερων ποιοτικών προβλημάτων που έχουν να αντιμετωπίσουν τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και συνδέονται με την πρόκληση ιδιαίτερως σοβαρής βλάβης στην υγεία καθώς και με οικονομική επιβάρυνση. Τα ιατρικά λάθη έχουν επίσης τη δυνατότητα να υποβαθμίσουν την εμπιστοσύνη του ασθενούς σε ολόκληρο το σύστημα υγείας. **ΣΚΟΠΟΣ:** Σε αυτό το άρθρο κάνουμε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τα ιατρικά και νοσηλευτικά λάθη και αναλύουμε τα ηθικά, νομικά και πρακτικά ζητήματα για το εάν και πώς πρέπει να αποκαλύπτονται τα λάθη στους ασθενείς και τις οικογένειες τους από τους επαγγελματίες υγείας. **ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ:** Αρκετοί συγγραφείς έχουν τονίσει τη σημασία της αποκάλυψης των λαθών στους ασθενείς, του ρόλου της συγγνώμης και της ανάγκης για έντιμη επικοινωνία. Οι εμπειρικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς επιθυμούν την αποκάλυψη των λαθών και την παροχή πληροφοριών για

¹ΠΕ Νοσηλεύτρια, Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας, ²ΤΕ Νοσηλεύτης, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

τις ελλοχεύουσες αιτίες, τις συνέπειες και την πρόληψη επαναλήψεων των λαθών. Υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι ο τρόπος με τον οποίο αντιμετωπίζεται το συμβάν από τους επαγγελματίες υγείας, επηρεάζει το εάν και τι είδους μέτρα θα λάβουν οι ίδιοι ασθενείς (ή οι οικογένειές τους). ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα λάθη είναι ανθρώπινα, η συγκάλυψη τους όμως είναι ασυγχώρητη. Είναι θεμελιώδης ηθική απαίτηση και νομική ευθύνη ότι ένας επαγγελματίας υγείας θα πρέπει πάντα να επικοινωνεί ειλικρινά και ανοιχτά με τους ασθενείς. Οι ασθενείς έχουν το δικαίωμα να ξέρουν την προηγούμενη και παρούσα κατάσταση της υγείας τους και να μην έχουν τις οποιοσδήποτε μπερδεμένες πεποιθήσεις. Μόνο μέσω ολοκληρωτικής αποκάλυψης του λάθους, είναι ένας ασθενής ικανός να λάβει αποφάσεις σχετικά με τη μελλοντική του φροντίδα υγείας. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 419-429, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: νοσηλευτικό λάθος, ιατρικό λάθος, αποκάλυψη λαθών, δυσμενές περιστατικό, παραλείψεις

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παροχή υπηρεσιών υγείας θα πρέπει να δημιουργεί στους πολίτες μια αίσθηση εμπιστοσύνης και ασφάλειας. Παρά τις μεγαλύτερες όμως προσπάθειες που καταβάλλουν οι επαγγελματίες υγείας, συμβαίνουν λάθη στην παροχή φροντίδας υγείας, συνήθως λόγω της κακής οργάνωσης και του τεράστιου φόρτου εργασίας (1). Το 8% έως 12% των ασθενών που εισάγονται σε νοσηλευτικά ιδρύματα, προσβάλλονται από ανεπιθύμητα συμβάματα, όπως λοιμώξεις, σφάλματα στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, χειρουργικά λάθη ή κακή διάγνωση.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τα λάθη προέκυψε λόγω της συσχέτισης με την έννοια της ποιότητας των υπηρεσιών υγείας καθώς και της συσχέτισης με δικαστικές διεκδικήσεις για αποζημιώσεις από τη μεριά των ασθενών και των ασφαλιστικών ταμείων.

Το 1999 το Institute of Medicine (IOM) στην Αμερική δημοσίευσε μία έκθεση στην οποία αναφέρεται χαρακτηριστικά ότι 44.000 - 98.000 άνθρωποι χάνουν ετησίως τη ζωή τους σε νοσοκομεία, εξαιτίας ιατρικών λαθών τα οποία θα μπορούσαν να είχαν προληφθεί. Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί ορισμοί για το ιατρικό λάθος, ωστόσο σύμφωνα με τον ορισμό που δόθηκε από το Institute of Medicine στην Αμερική, ιατρικό λάθος (medical error) είναι: «η αποτυχία μίας ενέργειας να ολοκληρωθεί με βάση το οργανωμένο σχέδιο που είχε προβλεφθεί ή η χρήση ενός ατελέσφορου σχεδίου για την επίτευξη ενός στόχου». (2) Ο James Reason έχει κατατάξει τα λάθη (errors) σε τρεις μεθοδολογικές κυρίως διαιρέσεις: λάθη από στιγμιαία απροσεξία (slips), λάθη από μειωμένη συγκέντρωση-παραλείψεις (lapses) και λάθη κατά κύριο λόγο - σφάλματα (mistakes). (3)

Ως νοσηλευτικό λάθος ορίζουμε κάθε ακούσιο

συμβάν που μείωσε ή θα μπορούσε να μειώσει το όριο ασφάλειας του ασθενή (4) καθώς και κάθε απόκλιση (προσθήκη ή παράλειψη) από τους καθιερωμένους κανόνες και τις πρακτικές του χώρου εργασίας (5).

Ένα νοσηλευτικό λάθος έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να συμβεί στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και στα Χειρουργεία και μπορεί να σχετίζεται με χορήγηση λάθους ή επιβλαβούς φαρμάκου, ακατάλληλη μετάγγιση αίματος, χειρουργικά λάθη ή χειρουργική επέμβαση σε λάθος σημείο, λάθη που οδηγούν σε μειωμένη λειτουργικότητα ή ακόμα και σε θάνατο του ατόμου, πτώσεις, καψίματα, έλκη κατακλίσεων και λάθος ταυτότητα ασθενούς (2).

Η ιατρική νοοτροπία της άριστης επίδοσης και της μη αναφοράς των ιατρικών λαθών λόγω του φόβου επικείμενης πειθαρχικής ποινής είναι αυτή που οδήγησε στη δυσπιστία πολλών απέναντι στο σύστημα παροχής φροντίδας υγείας. Πριν τη δεκαετία του 1990, η προσδοκία ήταν η άριστη επίδοση και θεωρείτο μάλιστα επιτεύξιμη μέσω της εκπαίδευσης, του επαγγελματισμού και της επιτήρησης. Αυτό το περιβάλλον οδήγησε σε φόβο της επικείμενης τιμωρίας που μπορεί να εκτείνεται από υπερβολική ντροπή για το γεγονός έως και απόλυση ή άρση της άδειας ασκήσεως επαγγέλματος, με απώτερο αποτέλεσμα την προσπάθεια συγκάλυψης των λαθών. Εξαιτίας αυτής ακριβώς της φιλοσοφίας χάθηκε μια τεράστια ευκαιρία, να μπορέσουν οι επαγγελματίες υγείας να μάθουν από τα λάθη τους και να ωριμάσουν.

Στα μέσα της δεκαετίας του 1990, υπήρξε μια αλλαγή. Οι επαγγελματίες υγείας άρχισαν να αναγνωρίζουν το ενδεχόμενο του ανθρώπινου σφάλματος και της πλάνης και την αδυναμία επίτευξης της άριστης επίδοσης. Τα ιατρικά λάθη άρχισαν να θεωρούνται σαν νοητικά ολισθήματα ή παραπτώματα ειλικρί-

νειας που έχουν τις ρίζες τους στο σύστημα, στη διαδικασία και σε τεχνικές ή περιβαλλοντικές αδυναμίες που παραμένουν σε κατάσταση προσωρινής αδράνειας στον οργανισμό, μέχρι ένα γεγονός να τα φέρει τελικά στο φως. Αυτός ο τρόπος σκέψης όμως έχει σαν βασικό μειονέκτημα το ότι δεν φέρνει σε αντιπαράθεση εκείνους που εσκεμμένα επιλέγουν μη ασφαλείς συμπεριφορές, γνωρίζοντας και αισιφώντας τους υποκείμενους κινδύνους που οι περισσότεροι θα θεωρούσαν πολύ πιθανό να οδηγήσουν σε δυσμενή αποτελέσματα (6).

Η έλλειψη αντικειμενικών στατιστικών στοιχείων προερχόμενων από το ελληνικό σύστημα υγείας δεν μας επιτρέπει να σχηματίσουμε μια πραγματική εικόνα για τα ιατρικά λάθη στη χώρα μας και για το λόγο αυτό, για να αναλύσουμε το πρόβλημα, πρέπει να χρησιμοποιήσουμε στοιχεία τα οποία προέρχονται από μελέτες σε άλλες χώρες (Ε.Ε., ΗΠΑ, Καναδάς, Αυστραλία).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΛΑΘΩΝ

Στις ΗΠΑ οι θάνατοι από ιατρικά/νοσηλευτικά λάθη ετησίως είναι περισσότεροι από τους θανάτους λόγω τροχαίων ατυχημάτων, τους θανάτους λόγω καρκίνου μαστού και τους θανάτους λόγω AIDS (4).

Στις ΗΠΑ με βάση στοιχεία που δημοσιεύθηκαν σε μελέτη του 2000 από το Institute of Medicine (2) οι θάνατοι που πιθανόν σχετίζονται με ιατρικά λάθη υπολογίζονται σε 44.000 - 98.000 ετησίως. Αξιοσημείωτο είναι ότι το 58% αυτών των θανάτων θα μπορούσε να έχει αποφευχθεί. Στην Αυστραλία σε μία μελέτη 14.000 ιατρικών φακέλων αποκαλύφθηκε ότι περίπου το 16,6 % των εισαγωγών σε νοσοκομεία οφείλονταν σε πιθανά ιατρικά λάθη. (7) Στη Μεγάλη Βρετανία η ανησυχία τόσο του κοινού όσο και της επιστημονικής κοινότητας για τα ιατρικά λάθη ανάγκασε τις αρχές του Εθνικού Συστήματος Υγείας να λάβουν μια σειρά από πρωτοβουλίες όπως η έκδοση μίας σειράς κειμένων με τίτλο «Building a safer NHS for patients: Implementing an organization with a memory». (8)

Στις ΗΠΑ με βάση στοιχεία που δημοσιεύθηκαν σε μια μεγάλη εθνική έρευνα όπου συμμετείχε ο γενικός πληθυσμός και ειδικευόμενοι ιατροί, το 35% των ερωτηθέντων ιατρών έκανε λάθη που σχετίζονται με φροντίδα ασθενών και το 42% των ερωτηθέντων από τους αμερικάνους πολίτες είχε αντιμετωπίσει ένα λάθος, που αφορούσε τη φροντίδα μέλους της οικογένειας ή τη δική τους (7). Σύμφωνα με αυτή την έρευνα το ένα τρίτο των ερωτηθέντων είχε ενημερωθεί από έναν επαγγελματία υγείας ή ιατρό για κάποιο λάθος που είχε γίνει (9).

Στο έγκριτο επιστημονικό έντυπο «British Medical Journal» στις 12 Μαρτίου 2009 δημοσιεύτηκε μια μελέτη που αφορούσε συλλογή στοιχείων σχετικά με 1.328 ασθενείς σε 113 ΜΕΘ 27 χωρών (Αργεντινή, Αυστραλία, Αυστρία, Βέλγιο, Μπελίζ, Βραζιλία, Τσεχία, Φιλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ιράν, Ιρλανδία, Ιταλία, Ολλανδία, Νέα Ζηλανδία, Πολωνία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σαουδική Αραβία, Σιγκαπούρη, Σλοβακία, Ισπανία, Σουηδία, Ελβετία, Ηνωμένο Βασίλειο, ΗΠΑ). Στα στοιχεία περιλαμβάνονταν και δύο ελληνικές ΜΕΘ, η ταυτότητα των οποίων όμως δεν είναι δυνατόν να γίνει γνωστή, καθώς το πρωτόκολλο της μελέτης ορίζει ότι τα δεδομένα είναι εμπιστευτικά (10).

Οι ερευνητές που προέρχονταν από διαφορετικά ευρωπαϊκά κέντρα εξέτασαν τα σφάλματα στη χορήγηση ενέσιμων φαρμάκων που έλαβαν χώρα μέσα σε ένα 24ωρο, όπως αυτά κατεγράφησαν από το ίδιο το νοσηλευτικό προσωπικό της κάθε ΜΕΘ. Μελετήθηκαν πέντε τύποι λαθών: λάθος δόση, λάθος φάρμακο, λάθος οδός χορήγησης, λάθος χρονική στιγμή χορήγησης, παράλειψη χορήγησης κάποιας δόσης. Η ανάλυση αφορούσε διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων: αναισθητικά/αναλγητικά, αγγειοσυσπαστικά/κατεχολαμίνες (αδρενεργικές ουσίες, όπως η ντοπαμίνη και η αδρεναλίνη), αντιμικροβιακά, σχετιζόμενα με την πήξη του αίματος, ηλεκτρολύτες, ινσουλίνη κ.ά.

Από αυτήν την έρευνα προέκυψε ότι τα λάθη στη χορήγηση φαρμάκων εντός των ΜΕΘ δεν αποτελούν μεμονωμένο φαινόμενο αλλά έχουν οικουμενικό χαρακτήρα. Συνολικά αναφέρθηκαν 861 λάθη που αφορούσαν 441 ασθενείς, 250 ασθενείς (19%) έπεσαν θύματα ενός λάθους και 191 (14%) περισσότερων του ενός. Τα περισσότερα σφάλματα συνδέονταν με τη χορήγηση αντιμικροβιακών, αναισθητικών και αναλγητικών φαρμάκων. Είναι χαρακτηριστικό ότι από το σύνολο των 113 ΜΕΘ που συμμετείχαν στη μελέτη μόνο 21 (19%) ανέφεραν ότι δεν υπέπεσαν σε κανένα σφάλμα που αφορούσε τη χορήγηση φαρμάκων!

Τα τρία τέταρτα αυτών των λαθών κατηγοριοποιήθηκαν ως λάθη που συνδέονταν με παραλείψεις. Παραλείψεις που στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν είχαν –ευτυχώς– επίπτωση στην υγεία των ασθενών. Υπήρξαν όμως και περιπτώσεις κατά τις οποίες οι παραλείψεις αυτές στοίχισαν πολύ ακριβά. Δώδεκα ασθενείς (0,9% επί του συνολικού δείγματος) εμφάνισαν μόνιμες βλάβες ή πέθαναν εξαιτίας λαθών στη χορήγηση ενέσιμων φαρμάκων, σύμφωνα με τη μελέτη. Συγκεκριμένα κατεγράφησαν πέντε θάνατοι και επτά περιπτώσεις πρόκλησης μόνιμης βλάβης σε ασθενείς, που εν μέρει μπορούν να αποδοθούν στη λανθασμένη χορήγηση φαρμάκων, όπως δήλωσαν οι ίδιοι οι επαγγελματίες υγείας σε κάθε ΜΕΘ.

Σύμφωνα με το Ευρωβαρόμετρο, τέσσερις στους πέντε Ευρωπαίους θεωρούν τα ιατρικά σφάλματα ως ένα σοβαρό πρόβλημα για τη χώρα τους, όμως οι σχετικές αντιλήψεις και η εμπειρία διαφέρουν από χώρα σε χώρα. Οι Έλληνες εκφράζουν τη μεγαλύτερη ανησυχία για την πιθανότητα να υποστούν τις συνέπειες ενός ιατρικού λάθους, αν και στην πράξη οι αναφερόμενες εμπειρίες είναι πολύ μικρότερες από άλλες ευρωπαϊκές χώρες. Τρεις στους τέσσερις πιστεύουν ότι είναι δυνατόν να αντιμετωπίσουν πρόβλημα υγείας από σφάλμα του γιατρού ή του προσωπικού σε ένα δημόσιο νοσοκομείο, αλλά μόλις ένας στους δέκα αναφέρει ότι έχει προσωπική ή οικογενειακή σχετική εμπειρία.

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΩΝ ΛΑΘΩΝ

Εκτός από το τραγικό ανθρώπινο κόστος των ιατρικών - νοσηλευτικών λαθών δεν μπορούμε να παραγνωρίσουμε και το τεράστιο οικονομικό κόστος για τα συστήματα υγείας.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο τα αιτήματα για οικονομικές αποζημιώσεις στοιχίζουν στο Εθνικό Σύστημα Υγείας της χώρας περισσότερα από 400 εκατομμύρια στερλίνες τον χρόνο. Και δεν είναι μόνο οι αποζημιώσεις. Στη Μεγάλη Βρετανία το National Audit Office ανέφερε ότι οι απαιτήσεις που έχουν εγερθεί εναντίον του NHS για αμέλειες και λάθη που σχετίζονται με την κλινική πρακτική (όχι διοικητικής ή οικονομικής φύσεως) αγγίζουν τα 3,9 δις στερλίνες ή τα 5, 6 δις δολάρια. (11,12)

Η βλάβη που θα προκληθεί εξαιτίας ενός ιατρικού λάθους, οδηγεί σε περαιτέρω παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο, συνεπώς σε αύξηση του χρόνου, επομένως και του κόστους νοσηλείας, γεγονός που σημαίνει επιπλέον φάρμακα, υγειονομικό υλικό, εργαστηριακές και διαγνωστικές εξετάσεις.

Έρευνα του Institute of Medicine στην Αμερική έδειξε ότι οι δαπάνες των νοσοκομείων για τη θεραπεία ασθενών που υπέστησαν βλάβη από λάθη στη χορήγηση φαρμάκων, υπολογίζονται από δύο έως πεντέμισι δισεκατομμύρια δολάρια τον χρόνο. (2)

Σύμφωνα με έκθεση του Institute of Medicine στην Αμερική (1999), το συνολικό κόστος (συμπεριλαμβανομένων των δαπανών επιπρόσθετης παροχής φροντίδας λόγω του λάθους, των εισοδημάτων που χάνονται και της μειωμένης παραγωγικότητας και αναπηρίας ή ανικανότητας) ανέρχεται στα 17 – 29 δισεκατομμύρια \$ κάθε χρόνο στα νοσοκομεία παγκοσμίως (2). Το 2006 το Ιατρικό Ινστιτούτο κυκλοφόρησε μια καινούρια έκθεση που αφορούσε τα φαρμακευτικά λάθη και στην οποία αναφέρεται ότι κάθε επιβλαβές φαρμακευτικό

λάθος που θα μπορούσε να είχε αποφευχθεί προσέθετε 8.750\$ στο κόστος της νοσοκομειακής περιθαλψής. Στην ίδια έκθεση αναφέρεται ότι συμβαίνουν 400.000 περίπου φαρμακευτικά λάθη το έτος (13).

ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟ ΛΑΘΟΣ

Σε μια μελέτη στις Η.Π.Α στην οποία συμμετείχαν 393 νοσηλεύτριες που εργάζονταν πάνω από 5.000 βάρδιες, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 58% των λαθών είχαν σχέση με φάρμακα, 18% ήταν διαδικαστικά, 12% αναφέρονταν στο διάγραμμα και 7% αφορούσαν σφάλματα μεταγραφής (14).

Σύμφωνα με μελέτη, φαρμακευτικά λάθη αναφέρονται στη δοσολογία (λιγότερη ή περισσότερη), στο ότι δε δίνεται το φάρμακο ενώ έπρεπε να δοθεί, στο ότι συνεχίζεται το φάρμακο ενώ έχει διακοπεί ή το αντίθετο, στην επανάληψη δόσης, στη λάθος ώρα, οδό χορήγησης, στο λάθος τρόπο παρασκευής – διάλυσης, στη χορήγηση ασύμβατου φαρμάκου και τέλος στη χορήγηση φαρμάκου σε ασθενή με γνωστή αλλεργία σε αυτό (10).

Τα ιατρικά λάθη συνήθως θεωρούνται ως «αποφεύξιμα δυσμενή περιστατικά» (15). Οι ασθενείς βλάπτονται σαν συνέπεια είτε του τι έγινε σε αυτούς – λάθη πράξης (errors of commission), είτε του τι δεν έγινε σε αυτούς που έπρεπε να είχε γίνει για να προληφθεί ένα επιβλαβές αποτέλεσμα – λάθη παράλειψης (errors of omission) (16). Η αμέλεια μπορεί να αναγνωριστεί επίσης μόνο στο δικαστήριο (17). Το κατά πόσο όλα τα λάθη μπορούν πραγματικά να αποφευχθούν είναι υπό συζήτηση (18).

Ιατρικό λάθος (medical error) είναι λοιπόν μία πράξη ή παράλειψη που ουσιαστικά αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ενός δυσμενούς περιστατικού (19).

Δυσμενές περιστατικό (adverse event) θεωρείται ένας τραυματισμός ή μια επιπλοκή που προκλήθηκε από ιατρική πράξη και οδηγεί σε παράταση της διάρκειας νοσηλείας του ασθενούς στο νοσοκομείο, σε αναπηρία ή ακόμα και σε θάνατο (15,20,21).

Αποφεύξιμο δυσμενές περιστατικό (preventable adverse event) θεωρείται αυτό που κρίνεται ως απίθανο να συμβεί εάν τα άτομα ή το σύστημα που εμπλέκονται στην παροχή φροντίδας υγείας είχαν ακολουθήσει τις προβλεπόμενες πρακτικές (15,20,21).

Τα νοσηλευτικά λάθη διακρίνονται στα λάθη γνώσεων (knowledge based errors) που αφορούν την αρχική εκπαίδευση, στα λάθη κανόνων (rule based errors) που αφορούν τις συνθήκες εργασίας και τέλος στα λάθη δεξιοτήτων (skill based errors) που σχετίζονται με τη συνεχιζόμενη εκπαίδευση.

ΑΙΤΙΑ ΤΩΝ ΛΑΘΩΝ

Θα υπέθετε κανείς ότι τα περισσότερα λάθη θα εμφανίζονταν σε ημέρες ακραίων συνθηκών, όπως είναι οι εφημερίες. Σύμφωνα με μελέτη που δημοσιεύθηκε στο έγκριτο επιστημονικό έντυπο «British Medical Journal» (10) που αφορούσε συλλογή στοιχείων σχετικά με 1.328 ασθενείς σε 113 ΜΕΘ 27 ωρών, το 69% των λαθών κατεγράφη υπό φυσιολογικές συνθήκες μιας ημέρας νοσοκομειακής ρουτίνας. Σχεδόν τα δύο τρίτα των λαθών σύμφωνα με τους ίδιους τους ιατρούς και τους νοσηλευτές που συμμετείχαν στη μελέτη αποδόθηκαν σε παράλειψη της χορήγησης ενός φαρμάκου στο σωστό χρόνο ή σε πλήρη παράλειψη χορήγησης κάποιας δόσης. Παραλείψεις αυτού του είδους φαίνεται να είναι πιο αθώες σε ότι αφορά τον αντίκτυπο στον ασθενή. Υπήρχαν όμως και τα λάθη που συνδέονταν με χορήγηση μεν φαρμάκου, αλλά του λάθος φαρμάκου κυρίως εξαιτίας αλλαγής στη συσκευασία σκευασμάτων ή λανθασμένης δόσης ενός φαρμάκου. Αυτά τα λάθη μπορούν να έχουν και σοβαρότερη επίδραση στην υγεία.

Πίσω από τις παραλείψεις οι οποίες σε κάποιες περιπτώσεις μπορούν να στοιχίσουν ακόμη και ζωές, οι ίδιοι οι ιατροί και οι νοσηλευτές ανέφεραν ότι κρύβεται κυρίως ο εργασιακός φόρτος, η κούραση και το στρες. Συγκεκριμένα, οι επαγγελματίες υγείας δήλωσαν ότι ο φόρτος εργασίας και η κούραση αποτελούσε παράγοντα που συνέβαλε στο 32% των λαθών. Η αλλαγή της συσκευασίας ή του ονόματος ενός φαρμάκου φάνηκε να αποτελεί παράγοντα που οδηγούσε σε λάθη στο 18% των περιπτώσεων, ενώ τα προβλήματα στην επικοινωνία (γραφπτή ή προφορική) μεταξύ του προσωπικού ενοχοποιούνται για το 24% των περιπτώσεων σφαλμάτων. Μεγάλο ρόλο παίζει επίσης η αναλογία νοσηλευτών προς ασθενείς σε ότι αφορά τα λάθη στη χορήγηση φαρμάκων.

Παράγοντες που σχετίζονται με τα φαρμακευτικά λάθη είναι η συσκευασία φαρμάκων και η ονοματολογία, π.χ. φάρμακα με παρόμοια ονόματα, οι διαδικασίες διάθεσης και αποθήκευσης, οι χώροι που παρασκευάζονται τα φάρμακα (φωτισμός χώρου, θόρυβος, συχνές διακοπές), η εκπαίδευση, η εμπειρία και οι μαθηματικές γνώσεις των επαγγελματιών υγείας, καθώς και οι γνώσεις τους σχετικά με τη φαρμακολογική δράση των σκευασμάτων (2).

ΠΩΣ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΕΝΑ ΛΑΘΟΣ ΤΟΝ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΑ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ

Ένα ιατρικό λάθος μπορεί να έχει επιπτώσεις στην οικογένεια του ασθενούς, σε φίλους και σε συναδέλ-

φους. Ο ασθενής έρχεται αντιμέτωπος με μειωμένη παραγωγικότητα και ποιότητα ζωής, κατάθλιψη, μετατραυματικό στρες και πιθανώς αυξημένο φόβο για μελλοντικά λάθη. Ο επαγγελματίας υγείας έχει και αυτός να αντιμετωπίσει τα ίδια θέματα και βιώνει το ίδιο έντονα συναισθήματα. Οι επαγγελματίες υγείας νοιώθουν αναστάτωση και ενοχή επειδή έβλαψαν τον ασθενή, απογοήτευση επειδή απέτυχαν στην εφαρμογή της ιατρικής επιστήμης με βάση τις δικές τους υψηλές απαιτήσεις, φόβο για πιθανή δίκη και ανησυχία για τις συνέπειες του λάθους στη φήμη τους (22).

Τα ιατρικά λάθη είναι ένα θλιβερό, αλλά αναπότρεπτο κομμάτι της κλινικής πρακτικής. Εξάλλου οι επαγγελματίες υγείας είναι άνθρωποι. Παρά το γεγονός αυτό όμως κάποιοι επαγγελματίες υγείας βιώνουν έντονη συναισθηματική μεταβολή και αναστάτωση μετά από ένα λάθος, που οδηγεί σε αϋπνία, δυσκολία συγκέντρωσης και αγωνία. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, ένα άτομο θα ζητούσε βοήθεια ή θα στρεφόταν σε επαγγελματίες συμβούλους, ωστόσο όμως εξαιτίας του περιβάλλοντος στο οποίο λειτουργεί η παροχή φροντίδας υγείας, πολύ σπάνια συμβαίνει αυτό.

Σύμφωνα με μία έρευνα μάλιστα που έγινε από τον Gallagher (2003), κανείς ιατρός δεν ζήτησε βοήθεια από ειδικούς συμβούλους ή ψυχολόγους σχετικά με κάποιο λάθος, πολλοί όμως στράφηκαν σε κάποια έμπιστα πρόσωπα ή συναδέλφους. Οι περισσότεροι ιατροί μάλιστα αγωνίζονται να συγχωρήσουν τους εαυτούς τους για αυτό που συνέβη και κάποιοι στρέφονται στους ασθενείς που «έβλαψαν» για συμπάρασταση και μέσω της αποκάλυψης του λάθους αναζητούν τη συγχώρεση των ασθενών (22).

Αυτή η έλλειψη συμπάραστασης και υποστήριξης για τους επαγγελματίες υγείας, φανερώνει το κομμάτι που λείπει από το παζλ της φροντίδας υγείας. Εάν οι σχολές επαγγελμάτων υγείας διδασκαν τους φοιτητές σχετικά με τα λάθη, πώς να τα προλαμβάνουν, πώς να τα αποκαλύπτουν, πώς να αντιμετωπίζουν τους εσωτερικούς τους φόβους και τις ανησυχίες σχετικά με την αποκάλυψη αλλά και το ίδιο το λάθος, θα είχε αποφευχθεί ένα πολύ μεγάλο μέρος του στρες για τον επαγγελματία υγείας και τον ασθενή. Αυτή η αποφυγή του στρες μάλιστα θα οδηγούσε και σε εξοικονόμηση χρημάτων για το ίδιο το σύστημα φροντίδας υγείας (1). Μία εκτίμηση σχετικά με τις συναισθηματικές ανάγκες και την υποστήριξη του επαγγελματία υγείας, θα πρέπει να είναι συστατικό στοιχείο κάθε ανάλυσης λαθών. Η καλύτερη υποστήριξη των ίδιων των επαγγελματιών υγείας αναφορικά με κάποιο λάθος, θα τους βοηθούσε να εστιάσουν την προσοχή τους στον ασθενή που επηρεάστηκε από αυτό (22).

ΑΠΟΚΑΛΥΨΗ ΕΝΟΣ ΛΑΘΟΥΣ

Όταν συμβεί ένα ιατρικό λάθος δεν μπορεί η κατηγορία να στραφεί σε ένα μόνο άτομο, συνήθως όμως ένας είναι αυτός που αναλαμβάνει την πλήρη ευθύνη για όλη την ομάδα των επαγγελματιών υγείας που εμπλέκονται στο περιστατικό. Στην αεροπορία για παράδειγμα, δεν είναι αποκλειστικά και μόνο υπεύθυνος ο πιλότος για την έκβαση μιας πτήσης. Υπεύθυνοι είναι ο πιλότος, οι ελεγκτές εναέριας κυκλοφορίας, οι υπεύθυνοι συντήρησης του αεροσκάφους και το προσωπικό εδάφους, με άλλα λόγια όλο το σύστημα της αεροπορίας. Ομοίως και στο χώρο της υγείας δεν είναι αποκλειστικά και μόνο υπεύθυνο ένα άτομο για το αποτέλεσμα, καλό ή κακό (23).

Όπως υπάρχει μια πολύ ευρεία έννοια και διάφοροι ορισμοί για το ιατρικό λάθος, ομοίως και η διαδικασία της αποκάλυψης του λάθους είναι ιδιαίτερα μπερδεμένη. Σύμφωνα με τον Liang (2002), η αποκάλυψη των λαθών παραμένει προς το παρόν αποσπασματική και ανοργάνωτη και οι διάφορες μέθοδοι που έχουν δημοσιευτεί για το συγκεκριμένο σκοπό ποικίλλουν καθώς τα πρότυπα είναι ακόμα αόριστα και ασαφή, γεγονός που απεικονίζει τα φτωχά μέσα που διαθέτουμε προκειμένου να μάθουμε από τα λάθη μας σε ένα αβέβαιο νομικό περιβάλλον (23).

Τα ιατρικά λάθη αποτελούν ένα πολύ ευαίσθητο θέμα στο χώρο της υγείας, ωστόσο όμως κάποιος πρέπει να ενημερώσει τον ασθενή. Αποτυγχάνοντας να παρέχουμε στον ασθενή την επιθυμητή ενημέρωση σχετικά με ένα λάθος, μπορεί να προκαλέσουμε φθορά στη διαδικασία λήψης αποφάσεων των ασθενών, να μειώσουμε την εμπιστοσύνη του ασθενούς στον επαγγελματία υγείας και να αυξήσουμε την πιθανότητα δικαστικής αγωγής.

Οι επαγγελματίες υγείας «τρέμουν» στην πιθανότητα ενός ιατρικού λάθους σχεδόν καθημερινά και αναφέρουν ότι οι χειρότεροι φόβοι τους σχετικά με ένα λάθος περιλαμβάνουν τις δικαστικές αγωγές, το να χάσουν την εμπιστοσύνη των ασθενών, αλλά και τη φήμη τους καθώς οι ασθενείς θα ενημερώσουν τους γνωστούς τους σχετικά με την άσχημη εμπειρία που είχαν, αλλά και το να χάσουν το σεβασμό των συναδέλφων τους καθώς και την αυτοπεποίθησή τους. Οι ασθενείς μάλιστα αναφέρουν ότι ο τρόπος με τον οποίο τους αποκαλύφθηκε το λάθος, επηρέασε τις συναισθηματικές αντιδράσεις τους. Οι ασθενείς πιστεύουν ότι η αποκάλυψη του λάθους θα αυξήσει την εμπιστοσύνη τους στην ειλικρίνεια των επαγγελματιών υγείας και θα καθησυχαστούν ότι λαμβάνουν πλήρη ενημέρωση σχετικά με τη συνολική φροντίδα που τους παρέχεται. Οι ασθενείς θέλουν να ακούσουν μία απολογία μαζί με μία εξήγηση για το λάθος, άμεσα,

με ειλικρίνεια και συμπόνια και σαφώς με γρήγορο τρόπο και όχι με κωλυσιεργίες (22).

Η πλειοψηφία των ανθρώπων πιστεύουν ότι η ανθρώπινη φύση μπορεί να οδηγήσει έναν επαγγελματία υγείας στη μη αποκάλυψη όλων των σημαντικών πληροφοριών. Ο Gallagher (2003), αναφέρει ότι οι ιατροί συμφωνούν στην αρχή ότι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για κάθε λάθος που τους προκαλεί βλάβη και πολλοί μάλιστα υποστηρίζουν ότι η αποκάλυψη είναι ηθικά επιβεβλημένη (22).

Σύμφωνα με τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας του αμερικάνικου ιατρικού συλλόγου (American Medical Association – AMA), είναι θεμελιώδης ηθική απαίτηση ότι ο ιατρός θα συναλλάσσεται πάντα με ειλικρίνεια και ανοιχτά με τους ασθενείς. Περιστασιακά υπάρχουν καταστάσεις όπου ο ασθενής έχει επιπλοκές που μπορεί να έχουν προκύψει από λάθος πράξη ή κρίση του ιατρού. Σε τέτοιες καταστάσεις, ο ιατρός είναι ηθικά υποχρεωμένος να ενημερώσει τον ασθενή για όλα τα γεγονότα που είναι απαραίτητα προκειμένου να εξασφαλίσει την κατανόηση του ασθενούς για το τι συνέβη. Μόνο μέσω της πλήρους αποκάλυψης είναι σε θέση ένας ασθενής να έχει τη γνώση προκειμένου να λάβει αποφάσεις που αφορούν τη μελλοντική του φροντίδα υγείας (24).

Παρά τα όσα αναφέρει όμως ο Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας, οι ιατροί ενώ πασχίζουν να είναι φιλαλήθεις, είναι απρόθυμοι να παρέχουν στους ασθενείς βασικές πληροφορίες σε ότι αφορά ένα λάθος τους (22). Αυτός ο φόβος της απολογίας σχετίζεται με τη ντροπή που νοιώθουν οι επαγγελματίες υγείας και το φόβο τους να μην κατηγορηθούν. Ωστόσο η απόκρυψη πληροφοριών μπορεί να επιτείνει τη συναισθηματική αναστάτωση των ασθενών. Οι ασθενείς με τη σειρά τους έχουν δικαιώματα, αλλά και υποχρεώσεις. Πρέπει να αναπτυχθεί μία σχέση συνεργασίας μεταξύ ασθενούς και επαγγελματία υγείας, προκειμένου να εξασφαλιστεί η δέσμευση και των δύο στην εξασφάλιση ότι η κατάλληλη φροντίδα παρέχεται στο σωστό μέρος, τη σωστή χρονική στιγμή, στο σωστό άτομο, με τον ασφαλέστερο και αποτελεσματικότερο δυνατό τρόπο (23).

Με φανερά τα κενά που υπάρχουν στο θέμα της αποκάλυψης των λαθών, είναι υψίστης σημασίας η προσπάθεια να βελτιωθεί αυτή η διαδικασία. Προς αυτή την κατεύθυνση είναι απαραίτητο να συμφωνήσει το ιατρικό σώμα σε σαφείς ορισμούς του ιατρικού λάθους και του δυσμενούς περιστατικού. Αυτοί οι ορισμοί θα είναι η βάση για την αναφορά των λαθών. Όλοι οι φορείς παροχής υπηρεσιών υγείας και τα νοσοκομεία θα πρέπει να είναι υποχρεωμένοι να αναφέρουν τα λάθη και για αυτό το σκοπό θα πρέπει

σε κάθε φορέα να λειτουργεί μία επιτροπή εξέτασης των λαθών (error investigation team), η οποία θα έχει την ευθύνη να καθορίσει το συμβάν, να το καταγράψει και να το αναφέρει σωστά, καθώς και να παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες και την υποστήριξη στον ασθενή και τον επαγγελματία υγείας.

Αυτή η διαδικασία μπορεί αφενός να αποτελεί μία πρόσθετη οικονομική επιβάρυνση στο σύστημα υγείας, αφετέρου όμως, μακροπρόθεσμα θα οδηγήσει σε τεράστια οικονομικά οφέλη. Το κέρδος από μια τέτοια διαδικασία είναι σημαντικό όχι μόνο από οικονομικής πλευράς, αλλά και δεδομένης της δυνατότητας μάθησης που μας προσφέρει. Η επιτροπή εξέτασης των λαθών καλείται να ευαισθητοποιήσει τους επαγγελματίες υγείας, προκειμένου να δημιουργηθεί ένα σύστημα που θα μας βοηθήσει να μάθουμε από τα λάθη μας, να προωθήσουμε την εμπιστοσύνη, τον αμοιβαίο σεβασμό και τη συνεργασία και θα επιφέρει έτσι ποιοτικό κέρδος σε ασθενείς και επαγγελματίες υγείας (1).

Σύμφωνα με τον Liang (2002), εάν η αλλαγή δεν έρθει, είμαστε καταδικασμένοι να χρησιμοποιούμε απλώς τους όρους της ασφάλειας για να διατηρήσουμε την υπάρχουσα κατάσταση πραγμάτων, και ακόμα χειρότερα αφήνουμε την επόμενη γενιά ευάλωτη σε λάθη που θα μπορούσαν να έχουν διορθωθεί, εάν σαν κοινωνία είχαμε αρκετό θάρρος να στρώσουμε το δρόμο της ασφάλειας (23).

ΓΙΑΤΙ ΕΙΝΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ Η ΑΠΟΚΑΛΥΨΗ ΤΟΥ ΛΑΘΟΥΣ

Η μη αποκάλυψη των λαθών στους ασθενείς υπονομεύει την εμπιστοσύνη του κοινού στην παροχή υπηρεσιών υγείας, διότι εμπλέκει δυνητική απάτη και υποδεικνύει ένα μειωμένο ενδιαφέρον των επαγγελματιών υγείας για την ευημερία των ασθενών (25). Αυτό μπορεί να θεωρηθεί σαν παράβαση της επαγγελματικής ηθικής και σαν αθέτηση της δέσμευσης των επαγγελματιών υγείας να ενεργούν αποκλειστικά και μόνο για το μεγαλύτερο δυνατό συμφέρον του ασθενούς. Επιπλέον για να έχουμε τη συγκατάθεση του ασθενούς για κάποια θεραπευτική παρέμβαση που απαιτείται εξαιτίας του λάθους, ο ασθενής πρέπει να λάβει όλες τις σχετικές πληροφορίες για τα όσα διαδραματίστηκαν μέχρι εκείνη τη στιγμή (26).

Από την άλλη πλευρά, η αποκάλυψη του λάθους είναι σύμφωνη με τα πιο πρόσφατα δεδομένα στο χώρο της υγείας που ακολουθούν την αρχή της ενεργούς συμμετοχής των ασθενών στη φροντίδα υγείας, γεγονός που προϋποθέτει απόλυτη ειλικρίνεια μεταξύ επαγγελματιών υγείας και ασθενών και πλήρη ενη-

μέρωση αυτών προκειμένου να εξασφαλίσουμε την ενημερωμένη συγκατάθεση τους (27).

Οι ασθενείς δικαιούνται να γνωρίζουν ότι αφορά κρίσιμα γεγονότα, ακόμα και εάν δεν τους προκάλεσαν σωματική βλάβη, γιατί έτσι δείχνουμε ότι τους σεβόμαστε σαν άτομα. Υπό το πρίσμα της αρχής της δικαιοσύνης και της εντιμότητας, οι ασθενείς όταν βλάπτονται θα πρέπει να είναι σε θέση να αναζητήσουν την κατάλληλα αποκατάσταση ή αποζημίωση. Αυτή η ηθική απαίτηση για αποκάλυψη, βασισμένη στην ισχυρή αντίληψη της αυτονομίας, είναι υπεράνω των δικαστικών νόμων που μας επιβάλλουν να το κάνουμε (16).

Ένα από τα επιχειρήματα υπέρ της μη αποκάλυψης είναι το να προστατευτεί ο ασθενής από την έντονη ανησυχία, αγωνία και σύγχυση που θαιώσει στην προσπάθειά του να αφομοιώσει όλη αυτή τη σύνθετη πληροφόρηση (28). Αυτή η θέση όμως έχει αρχίσει πλέον να αμφισβητείται και να εγκαταλείπεται, δεδομένου του θεραπευτικού πλεονεκτήματος που επιτυγχάνουμε με την αποκάλυψη του λάθους. Πολύ σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι η μη αποκάλυψη μπορεί να υπονομεύσει τις προσπάθειες για τη βελτίωση της ασφάλειας των ιατρικών πρακτικών, εάν δεν αναφέρονται τα λάθη στις κατάλληλες αρχές (29).

ΠΩΣ ΘΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΟΥΜΕ ΤΟ ΛΑΘΟΣ ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ

Η αποκάλυψη του λάθους είναι μεγάλη πρόκληση για τους επαγγελματίες υγείας, καθώς οι ίδιοι έχουν μεγάλες απαιτήσεις από τον εαυτό τους και το βρίσκουν δύσκολο να αναγνωρίσουν τα λάθη τους ανοιχτά σε ασθενείς και συναδέλφους (30). Η αποκάλυψη των λαθών μπορεί να είναι λιγότερο τραυματική, εάν οι επαγγελματίες υγείας ακολουθήσουν κάποιες πρακτικές οδηγίες για ανακοίνωση δυσάρεστων γεγονότων (31). Εάν λοιπόν δεν είναι βέβαιοι για το πώς θα μιλήσουν σε έναν ασθενή σχετικά με κάποιο λάθος, θα ήταν χρήσιμο να συμβουλευτούν ειδικά εκπαιδευμένους επαγγελματίες.

Όταν προκαλείται βλάβη στον ασθενή, εξαιτίας ενός λάθους, είναι επιτακτική η ανάγκη να σιγουρευτούμε πρώτα για το τι έγινε. Όσον αφορά την αποκάλυψη της βλάβης ή του κινδύνου βλάβης, η ανάγκη αποκάλυψης του λάθους στον ασθενή είναι αναλογική και αυξάνει όσο μεγαλώνει η βλάβη ή ο κίνδυνος αυτής. Η πιο προκλητική κατάσταση όμως είναι όταν γίνεται ένα λάθος, αλλά δεν εκδηλώνεται άμεσα η βλάβη. Ο ασθενής όμως θα ήθελε να γνωρίζει τα πάντα, ιδιαιτέρως εάν το λάθος μπορεί να του προκαλέσει κάποια βλάβη, ή εάν η πιθανή αυτή βλάβη απαιτεί αλλαγή του πλάνου φροντίδας. Οπωσδήποτε

βέβαια η αποκάλυψη θα πρέπει να λάβει χώρα τη σωστή χρονική στιγμή, όταν ο ασθενής είναι αρκετά σταθερός από ιατρικής άποψης, ώστε να μπορεί να αφομοιώσει τις πληροφορίες και φυσικά στο κατάλληλο μέρος (16).

Οι ιατροί θα πρέπει να πάρουν το προβάδισμα στην αποκάλυψη του λάθους στους ασθενείς και στις οικογένειες τους. Θα πρέπει να προσπαθήσουν να μην ενεργούν αμυντικά ή επιθετικά, αλλά να εξηγήσουν τι συνέβη με έναν αντικειμενικό και αφηγηματικό τρόπο και να αποφύγουν να αντιδράσουν στις πιθανές κατηγορίες και στη συναισθηματικά φορτισμένη συμπεριφορά που μπορεί να γεννήσει μια τέτοια αποκάλυψη. Ένας ιατρός μπορεί να πει «Συγγνώμη». Οι ασθενείς συχνά εκτιμούν αυτό τον τρόπο αναγνώρισης και συμπόνιας και αυτό μπορεί να δυναμώσει και όχι να υπονομεύσει τη σχέση ιατρού – ασθενούς (32).

Εάν η βλάβη που προκλήθηκε στον ασθενή απαιτεί ιατρική προσοχή, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να αποκαλύψουν αμέσως το συμβάν και να αναζητήσουν άμεσα βοήθεια. Οι ασθενείς θα πρέπει να επανεξεταστούν, γνωρίζοντας όμως ότι ο ιατρός δεν είναι μόνο μετανοιωμένος, αλλά και αφοσιωμένος στο να αποκαταστήσει την υπάρχουσα βλάβη και να αποτρέψει περαιτέρω βλάβη, καθορίζοντας με σαφήνεια μια σειρά ενεργειών. Θα ήταν σοφό να προσφερθεί να πάρει και μια δεύτερη γνώμη ή να αναθέσει τη φροντίδα του ασθενούς σε άλλον ιατρό, εάν η σχέση ιατρού – ασθενούς δεν είναι πια βιώσιμη (16).

Η ενημέρωση των ασθενών και των συγγενών τους εάν είναι απαραίτητο, εγκαίρως μετά από ένα λάθος, ιδίως εάν αυτό είναι σοβαρό, μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στο να αποφευχθούν υποψίες «συγκάλυψης». Παρότι προκαλεί ανησυχία στους επαγγελματίες υγείας η παρουσία δικηγόρων, εάν επιθυμεί όμως κάτι τέτοιο ο ασθενής ή το περιβάλλον του, μπορεί να εξασφαλίσει το ότι όλες οι ανησυχίες έχουν εκφραστεί. Μία ομαδική συνάντηση και συζήτηση εκ των προτέρων με τον ασθενή και την οικογένειά του, θα μπορούσε να κατοχυρώσει ότι όλες οι σχετικές πληροφορίες που αφορούν την ακολουθία των γεγονότων που οδήγησαν στο δυσμενές συμβάν, είναι διαθέσιμες, αμοιβαία κατανοητές και παρουσιασμένες όσο το δυνατόν ξεκάθαρα και ανοιχτά γίνεται. Επίσης είναι πολύ σημαντικό να ειπωθεί εάν και τι πρόκειται να γίνει για να αποτραπεί η εμφάνιση τέτοιων λαθών στο μέλλον. Οι ασθενείς και οι οικογένειες τους μπορεί να δεχτούν αυτό που τους συνέβη, εάν μπορούν να διαβεβαιωθούν ότι η ιατρική φροντίδα θα βελτιωθεί στο μέλλον (16).

Όταν οι επαγγελματίες υγείας είναι μάρτυρες λαθών που συμβαίνουν από άλλους, έχουν μια ηθική

εάν όχι νομική υποχρέωση να ενεργήσουν ανάλογα με αυτή την πληροφορία. Αναλόγως των συνθηκών και της βαρύτητας του λάθους, οι επιλογές ποικίλλουν από ενθάρρυνση του επαγγελματία υγείας που έκανε το λάθος να το αποκαλύψει και να το συζητήσει με τη διοίκηση του νοσοκομείου, τον προϊστάμενο ή τον διευθυντή του τμήματος, ή με κάποιον επαγγελματία στη διαχείριση κρίσεων (risk management), ή με κάποιον εκπρόσωπο του επαγγελματικού συλλόγου (16).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΝΟΣΗΛΕΥΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΑΛΥΨΗ ΤΟΥ ΛΑΘΟΥΣ

Οι νοσηλευτές συνήθως μιλούν με τους ασθενείς για λάθη που είναι κάτω από το δικό τους έλεγχο, όπως καθυστέρηση ή παράλειψη φαρμακευτικής αγωγής ή θεραπείας. Διστάζουν όμως να αποκαλύψουν ανοιχτά, λάθη που σχετίζονται με πρόκληση σοβαρής βλάβης στους ασθενείς ή λάθη που γίνονται από άλλους επαγγελματίες υγείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι νοσηλευτές υποστηρίζουν ότι η ευθύνη ενημέρωσης του ασθενούς είναι του θεράποντος ιατρού και συχνά δεν συμμετέχουν στην ανακοίνωση σοβαρών λαθών από τους ιατρούς. Ωστόσο, οι νοσηλευτές θα επιθυμούσαν να συμμετέχουν στη διαδικασία της αποκάλυψης, για να μπορέσουν να εξηγήσουν τη δική τους εμπλοκή στο θέμα και να αποφύγουν να κατηγορηθούν ότι αποφεύγουν να απαντήσουν στις ερωτήσεις των ασθενών ή ότι χρονοτριβούν. Ο ρόλος των νοσηλευτών είναι τόσο σημαντικός όμως, που η απουσία τους από τις συζητήσεις που αφορούν το σχεδιασμό της αποκάλυψης ή η απουσία τους κατά τη διάρκεια της αποκάλυψης, μπορεί να επηρεάσει το πώς θα βιώσουν αυτή την εμπειρία οι ασθενείς και οι συνοδοί τους.

Η αποκάλυψη του λάθους πρέπει να είναι μια ομαδική δουλειά. Αυτό σημαίνει γρήγορη ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ των ατόμων της ομάδας σχετικά με ότι αφορά το λάθος, δηλαδή τι συνέβη, γιατί συνέβη, τι θα γίνει προκειμένου να μετριάσουμε την πιθανή βλάβη του ασθενούς και να προληφθούν μελλοντικά λάθη, καθώς και τι θα ειπωθεί στον ασθενή και τότε (33).

Η ΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΑΠΕΝΑΝΤΙ ΣΤΟ ΛΑΘΟΣ

Το κλειδί για την ενίσχυση της ασφάλειας των ασθενών, βρίσκεται στην ικανότητα μας να μαθαίνουμε από τα λάθη μας (8). Η αλλαγή κουλτούρας που απαιτείται προκειμένου να επιτύχουμε κάτι τέτοιο, προϋποθέτει ότι οι επαγγελματίες υγείας θα αναφέρουν τα λάθη

που έκαναν ή ίδιοι ή είδαν άλλους να κάνουν και θα χρησιμοποιούν αυτές τις πληροφορίες κατάλληλα για αλλαγή πολιτικής και πρακτικών (34).

Οι Witman, Park και Hardin (1996) έκαναν μια έρευνα για να εξετάσουν τη στάση των ασθενών απέναντι στα λάθη των επαγγελματιών υγείας ανάλογα με τη σοβαρότητα των λαθών και τις αντιδράσεις των επαγγελματιών υγείας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το 98% των συμμετεχόντων ήθελε οι επαγγελματίες υγείας να παραδέχονται τα λάθη τους ανεξαρτήτως της βαρύτητας αυτών, το 14% - 65% ήθελε να αλλάξει επαγγελματία υγείας ανάλογα με τη σοβαρότητα του λάθους. Οι ασθενείς επίσης επισήμαναν ότι ήταν πιο πιθανό να ξεκινήσουν δικαστικό αγώνα εάν ο επαγγελματίας υγείας δεν αποκάλυπτε το λάθος του (35).

Οι Lawton και Parker (2002) δημοσίευσαν μία σημαντική έρευνα όπου αναφέρουν ποια λάθη είναι πιο πιθανό να αποκαλυφθούν και από ποιους. Συγκεκριμένα, οι νοσηλευτές και σε μικρότερο βαθμό οι μαίες, είναι περισσότερο πιθανό να φανερώσουν τέτοια γεγονότα, σε σχέση με τους ιατρούς, οι αναφορές επίσης είναι πιο συχνές όταν υπάρχουν μεν πρωτόκολλα, αλλά το προσωπικό δεν είναι προσκολλημένο σε αυτά και συνήθως γίνονται όταν τα λάθη βλάπτουν τον ασθενή (36). Το οξύμωρο όμως σε αυτό βρίσκεται στο ότι είναι πιο εύκολο να μάθουμε από γεγονότα που έβλαψαν ελάχιστα ή καθόλου τον ασθενή και είναι λιγότερο συναισθηματικά φορτισμένα, από ότι σοβαρά γεγονότα που μπορεί να συνοδεύονται με ενοχές, αγωνία και φόβο. Το προσωπικό πρέπει να ενθαρρύνεται να αναφέρει τα γεγονότα που οδηγούν σε λιγότερο σοβαρές επιπλοκές, αλλά αυτό μπορεί να συμβεί μόνο σε μία μη ποινική ατμόσφαιρα που επιτρέπει στην καινοτομία και τη μάθηση να ανθίσουν (34).

Οι Gallagher, Waterman, Ebers, Fraser και Levinson (2003) μελέτησαν τη στάση των ασθενών και των επαγγελματιών υγείας απέναντι στην αποκάλυψη των ιατρικών λαθών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς επιθυμούσαν να γνωρίζουν τα λάθη. Επιπλέον η ανάλυση έδειξε τις συναισθηματικές ανάγκες ασθενών αλλά και επαγγελματιών υγείας, όταν συμβαίνει ένα λάθος οι οποίοι δεν ταυτίζονταν. Οι ασθενείς ήθελαν να γνωρίζουν όλες τις πληροφορίες όσον αφορά το λάθος, πώς και γιατί συνέβη και πώς θα αποφευχθεί πιθανή επανάληψη του. Επιπλέον ήθελαν συναισθηματική στήριξη, όπως μια απολογία από τους ιατρούς. Οι επαγγελματίες υγείας συμφώνησαν ότι τα επίσημα λάθη θα πρέπει να αποκαλύπτονται στους ασθενείς, επισήμαναν όμως ότι θα πρέπει να είναι προσεκτικοί σχετικά με τις πληροφορίες που δίνουν στους ασθενείς. Οι πληροφορίες που συνήθως αποκαλύπτονται δεν περιλαμβάνουν την αιτία που συνέβη το λάθος, πώς

συνέβη και πώς θα αποφευχθεί. Σημαντικό στοιχείο αποτελεί και η μέθοδος που επιλέγεται για να ενημερωθεί ο ασθενής, ενώ η ανάλυση έδειξε επίσης ότι οι επαγγελματίες υγείας φοβούνται ότι μια απολογία τους μπορεί να οδηγήσει σε δικαστικό αγώνα και επακόλουθη καταστροφή της φήμης τους (22).

Οι Lamb, Studdert, Bohmer, Berwick και Brennan (2003) μελέτησαν το πώς αντιμετωπίζουν τα νοσοκομεία το θέμα της αποκάλυψης των λαθών στους ασθενείς. Στην έρευνα συμμετείχαν 493 νοσοκομεία στην Αμερική, με δύναμη μεγαλύτερη των 200 κλινών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 80% των συμμετεχόντων νοσοκομείων είχαν πολιτικές ή ήταν στη διαδικασία σχεδιασμού πολιτικών για την αναφορά των ιατρικών λαθών στους ασθενείς και στις οικογένειές τους. Επιπλέον, το 98% των νοσοκομείων που συμμετείχαν στην έρευνα αποκάλυπταν τα λάθη στους ασθενείς, ενώ το 65% αποκάλυπταν και τα σοβαρά λάθη που οδηγούσαν ακόμα και σε θάνατο (37).

Ο Mazor και οι συνεργάτες του (2004) εξέτασαν τις αντιδράσεις των ασθενών απέναντι στα ιατρικά λάθη και στην αποκάλυψη των λαθών. Οι ερευνητές μελέτησαν πώς ο τύπος του λάθους, η σοβαρότητα του κλινικού αποτελέσματος και ο βαθμός στον οποίο αποκαλύπτεται το λάθος, επηρεάζει τη στάση των ασθενών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πλήρης αποκάλυψη του λάθους στον ασθενή, μείωνε την πιθανότητα να αλλάξει ο ασθενής επαγγελματία υγείας και να στραφεί σε νομικές διαδικασίες, ενώ αύξανε την ικανοποίηση, την εμπιστοσύνη και τη θετική συναισθηματική αντίδραση του ασθενούς. Ωστόσο, σημειώνεται ότι το 87% των ασθενών ξεκινούσε δικαστικό αγώνα ακόμα και μετά από την πλήρη αποκάλυψη του λάθους. Το 98,8% των συμμετεχόντων ήθελε να πληροφορείται για τα λάθη, το 83% ήθελε οικονομική αποζημίωση εάν το λάθος τους έβλαπτε, ενώ το 12,7% ήθελε αποζημίωση ακόμα και εάν το λάθος δεν τους προκαλούσε καμία βλάβη (38).

Οι Schwappach και Koeck (2004) έκαναν μία έρευνα στο διαδίκτυο στη Γερμανία για να εξετάσουν τη στάση των ασθενών απέναντι στην αποκάλυψη των ιατρικών λαθών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, την κρίση των συμμετεχόντων επηρέασε σίγουρα ο τύπος και η σοβαρότητα του λάθους, ενώ η αναγνώριση του λάθους από τον επαγγελματία υγείας εκτιμήθηκε θετικά από τους συμμετέχοντες και μείωνε την πιθανότητα αρνητικής αντίδρασης ή κρίσης για τον ιατρό. Αντιθέτως η ελλιπής και επιλεκτική πληροφόρηση του ασθενούς για το λάθος αύξανε την πιθανότητα αρνητικής εκτίμησης για τον επαγγελματία υγείας καθώς μείωνε τη σημασία της αποκάλυψης του λάθους (39).

ΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΛΕΙΔΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΛΥΨΗ ΛΑΘΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Για να συνοψίσουμε, υπάρχουν κάποιες βασικές ενέργειες που πρέπει να κάνει ένας επαγγελματίας υγείας, σε ότι αφορά την αποκάλυψη λαθών (16):

- Ζητήστε τη συμβουλή αυτών που μπορεί να σας βοηθήσουν με την αποκάλυψη του λάθους (π.χ. ο προϊστάμενος του τμήματος και ο υπεύθυνος διαχείρισης κρίσεων του νοσοκομείου – εάν υπάρχει).
- Αποκαλύψτε με αμεσότητα το τι γνωρίζετε για το γεγονός. Επικεντρωθείτε στο τι συνέβη και τις πιθανές συνέπειες.
- Πάρτε το προβάδισμα για την αποκάλυψη, μην περιμένετε τον ασθενή να ρωτήσει.
- Σκιαγραφείστε ένα πλάνο φροντίδας για να αποκαταστήσετε τη βλάβη και να αποτρέψετε πιθανή επανάληψη του λάθους.
- Προσφερθείτε να λάβετε εγκαίρως και δεύτερη γνώμη από άλλους επαγγελματίες υγείας, εάν απαιτείται.
- Προτείνετε μια οικογενειακή συνάντηση για συζήτηση και προσφερθείτε να δεχτείτε την παρουσία δικηγόρων, εάν το επιθυμεί ο ασθενής ή το περιβάλλον του.
- Τεκμηριώστε τους ισχυρισμούς σας και καταγράψτε σημαντικές συζητήσεις.
- Προτείνετε επιπλέον συναντήσεις για παρακολούθηση των εξελίξεων.
- Προετοιμαστείτε για πολύ έντονα συναισθήματα.
- Δεχτείτε την ευθύνη για τα αποτελέσματα, αλλά να αποφύγετε την απόδοση κατηγοριών.
- Απολογίες και εκδηλώσεις λύπης είναι θεμιτές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ιατρικά λάθη είναι μια πραγματικότητα μέσα στο σύστημα παροχής φροντίδας υγείας. Οι μελέτες που έχουν γίνει, έδειξαν ότι οι ασθενείς θέλουν να ενημερώνονται για τα λάθη, ανεξαρτήτως της βαρύτητας και της έκτασής τους. Θέλουν να γνωρίζουν πώς και γιατί τα λάθη συμβαίνουν και πώς μπορεί να προληφθεί η επανεμφάνισή τους. Επιπλέον οι ασθενείς αποζητούν συναισθηματική στήριξη μετά από ένα λάθος, όπως και την απολογία από μέρους του επαγγελματία υγείας ή του νοσοκομείου.

Σύμφωνα με μελέτες όμως, οι επαγγελματίες υγείας ή τα νοσοκομεία δεν φανερώνουν πάντα τα ιατρικά λάθη στους ασθενείς. Οι κύριες αιτίες για τη μη αποκάλυψη των λαθών είναι ο φόβος του επικείμενου δικαστικού αγώνα και η καταστροφή της φήμης του

επαγγελματία υγείας ή του νοσοκομείου. Η εθελοντική όμως αποκάλυψη του λάθους στους ασθενείς, αυξάνει την ικανοποίηση και την εμπιστοσύνη των ασθενών και μειώνει την πιθανότητα να στραφεί ο ασθενής σε νομικές διαδικασίες.

Η κατάλληλη εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τα λάθη θα μπορούσε να επιφέρει σημαντική αλλαγή στην υπάρχουσα σχέση που υπάρχει μεταξύ ασθενών και επαγγελματιών υγείας ή νοσοκομείων. Η αποκάλυψη των ιατρικών λαθών μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη στρατηγικών για να προληφθεί η επανάληψή τους. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να νιώθουν ελεύθεροι να συζητούν τα ιατρικά λάθη με τους ασθενείς. Η πρόκληση είναι να αναπτυχθούν και να εφαρμοστούν οι κατάλληλες μέθοδοι ή οδηγίες για την αποκάλυψη ενός ιατρικού λάθους. Η μάθηση μπορεί να έρθει από τις εμπειρίες του παρελθόντος (40).

Η καλύτερη λύση για να βελτιωθεί η αποκάλυψη των δυσμενών περιστατικών στους ασθενείς και τις οικογένειές τους, είναι να δημιουργήσουμε ένα σύστημα για την επίβλεψη της αποκάλυψης, σαν ένα εσωτερικό κομμάτι του προγράμματος ασφάλειας των ασθενών. Πολιτιστικοί, νομικοί, οργανωτικοί και οικονομικοί περιορισμοί εμποδίζουν τους επαγγελματίες υγείας και τα νοσοκομεία στο να αποκάλυψουν τα δυσμενή περιστατικά, παρά την ηθική υποχρέωση που έχουν για να το κάνουν. Από μια οργανωτική σκοπιά, τα επιτυχημένα συστήματα για την αποκάλυψη προϋποθέτουν την επιθυμία να βάζουμε πρώτα από όλα τα συμφέροντα των ασθενών και των οικογενειών τους και να διατηρήσουμε τη διαφάνεια, την ειλικρίνεια και την εμπιστοσύνη (41).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Simons F. Medical Errors. Portland State University 2008. Retrieved from <http://phsj.org/wp-content/uploads/2009/01/medical-mistakes-symons-paper-2008.doc>.
2. Institute of Medicine: To err is human: building a safer health system. National Academies Press, Washington, DC 2000. Retrieved from <http://www.iom.edu/Object.File/Master/4/117/ToErr-8pager.pdf>
3. Reason J. Human error. Cambridge University Press, Cambridge 1990.
4. Graf J, Von Den Driesch A, Koch KC, et al. Identification and characterization of errors and incidents in a medical intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005, 49:930-939.
5. Donchin Y, Gopher D, Olin M, et al. A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1995, 23:294-300.
6. Institute for Safe Medication Practices: Our long jour-

- ney towards a safety-minded just culture part I: where we've been. 2006. Retrieved from <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20060907.asp>
7. Wilson R, McLoughlin V, Runciman WB, et al. The quality in the Australian health care study. *Med J Aust* 1995, 163:458-471.
 8. Department of Health: An organisation with a memory. Stationery Office, London 2000.
 9. Blendon R, DesRoches C, Brodie M, et al. Views of practicing physicians and the public on medical errors. *N Engl J Med* 2002, 347:1933-1940.
 10. Valentin A, et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ* 2009, 338:b814.
 11. McLoughlin V, Leatherman S. Quality or financing: what drives design of the health care systems. *Qual Saf Health Care* 2003, 12:136-142.
 12. Blendon RJ, Schoen C, Donelan K et al. Physicians' view on the quality of care: a five country comparison. *Health Aff* 2001; 20:233-243.
 13. Institute of Medicine. Preventing medication errors. National Academies Press, Washington, DC 2006. Retrieved from <http://www.iom.edu/Object.File/Master/35/943/medication%20errors%20new.pdf>
 14. Rogers AE, Hwang WL, Scott LA, et al. The Working Hours of Hospital Staff Nurses and Patient Safety. *Health Affairs* 2004, 23(4): 1-11.
 15. Brennan T, Leape L, Laird N, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991, 324:370-6.
 16. Hebert PH, Levin AV, Robertson G. Bioethics for clinicians: 23. Disclosure of medical error. *CMAJ* 2001, 164:4.
 17. Kapp M. Legal anxieties and medical mistakes. *J Gen Intern Med* 1997,12:787-8.
 18. Brennan T. The Institute of Medicine report on medical errors: Could it do harm? *N Engl J Med* 2000, 342:1123-5.
 19. Hofer TP, Kerr EM, Hayward RA. What is an error? *Eff Clin Pract* 2000, 3:1-10.
 20. Wilson RM, Harrison BT, Gibberd RW et al. An analysis of the causes of adverse events from the Quality in Australian Health Care Study. *Med J Aust* 1999, 170:411-5.
 21. Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. *BMJ* 2000, 320:741-4.
 22. Gallagher TH, Waterman AD, Ebers AG, et al. Patients and physicians attitude regarding the disclosure of medical errors. *Journal of American Medical Association* 2003, 289:1001-1007.
 23. Liang BA. A system of medical error disclosure. *Quality and Safety in Health Care* 2002, 11. Retrieved from <http://qshc.bmj.com/cgi/reprint/11/1/64.pdf>
 24. American Medical Association: Code of medical ethics of the American medical association. 2006-2007. Retrieved from http://books.google.com/books?hl=en&id=wKsZgYRHkxQC&dq=american+medical+association+code+of+ethics&printsec=frontcover&source=web&ots=rrfFI6wJE0&sig=blKOihwTaPjKIDYgFEohFgv5nY&sa=X&oi=book_result&resnum=3&ct=result
 25. Bok S. Lying: moral choice in public and private life. Vintage Books, New York: 1979: 71.
 26. Robertson GB. Fraudulent concealment and the duty to disclose medical mistakes. *Alberta Law Rev* 1987, 25:215-23.
 27. Hibert PC. Doing right: a practical guide to ethics for medical trainees and physicians. Oxford University Press, Toronto 1996:74.
 28. Lantos J. Do we still need doctors? *Routledge*, New York 1997:116-32.
 29. Berwick D, Leape L. Reducing errors in medicine: It's time to take this more seriously. *BMJ* 1999, 319:136-7.
 30. Finkelstein D, Wu A, Holtzman N, et al. When a physician harms a patient by medical error: ethical, legal, and risk-management considerations. *J Clin Ethics* 1997, 8:330-5.
 31. Buckman R, Korsch B, Baile W. A practical guide to communication skills in clinical practice [CD-ROM set]. Medical Audio Visual Communications, Toronto 1998.
 32. Levinson W, Roter D, Mullooly J, et al. Physician-patient communication: the relationship with malpractice claims among primary care physicians and surgeons. *JAMA* 1997, 277:553-9.
 33. Shannon, SE, Foglia MB, Hardy M, et al. Disclosing Errors to Patients: Perspectives of Registered Nurses. *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety* 2009, 35:5-12.
 34. Firth-Cozens J. Barriers to incident reporting. *Qual Saf Health Care* 2002, 11:7.
 35. Witman AB, Park DM, Hardin SB. How do patients want physicians to handle mistakes? A survey of internal medicine patients in an academic setting. *Archives of Internal Medicine* 1996, 156(22): 2565-2569.
 36. Lawton R, Parker D. Barriers to incident reporting in a healthcare system. *Qual Saf Health Care* 2002, 11:15-18.
 37. Lamb RA, Studdert DM, Bohmer RM, et al. Hospital disclosure practices: results of a national survey. *Health Affairs* 2003, 22(2):73-83.
 38. Mazor KM, Simon SR, Yood RA, et al. Health plan members views about disclosure of medical errors. *Annals of Internal Medicine* 2004, 140(6): 409-418.
 39. Schwappach DL, Koeck, CM. What makes error unacceptable? A factorial survey on the disclosure of medical errors. *International Journal for Quality in Health Care* 2004, 16(4): 317-326.
 40. Wilson J. Disclosure of medical errors to patients. *MedSurg Nursing* 2005, 14 (5): 319-323.
 41. Cantor MD. Telling patients the truth: a systems approach to disclosing adverse events. *Qual Saf Health Care* 2002, 11:7-8.

ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

Συντονίστρια: Χ Παπαστεριάδη

Εισαγωγή

Η πρόοδος στην κατανόηση της γενετικής και της βιολογίας, καθώς επίσης και η συνεισφορά της τεχνολογίας, βοήθησαν ώστε το πεδίο της Ανοσολογίας ολοένα να διευρύνεται και νέοι παθοφυσιολογικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί να αποκαλύπτονται. Οι γνώσεις αυτές αποτελούν ένα χρήσιμο εργαλείο στην καθημέρα ιατρική πρακτική, τόσο στη διαγνωστική και διαφοροδιαγνωστική, αλλά και στη θεραπευτική προσέγγιση, παρακολούθηση και την πρόληψη, πληθώρας ασθενειών.

Τα νεότερα στην Ανοσολογία, πραγματικά, μας κατακλύζουν καθημερινά. Για το ετήσιο Σεμινάριο του Νοσοκομείου μας του τρέχοντος έτους και υπό τον περιορισμό του χρόνου, θεωρήθηκε σκόπιμο να αναφερθούμε στο «τι νεώτερο» σε πέντε θέματα, τα οποία αποτελούν ιατρικές πράξεις ρουτίνας και για τα οποία πρόσφατες γνώσεις και πρόοδοι συμβάλλουν στη βελτίωση των παρεχομένων ιατρικών υπηρεσιών.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΔΥΣΚΡΑΣΙΩΝ (Π.Δ.)

Στις Π.Δ. και μάλιστα στο μη εκκριτικό μυελωμα, οι κλασικά χρησιμοποιούμενες εργαστηριακές τεχνικές (ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση) για τη διάγνωση και ταυτοποίηση παραπρωτεϊνών, συμπληρώνονται σήμερα με τη μέτρηση των ελευθέρων ελαφρών αλύσεων στον ορό. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Ομάδας Μελέτης του Πολλαπλού Μυελώματος που δημοσιεύθηκαν το 2009, περιλαμβάνονται η μέτρηση των ελευθέρων ελαφρών αλύσεων και η χρησιμοποίηση των αποτελεσμάτων αυτών στη διάγνωση, προγνωστική ταξινόμηση και παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και της πορείας των πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών, όπως λεπτομερώς

θα παρουσιασθούν.

Η ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Η κυτταρομετρία ροής αποτελεί μια χρήσιμη τεχνική η οποία, με την εξέλιξη της τεχνολογίας των τελευταίων ετών, τη διαθεσιμότητα μεγάλου αριθμού μονοκλωνικών αντισωμάτων και τη δυνατότητα ταυτόχρονης χρησιμοποίησης πολλών φθορίζουσών ουσιών (έως 8 φθορίζουσες ουσίες σε κλινικό επίπεδο και έως 20 σε ερευνητικό επίπεδο), βρίσκει πολλαπλές εφαρμογές στην καθημέρα εργαστηριακή πρακτική. Δείκτες κυτταρικής μεμβράνης, αλλά και ενδοκυττάρια μόρια ανιχνεύονται, προσδιορίζονται και μελετώνται με την τεχνική αυτή.

Όσον αφορά τη διάγνωση και παρακολούθηση νοσημάτων, η κυτταρομετρία ροής έχει ευρύ φάσμα εφαρμογών με επικρατέστερο το φάσμα των αιματολογικών νοσημάτων. Γνωρίζοντας τους κυτταρικούς δείκτες (επιφανείας και κυτταροπλάσματος) φυσιολογικών κυττάρων, όλων των τύπων κυττάρων και όλων των βαθμίδων της εξέλιξής τους, είναι δυνατόν να προσδιορισθούν, με την κυτταρομετρία ροής, οι κάθε είδους παρεκκλίσεις.

Έτσι, παρέχονται οι πληροφορίες εκείνες που βοηθούν ή που αποκλειστικά δίδουν τις πληροφορίες για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της πορείας και του θεραπευτικού αποτελέσματος σε πολλά αιματολογικά νοσήματα. Οι τελευταίες εξελίξεις στον τομέα αυτό, αφορούν κατά κύριο λόγο την ανίχνευση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (Minimal Residual Disease – MRD) στην οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία, καθώς επίσης στην εκτίμηση της δυσπλασίας της μυελικής σειράς στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, θέματα τα οποία θα αναπτυχθούν διεξοδικώς.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (ΗΜΑΤΟΡΟΙΕΤΙC STEM CELLS-HSCS)

Η αλλογενής μεταμόσχευση HSCs αποτελεί σήμερα θεραπεία επιλογής για πολλά είδη νοσημάτων, με προεξάρχοντα τα αιματολογικά νοσήματα. Η δημιουργία και διαθεσιμότητα τεράστιας διεθνούς δεξαμενής εθελοντών δοτών μυελού των οστών και η δυνατότητα χρησιμοποίησης ομφαλοπλακουντιακού αίματος ως αλλογενές μόσχευμα, αύξησε κατά πολύ, τα τελευταία χρόνια, τον αριθμό των αλλογενών μεταμοσχεύσεων HSCs. Όμως, παρά τις σημαντικές προόδους στον τομέα αυτό των μεταμοσχεύσεων, παραμένουν ακόμα άλυτα πολλά προβλήματα, τα οποία εμφανίζονται στον εγγύς ή απώτερο μετά τη μεταμόσχευση χρόνο και οφείλονται κατά κύριο λόγο στη βραδεία ή μειονεκτική ανοσιακή απάντηση. Τα προβλήματα αυτά αφορούν λοιμώξεις, υποτροπή της αρχικής νόσου και δευτεροπαθείς κακοήθειες ως επακόλουθο των ανοσιακών ελλειμμάτων.

Το είδος των προβλημάτων αυτών, ο χρόνος εμφάνισής τους και η βαρύτητα με την οποία εμφανίζονται, εξαρτώνται από την ηλικία του ασθενούς, την αρχική νόσο και τη φάση της νόσου κατά τη μεταμόσχευση, τους προμεταμοσχευτικούς χειρισμούς (π.χ. επεξεργασία ή μη του χορηγημένου μοσχεύματος), το είδος του μοσχεύματος (μυελός των οστών, HSCs περιφερικού αίματος, ομφαλοπλακουντιακό αίμα) και την ιστική (κυρίως HLA) συμβατότητα δότη-λήπτη.

Η ανοσολογική αποκατάσταση, ποιοτικά και ποσοτικά, αναφορικά με τα στοιχεία και τις λειτουργίες του ανοσιακού συστήματος και μάλιστα σε σχέση με τους προαναφερθέντες παράγοντες, μέσα από το πρίσμα των τελευταίων δεδομένων, θα παρουσιασθεί λεπτομερώς. Επίσης, και αυτό είναι σημαντικό, θα αναφερθούν οι δυνατότητες παρέμβασης για την ταχύτερη και αποτελεσματικότερη ανοσολογική αποκατάσταση.

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Υπό τον όρο πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες περιγράφεται μια ετερογενής ομάδα συγγενών και επίκτητων κλινικών συνδρόμων, τα οποία οφείλονται σε απουσία ή δυσλειτουργία παραγόντων του ανοσιακού συστήματος. Δυνατόν να πάσχει η χημική ή/και η κυτταρική ανοσιακή απάντηση, η φυσική ή/και η επίκτητη ανοσιακή απάντηση, εκτεταμένα ή λίαν εξειδικευμένα.

Πλέον των 150 διαφορετικών συνδρόμων έχουν

περιγραφεί και πάνω από 100 γονίδια έχουν εντοπισθεί, υπεύθυνα για αντίστοιχα κλινικά σύνδρομα. Οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες χαρακτηρίζονται από ετερογένεια ως προς τους παθογενετικούς μηχανισμούς, αλλά και ως προς το είδος και τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων, την πρόγνωση, τα εργαστηριακά ευρήματα και τους θεραπευτικούς μηχανισμούς.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες συνίσταται σε θεραπεία υποκατάστασης, θεραπευτική ή προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών, διενέργεια εμβολιασμών, αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή γονιδιακή θεραπεία, ανάλογα με το είδος του συνδρόμου και την κατάσταση του ασθενούς. Τα νεότερα, και ιδιαίτερα τα αφορούντα τη γονιδιακή θεραπεία συνδρόμων δευτεροπαθών ανοσοανεπάρκειών και η υποδόρια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης, θα παρουσιασθούν εκτενώς.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Στο πεδίο της μεταμόσχευσης οργάνων, η κατανόηση των μηχανισμών απόρριψης και ανοχής και η παρασκευή, διάθεση και χρησιμοποίηση ποικιλίας ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και σχημάτων, έχει, τα τελευταία χρόνια, σημαντικά συνεισφέρει στη βελτίωση της άμεσης επιβίωσης των μοσχευμάτων. Όμως η απώτερη επιβίωση παραμένει μείζον πρόβλημα, το οποίο επιτείνουν οι αυξημένες ανάγκες επαναμεταμοσχεύσεων, ο αυξανόμενος αριθμός των υπερευαίσθητοποιημένων υποψηφίων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και η έλλειψη μοσχευμάτων. Οι κλασικές τεχνικές (CDC, Elisa, FC) για την ανίχνευση και ταυτοποίηση των αντισωμάτων που επηρεάζουν το αποτέλεσμα της μεταμόσχευσης και για τη διενέργεια ιστικής διασταύρωσης (XM), έχουν τελευταία συμπληρωθεί με τις τεχνικές μικροσφαιριδίων στερεής φάσης (τεχνολογία Lumipex). Σήμερα, στο Εργαστήριο γίνεται ανίχνευση και ταυτοποίηση αντισωμάτων πλέον των αντί HLA αντισωμάτων, όπως π.χ. αντί-ενδοθηλιακά αντισώματα. Επιπλέον, έχοντας ανά πάσα στιγμή μία επακριβή ιστική τυποποίηση του δότη (HLA, MICA), κυρίως με τεχνικές μοριακής βιολογίας και μία λεπτομερή ταυτοποίηση των κυκλοφορούντων αντισωμάτων του λήπτη έναντι των λεμφοκυττάρων και έναντι των ενδοθηλιακών κυττάρων του δότη, είναι δυνατόν να προσδιορισθούν στο λήπτη τα ειδικά για τον δότη αντισώματα (Donor Specific Antibodies-DSAs) και να σχεδιασθεί μια εικονική διασταύρωση (virtual crossmatch-XM). Γνωρίζοντας την αξία αυτών των δύο παραμέτρων δηλαδή των DSAs και της διασταύ-

ρωσης (ΧΜ) στην επιλογή μοσχεύματος, καθίσταται εμφανές ότι υπάρχει πλέον η δυνατότητα καλύτερης και ταχύτερης επιλογής μοσχεύματος, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για τη διευκόλυνση των ευαισθητοποιη-

μένων-υπερευαισθητοποιημένων ασθενών υποψηφίων ληπτών, αλλά και για την πορεία της μεταμόσχευσης και την επιβίωση του μοσχεύματος. Τα DSAs και το εικονικό ΧΜ θα παρουσιασθούν εκτενώς.

Ανοσολογική αποκατάσταση μετά από αλλογενή μεταμόσχευση HSCs

A Μανάκα

SUMMARY

MANAKA A. Immune reconstitution following allogeneic HSCs transplantation. *Allogeneic hematopoietic stem cell (HSC) transplantation has been the treatment of these choice for various benign or malignant diseases for years. During the last decade, the number of those transplantations is steadily increasing. Allogeneic transplant recipients represent a very susceptible group of patients mainly due to their prolonged immunodeficiency. Despite initial numerical and subsequently functional recovery of neutrophils, monocytes, macrophages, dendritic cells, and natural-killer cells, defective functional reconstitution of B- and T-lymphocytes persists for months or even years, resulting in impaired cellular and humoral immunity. The long-term immune recovery depends mainly on the posttransplant complications, such as chronic graft-versus-host disease and opportunistic infections. Monitoring of the numerical as well as of the functional reconstitution of immunity is mandatory, in combination to the application of a proper immunization schedule. Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 433-444, 2010.*

Key words: allogeneic hematopoietic transplantation, immune reconstitution, immunization

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί θεραπευτική επιλογή για αρκετά κακοήθη ή μη νοσήματα. Ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων αυτών αυξάνεται σταθερά μέσα στην τελευταία δεκαετία. Οι ασθενείς αυτοί όμως αποτελούν μία ιδιαίτερα ευπαθή ομάδα ατόμων κυρίως λόγω της παρατεταμένης ανοσοανεπάρκειας που παρουσιάζουν μετά από τη μεταμόσχευση. Παρά την αριθμητική αρχικά και λειτουργική στη συνέχεια αποκατάσταση των ουδετερόφιλων πολυμορφοπυρήνων, των μονοκυττάρων, των μακροφάγων, των δενδριτικών κυττάρων και των NK-κυττάρων, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν για μήνες ή και για έτη ελλειμματική αποκατάσταση, κυρίως λειτουργική, των B- και των T-λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα να έχουν σημαντική διαταραχή της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας. Η μακροπρόθεσμη ανοσιακή αποκατάσταση εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τις ίδιες τις επιπλοκές της μεταμόσχευσης, όπως η χρόνια νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή και οι ευκαιριακές λοιμώξεις. Η συστηματική παρακολούθηση της αριθμητικής αλλά και της λειτουργικής ανοσιακής αποκατάστασης είναι επιτακτική και πρέπει να συνδυάζεται με κατάλληλο εμβολιασμό των ασθενών αυτών. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 433-444, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, ανοσιακή αποκατάσταση, εμβολιασμός

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (hematopoietic stem cells, HSCs) αποτελεί πλέον συχνή και αποτελεσματική θεραπεία για μία πλειάδα νοσημάτων αιματολογικών ή κληρονομικών. Ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων αυξάνεται συνεχώς με το χρόνο, παράλληλα δε βελτιώνεται η αντιμετώπιση και η επιβίωση των ασθενών αυτών. Τα περισσότερα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση HSCs, κυρίως μακροπρόθεσμα αλλά και τους πρώτους μήνες μετά τη μεταμόσχευση, οφείλονται σχεδόν αποκλειστικά στην καθυστερημένη ή και μερικές φορές μειονεκτική ανοσιακή αποκατάσταση. Οι επιπλοκές αυτές αφορούν σε δυνητικά θανατηφόρες λοιμώξεις, υποτροπή του βασικού νοσήματος και δευτεροπαθείς κακοήθειες ως συνέπεια των ανοσιακών ελλειμμάτων (1).

Αρχικά ο έλεγχος της ανοσιακής κατάστασης του λήπτη γινόταν προκειμένου να τεκμηριωθεί η επιτυχία της μεταμόσχευσης σε παιδιά με βαρεία συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (severe combined immunodeficiency disease, SCID), καθώς και για τον έλεγχο των ανοσολογικών επιπλοκών που οφείλονταν στην παρουσία χρόνιας νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (graft-versus-host disease, GvHD) (2). Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1990 δεν είχε συνειδητοποιηθεί η κλινική σημασία της ανοσοανεπάρκειας μετά από αλλογενή μεταμόσχευση HSCs σε ασθενείς χωρίς ενεργό χρόνια GvHD. Η διαπίστωση υψηλής συχνότητας ευκαιριακών λοιμώξεων στους ασθενείς αυτούς, αλλά ακόμη και σε ασθενείς που έλαβαν μόσχευμα χωρίς αφαίρεση των T-λεμφοκυττάρων, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η έλλειψη προστατευτικής ανοσιακής λειτουργίας είναι ένα βασικό πρόβλημα μετά από τη μεταμόσχευση HSCs (3,4).

Η ανοσιακή αποκατάσταση των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Ένας από τους δύο παράγοντες που έχουν άμεση σχέση με τον ίδιο το λήπτη είναι η ηλικία του ασθενή. Στους ενήλικες παρατηρείται καθυστερημένη αποκατάσταση σε σχέση με τα παιδιά, ανεξάρτητα από το είδος της μεταμόσχευσης, με κριτικό όριο την ηλικία των 10 ετών (5-7). Η διαφορά αυτή οφείλεται στην ύπαρξη λειτουργικού θύμου αδένος καθώς και στη μικρότερη συχνότητα εμφάνισης GvHD στα παιδιά, με αποτέλεσμα την ταχύτερη κινητική και λειτουργική αποκατάσταση (7). Ο δεύτερος παράγοντας που αφορά στο λήπτη είναι το ίδιο το υποκείμενο νόσημα, που ενδέχεται να προκαλεί κάποιου βαθμού ανοσοανεπάρκεια καθώς και η φάση του νοσήματος κατά

τη μεταμόσχευση. Έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα παρουσιάζουν ταχύτερη ανοσιακή αποκατάσταση μετά από αλλογενή μεταμόσχευση HSCs συγκριτικά με ασθενείς με χρόνια ή οξεία μυελογενή λευχαιμία (8).

Βραδύτερη αποκατάσταση παρατηρείται μετά από χορήγηση κυττάρων μυελού των οστών (bone marrow, BM), λόγω μικρότερης χορηγούμενης δόσης κυττάρων, ενώ είναι ταχύτερη μετά από χορήγηση κινητοποιημένων αρχέγονων κυττάρων περιφερικού αίματος (peripheral blood stem cells, PBSCs), υπό την προϋπόθεση ότι ο λήπτης δεν παρουσιάζει χρόνια GvHD (9). Η χορήγηση ομφαλοπλακουντιακού αίματος (umbilical cord blood, UCB) έχει ως αποτέλεσμα αργή και υπολειπόμενη αρχικά ανοσιακή αποκατάσταση λόγω της αωρότητας των χορηγούμενων λεμφοκυττάρων. Μακροπρόθεσμα (μετά τα 2 έτη) ο βαθμός της ανοσιακής αποκατάστασης είναι ικανοποιητικότερος συγκριτικά με τις δύο άλλες πηγές αιμοποιητικών κυττάρων (10,11). Πιθανότατα αυτό οφείλεται σε ηπιότερη βαρύτητα ή και σε απουσία της χρόνιας GvHD.

Άλλος βασικός παράγοντας είναι η επεξεργασία ή μη του χορηγούμενου μοσχεύματος. Η εκλεκτική αφαίρεση των T-λεμφοκυττάρων (T-cell depletion, TCD) έχει ως φυσικό επακόλουθο την καθυστερημένη ανοσιακή αποκατάσταση, αν και αποτελεί τη μόνη λύση προς αποφυγή θανατηφόρας οξείας GvHD σε περίπτωση μεταμόσχευσης από απλοταυτόσημο δότη (12,13). Πιο συγκεκριμένα, όταν η TCD πραγματοποιείται με θετική επιλογή των CD34+ κυττάρων, τότε τα ανοσιακά ελλείμματα είναι περισσότερο έντονα από ό,τι όταν πραγματοποιείται με εκλεκτική αφαίρεση των CD8+ κυττάρων (14).

Ο βαθμός συμβατότητας ανάμεσα στο δότη και στο λήπτη επηρεάζει την ανοσιακή αποκατάσταση, η οποία είναι ταχύτερη σε περίπτωση απόλυτα HLA-συμβατού αδελφού δότη και βραδύτερη σε περίπτωση μη συγγενούς δότη, έστω και συμβατού. Ακόμα βραδύτερη είναι σε περίπτωση μη συγγενούς δότη με ασυμβατότητα και σε απλοταυτόσημους δότες ή UCB.

Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας είναι το είδος του σχήματος προετοιμασίας που χορηγείται πριν από τη μεταμόσχευση, δηλαδή μυελοαφανιστικό ή σχήμα μειωμένης έντασης (reduced intensity conditioning, RIC). Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα σχημάτων μειωμένης έντασης τα οποία διαφοροποιούνται ως προς τη μυελοκαταστολή που προκαλούν όσο και ως προς την ανοσοκατασταλτική τους δράση. Ωστόσο τα περισσότερα έχουν ως αποτέλεσμα την ταχύτερη ανοσιακή αποκατάσταση του λήπτη και χαρακτηρίζονται από

αριθμητικές και ποιοτικές διαφορές στην αποκατάσταση των T- και B-λεμφοκυττάρων συγκριτικά με τα συμβατικά σχήματα προετοιμασίας, κυρίως επειδή δεν προκαλούν άμεσα πλήρη εξάλειψη του ανοσιακού συστήματος του λήπτη (15). Όσον αφορά στα μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας, η χρήση ολοσωματικής ακτινοβολίας (total body irradiation, TBI) σε υψηλή δόση έχει ως συνέπεια μεγαλύτερη καταστροφή του ακτινοευαίσθητου θύμου συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία.

Ο βασικός παράγοντας που επηρεάζει άμεσα και έμμεσα την ανοσιακή αποκατάσταση μετά από την αλλογενή μεταμόσχευση είναι η παρουσία χρόνιας GvHD, που προκαλεί αφενός άμεση τοξική δράση στα θυμικά επιθηλιακά κύτταρα και αφετέρου έμμεση καταστολή των κυκλοφορούντων ανοσοποιητικών κυττάρων μέσω των χορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, ιδιαίτερα δε των κορτικοστεροειδών (2). Έχει βρεθεί ότι η διαταραχή της λειτουργίας του θύμου σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα υποτροπής, αλλά και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξείας ή χρόνιας GvHD που καταστέλλουν περαιτέρω την ανάπτυξη πρωτογενών ανοσιακών απαντήσεων. Το παράδοξο είναι ότι ενώ η καταστροφή του θύμου επιτρέπει τη διαφυγή αλλοδραστικών ή αυτοδραστικών T-κυττάρων στην περιφέρεια, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν GvHD, ο ίδιος ο θύμος αποτελεί στόχο των αλλοδραστικών T-κυττάρων, που εμποδίζουν έτσι την αναγέννησή του (16).

Η μελέτη της ανοσιακής αποκατάστασης μετά από αλλογενή μεταμόσχευση HSCs περιλαμβάνει ειδικότερα όλες τις κυτταρικές σειρές που απαρτίζουν το ανοσιακό σύστημα.

ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ (PMN)

Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα συμμετέχουν στη φυσική ανοσία του οργανισμού. Αποκαθίστανται νωρίς μετά από τη μεταμόσχευση, συνήθως εντός 2-4 εβδομάδων. Κατά σειρά εμφανίζονται νωρίτερα μετά από αλλογενή μεταμόσχευση PBSCs, λίγο αργότερα μετά από αλλογενή μεταμόσχευση BM και με μεγαλύτερη καθυστέρηση μετά από αλλογενή μεταμόσχευση UCB (7,17). Παρά την αριθμητική τους αποκατάσταση, τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα εμφανίζουν διαταραχές στη χημειοταξία, την επαγωγή της υπεροξειδάσης και τη φαγοκυτταρική λειτουργία τους (7).

ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ (MCs) ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ

Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα υπάγονται και

αυτά στη φυσική ανοσία και η αποκατάστασή τους κατά κανόνα προηγείται ελαφρά ή ακολουθεί την αποκατάσταση των ουδετεροφίλων (16). Η αποκατάστασή τους λοιπόν παρατηρείται εντός εβδομάδων έως μηνών και χαρακτηρίζεται από πρωιμότερη παραγωγή κυτταροκινών συγκριτικά με τα πολυμορφοπύρρηνα (7). Η αριθμητική αποκατάσταση διαφέρει ανάλογα με την πηγή του μοσχεύματος. Τα μονοκύτταρα εμφανίζονται σε μεγαλύτερους απόλυτους αριθμούς μετά από μεταμόσχευση PBSCs συγκριτικά με τη χορήγηση BM (9).

ΚΥΤΤΑΡΑ ΦΥΣΙΚΟΙ-ΦΟΝΕΙΣ (NKs)

Τα κύτταρα αυτά της φυσικής ανοσίας αποτελούν την ανοσιακή απάντηση του λήπτη εναντίον λοιμώξεων και κυττάρων του όγκου. Χαρακτηρίζονται από την ταχύτερη όλων των κυττάρων αποκατάσταση μετά από αλλογενή μεταμόσχευση, πιθανότατα εξαιτίας της μορφολογίας τους με μεγάλα κοκκία. Η αποκατάσταση προηγείται αυτής των ουδετεροφίλων και των μονοκυττάρων κατά 3-4 ημέρες (1,18). Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι αρχικά εμφανίζονται NK-κύτταρα με ανοσοφαινότυπο CD56^{bright}CD16^{dim} και μεταγενέστερα κύτταρα με ανοσοφαινότυπο CD56^{dim}CD16^{bright} (19). Και οι δύο αυτοί κυτταρικοί υποπληθυσμοί των NK-κυττάρων αποκαθίστανται εντός εβδομάδων, με πρώιμη αποκατάσταση της εξαρτώμενης από αντίσωμα κυτταροτοξικότητας (antigen dependent cytotoxicity, ADCC) και της λύσεως κυττάρων όγκου (7). Γενικά, τα κύτταρα φυσικοί-φονείς είναι ο πρώτος υποπληθυσμός των λεμφοκυττάρων που αποκαθίσταται. Η αποκατάστασή τους ακολουθεί την οδό της ανασύνταξης της οντογένεσης, δηλαδή ακολουθεί την ίδια ακριβώς διαδικασία ωρίμανσης και έκπτυξης που παρατηρείται στα νεογνά (17), ενώ τα NK-κύτταρα αυτά προέρχονται από το δότη (18). Η αποκατάσταση λοιπόν των NK-κυττάρων δεν περιορίζεται και δεν περιλαμβάνει το θύμο αδένος.

Ιδιαίτερο και μοναδικό χαρακτηριστικό των κυττάρων αυτών είναι ότι η κινητική αποκατάσταση συμπίπτει με την αποκατάσταση της λειτουργικότητάς τους, οι οποίες επιτυγχάνονται συνήθως εντός των πρώτων 1-2 μηνών (16-18). Η λειτουργικότητα εκτιμάται με τη παραγωγή ιντερφερόνης-γ (interferon-γ, INF-γ) και την ανάλυση απελευθέρωσης χρωμίου. Μελέτες συγκεκριμένα για την αποκατάσταση των NK-κυττάρων μετά από χορήγηση RIC δεν έχουν γίνει μέχρι σήμερα (15). Μελέτες για την αποκατάσταση των NK-κυττάρων μετά από μεταμόσχευση με UCB ή μετά από επεξεργασμένο TCD μόσχευμα έδειξαν ότι τόσο σε απόλυτους αριθμούς όσο και χρονικά είναι παρόμοια

με αυτή μετά από μεταμόσχευση από μη-συγγενή δότη (11,18,20). Μελέτες με σύγκριση χορηγούμενου BM ή PBSCs καταδεικνύουν ότι χρονικά ο απόλυτος αριθμός των NK-κυττάρων είναι παραπλήσιος (9). Ωστόσο, είναι απαραίτητο να σημειωθεί ότι η κυτταροτοξική δράση των NK-κυττάρων που περιέχονται στο UCB είναι σημαντικά μικρότερη από αυτή των NK-κυττάρων του περιφερικού αίματος, γεγονός που εξηγείται από τη μειωμένη παραγωγή ιντερλευκίνης-12 (interleukin-12, IL-12) από τα μονοπύρρηνα κύτταρα του ομφαλίου αίματος (18).

Η κυκλοσπορίνη, ανοσοκατασταλτικό φάρμακο που δίνεται συχνά μετά από αλλογενή μεταμόσχευση HSCs για τον έλεγχο της GvHD, δεν έχει οποιαδήποτε επίδραση στη λειτουργικότητα των NK-κυττάρων. Αντιθέτως, η αζαθειοπρίνη δρα στα NK-κύτταρα με έναν δόσο-εξαρτώμενο τρόπο, πιθανότατα εξαιτίας της αριθμητικής μείωσής τους. Η χορήγηση αυξητικού παράγοντα των λευκών (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) στον δότη έχει ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση του αριθμού και της δραστηριότητας των NK-κυττάρων στο προϊόν της λευκαφαίρεσης, ωστόσο η αποκατάστασή τους τόσο σε αριθμητικό όσο και σε λειτουργικό επίπεδο πραγματοποιείται ομαλά στον λήπτη, ενώ δεν επηρεάζεται και από τη μετέπειτα χορήγηση G-CSF σε αυτόν (18).

Απαραίτητη είναι η μνεία και στη γενετική οργάνωση και λειτουργία των υποδοχέων των NK-κυττάρων, οι οποίοι έχουν δράση είτε ανασταλτική είτε ευεργετική. Οι υποδοχείς των NK-κυττάρων κωδικοποιούνται από δύο δομικά διαφορετικές οικογένειες μορίων: τους υποδοχείς KIR (killer immunoglobulin-like receptors) και τους υποδοχείς NKG2 (lentin-like CD94:NKG2 heterodimers) (1). Κάθε NK-κύτταρο εκφράζει τουλάχιστον έναν ανασταλτικό υποδοχέα για τα αυτόλογα HLA αντιγόνα της τάξης I, εξασφαλίζοντας έτσι την αυτό-ανοχή. Αφού οι KIRs και τα HLA μεταβιβάζονται ανεξάρτητα το ένα από το άλλο και αφού μη-συγγενή άτομα σχεδόν πάντοτε έχουν διαφορές στον γονότυπο των KIRs, υπολογίζεται ότι μόνο το 25% περίπου των μεταμοσχεύσεων ανάμεσα σε απόλυτα HLA-συμβατά αδελφια περιλαμβάνει και συμβατότητα στους KIRs, ενώ το υπόλοιπο 75% χαρακτηρίζεται από ανομοιογένεια των KIRs. Σχετικά με τις μεταμοσχεύσεις από μη-συγγενείς δότες, η συχνότητα της ασυμβατότητας των KIRs ανέρχεται στο 100% (1). Στις απλοταυτόσημες μεταμοσχεύσεις με TCD επεξεργασμένο μόσχευμα έχει αποδειχθεί η ύπαρξη ευεργετικής δράσης της ασυμβατότητας των KIRs ως προς τη δράση του μόσχευματος έναντι της λευχαιμίας (graft-versus-leukemia, GvL) (21). Διάφορες μελέτες που έχουν γίνει αποδεικνύουν ότι οι NKG2 υποδοχείς εμφανίζονται πρωιμότερα από

ότι οι υποδοχείς KIR, καθώς και ότι οι περισσότεροι λήπτες αποκαθιστούν ένα ρεπερτόριο NK-κυττάρων προερχόμενο από τον δότη βασιζόμενο στο γονότυπο των KIRs (19,22).

ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (DCs)

Τα δενδριτικά κύτταρα αποτελούν την τελευταία κυτταρική σειρά που απαρτίζει τη φυσική ανοσία. Τα κύτταρα αυτά εκφράζουν σε υψηλό ποσοστό μόρια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex, MHC) της τάξης II, όπως το HLA-DR, ενώ αντιθέτως χαρακτηρίζονται από την έλλειψη δεικτών επιφανείας ειδικών για τη σειρά τους (15). Τα δενδριτικά κύτταρα διαχωρίζονται περαιτέρω σε δύο υποκατηγορίες ανάλογα με την παρουσία είτε του αντιγόνου επιφανείας CD33 είτε του CD123 σε μυελικής προέλευσης και πλασμοκυτταροειδή αντίστοιχα. Τα DCs αποκαθίστανται μεταγενέστερα συγκριτικά με τα υπόλοιπα κύτταρα της φυσικής ανοσίας, με τη χρονική αυτή στιγμή να βρίσκεται στο ενδιάμεσο της φυσικής και της παθητικής ανοσίας. Ο ρόλος των δενδριτικών κυττάρων είναι διπλός. Εμπλέκονται τόσο στο σύστημα της παθητικής ανοσίας με την επεξεργασία και παρουσίαση των αντιγόνων, όσο στο σύστημα της φυσικής ανοσίας με τη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών σημαντικών για την ενεργοποίηση του συστήματος αυτού. Η μειωμένη συχνότητα των λοιμώξεων κατά την πρώιμη μετά-μεταμοσχευτική περίοδο υπονοεί ότι ίσως τα κύτταρα αυτά να έχουν μία προστατευτική δράση, ενώ αρκετοί πιστεύουν ότι ίσως έχουν και μία δυνητικά αρνητική δράση στην εμφάνιση της GvHD (7).

Παρότι ανιχνεύονται εντός των πρώτων εβδομάδων δενδριτικά κύτταρα του δότη στο περιφερικό αίμα του λήπτη, τόσο μετά από χορήγηση μυελοαφανιστικών και RIC σχημάτων, ο συνολικός αριθμός τους δεν πλησιάζει τα φυσιολογικά όρια παρά μόνο μετά τον 1^ο χρόνο (16). Η αποκατάσταση των δενδριτικών κυττάρων μυελικής προέλευσης (DC1) προηγείται και ξεπερνά αυτή των πλασμοκυτταροειδών (DC2), με αποτέλεσμα την αξιοσημείωτη αύξηση του λόγου DC1:DC2 (15). Ενώ στην πλειοψηφία τους τα δενδριτικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα έχουν προέλευση δότη (περισσότερα από το 80% ήδη από τη 14^η ημέρα), έως και το 70% των ιστικών δενδριτικών κυττάρων έχουν προέλευση λήπτη, τα οποία και ανιχνεύονται για περίπου 1 χρόνο (16).

Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

Η Β-κυτταρική λεμφοποίηση εξαρτάται κατά κύριο

λόγο από ένα εξειδικευμένο μικροπεριβάλλον του μυελού, το οποίο ονομάζεται «ισοδύναμο του θύλακα του Fabricius» («bursal equivalent») και είναι ευαίσθητο στην επίδραση του χορηγούμενου σχήματος προετοιμασίας και ιδιαίτερως της GvHD και στη θεραπεία της (1). Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι τα ώριμα Β-λεμφοκύτταρα μπορούν να συνεισφέρουν στην αποκατάσταση των Β-λεμφοκυττάρων μέσω της ομοιοστατικής περιφερικής έκπτυξης, ωστόσο φαίνεται ότι η συνεισφορά αυτή είναι ελάχιστη συγκριτικά με την οδό της αναγέννησης των Β-λεμφοκυττάρων από τον μυελό. Γενικά, η αποκατάσταση των Β-λεμφοκυττάρων ακολουθεί και αυτή την οδό της ανασύνταξης της οντογένεσης (7).

Μετά τη μεταμόσχευση, τα επίπεδα των κυκλοφορούντων Β-λεμφοκυττάρων είναι πολύ χαμηλά για τους πρώτους 3 μήνες, αλλά εντός 1-2 ετών φθάνουν σε επίπεδα που ξεπερνούν τα φυσιολογικά επίπεδα των ενηλίκων, πλησιάζοντας όμως τα επίπεδα των φυσιολογικών νεογνών (16). Κατά το διάστημα αυτό τα Β-λεμφοκύτταρα αποτελούν το κύριο λεμφοκυτταρικό πληθυσμό του περιφερικού αίματος (6). Τα επίπεδα αυτά σταδιακά μετέπειτα πέφτουν. Η πλήρης αποκατάσταση της χυμικής ανοσίας απαιτεί την αποκατάσταση όχι μόνο των παρθένων (naive) αλλά και των Β-λεμφοκυττάρων μνήμης (memory). Τα μνημονικά Β-λεμφοκύτταρα παράγονται είτε μετά από περιβαλλοντική έκθεση σε κοινά παθογόνα είτε μετά από εμβολιασμό. Βασική προϋπόθεση της παραγωγής τους είναι η συνεργασία με τα CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα, στα οποία ωστόσο επιδρά η GvHD (17). Ακόμη και σε απουσία GvHD και ενώ έχει γίνει αριθμητική αποκατάσταση των Β-λεμφοκυττάρων εντός των πρώτων 6 μηνών, δεν θεωρείται ότι έχουν επανακτήσει πλήρη χυμική ανοσοεπάρκεια. Αρχικά αναδύονται Β-λεμφοκύτταρα του δότη με naive φαινότυπο (IgM+IgD+), με ανάπτυξη των μνημονικών Β-λεμφοκυττάρων έως και 5 χρόνια αργότερα (16). Χαρακτηριστικό είναι ότι ο μιτογόνος πολλαπλασιασμός των Β-λεμφοκυττάρων είναι ελλειμματικός τόσο μετά από έκθεση σε νέα αντιγόνα όσο και μετά από έκθεση σε αντιγόνα με τα οποία είχε έρθει σε επαφή ο λήπτης πριν από τη μεταμόσχευση (7). Η αρχική αναγέννηση των Β-λεμφοκυττάρων σχετίζεται μερικές φορές με παροδική εμφάνιση αναγνωρίσιμων μονοκλωνικών κλασμάτων Β-λεμφοκυττάρων (1).

Η αριθμητική αποκατάσταση των Β-λεμφοκυττάρων είναι παραπλήσια μετά από χορήγηση είτε μυελοαφανιστικού είτε RIC σχήματος (15), καθώς επίσης και μετά από χορήγηση TCD επεξεργασμένου ή όχι μοσχεύματος (12). Τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά, η αριθμητική αποκατάσταση των Β-λεμ-

φοκυττάρων μετά από μεταμόσχευση με UCB είναι παρόμοια με αυτή μετά από μεταμόσχευση με BM ή PBSCs, με αποκατάσταση εντός των πρώτων 6-9 μηνών (23,24). Ωστόσο μία μικρή αριθμητική υπεροχή παρατηρείται μετά από χορήγηση PBSCs συγκριτικά με χορήγηση BM (9,25).

Τα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης (Ig) του ορού προσφέρουν μικρή βοήθεια ως προς τον έλεγχο της αποκατάστασης των Β-λεμφοκυττάρων, διότι παράγονται από τα πλασματοκύτταρα, τα οποία είναι συνήθως ακτινοανθεκτικά και επιβιώνουν μετά από τη χορήγηση της πλειοψηφίας των σχημάτων προετοιμασίας για διάστημα έως και 2 έτη (16,17). Οπότε, τα μετρούμενα επίπεδα ορού της IgG δεν παρέχουν πληροφορίες για τη χυμική απάντηση σε ειδικά παθογόνα. Ο μοναδικός αξιόπιστος τρόπος για να εκτιμηθεί η χυμική ανοσοεπάρκεια είναι μέσω της διαπίστωσης κλινικά σημαντικής αύξησης των αντισωμάτων για ειδικά αντιγόνα είτε μετά από εμβολιασμό είτε μετά από λοίμωξη.

Τα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης που ανακάμπτουν πρώτα είναι της IgM, εντός 2-6 μηνών, ακολουθούμενα από της IgG, εντός 3-18 μηνών, ενώ η αποκατάσταση της IgA μπορεί να καθυστερήσει έως και 3 χρόνια (16). Η καθυστέρηση αυτή στην αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων της IgA, ιδίως σε ασθενείς με ενεργό χρόνια GvHD, εξηγεί τη συχνή εμφάνιση βλεννογονικών λοιμώξεων του αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί. Η χρόνια GvHD επίσης επηρεάζει την αποκατάσταση των IgG2 και IgG4 υποτάξεων, υπεύθυνων για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από βακτηρίδια με κάψα (1). Σε μεταμοσχεύσεις με χορήγηση RIC παρατηρούνται παραπλήσια επίπεδα συνολικής IgG και IgG2, καθώς και ειδικών αντισωμάτων έναντι *S. pneumoniae* και ιού πολιομυελίτιδας, με την προϋπόθεση ότι δεν πραγματοποιείται ταυτοχρόνως θεραπεία υποκατάστασης με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (15). Καμία διαφορά δεν παρατηρείται στη παραγωγή αντισωμάτων ως προς τη πηγή αιμοποιητικών κυττάρων (BM, PBSCs ή UCB) (1,23,24). Αντιθέτως, μετά από χορήγηση TCD επεξεργασμένου μοσχεύματος BM, ο ποσοτικός προσδιορισμός της παραγόμενης ανοσοσφαιρίνης μετά από επαγωγή με μιτογόνα είναι σαφέστατα υπολειπόμενη (12). Η διαφορά αυτή παρατηρείται για τον 1^ο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση.

Υπάρχουν αναφορές ότι εντός του 1^{ου} μήνα από τη μεταμόσχευση με PBSCs παρατηρούνται αυξημένοι τίτλοι αντισωμάτων έναντι-A ή/και έναντι-B συγκριτικά με μεταμόσχευση με BM (26). Το γεγονός αυτό υπονοεί ότι η ανοσοαιματολογική αποκατάσταση μετά από μεταμόσχευση με PBSCs είναι ταχύτερη, ενώ μπο-

ρεί να εξηγεί το γεγονός ότι συχνά παρατηρούνται περιπτώσεις οξείας αιμόλυσης μετά από χορήγηση ABO-ασύμβατου PBSCs μοσχεύματος (27).

Η ανοσία από τα Β-λεμφοκύτταρα παραμένει διαταραγμένη για 1-2 έτη, γεγονός που οφείλεται εν μέρει στα ελλείμματα των Τ-λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Το αποτέλεσμα είναι η αναστολή της ωρίμανσης στο επίπεδο του naïve σταδίου από ανεπαρκή σηματοδότηση από τα CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα.

Η Β-λεμφοκυτταρική ανοσία είναι διαταραγμένη εξαιτίας του παρατεταμένα χαμηλού αριθμού των κυκλοφορούντων Β-λεμφοκυττάρων, του σχετικού ελλείμματος των ώριμων Β-λεμφοκυττάρων από μειωμένη μετατροπή ισotyπων και της ελαττωμένης ικανότητας των Β-λεμφοκυττάρων να υποστούν σωματικές υπερμεταλλάξεις (16,28). Όλα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη απάντηση σε εμβολιασμούς έναντι λοιμωγόνων αντιγόνων, ακόμη και όταν οι απόλυτοι αριθμοί των Β-λεμφοκυττάρων είναι σε φυσιολογικά επίπεδα. Για περισσότερο από 1 χρόνο μετά τη μεταμόσχευση οι λήπτες εμφανίζουν προδιάθεση σε λοιμώξεις από βακτηρίδια με κάψα (*S.pneumoniae*, *H.influenzae type b*) και ιούς, έναντι των οποίων κατασταλτικά αντισώματα παρέχουν την πρώτης γραμμής άμυνα.

T-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

Ο θύμος είναι η κύρια εστία για την ανάπτυξη των Τ-λεμφοκυττάρων. Ωστόσο, η λειτουργία του θύμου αδένα είναι βαριά διαταραγμένη εξαιτίας της θυμικής βλάβης από το σχήμα προετοιμασίας, της ελαττωμένης λειτουργίας του θύμου στους ενήλικες άνω των 20 ετών (2), της έλλειψης κυκλοφορούντων πρόδρομων Τ-κυττάρων και της απουσίας κρίσιμων κυτταροκινών ή αυξητικών παραγόντων. Όταν οι Τ-λεμφοκυτταρικοί πληθυσμοί του περιφερικού αίματος έχουν ελαττωθεί σημαντικά, η επανάκτηση της λειτουργίας του θύμου μπορεί να συνεισφέρει στην αποκατάσταση των Τ-λεμφοκυττάρων, παράγοντας naïve CD4+ βοηθητικά, CD8+ κυτταροτοξικά και CD4+CD25+ ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα. Κατά τη διάρκεια της θυμοποίησης, τα προερχόμενα από το μυελό των οστών προγονικά Τ-κύτταρα μεταναστεύουν στον θύμο, όπου εκπτύσσονται και ωριμάζουν (16). Μία εναλλακτική οδός για την ανάπτυξη των Τ-λεμφοκυττάρων είναι διαμέσου της ταχείας κυτταρικής διαίρεσης των ώριμων Τ-κυτταρικών κλώνων, ονομαζόμενη ομοιοστατική περιφερική έκπτυξη (homeostatic peripheral expansion, HPE). Στην οδό αυτή εμπλέκονται οι κυτταροκίνες ιντερλευκίνη-7 (interleukin-7, IL-7) και ιντερλευκίνη-15 (interleukin-15,

IL-15), καθώς επίσης οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες από τον ιστικό τραυματισμό και η έκθεση σε ιικά αντιγόνα. Κύριος ενεργοποιητής της οδού αυτής είναι η βαριά λεμφοπενία των Τ-κυττάρων (17). Κατά τη διάρκεια της πρώιμης μετά-μεταμοσχευτικής περιόδου, τα υψηλά επίπεδα της IL-7 και της IL-15 οδηγούν στην ομοιοστατική έκπτυξη των υπολειμματικών (λήπτη) ή των εγγυόμενων (δότη) Τ-λεμφοκυτταρικών υποομάδων. Έκπτυξη των Τ-λεμφοκυττάρων του λήπτη γίνεται συνήθως σε περιπτώσεις έγχυσης μοσχεύματος μετά από TCD επεξεργασία (29).

Η οδός της HPE είναι περισσότερο αποτελεσματική στα CD8+ Τ-λεμφοκύτταρα (17). Τα μνημονικά Τ-λεμφοκύτταρα είναι τα πρώτα που εκπτύσσονται και μπορεί να είναι είτε προέλευσης δότη είτε λήπτη (29,30). Τα μνημονικά Τ-λεμφοκύτταρα απαντούν γρηγορότερα σε παθογόνα στα οποία είχαν εκτεθεί στο παρελθόν, ανταποκρίνονται ταχύτερα και εισέρχονται στους ιστούς ευκολότερα σε σύγκριση με τα naïve Τ-λεμφοκύτταρα. Συχνά κατευθύνονται έναντι περιοδικά ενεργοποιούμενων ιών, όπως HSV (herpes simple virus), CMV (cytomegalovirus) και EBV (Epstein-Barr virus), τους οποίους και προσπαθούν να ελέγξουν. Αποτελούν την πλειοψηφία των ολιγοκλωνικών εκπτυσσόμενων Τ-λεμφοκυττάρων που απαντώνται στους υγιείς ενήλικες, κυρίως στον πληθυσμό των CD8+ κυττάρων. Επίσης τα μνημονικά Τ-λεμφοκύτταρα είναι λιγότερο εξαρτημένα σε σχέση με τα naïve από την αναγνώριση των ιδίων πεπτιδίων του MHC για την επιβίωσή τους και την έκπτυξή τους στην περιφέρεια (1).

Καθώς τα Τ-λεμφοκύτταρα εκπτύσσονται διαμέσου της HPE, η συχνότητα των ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων (T-regulatory cells, Tregs) μειώνεται. Τα Tregs είναι ένας εξειδικευμένος υποπληθυσμός των Τ-λεμφοκυττάρων με κύρια δράση την καταστολή της ενεργοποίησης των υπόλοιπων ανοσιακών κυττάρων. Έτσι τα Tregs διατηρούν την ομοιοστασία του ανοσιακού συστήματος, την αυτό-ανοχή και τον έλεγχο της εκτεταμένης απάντησης σε ξένα αντιγόνα. Υπάρχουν ενδείξεις για τη συμμετοχή των Tregs στην ανάπτυξη της GvHD, αλλά τα κύτταρα αυτά έχουν την ιδιότητα να ξεχωρίσουν την GvHD από τη δράση του μοσχεύματος έναντι του όγκου (graft-versus-tumour, GvT) (31). Πολλά Τ-λεμφοκύτταρα με κατασταλτικές ιδιότητες έχουν καταγραφεί, αλλά δύο υποομάδες έχουν καλύτερα προσδιορισθεί. Οι υποομάδες αυτές είναι αυτή, όπου τα Tregs αναδύονται φυσικά και παράγονται εντός του θύμου αδένα (φυσικά Tregs) και αυτή, όπου παράγονται στην περιφέρεια (επαγόμενα Tregs). Τα φυσικά Tregs φαίνεται να προέρχονται από θετική επιλογή στα επιθηλιακά κύτταρα της

φλοιώδους μυελικής περιοχής του θύμου αδένος. Η επιλογή των CD4+CD25+ θυμοκυττάρων φαίνεται να απαιτεί την παρουσία ενός υποδοχέα των T-κυττάρων (T-cell receptor, TCR) με ενδιάμεση συγγένεια για τα ίδια πεπτιδία. Τα επιλεγμένα από το θυμικό επιθήλιο Tregs υπόκεινται σε αρνητική επιλογή από τα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος. Τα Tregs που περιέχονται στο UCB έχουν μεγαλύτερο δυναμικό καταστολής από αυτά των ενηλίκων (20).

Ο έλεγχος των TRECs (T-cell receptor rearrangement excision DNA circles) αποτελεί έναν *ex vivo* δείκτη της λειτουργίας του θύμου αδένος. Από τον έλεγχο αυτό αποκαλύπτεται ότι τους πρώτους 3-6 μήνες τα επίπεδά τους είναι χαμηλά και σχετίζονται με τη μεγάλη ηλικία του ασθενή, την TCD επεξεργασία του μοσχεύματος και ιδιαίτερα δε με τη παρουσία GvHD, την υποτροπή της νόσου και τις ευκαιριακές λοιμώξεις (32). Τα υψηλά επίπεδα των TRECs που παρατηρούνται μετά από αλλογενή μεταμόσχευση με UCB σχετίζονται μακροπρόθεσμα με το ευρύ ρεπερτόριο των T-λεμφοκυττάρων και την επαρκή, παρότι καθυστερημένη, ανοσιακή αποκατάσταση (10,33,34). Τα παιδιά παρουσιάζουν ταχύτερη αποκατάσταση και υψηλότερους αριθμούς TRECs, ακόμη και μετά από χορήγηση TCD επεξεργασμένου μοσχεύματος (35) ή UCB²⁰, συγκριτικά με τους ενήλικες. Το σύνολο των ενηλίκων ασθενών δεν έχουν ανιχνεύσιμα επίπεδα TRECs για τουλάχιστον τους πρώτους 3 μήνες, ενώ για αρκετούς από αυτούς θα χρειασθούν περισσότερο από 18 μήνες για να ανιχνευθούν (36). Έχει βρεθεί σε μελέτες ότι τιμή των TRECs μεγαλύτερη ή ίση με 172 ανά 150.000 CD3+ κύτταρα σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση και μειωμένη συχνότητα οξείας GvHD βαθμού II-IV, χρόνιας GvHD και βακτηριακών και CMV λοιμώξεων (37).

Τα T-λεμφοκύτταρα, και κυρίως η υποομάδα των CD8+ κυττάρων, εκπτύσσονται ταχέως τις πρώτες εβδομάδες, αλλά η έκπτυξη αυτή είναι συχνά ασταθής με μία απότομη ελάττωση στο συνολικό αριθμό των T-λεμφοκυττάρων στους 3-6 μήνες. Ο εύρωστος πολλαπλασιασμός των CD8+ T-λεμφοκυττάρων και η διαταραγμένη αποκατάσταση των CD4+ T-λεμφοκυττάρων οδηγεί σε αναστροφή της αναλογίας CD4:CD8, η οποία παραμένει για μήνες ή ακόμη και για έτη (16). Το ρεπερτόριο των T-cell receptor (TCRs) από τη πρώιμη έκπτυξη είναι εν μέρει διαταραγμένο και ολιγοκλωνικό.

Ο διαθέσιμος έλεγχος για το προσδιορισμό των *naïve* και μνημονικών πληθυσμών των λεμφοκυττάρων χρησιμοποιεί τον ανοσοφαινοτυπικό έλεγχο της κυτταρικής επιφάνειας: CD45RO για τα μνημονικά και CD45RA ή CD62L για τα *naïve* T-λεμφοκύτταρα.

Ωστόσο, τα *naïve* T-λεμφοκύτταρα μπορεί αν υποστούν έκπτυξη χωρίς να υποστούν φαινοτυπικές αλλαγές και να έχουν μακρά διάρκεια ζωής που φτάνει έως και τα 20 έτη (1). Τα μνημονικά CD45RO+ T-λεμφοκύτταρα μπορούν να επιστρέψουν στο *naïve* CD45RA+ φαινότυπο, κυρίως σε καταστάσεις εμμένουσας λοίμωξης από ερπητοϊούς. Για το λόγο αυτό, άλλοι δείκτες θα πρέπει να προστεθούν στον έλεγχό μας για το περισσότερο ακριβή προσδιορισμό των *naïve* και των μνημονικών T-λεμφοκυττάρων. Το CCR7, ένα μόριο που εμπλέκεται στη μετανάστευση και εγκατάσταση των T-λεμφοκυττάρων στους λεμφαδένες, έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμο. Ο συνδυασμός λοιπόν των δεικτών αυτών μας παρέχει τις παρακάτω πληροφορίες: ένας πληθυσμός *naïve* T-λεμφοκυττάρων με CD45RA^{high}CD45RO⁻CCR7⁺CD28⁺ και δύο πληθυσμοί CD8⁺CD45RA⁻ μνημονικών κυττάρων, τα CCR7⁺ της «κεντρικής μνήμης» που εκφράζουν την L-σελεκτίνη (CD62L) και τα CCR7⁻ της «ενεργής μνήμης» εξαρτώμενα από την L-σελεκτίνη και την IL-2, τα οποία μεταναστεύουν στις φλεγμονώδεις εστίες και εκκρίνουν INF-γ (33).

Ένα πρότυπο εξοπλιστικό απόθεμα T-λεμφοκυττάρων με ποικιλομορφία στο ρεπερτόριο των TCRs επιτυγχάνεται μόνο διαμέσου της επανάκτησης της λειτουργίας του θύμου αδένος. Χωρίς αυτήν, η αποκατάσταση των *naïve* T-λεμφοκυττάρων και του συνόλου των CD4+ T-κυττάρων παραμένει επ'αόριστα διαταραγμένη. Στα παιδιά, τα *naïve* CD4+ T-λεμφοκύτταρα καθυστερούν να εμφανισθούν για περισσότερο από 1 χρόνο, έως ότου να αναλάβει πλήρως δραστηριότητα ο θύμος αδένος (16). Ουσιαστικά λοιπόν, όταν η αναγέννηση των T-λεμφοκυττάρων συμβαίνει διαμέσου της οντογενετικής ή θύμο-εξαρτώμενης οδού, παρατηρείται σημαντική αύξηση των CD4+ T-λεμφοκυττάρων σε απόλυτους αριθμούς, καθώς και αποκατάσταση των *naïve* CD4+ και CD8+ T-λεμφοκυττάρων και της ποικιλομορφίας του ρεπερτορίου των T-κυττάρων. Η όλη αυτή διαδικασία απαιτεί μήνες έως χρόνια (17). Η διαδικασία αυτή μέσω του θύμου είναι σημαντική για τη μακροπρόθεσμη λειτουργικότητα του ανοσιακού συστήματος. Στους ασθενείς με διαταραγμένη λειτουργία του θύμου, όπως μετά από χορήγηση UCB, δημιουργούνται λειτουργικές «οπές» στο ρεπερτόριο των T-λεμφοκυττάρων και παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων (38). Ωστόσο, μετά από χορήγηση RIC, ο απόλυτος αριθμός των *naïve* CD4+ T-κυττάρων είναι υψηλότερος στους πρώτους 3-6 μήνες συγκριτικά με τη χορήγηση μυελοαφανιστικού σχήματος προετοιμασίας, όπως είναι υψηλότερα και τα επίπεδα των TRECs τους πρώτους 1-3 μήνες, τα οποία φθάνουν σε

φυσιολογικά επίπεδα εντός του 1^{ου} εξαμήνου (15). Η ταχύτερη αυτή αποκατάσταση των T-λεμφοκυττάρων μετά από RIC πιθανότερα να οφείλεται στην HPE έκπτυξη των T-κυττάρων και όχι σε μία πραγματική διατήρηση της λειτουργίας του θύμου αδένου. Γενικά, η αναλογία των ώριμων T-λεμφοκυττάρων που περιέχονται στα HSCs ποικίλει ανάλογα με την πηγή του μοσχεύματος, με τον αριθμό των ώριμων T-κυττάρων να είναι μεγαλύτερος στα κινητοποιημένα PBSCs και λιγότερα στο BM. Η αναλογία των T-λεμφοκυττάρων είναι ενδιάμεση αλλά με περιορισμένη ανοσολογική ωριμότητα στο UCB (2).

Η ποικιλομορφία των T-λεμφοκυττάρων και η θυμική λειτουργία μπορούν να εκτιμηθούν άμεσα. Το μέγεθος του ρεπερτορίου και η έκταση της ποικιλομορφίας των T-λεμφοκυττάρων υπολογίστηκε μόλις πρόσφατα, με την τιμή των περίπου 25×10^6 διαφορετικών συμπλεγμάτων $\alpha\beta$ TCRs να είναι ουσιαστικά μικρότερη από αυτήν που είχε προηγουμένως εκτιμηθεί. Η ποικιλομορφία των T-λεμφοκυττάρων απαρτίζεται κυρίως από τον naïve πληθυσμό και λιγότερο από τα μνημονικά T-κύτταρα. Τα μνημονικά T-λεμφοκύτταρα στους υγιείς ενήλικες αποτελούν περίπου το 1/3 των συνολικών T-λεμφοκυττάρων και απαρτίζουν περίπου λιγότερο από το 1% της ποικιλομορφίας των $\alpha\beta$ T-κυττάρων. Η εκτίμηση λοιπόν του ρεπερτορίου των T-λεμφοκυττάρων αντανάκλα την έκταση του διαμερίσματος των naïve T-κυττάρων. Η ποικιλομορφία των T-λεμφοκυττάρων είναι αποτέλεσμα του αριθμού και της ποικιλομορφίας των εγχυόμενων T-κυττάρων με το μόσχευμα (επίδραση χορήγησης TCD επεξεργασμένου μοσχεύματος, ηλικίας δότη, πηγής μοσχεύματος), των υπολειμματικών T-κυττάρων που είναι παρόντα στο λήπτη, της θυμικής οδού αναγέννησης (επίδραση ηλικίας λήπτη) και της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και των επιπλοκών της μεταμόσχευσης (επίδραση GvHD, ιογενών λοιμώξεων) (1).

Η αποκατάσταση της λειτουργικότητας των T-λεμφοκυττάρων μετά από αλλογενή μεταμόσχευση HSCs πραγματοποιείται μετά από έκθεση είτε σε μιτογόνους ερεθισμούς (PHA, anti-CD3 αντισώματα) είτε σε ειδικούς αντιγονικούς ερεθισμούς. Οι λήπτες μοσχευμάτων BM χωρίς TCD επεξεργασία εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού μετά από έκθεση σε μιτογόνα τους πρώτους 1-2 μήνες. Όμως η προσθήκη εξωγενώς IL-2 από τον 3^ο μήνα δύναται να φθάσει τον πολλαπλασιασμό αυτό σε φυσιολογικά επίπεδα. Ωστόσο, ήδη στους πρώτους 4-6 μήνες, ο πολλαπλασιασμός μετά από έκθεση σε μιτογόνα επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα, αποδεικνύοντας έμμεσα ότι τότε υπάρχει επαρκής παραγωγή IL-2. Η ελαττωμένη παραγωγή της IL-2

πρώιμα μετά τη μεταμόσχευση οφείλεται όχι στην ελαττωμένη παραγωγή της από τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα, αλλά στον ελαττωμένο απόλυτο αριθμό των CD4+ T-κυττάρων (2).

Μετά από αλλογενή μεταμόσχευση HSCs παρατηρείται μείωση του αριθμού των naïve (CD45RA+) T-λεμφοκυττάρων, μείωση του αριθμού των CD4+ T-λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα την αναστροφή του λόγου CD4:CD8 για διάστημα έως και 12 μηνών, απώλεια της ποικιλομορφίας του ρεπερτορίου των TCRs, ελαττωμένος πολλαπλασιασμός από μιτογόνα, ελαττωμένη κυτταροτοξικότητα, ελαττωμένη παραγωγή κυτταροκινών και αμβλυμένη αντίδραση υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου μετά από έκθεση παρελθοντικού αντιγόνου (7). Η αποκατάσταση δεν ακολουθεί την ανασύσταση της οντογένεσης, ενώ η GvHD δρα ανασταλτικά στην αποκατάσταση του φαινοτύπου και της λειτουργικότητας (διαταραγμένο ρεπερτόριο TCRs και ελαττωμένα επίπεδα TRECs). Η μέτρηση των CD4+ T-λεμφοκυττάρων παρέχει τη περισσότερο ακριβή μέθοδο και τον καλύτερο δείκτη παρακολούθησης της αποκατάστασης της ανοσοεπάρκειας. Ωστόσο, εντός των πρώτων 6 μηνών, πολλές από τις ανωμαλίες στο ρεπερτόριο των T-λεμφοκυττάρων δεν μπορούν να συσχετισθούν άμεσα με την κλινική κατάσταση των ασθενών. Αντιθέτως, όψιμα μετά τη μεταμόσχευση, δηλαδή μετά τον 1^ο χρόνο και για διάρκεια 2-3 ετών, δύναται να συσχετισθεί το διαταραγμένο ρεπερτόριο με τη συχνότητα της GvHD, των σοβαρών λοιμώξεων ή και της υποτροπής (1,39). Η αποκατάσταση του ρεπερτορίου των T-κυττάρων καθυστερεί περισσότερο μετά από χορήγηση TCD επεξεργασμένου μοσχεύματος, ενώ βελτιώνεται όταν επιτυγχάνεται πλήρης αιμοποίηση του δότη (1,12).

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

Αρκετοί ασθενείς με την πάροδο του χρόνου μετά από αλλογενή μεταμόσχευση HSCs θα απωλέσουν την ανοσία που είχαν έναντι μίας πληθώρας παθογόνων, για τα οποία υπάρχει διαθέσιμος εμβολιασμός, παρά την παρατηρούμενη σε αυτούς ανοσιακή αποκατάσταση. Πτώση στα επίπεδα των αντισωμάτων έχει παρατηρηθεί στο τοξοειδές του τετάνου και της διφθερίτιδας, στον H. influenzae type b και την πολιομυελίτιδα. Αντιθέτως, τα αντισώματα έναντι της ιλαράς, της ερυθράς και της παρωτίτιδας πέφτουν αρκετά αλλά παραμένουν σε προστατευτικά επίπεδα (11). Ουσιαστικά, όμως, τα επίπεδα των αντισωμάτων τον 1^ο χρόνο επηρεάζονται κατά κύριο λόγο από τα επίπεδα των αντισωμάτων του λήπτη πριν από τη

μεταμόσχευση (40) και κατά δεύτερο λόγο από τα επίπεδα του δότη. Η μέγιστη ανταπόκριση με αυξημένη παραγωγή αντισωμάτων παρατηρείται όταν έχει πραγματοποιηθεί εμβολιασμός και του λήπτη και του δότη πριν από τη μεταμόσχευση. Αυτή η απάντηση μπορεί να οφείλεται στη μεταφορά είτε άνοσων Β-λεμφοκυττάρων του δότη, είτε αντιγόνο-αναγνωρισμένων αντιγόνο-παρουσιαστικών κυττάρων (antigen presenting cells, APCs) του δότη ή άνοσων Τ-λεμφοκυττάρων του δότη που συνεργάζονται με τα αντιγόνο-ειδικά Β-λεμφοκύτταρα του δότη ή του λήπτη (2).

Παρότι ο πλούσιος πληθυσμός μνημονικών, ολιγοκλωνικών CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων από την ΗΡΕ είναι επαρκής για έναν αρχικό εμβολιασμό, η καθυστερημένη λειτουργία του θύμου αδένου εν τέλει περιορίζει την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού. Η έλλειψη ποικιλομορφίας των TCRs ελαττώνει αρκετά την πιθανότητα για έναν κατάλληλο TCR για την αναγνώριση ενός συγκεκριμένου αντιγόνου. Εφόσον τα CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα είναι απαραίτητα για τη μακρά ανοσία με Β- και CD8+ Τ-λεμφοκύτταρα, τα εμμένοντα ελλείμματα στα CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα πιθανότατα συνεισφέρουν στις διαταραγμένες απαντήσεις στις λοιμώξεις και τους εμβολιασμούς (16,41). Τα CD8+Τ-λεμφοκύτταρα που συνδέονται με το αντιγόνο σε απουσία CD4+ Τ-κυττάρων, αναπτύσσονται φυσιολογικά αλλά δεν πολλαπλασιάζονται και επιμένουν επαρκώς, με αποτέλεσμα να μετατρέπονται σε "αβοήθητα Τ-λεμφοκύτταρα" (41).

Η πραγματοποίηση επαναληπτικών εμβολιασμών έχει συσχετισθεί με καλύτερη ανταπόκριση και παραγωγή αντισωμάτων, υποστηρίζοντας τη θεωρία ότι η Β-κυτταρική ανοσία προέρχεται κυρίως από τα αρχέγονα κύτταρα του δότη και όχι από τα μνημονικά κύτταρα (11).

Ο εμβολιασμός έναντι νέων αντιγόνων στα οποία ούτε ο λήπτης ούτε ο δότης είχαν εμβολιασθεί παρέχει την περισσότερο ακριβή μέθοδο εκτίμησης της ικανότητας του λήπτη να παράγει ειδικά αντισώματα (2). Ο πρώτος εμβολιασμός αυτός εάν πραγματοποιηθεί τους πρώτους 1-2 μήνες έχει ως αποτέλεσμα την απουσία ή την ελάχιστη παραγωγή IgM αντισωμάτων. Εάν ο ίδιος εμβολιασμός πραγματοποιηθεί μετά από τους πρώτους 3 μήνες, τότε τα αποτελέσματα ποικίλουν ανάλογα με την παρουσία ή όχι ενεργού χρόνιας GvHD. Οι ασθενείς χωρίς χρόνια GvHD έχουν φυσιολογική πρωτογενή IgM ανταπόκριση, ενώ αυτοί που εμφανίζουν χρόνια GvHD παρουσιάζουν αρκετά ελαττωμένη πρωτογενή παραγωγή IgM αντισωμάτων. Οι επαναληπτικοί εμβολιασμοί έναντι αυτών των νέων αντιγόνων μπορούν να καθορίσουν τη δευτερογενή

παραγωγή αντισωμάτων στο λήπτη και την ικανότητα για μετατροπή των IgM αντισωμάτων σε IgG. Κύριος παράγοντας και εδώ είναι η παρουσία ή όχι ενεργού χρόνιας GvHD, με αποτέλεσμα σε παρουσία αυτής να παρατηρείται μειωμένη δευτερογενής απάντηση και να παραμένουν τα αντισώματα κυρίως IgM τύπου.

Εμβολιασμός με απενεργοποιημένους οργανισμούς δεν πρέπει να πραγματοποιείται πριν από τον 12^ο μήνα, έως ότου δηλαδή είναι επαρκή τα επίπεδα των CD4+ Τ-κυττάρων και των Β-κυττάρων (1). Εμβολιασμός με ζώντες εξασθενημένους ιούς δεν πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών καθώς και σε ασθενείς που εμφανίζουν ενεργό χρόνια GvHD (42). Ασθενείς με χρόνια GvHD που λαμβάνουν ενδοφλέβια θεραπεία υποκατάστασης με ανοσοσφαιρίνη δεν παρουσιάζουν κίνδυνο για λοιμώξεις εξαιτίας των παθητικών αντισωμάτων, ενώ ο εμβολιασμός με ζώντες εξασθενημένους ιούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης είναι μη αποτελεσματικός.

ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Όλες οι μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση έχουν γίνει κυρίως σε πειραματικά μοντέλα με ζώα, με αποτελέσματα αρκετές φορές ενθαρρυντικά. Από τους πρώτους παράγοντες που δοκιμάστηκε, ακόμη και σε φάσεως I/II μελέτες σε ανθρώπους, ήταν η χορήγηση αυξητικού παράγοντα των κερατινοκυττάρων (keratinocyte growth factor, KGF), ο οποίος μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του θύμου. Πιθανότατα η δράση του αυτή να είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής της IL-7 από τα επιθηλιακά κύτταρα του θύμου αδένου και όχι από τον άμεσο προστατευτικό ρόλο του KGF στον ίδιο τον αδένου (43,44).

Ο δεύτερος παράγοντας που δοκιμάστηκε ήταν η IL-7, η οποία είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη και επιβίωση των Τ-λεμφοκυττάρων και παράγεται φυσιολογικά από τα στρωματικά κύτταρα είτε του μυελού των οστών είτε του θύμου αδένου (43,45). Κλινικώς έχει δοκιμαστεί σε μελέτες φάσεως I/II (45-47), ενώ έχει βρεθεί ότι μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε λήπτες TCD επεξεργασμένων μοσχευμάτων για την επαγωγή της λεμφικής αποκατάστασης χωρίς όμως να επιδεινώνεται η GvHD (43).

Ο τρίτος παράγοντας που έχει δοκιμασθεί είναι η IL-15, η οποία είναι μέλος της οικογένειας των IL-2 κυτταροκινών και εκκρίνεται από τους ινοβλάστες, τα επιθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και τα μαστοκύτταρα (43). Η δράση της επιτελείται μέσω της διέγερσης του πολλαπλασιασμού των ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων, των NK-κυτ-

τάρων και των Β-λεμφοκυττάρων χρησιμοποιώντας ένα σύμπλεγμα υποδοχέων. Δεν έχει δοκιμασθεί ακόμη σε κλινικές μελέτες.

Ο τέταρτος παράγοντας που έχει δοκιμασθεί είναι η αυξητική ορμόνη (growth hormone, GH), η οποία συμμετέχει στην ανοσιακή αποκατάσταση μέσω υποστήριξης της λειτουργίας του θύμου και της αποκατάστασης των Β- και Τ-λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος, χωρίς να αυξάνει τη συχνότητα της GvHD (43). Η αυξητική ορμόνη μπορεί και έμμεσα να επηρεάζει την ανοσιακή αποκατάσταση μέσω της ρύθμισης της παραγωγής του αυξητικού παράγοντα τύπου ινσουλίνης (insulin-like growth factor, IGF-1). Και αυτή δεν έχει δοκιμασθεί σε κλινικές μελέτες.

Ο πέμπτος και τελευταίος παράγοντας που έχει δοκιμασθεί είναι οι ανταγωνιστές της LHRH, αφού είναι γνωστό ότι οι σεξουαλικές ορμόνες έχουν αρνητική επίδραση στην ανάπτυξη των Β-λεμφοκυττάρων (43). Σε πειραματικές μελέτες σε ζώα βρέθηκε ότι μπορούν να αναστείλουν την ατροφία του θύμου, ακόμη και σε ηλικιωμένα ζώα και να αυξήσουν τη παραγωγή των δενδριτικών κυττάρων και των Τ- και Β-λεμφοκυττάρων, χωρίς ωστόσο να επηρεάζουν την GvHD (48). Ο συνδυασμός χορηγήσεως IL-7 και στέρησης σεξουαλικών ορμονών έχει αθροιστική δράση στην κυτταροβρίθεια του θύμου.

Παρεμβάσεις ωστόσο στην ανοσιακή αποκατάσταση έχουν γίνει πειραματικά και με άλλους τρόπους. Έχει δοκιμασθεί η εκλεκτική αφαίρεση των αλλοδραστικών Τ-λεμφοκυττάρων από τα λεμφοκύτταρα του δότη (49), η χρήση των αντιγόνων του ελάσσονος συστήματος ιστοσυμβατότητας ως αντιγόνα όγκου για ενεργοποίηση της GvL δράσης (HA-1 έλασσον αντιγόνο) (50), η γενετική τροποποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων με TK γονίδια αυτοκτονίας (51), η ανοσοθεραπεία με απλοταυτόσημα NK-κύτταρα (52) και η ανοσιακή τροποποίηση με χρήση εναλλακτικών πηγών αρχέγονων κυττάρων (μεσεγχευματικά αρχέγονα κύτταρα), δενδριτικών κυττάρων ή τροποποιημένων Tregs (1).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανοσιακή αποκατάσταση μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι μία διαδικασία που απαιτεί σημαντικό χρόνο και που επηρεάζεται τόσο από παράγοντες που αφορούν στον ίδιο τον ασθενή, όσο και από την επιλογή του δότη και το βαθμό συμβατότητας με το λήπτη. Η έγκαιρη αντιμετώπιση των επιπλοκών που σχετίζονται με την παρατεταμένη ανοσοανεπάρκεια είναι η πιο κρίσιμη παράμετρος που καθορίζει την έκβαση της αλλογενούς μεταμόσχευσης. Η σωστή και τακτική παρακολούθηση

της ανοσιακής αποκατάστασης μαζί με ένα κατάλληλο και πλήρες πρόγραμμα εμβολιασμού μπορούν να βοηθήσουν αρκετά την ευπαθή αυτή ομάδα ασθενών, που πρέπει να θεωρούνται ανοσοκατασταλμένοι για αρκετά έτη μετά τη μεταμόσχευση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Toubert A. Immune reconstitution after allogeneic HSCT. *In: Hematopoietic stem cell transplantation, ESH 2008 Revised Edition.*
2. Parkman R, Weinberg KI. Immunological reconstitution following hematopoietic cell transplantation. *In: Thomas' hematopoietic cell transplantation, Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, ed Blackwell Publishing Ltd, 2004.*
3. Ochs L, Shu XO, Miller J, et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood* 1995, 86:3979-86.
4. Small TN, Papadopoulos EB, Boulad F, et al. Comparison of immune reconstitution after unrelated and related T-cell depleted bone marrow transplantation: effect of patient age and donor leukocyte infusions. *Blood* 1999, 93:467-80.
5. Kalwak K, Gorczynska E, Toporski J, et al. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation in children: immunophenotype analysis with regard to factors affecting the speed of recovery. *Br J Haematol* 2002, 118:74-89.
6. Giraud P, Thuret I, Reviron D, et al. Immune reconstitution and outcome after unrelated cord blood transplantation: a single paediatric institution experience. *Bone Marrow Transplant* 2000, 25:53-7.
7. Auletta JJ, Lazarus HM. Immune restoration following hematopoietic stem cell transplantation: an evolving target. *Bone Marrow Transplant* 2005, 35:835-57.
8. Rondelli D, Re F, Bandini G et al. Different immune reconstitution in multiple myeloma, chronic myelogenous leukemia and acute myelogenous leukemia after allogeneic transplantation of peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplant* 2000, 26:1325-31.
9. Storek J, Dawson MA, Storer B et al. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood* 2001, 97:3380-9.
10. Talvensaari K, Clave E, Douay C et al. A broad T-cell repertoire diversity and an efficient thymic function indicate a favourable long-term immune reconstitution after cord blood stem cell transplantation. *Blood* 2002, 99:1458-64.
11. Faraci M, Bekassy AN, De Fazio V et al. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008, 41:549-57.

12. Keever CA, Small TN, Flomenberg N et al. Immune reconstitution following bone marrow transplantation: comparison of recipients of T-cell depleted marrow with recipients of conventional marrow grafts. *Blood* 1989, 73:1340-50.
13. Davison GM, Novitzky N, Kline A et al. Immune reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation depleted of T cells. *Transplantation* 2000, 69.
14. Baron F, Schaaf-Lafontaine N, Humblet-Baron, S et al. T-cell reconstitution after unmanipulated, CD8-depleted or CD34-selected nonmyeloablative peripheral blood stem-cell transplantation. *Transplantation* 2003, 76:1705-13.
15. Jimerez M, Ercilla G, Martinez C. Immune reconstitution alter allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens. *Leukemia* 2007, 21:1628-37.
16. Williams KM, Gress RE. Immune reconstitution and implications for immunotherapy following hematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008, 21:579-96.
17. Mackall C, Fry T, Gress R, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant* 2009, 44:457-62.
18. Klingermann HG. Relevance and potential of natural killer cells in stem cell transplantation. *ASBMT* 2000:90-9.
19. Dulphy N, Haas P, Busson M, et al. An unusual CD56^{bright}CD16^{low} NK cell subset dominates the early posttransplant period following HLA-matched hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol* 2008, 181:2227-37.
20. Brown J, Boussiotis VA. Umbilical cord blood transplantation: basic biology and clinical challenges to immune reconstitution. *Clin Immunol* 2008, 127:286-97.
21. Farag SS, Fehniger TA, Ruggeril L, et al. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 2002, 100:1935-47.
22. Schilling HG, McQueen KL, Cheng NW, et al. Reconstitution of NK cell receptor repertoire following HLA-matched hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2003, 101:3730-40.
23. Thomson BG, Robertson KA, Gowan D, et al. Analysis of engraftment, graft-versus-host disease, and immune recovery following unrelated donor cord blood transplantation. *Blood* 2000, 96:2703-11.
24. Niehues T, Rocha V, Filipovich AH, et al. Factors affecting lymphocyte subset reconstitution after either related or unrelated cord blood transplantation in children: a EUROCORD analysis. *Br J Haematol* 2001, 114:42-8.
25. Ottinger HD, Beelen DW, Scheulen B, et al. Improved immune reconstitution after allotransplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow. *Blood* 1996, 88:2775-9.
26. Lapierre V, Oubouzar N, Aupering A, et al. Influence of the hematopoietic stem cell source on early immunohematologic reconstitution after allogeneic transplantation. *Blood* 2001, 97:2580-6.
27. Salmon JP, Michaux S, Hermanne JP, et al. Delayed massive immune hemolysis mediated by minor ABO incompatibility after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion* 1999, 39:824-7.
28. Glas AM, van Montfort EH, Storek J, et al. B-cell-autonomous somatic mutation deficit following bone marrow transplant. *Blood* 2000, 96: 1064-9.
29. Roux E, Dumont-Girard F, Starobinski M et al. Recovery of immune reactivity after T-cell-depleted bone marrow transplantation depends on thymic activity. *Blood* 2000, 96:2299-303.
30. Jiang H, Chess L. Regulation of immune responses by T cells. *N Engl J Med* 2006, 354:1166-76.
31. Le NT, Chao N. Regulating regulatory T cells. *Bone Marrow Transplant* 2007, 39:1-9.
32. Weinberg K, Blazar BR, Wagner JE et al. Factors affecting thymic function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001, 97:1458-66.
33. Komanduri KV, St John LS, de Lima M et al. Delayed immune reconstitution after CBT is characterized by impaired thymopoiesis and late memory T cell skewing. *Blood* 2007, 110:4543-51.
34. Martin-Donaire T, Rico M, Bautista G et al. Immune reconstitution after cord blood transplants supported by coinfusion of mobilized hematopoietic stem cells from a third party donor. *Bone Marrow Transplant* 2009, 44:213-25.
35. Lewin SR, Heller G, Zhang L et al. Direct evidence for new T-cell generation by patients after either T-cell-depleted or unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Blood* 2002, 100:2235-42.
36. Moss P. Principles of immunotherapy. *Vox Sanguinis* 2004, 87:526-9.
37. Clave E, Rocha V, Talvensaaari K et al. Prognostic value of pretransplantation host thymic function in HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2005, 105:2608-13.
38. Gress RE, Komanduri KV, Einsele H, Cooper LJM. Lymphoid reconstitution and vaccines. *Biol Bone Marrow Transplant* 2007, 13:17-22.
39. Maury S, Mary JY, Rabian C et al. Prolonged immune deficiency following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and complications in adult patients. *Br J Haematol* 2001, 115:630-41.
40. Storek J, Viganego F, Dawson MA et al. Factors affecting antibody levels after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2003, 101:3319-24.
41. Aquil NA, June CH. Post-transplant adoptive T-cell immunotherapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008, 21:503-19.
42. Wingard JR, Vogelsang GB, Deeg HJ. Stem cell transplantation: supportive care and long-term complications. *Hematology* 2002:442-4.

43. Zakrzewski JL, Goldberg GL, Smith OM, van den Brink MRM. Enhancing T cell reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation: a brief update of the latest trends. *Blood Cells Mol Dis* 2008, 40:44-7.
44. Min D, Taylor PA, Panoskaltisis-Mortari A et al. Protection from thymic epithelial cell injury by keratinocyte growth factor: a new approach to improve thymic and peripheral T-cell reconstitution after bone marrow transplantation. *Blood* 2002, 99:4592-600.
45. Fry TJ, Mackall CJ. Interleukin-7: from bench to clinic. *Blood* 2002, 99:3892-904.
46. Alpdogan O, Schmaltz C, Muriglan SJ et al. Administration of interleukin-7 after allogeneic bone marrow transplantation improves immune reconstitution without aggravating graft-versus-host disease. *Blood* 2001, 98:2256-65.
47. Sinha ML, Fry TJ, Fowler DH, Miller G, Mackall CL. Interleukin-7 worsens graft-versus-host disease. *Blood* 2002, 100:2642-9.
48. Goldberg GL, Alpdogan O, Muriglan SJ et al. Enhanced immune reconstitution by sex steroid ablation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol* 2007, 178:7473-84.
49. Amrolia PJ, Muccioli-Casadei G, Huls H et al. Adoptive immunotherapy with allodepleted donor T-cells improves immune reconstitution after haploidentical stem cell transplantation. *Blood* 2006, 108:1797-808.
50. Mutis T, Blokland E, Kester M et al. Generation of minor histocompatibility antigen HA-1-specific cytotoxic T cells restricted by nonself HLA molecules: a potential strategy to treat relapsed leukaemia after HLA-mismatched stem cell transplantation. *Blood* 2002, 100:547-52.
51. Bondanza A, Valtolina V, Magnani Z et al. Suicide gene therapy of graft-versus-host disease induced by central memory human T lymphocytes. *Blood* 2006, 107:1828-36.
52. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplant. *Science* 2002, 295:2097-100.

Τι νεότερο στη διαγνωστική προσέγγιση και παρακολούθηση των πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών

I Κάκκας

SUMMARY

KAKKAS I. What's new in plasma cell disorders diagnosis prognostic classification and monitoring. Since 2001, a new immunoassay has emerged that allows the measurement of free immunoglobulin light chains (FLC) in serum, and provides a much greater sensitivity than older methods such as immunofixation. The new FLC assay has enabled the detection of monoclonal protein in some patients with oligosecretory/non secretory myeloma and light chain amyloidosis (AL) that were previously undetectable. FLC are quantitative, correlating with disease activity, and are an advance in monitoring light chain only myeloma, AL and non secretory myeloma. Serum FLC concentration also reflects the disease course in the majority of myeloma patients producing intact monoclonal immunoglobulin protein and has been incorporated into the new response criteria. Also, an abnormal FLC ration (κ/λ) has been shown to be a risk factor for progression of MGUS, smoldering myeloma and solitary plasmacytoma of bone. Recently, in the beginning of 2009 the International Myeloma Working Group (IMWG) published guidelines for serum FLC analysis in myeloma and related Plasma Cell Disorders (PCD). First of all, in the context of screening the serum FLC assay in combination with serum protein electrophoresis and immunofixation yields high sensitivity and negates the need for 24 hour urine studies for diagnoses other than AL. Second, the baseline FLC measurement is of major prognostic value in virtually every PCD. Third, the FLC assay allows for quantitative monitoring of patients with oligosecretory PCD including AL and nearly 2/3 of patients with non secretory myeloma. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 445-451, 2010.**

Key words: Serum Free Light Chain assay, Plasma Cell Disorders, screening, prognosis, monitoring.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι Πλασματοκυτταρικές Δυσκρασίες (ΠΔ) με την εξαίρεση του μη εκκριτικού Πολλαπλού Μυελώματος (ΠΜ) χαρακτηρίζονται από την παρουσία παραπρωτεΐνης στον ορό ή και στα ούρα. Οι εργαστηριακές τεχνικές οι οποίες κλασικά χρησιμοποιούνται για την ανάδειξη και ταυτοποίηση της παραπρωτεΐνης είναι η ηλεκτροφόρηση (Η/Φ) και η ανοσοκαθήλωση (ΑΚΘ) των πρωτεϊνών του ορού. Για την ολοκληρωμένη διαγνωστική προσέγγιση των ΠΔ (ιδιαίτερα του ΠΜ και της Πρωτοπαθούς Αμυλοείδωσης), αλλά και για τη σταδιοποίηση του ΠΜ είναι αναγκαία η μελέτη συμπυκνωμάτων ούρων 24ώρου με Η/Φ και ΑΚΘ. Από το 2001 άρχισαν να

εμφανίζονται στη βιβλιογραφία μελέτες αναφορικά με την τεχνική μέτρησης των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (Free Light Chain, FLC) στον ορό και τη διαγνωστική της αξία για τις ΠΔ, ιδιαίτερα δε για το μη εκκριτικό ΠΜ και το ΠΜ των ελαφρών αλυσίδων. Πρόσφατα, στις αρχές του 2009, η διεθνής ομάδα μελέτης του ΠΜ (International Myeloma Working Group, IMWG) δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των προαναφερθεισών μετρήσεων στη διάγνωση, προγνωστική ταξινόμηση και παρακολούθηση ασθενών με ΠΔ. Συγκεκριμένα: **α)** Ο συνδυασμός των μετρήσεων των FLC του ορού με την Η/Φ και την ΑΚΘ των πρωτεϊνών του ορού είναι επαρκής για την ανίχνευση του ΠΜ στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, περιλαμβανομένων σχεδόν του 100% των περιπτώσεων ΠΜ ελαφρών αλυσίδων και του 70% περίπου των περιπτώσεων μη εκκριτικού ΠΜ. **β)** Ο λόγος κ/λ των FLC του ορού αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης προς συμπτωματικό ΠΜ στις περιπτώσεις ασθενών με MGUS, ασυμπτωματικό ΠΜ και μονήρες οστικό πλασματοκύττωμα, ενώ οι τιμές των FLC του ορού κατά τη διάγνωση αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για το συμπτωματικό ΠΜ και την Πρωτοπαθή Αμυλοείδωση. **γ)** Οι μετρήσεις των FLC του ορού συνιστώνται για την παρακολούθηση ασθενών με μη εκκριτικό ΠΜ και Πρωτοπαθή Αμυλοείδωση. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 445-446, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες του ορού, διάγνωση, προγνωστική ταξινόμηση, παρακολούθηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στον γενικό όρο πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, περιλαμβάνονται οι παρακάτω κλινικές οντότητες: 1) Πολλαπλούν Μυέλωμα (ΠΜ), 2) MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance), 3) Μονήρες Πλασματοκύττωμα (οστικό ή μη οστικό), 4) Πρωτοπαθή Αμυλοείδωση (ΠΑ). Οι προαναφερθείσες κλινικές οντότητες, εξαιρουμένου του μη εκκριτικού ΠΜ (2% περίπου του συνόλου των περιπτώσεων ΠΜ) χαρακτηρίζονται από την παρουσία παραπρωτεΐνης στον ορό ή και στα ούρα. Σαν παραπρωτεΐνη χαρακτηρίζεται η ανοσοσφαιρίνη η οποία παράγεται από πλασματοκύτταρα του ίδιου κλώνου. Τα κλωνικά πλασματοκύτταρα εκτός από ολόκληρα μόρια παραπρωτεΐνης είναι δυνατόν να εκκρίνουν και ελαφρές αλυσίδες. Οι εργαστηριακές τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούνται για την ανάδειξη και ταυτοποίηση της παραπρωτεΐνης, είναι η ηλεκτροφόρηση (Η/Φ) και η ανοσοκαθήλωση (ΑΚΘ) των πρωτεϊνών του ορού. Ο ποσοτικός προσδιορισμός (ΠΠΑ) των ανοσοσφαιρινών του ορού, είναι αναγκαίος για τη σταδιοποίηση του ΠΜ. Για την ολοκληρωμένη διαγνωστική προσέγγιση των ΠΔ (ιδιαίτερα του ΠΜ και της ΠΑ) αλλά και για τη σταδιοποίηση του ΠΜ, είναι αναγκαία η μελέτη συμπυκνωμάτων ούρων 24ωρών με Η/Φ και ΑΚΘ. Από το 1975 μέχρι το 2005 η σταδιοποίηση του ΠΜ βασιζόταν στα κριτήρια Salmon-Durie (1). Το 2005 η διεθνής ομάδα μελέτης του ΠΜ (International Myeloma Working Group, IMWG) παρουσίασε το International

Staging System (ISS) το οποίο βασίζεται στις μετρήσεις της β_2 -μικροσφαιρίνης και της αλβουμίνης κατά τη διάγνωση (2).

Από το 2001 άρχισαν να εμφανίζονται στη βιβλιογραφία μελέτες αναφορικά με την τεχνική μέτρησης των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (Free Light Chain, FLC) στον ορό και τη διαγνωστική της αξία για τις ΠΔ, ειδικότερα δε για το μη εκκριτικό ΠΜ, το ΠΜ ελαφρών αλυσίδων και την ΠΑ (3-5). Με αφορμή την πρόσφατη δημοσίευση από τη διεθνή ομάδα μελέτης του ΠΜ κατευθυντηρίων οδηγιών για τη χρήση της προαναφερθείσας τεχνικής στη διάγνωση, προγνωστική ταξινόμηση και παρακολούθηση ασθενών με ΠΔ (6), θα επιχειρηθεί να διακριθούν οι περιπτώσεις ασθενών με ΠΔ όπου η χρησιμότητα των μετρήσεων των FLC έχει πλήρως τεκμηριωθεί, από αυτές όπου είναι ακόμη υπό διερεύνηση.

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ FLC

Το 2001 παρουσιάστηκε για πρώτη φορά μια νέα τεχνική μέτρησης των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων του ορού (3). Η διαφορά της τεχνικής αυτής από τις προηγούμενες με τις οποίες ήταν δυνατή η μέτρηση του συνόλου των ελαφρών αλυσίδων (ελεύθερων και συνδεδεμένων με βαριές αλυσίδες) βρισκόταν στο γεγονός ότι οι πολυκλωνικοί αντιοροί που χρησιμοποιούνταν αναγνώριζαν «κρυμμένους» (hidden) επιτόπους των ελαφρών αλυσίδων όταν αυτές ήταν συνδεδεμένες με βαριές, αλλά «προσβάσιμους» (ελεύθερους) όταν

αυτές ήταν ελεύθερες.

Οι συγκεντρώσεις των FLC στον ορό εξαρτώνται από τη ισορροπία μεταξύ της παραγωγής τους από τα πλασματοκύτταρα και της νεφρικής κάθαρσής τους. Οι FLC του ορού αποβάλλονται από τα νεφρικά σπειράματα (χρόνος ημιζωής στον ορό: 2-4 ώρες) και στη συνέχεια καταβολίζονται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια του νεφρώνα. Φυσιολογικά, σε ένα 24ωρο τα πλασματοκύτταρα παράγουν 0,5-1 g FLC, ενώ οι νεφροί έχουν τη δυνατότητα μεταβολισμού 20-30 g ημερησίως.

Πέραν των ΠΔ, διαταραχή των συγκεντρώσεων FLC στον ορό μπορεί να παρατηρηθεί σε ένα σημαντικό αριθμό νοσημάτων (λοιμώδη, φλεγμονώδη, αυτοάνοσα) καθώς και σε περιπτώσεις έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας (7). Δείγματα ορών ασθενών οι οποίοι παρουσιάζουν είτε διάχυτη υπεργαμμασφαιριναιμία, είτε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, είναι δυνατόν να εμφανίζουν αυξημένες τιμές κ/λ FLC. Όμως το πηλίκο κ/λ (ratio) παραμένει εντός του εύρους των φυσιολογικών διακυμάνσεων στις καταστάσεις αυτές. Παθολογικές τιμές του κ/λ ratio πρακτικά παρατηρούνται μόνο σε ΠΔ και σε Λεμφοϋπερπλαστικά Σύνδρομα (7). Οι μετρήσεις των FLC του ορού διενεργούνται νεφελομετρικά. Οι φυσιολογικές τιμές των FLC του ορού έχουν ως εξής, κ: 3,3-19,4 mg/l, λ: 5,7-26,3 mg/l, κ/λ ratio: 0,26-1,65 (8). Αρχικά οι μετρήσεις αυτές εκτιμήθηκε ότι συνδυαζόμενες με Η/Φ και ΑΚΘ πρωτεϊνών ορού θα προσφέρουν σημαντική βοήθεια στη διάγνωση ασθενών με ΠΜ ελαφρών αλυσίδων μη εκκριτικό ΠΜ και ΠΑ, καθώς και στην παρακολούθηση των ασθενών με ΠΜ ελαφρών αλυσίδων. Ακολούθησε καταιγισμός μελετών αναφορικά με τη σημασία των μετρήσεων των FLC για τη διάγνωση, προγνωστική ταξινόμηση και παρακολούθηση σε όλες τις ΠΔ. Τα δεδομένα αυτά της βιβλιογραφίας θα επιχειρηθεί να παρουσιαστούν συνοπτικά σε αντιπαραβολή με τις πρόσφατα δημοσιευθείσες από το IMWG κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των μετρήσεων των FLC στη διάγνωση, προγνωστική ταξινόμηση και παρακολούθηση ασθενών με ΠΔ.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ FLC ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΠΔ

Είναι γνωστό, ότι οι εργαστηριακές τεχνικές, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την ανάδειξη και ταυτοποίηση της παραπρωτεΐνης είναι η Η/Φ και η ΑΚΘ των πρωτεϊνών του ορού. Ο ΠΠΑ συνομολογούμενος με την Η/Φ και την ΑΚΘ είναι αναγκαίος για τη σταδιοποίηση του ΠΜ κατά Salmon-Durie. Για την ολοκληρωμένη διαγνωστική προσέγγιση των ΠΔ (ιδιαίτερα για την τεκμηρίωση της διάγνωσης του ΠΜ ελαφρών

αλυσίδων και της ΠΑ) αλλά και για τη σταδιοποίηση του ΠΜ είναι αναγκαία η μελέτη συμπυκνωμάτων ούρων 24ώρου με Η/Φ και ΑΚΘ. Η σημαντικότερη μελέτη αναφορικά με τη βοήθεια που μπορούν να προσφέρουν οι μετρήσεις των FLC στην ανίχνευση των ΠΔ έγινε από τους Katzman και συν (9). Οι συγκεκριμένοι διερεύνησαν εάν οι μετρήσεις των FLC του ορού συναξιολογούμενες με Η/Φ και ΑΚΘ ορού μπορούσαν να υποκαταστήσουν την Η/Φ και ΑΚΘ ούρων 24ώρου σε ασθενείς με κλινική υποψία παρουσίας ΠΜ ελαφρών αλυσίδων. Πιο συγκεκριμένα αξιολογήθηκαν 428 ασθενείς από τη βάση δεδομένων της Mayo Clinic με θετική ΑΚΘ ούρων 24ώρου και διαθέσιμα στοιχεία για Η/Φ-ΑΚΘ-FLC ορού. Η συνδυασμένη αξιολόγηση Η/Φ-ΑΚΘ πρωτεϊνών ορού και των μετρήσεων των FLC οδηγούσε στην ταυτοποίηση ΠΔ σε 426 ασθενείς (99,5%). Σε άλλη μελέτη αξιολογήθηκαν 110 ασθενείς με ΠΑ (10). Σε αυτούς το κ/λ ratio ήταν παθολογικό στο 91% των περιπτώσεων, η ΑΚΘ ούρων 24ώρου θετική στο επίσης 91% των περιπτώσεων και η ΑΚΘ των πρωτεϊνών ορού θετική στο 69% των περιπτώσεων. Ο συνδυασμός της ΑΚΘ των πρωτεϊνών του ορού και των μετρήσεων FLC του ορού έθετε ισχυρή υποψία για την παρουσία ΠΑ σε 109 ασθενείς (99% των περιπτώσεων). Μια από τις πρώτες μελέτες που δημοσιεύτηκαν (Drayson και συν) αφορούσε στη συμβολή των μετρήσεων των FLC του ορού στη διάγνωση του μη εκκριτικού ΠΜ (11). Τόσο σε αυτή τη μελέτη, όσο και σε μεταγενέστερες, διαπιστώθηκε ότι στο 70% περίπου των περιπτώσεων μη εκκριτικού ΠΜ παρατηρούνταν παθολογικές τιμές του FLC ratio (πηλίκο κ/λ).

Το συμπέρασμα από τις μελέτες αυτές αλλά και από άλλες παρόμοιες είναι ότι για την τεκμηρίωση της διάγνωσης του ΠΜ εξαιρουμένου του 30% περίπου των περιπτώσεων μη εκκριτικού ΠΜ, οι μετρήσεις των FLC του ορού μπορούν να αντικαταστήσουν την ΑΚΘ των ούρων 24ώρου. Πάντως, όταν η διάγνωση μιας ΠΔ τεκμηριωθεί συμπληρωματικά η μελέτη ούρων 24ώρου θα πρέπει να ακολουθήσει, ενώ στην περίπτωση κλινικής υποψίας για ΠΑ, η μελέτη των ούρων θα πρέπει οπωσδήποτε να ακολουθήσει τις μετρήσεις των FLC του ορού. Δοθέντος ότι η μη αξιολόγηση ούρων σε συνέχεια αυτής του ορού μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια διάγνωσης του 10-17% των περιπτώσεων ΠΔ (ΠΜ ελαφρών αλυσίδων, ΠΑ), φαίνεται ότι η στρατηγική ανίχνευσης των ΠΔ βασιζόμενη στην Η/Φ, ΑΚΘ ορού και τις μετρήσεις των FLC είναι εύχρηστη και με σημαντικό όφελος έναντι κόστους. Συνοπτικά η IMWG στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των FLC στη διάγνωση των ΠΔ, σημειώνει ότι οι μετρήσεις των FLC του ορού σε συνδυασμό με την Η/Φ και ΑΚΘ

των πρωτεϊνών του ορού επαρκούν για την ανίχνευση σχεδόν όλων των περιπτώσεων MGUS και ΠΜ (6). Εάν στις προαναφερθείσες περιπτώσεις η διάγνωση τεκμηριωθεί, τότε η μελέτη των ούρων 24ώρου θα πρέπει να ακολουθεί στους ασθενείς αυτούς. Στις περιπτώσεις ΠΑ απαιτούνται τόσο οι μετρήσεις του ορού όσο και αυτές των ούρων.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΩΝ FLC ΤΟΥ ΟΡΟΥ

Πέρα από τη συμβολή των FLC στη διαγνωστική προσέγγιση σημαντικού αριθμού περιπτώσεων ΠΔ, ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει αναδείξει τη συσχέτιση των μετρήσεων αυτών με την πρόγνωση ασθενών πασχόντων από τις περισσότερες ΠΔ. Στη συνέχεια θα επιχειρηθεί μια σύντομη παρουσίαση των δεδομένων της βιβλιογραφίας αναφορικά με τη βοήθεια που μπορούν να προσφέρουν οι μετρήσεις των FLC του ορού στην προγνωστική κατηγοριοποίηση ασθενών με ΠΔ.

MGUS

Εκτιμάται ότι περίπου το 1/3 των ασθενών με MGUS εμφανίζουν παθολογικό FLC ratio κατά τη διάγνωσή τους και έχουν αυξημένες πιθανότητες εξέλιξης προς ΠΜ, συγκρινόμενοι με τους υπόλοιπους οι οποίοι εμφανίζουν φυσιολογικό FLC ratio. Βασικό μοντέλο στην παθολογία της παραπρωτεΐνης, στην ποσότητα της παραπρωτεΐνης και στην τιμή του FLC ratio, ένα προγνωστικό μοντέλο αναφορικά με την εξέλιξη της MGUS προς ΠΜ δημιουργήθηκε. Για το σκοπό αυτό, σαν αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες αξιολογήθηκαν: **α)** ισότυπος παραπρωτεΐνης άλλος από IgG, **β)** ποσότητα παραπρωτεΐνης $\geq 1,5$ g/dL, **γ)** παθολογικό FLC ratio. Το ποσοστό εξέλιξης της MGUS σε ΠΜ στα 20 χρόνια για ασθενείς με 0, 1, 2 ή 3 αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες ήταν 5%, 21%, 37% και 58% αντίστοιχα (12).

Ασυμπτωματικό ΠΜ

Εκτός από τη χρησιμοποίηση του FLC ratio στην προγνωστική κατηγοριοποίηση των ασθενών με MGUS, οι τιμές διάγνωσης του FLC φαίνεται ότι είναι χρήσιμες και για την προγνωστική κατηγοριοποίηση ασθενών με ασυμπτωματικό ΠΜ. Οι παθολογικές τιμές του FLC ratio συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη πιθανότητα εξέλιξης της νόσου. Βασικό μοντέλο στην ποσότητα της παραπρωτεΐνης και στο FLC ratio ένα προγνωστικό μοντέλο αναφορικά με την εξέλιξη του ασυμπτωματικού ΠΜ προς συμπτωματική νόσο δημιουργήθηκε. Για το

σκοπό αυτό σαν αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες αξιολογήθηκαν: **α)** ποσότητα παραπρωτεΐνης ≥ 3 g/dL, **β)** FLC ratio $< 0,125$ ή > 8 . Το ποσοστό εξέλιξης της νόσου στην πενταετία για ασθενείς με 0, 1 ή 2 αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες ήταν 25%, 51% και 76% αντίστοιχα (13).

Μονήρες οστικό πλάσματοκύττωμα (ΜΟΠ)

Σε μια σειρά ασθενών με μονήρες οστικό πλάσματοκύττωμα, οι τιμές των FLC του ορού μελετήθηκαν αναδρομικά σε δείγματα τα οποία, είχαν συλλεγεί κατά τη διάγνωση. Στο 47% των περιπτώσεων διαπιστώθηκε παθολογική τιμή FLC ratio και συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης προς ΠΜ. Το ποσοστό εξέλιξης της νόσου στην πενταετία ήταν 44% για τους ασθενείς με παθολογικό FLC ratio έναντι 26% για αυτούς με φυσιολογικό FLC ratio. Βασικό μοντέλο στην παρουσία και στην ποσότητα της παραπρωτεΐνης καθώς και στο FLC ratio ένα προγνωστικό μοντέλο αναφορικά με την εξέλιξη του μονήρους οστικού πλάσματοκυττώματος προς ΠΜ δημιουργήθηκε. Για το σκοπό αυτό σαν αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες αξιολογήθηκαν: **α)** παρουσία παραπρωτεΐνης σε ποσότητα > 500 mg/dl, **β)** παθολογικό FLC ratio. Το ποσοστό εξέλιξης του ΜΟΠ προς ΠΜ στην πενταετία για ασθενείς με 0, 1 ή 2 αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες ήταν 13%, 26% και 62% αντίστοιχα (14).

Συμπτωματικό ΠΜ

Αρκετές μελέτες απέδειξαν ότι οι τιμές διάγνωσης των FLC του ορού είχαν προγνωστική αξία και για τους ασθενείς με συμπτωματικό ΠΜ. Σε μια μελέτη των Van Rhee και συν με 301 ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι αυτοί με τις υψηλότερες τιμές FLC (> 250 mg/dl) κατά τη διάγνωση, είχαν τη χειρότερη πρόγνωση (15). Πρόσφατα, οι Snozek και συν επιχείρησαν να ενσωματώσουν τις μετρήσεις των FLC του ορού στο ISS παρουσιάζοντας ένα νέο προγνωστικό μοντέλο (16). Για το σκοπό αυτό σαν αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες αξιολογήθηκαν: **α)** αλβουμίνη $< 3,5$ g/dl, **β)** β 2-μικροσφαιρίνη $> 5,5$ mg/l, **γ)** FLC ratio $< 0,03$ ή > 32 . Ασθενείς με 0, 1, 2 και 3 αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ολική επιβίωση, με χρόνους διάμεσης επιβίωσης 51, 39, 30 και 22 μήνες αντίστοιχα.

Πρωτοπαθής Αμυλοείδωση

Σε σημαντικό αριθμό μελετών οι υψηλότερες τιμές

FLC κατά τη διάγνωση ασθενών με ΠΑ συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη έκταση εναπόθεσης του αμυλοειδούς και μεγαλύτερο αριθμό προσβεβλημένων οργάνων. Σε μια σειρά 119 ασθενών με ΠΑ οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ASCT, διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στους ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν τις υψηλότερες τιμές FLC ορού κατά τη διάγνωση (17).

Συνοπτικά η IMWG στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των FLC του ορού στην πρόγνωση των ΠΔ σημειώνει ότι οι τιμές των FLC του ορού θα πρέπει να μετρώνται κατά τη διάγνωση όλων των ασθενών με MGUS, ΠΜ, ΜΟΠ και ΠΑ (6).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ FLC ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΑ

Όπως είναι αυτονόητο, εξαιρετικά σημαντική είναι η παρακολούθηση των ασθενών με ΠΑ υπό θεραπεία όπου αυτή ενδείκνυται, ύστερα από την τεκμηρίωση της διάγνωσης και την προγνωστική κατηγοριοποίηση των ασθενών. Αρχικά εκτιμήθηκε ότι οι μετρήσεις των FLC του ορού θα μπορούσαν να βοηθήσουν σημαντικά στην παρακολούθηση ασθενών με μη εκκριτικό ΠΜ, ΠΜ ελαφρών αλυσίδων και ΠΑ. Στη συνέχεια, παρουσιάστηκε στη βιβλιογραφία ένας μεγάλος αριθμός μελετών αναφορικά με τη σημασία των FLC του ορού για την παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης ασθενών πασχόντων από όλες τις ΠΔ. Στη συνέχεια θα επιχειρηθεί μια σύντομη παρουσίαση των σημαντικότερων δεδομένων της βιβλιογραφίας αναφορικά με τη βοήθεια που μπορούν να προσφέρουν οι μετρήσεις των FLC του ορού στην παρακολούθηση ασθενών πασχόντων από συγκεκριμένες ΠΔ και αντιμετωπιζομένων με συγκεκριμένες θεραπευτικές στρατηγικές.

Ασυμπτωματικό ΠΜ

Έχει ήδη αναφερθεί η αξία των μετρήσεων διάγνωσης των FLC του ορού για την προγνωστική κατηγοριοποίηση των ασθενών με ασυμπτωματικό ΠΜ. Μέχρι σήμερα, δεν έχει τεκμηριωθεί η σημασία των μετρήσεων αυτών για την έγκαιρη ανίχνευση τυχόν εξέλιξης της νόσου (13). Για το λόγο αυτό, στις κατευθυντήριες οδηγίες της IMWG δεν συνιστάται η συστηματική μέτρηση των FLC του ορού για την παρακολούθηση των ασθενών με ασυμπτωματικό ΠΜ.

Μη εκκριτικό ΠΜ

Η παλαιότερη και κλασικότερη ίσως ένδειξη μέτρη-

σης των FLC του ορού με σκοπό τόσο τη διάγνωση όσο και την παρακολούθηση ασθενών είναι το μη εκκριτικό ΠΜ (11). Η IMWG τόσο παλαιότερα όσο και πρόσφατα στις κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσίευσε, αποδέχεται την αξία των συστηματικών μετρήσεων των FLC του ορού για την παρακολούθηση ασθενών με μη εκκριτικό ΠΜ. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί, ότι οι μεταβολές των FLC δεν μπορούν να συσχετισθούν απόλυτα με την κλινική ανταπόκριση και την πλασματοκυτταρική διήθηση του μυελού των ασθενών αυτών.

ΠΜ ελαφρών αλυσίδων

Μετά την αρχική παρουσίαση της μεθόδου δημιουργήθηκαν προσδοκίες αναφορικά με τη δυνατότητα πλήρους αντικατάστασης της Η/Φ και ΑΚΘ ούρων 24ώρου από τις μετρήσεις των FLC του ορού στην παρακολούθηση των ασθενών με ΠΜ ελαφρών αλυσίδων. Όμως κάτι τέτοιο τελικά δεν συνέβη. Και αυτό γιατί παρά την τεκμηριωμένη ευαισθησία των μετρήσεων των FLC του ορού στις περιπτώσεις αυτών των ασθενών, διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχει απόλυτη συσχέτιση των μετρήσεων αυτών με τα ευρήματα από την Η/Φ και ΑΚΘ ούρων 24ώρου (18).

Πρωτοπαθής Αμυλοείδωση

Το 2005 παρουσιάστηκαν κριτήρια ανταπόκρισης της ΠΑ στα οποία για πρώτη φορά περιλαμβάνονταν και οι μετρήσεις των FLC του ορού (19). Πιο συγκεκριμένα οι μετρήσεις των FLC του ορού ήταν αξιολογήσιμες για την παρακολούθηση των ασθενών με ΠΑ όταν η τιμή διάγνωσης της «εμπλεκόμενης» FLC (involved, iFLC) ήταν μεγαλύτερη από 100 mg/L. Σαν μερική ανταπόκριση χαρακτηριζόταν η μείωση των τιμών της iFLC σε ποσοστό μικρότερο του 50% των τιμών διάγνωσης, ενώ σαν εξέλιξη της νόσου χαρακτηριζόταν η αύξηση των τιμών της iFLC σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%. Στα κριτήρια πλήρους FLC ratio ανταπόκρισης περιλαμβανόταν και η αποκατάσταση εντός των φυσιολογικών ορίων του. Οι Lanchman και συν το 2003 για πρώτη φορά συσχέτισαν τις μεταβολές των FLC με την ολική επιβίωση ασθενών με ΠΑ (20). Συγκεκριμένα διαπίστωσαν ότι ασθενείς με ΠΑ στους οποίους επιτυγχανόταν μείωση μεγαλύτερη του 50% της τιμής διάγνωσης της iFLC, εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική παράταση της ολικής επιβίωσης. Σε μια ομάδα ασθενών οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων (Αυτό-ΜΑΚ), οι Dispenzieri και συν διαπίστωσαν ότι η μεγαλύτερη του 50% μείωση της τιμής διάγνωσης

της iFLC συσχετιζόταν τόσο με την αιματολογική ανταπόκριση όσο και με την αποκατάσταση των προσβεβλημένων οργάνων (17). Οι Cohen και συν σε μια μελέτη στην οποία περιλαμβάνονταν ασθενείς με ΠΑ οι οποίοι επίσης αντιμετωπίστηκαν με Αυτό-ΜΑΚ, διαπίστωσαν ότι η αποκατάσταση του FLC ratio εντός των φυσιολογικών ορίων τρεις μήνες μετά τη μεταμόσχευση συσχετιζόταν ισχυρά με την παράταση τόσο της ολικής όσο και της χωρίς εξέλιξη νόσου επιβίωσης (21). Τέλος, οι Sanchowala και συν απέδειξαν ότι όσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της τιμής διάγνωσης της iFLC, τόσο μεγαλύτερες είναι και οι πιθανότητες αιματολογικής ανταπόκρισης και αποκατάστασης προσβεβλημένων οργάνων (22).

ΠΜ ιστούπου ολοκλήρου μορίου

Παρά το μεγάλο αριθμό των μελετών, τα δεδομένα για τη σημασία των μετρήσεων των FLC του ορού για την παρακολούθηση των ασθενών πασχόντων από ΠΜ με ισότυπο παραπρωτεΐνης ολόκληρο μόριο παραμένουν αντιφατικά. Η μέθοδος φαίνεται ότι είναι χρήσιμη για την εκτίμηση της πρώιμης απάντησης στη θεραπεία καθώς και για την πρώιμη διαπίστωση υποτροπής (23). Πάντως δεν έχει τεκμηριωθεί η συσχέτιση μη ικανοποιητικής πρώιμης πτώσης της τιμής διάγνωσης της iFLC με θεραπευτική αποτυχία. Η αναγνώριση της πρώιμης υποτροπής με τη χρήση των μετρήσεων των FLC αποτελεί σίγουρα μια ενδιαφέρουσα προοπτική, χωρίς όμως ακόμη να υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι τα στοιχεία των μετρήσεων αυτών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό της περαιτέρω θεραπευτικής στρατηγικής. Τα κριτήρια ανταπόκρισης της IMWG τα οποία δημοσιεύτηκαν το 2006, περιλαμβάνουν την επάνοδο του FLC ratio εντός των φυσιολογικών ορίων διακύμανσης, ορίζοντας με τον τρόπο αυτό την Stringent CR (απόλυτη πλήρη ανταπόκριση) (24). Όμως δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά δεδομένα τα οποία να τεκμηριώνουν ότι η πλήρης ανταπόκριση με αποκατάσταση του FLC έχει συσχετισθεί με παράταση ολικής και χωρίς εξέλιξη νόσου επιβίωσης.

Συνοπτικά, η IMWG στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των FLC στην παρακολούθηση ασθενών με ΠΔ σημειώνει ότι η συστηματική παρακολούθησή τους ενδείκνυται στις περιπτώσεις μη εκκριτικού ΠΜ και ΠΑ. Επίσης, οι τιμές των FLC του ορού θα πρέπει να προσδιορίζονται σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι έχουν επιτύχει πλήρη ανταπόκριση, προκειμένου να ελεγχθεί το επίπεδό της.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Επιγραμματικά, μπορούμε να πούμε ότι υπάρχουν 4 κύριες ενδείξεις για τη χρήση των μετρήσεων των FLC του ορού στη διαγνωστική προσέγγιση, προγνωστική κατηγοριοποίηση και παρακολούθηση ασθενών με ΠΔ.

- A) Στην περίπτωση της ανίχνευσης του ΠΜ, οι μετρήσεις των FLC του ορού συνδυαζόμενες με την Η/Φ και την ΑΚΘ των πρωτεϊνών του ορού αποκτούν μεγάλη ευαισθησία και πρακτικά μπορεί να ακυρώσουν τη διαγνωστική σημασία του ελέγχου ούρων 24ώρου με Η/Φ και ΑΚΘ.
- B) Οι μετρήσεις των FLC του ορού κατά τη διάγνωση έχουν μείζονα προγνωστική σημασία σχεδόν για όλες τις ΠΔ (MGUS, ΠΜ, ΜΟΠ, ΠΑ).
- Γ) Οι μετρήσεις των FLC του ορού χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση ασθενών με μη εκκριτικό ΠΜ και ΠΑ.
- Δ) Οι μετρήσεις των FLC του ορού απαιτούνται για τον καθορισμό της Stringent CR σύμφωνα με τα νεότερα κριτήρια ανταπόκρισης του ΠΜ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kyle RA. Multiple Myeloma and other Plasma Cell Disorders, *In: Hematology, Basic Principles and Practice.* Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al. Churchill-Livingstone Editions, New York, 1995
2. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2005, 23:3142-3420.
3. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al. Highly sensitive automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001, 47:673-680.
4. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003, 361:489-491.
5. Bradwell AR. Serum free light chain measurements move to center stage. *Clin Chem* 2005, 51:805-807.
6. Dispenzieri A, Kyle RA, Merlini G et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in Multiple Myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009, 23:215-224.
7. Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *Br J Haematol* 2008, 141:413-422.
8. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002, 48:1437-1444.

9. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc* 2006, 81:1575-1578.
10. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A et al. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem* 2005, 51:878-881.
11. Drayson M, Tang LX, Drew R et al. Serum free light chain measurements for identifying and monitoring patients with non secretory multiple myeloma. *Blood* 2001, 97:2900-2902.
12. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Blood* 2005, 106:812-817.
13. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) Multiple Myeloma. *Blood* 2008, 111:785-789.
14. Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV et al. Immunoglobulin free light chains and Solitary Plasmacytoma of bone. *Blood* 2006, 108:1979-1983.
15. Van Rhee F, Bolejack V, Hollming K et al. High serum free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive Multiple Myeloma subtype with poor prognosis. *Blood* 2007, 111:827-832.
16. Snozek CLH, Katzmann JA, Kyle RA et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia* 2008, 22:1933-1937.
17. Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzmann JA et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2006, 107:3378-3383.
18. Singhal S, Stein R, Vickrey E et al. The serum free light chain assay cannot replace 24-hour urine protein estimation in patients with plasma cell dyscrasias. *Blood* 2007, 109:3611-3612.
19. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005, 79:319-328.
20. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003, 122:78-84.
21. Cohen AD, Zhou P, Chou I et al. Risk adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone ± thalidomide for systemic light chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2007, 139:224-233.
22. Sanchorawala V, Seldin DC, Magnani B et al. Serum free light chain responses after high dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation for AL (primary) amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2005, 36:597-600.
23. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT et al. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004, 126:348-354.
24. Durie BGM, Harousseau JL, San Miguel J et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006, 20:1467-1473.

Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες: Θεραπεία

Ε Γρηγορίου

SUMMARY

GRIGORIOU E. Primary immunodeficiencies: Therapy. Primary immunodeficiencies are a heterogeneous group of rare syndromes. They are characterized by a wide spectrum of pathogenetic mechanisms, inheritance, clinical manifestations and prognosis. Patient's treatment is focused on their protection from infections using antibiotics and vaccines and mainly by intravenous or subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with inability to produce antibody. Hematopoietic stem cell transplantation is an effective and curative option for many patients suffering from severe syndromes. Gene therapy is also a promising therapeutic choice although clinical trials have been very few and not always encouraging. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 452-456, 2010.**

Key words: immunoglobulin therapy, hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες είναι ετερογενής ομάδα σπάνιων συνδρόμων. Η παθογένεια, η κληρονομικότητα, η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων καθώς και η πρόγνωση ποικίλουν. Η αντιμετώπιση των ασθενών με πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια επικεντρώνεται στην προστασία τους από τις λοιμώξεις με την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή ή και τη διενέργεια εμβολιασμών, κυρίως όμως με τη θεραπεία υποκατάστασης με ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης σε όσους ασθενείς παρατηρείται μειωμένη αντισωματική απάντηση. Πλήρης ίαση μπορεί να επιτευχθεί με την έγκυρη διάγνωση και τη διενέργεια αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στις περιπτώσεις παιδιών που πάσχουν από βαριά σύνδρομα πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας καθώς και με την πολλά υποσχόμενη γονιδιακή θεραπεία η οποία μέχρι στιγμής έχει βρει περιορισμένη εφαρμογή. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 452-456, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: εγχύσεις ανοσοσφαιρίνης, μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, γονιδιακή θεραπεία

Ο όρος ανοσία προέρχεται από τη λατινική λέξη *Immunitas* που αναφέρεται στην προστασία των Ρωμαίων συγκλητικών κατά τη διάρκεια της θητείας τους, από νομική κατηγορία και αστικές υποχρεώσεις. Στη «γλώσσα» της βιολογίας, η λέξη ανοσία σημαίνει

προστασία του οργανισμού από κάθε λοιμογόνο μικροοργανισμό αλλά και από ενδογενείς κινδύνους, όπως οι νεοπλασίες. Η προστασία αυτή παρέχεται από ένα οργανωμένο και πολύπλοκο σύστημα πρωτεϊνών, εξειδικευμένων κυττάρων, ιστών και οργάνων,

το ανοσιακό σύστημα. Οι ανοσοανεπάρκειες είναι καταστάσεις στις οποίες κάποιος από τους παράγοντες του ανοσιακού συστήματος απουσιάζει ή δυσλειτουργεί και διακρίνονται στις συγγενείς (πρωτοπαθείς) και τις επίκτητες (δευτεροπαθείς).

Οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες είναι ετερογενής ομάδα και περιλαμβάνει σύνδρομα, τα οποία χαρακτηρίζονται από ποικιλία στην παθογένεια, την κληρονομικότητα, τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων, τα εργαστηριακά ευρήματα και την πρόγνωση. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις, προδιάθεση για την εμφάνιση αυτοάνοσων εκδηλώσεων και κακοηθειών. Πάνω από 150 τύποι πρωτοπαθών ανοσοανεπάρκειών έχουν καταγραφεί έως σήμερα και περισσότερα από 100 διαφορετικά γονίδια φαίνεται να προκαλούν τα αντίστοιχα κλινικά σύνδρομα (1). Η αντιμετώπιση των ασθενών με πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια γίνεται συνήθως με τη θεραπεία υποκατάστασης (π.χ. ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης, ADA: **A**denosine **D**e**A**minase), την προφυλακτική ή θεραπευτική χορήγηση αντιβιοτικών και τη διενέργεια εμβολιασμού κατά περίπτωση. Πλήρης ίαση ωστόσο, μπορεί να επιτευχθεί σε ορισμένες περιπτώσεις με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από ιστοσυμβατό συγγενή ή μη συγγενή δότη και με τη γονιδιακή θεραπεία.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΜΕ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες οι οποίες χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών είναι οι συνδυασμένες ανεπάρκειες T και B λεμφοκυττάρων, (νοσήματα όπου η δυσλειτουργία των T λεμφοκυττάρων επηρεάζει τη φυσιολογική παραγωγή των ανοσοσφαιρινών), και οι ανεπάρκειες με προεξάρχουσα τη δυσλειτουργία των B λεμφοκυττάρων (Πίν. 1) (2). Η συχνότερη ένδειξη για τη θεραπεία υποκατάστασης με ανοσοσφαιρίνη είναι η κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (CVID: **C**ommon **V**ariable **I**mmuno**D**eficiency). Οι ασθενείς με ανεπάρκεια της χυμικής ανοσίας παρουσιάζουν συνήθως υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ανώτερου ή/και κατώτερου αναπνευστικού (ωτίτιδες, παραρρινοκολπίτιδες, βρογχίτιδες, πνευμονίες) που προκαλούνται συνήθως από ελυτροφόρα βακτηρίδια (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*). Θεραπεία εκλογής σ' αυτούς τους ασθενείς είναι η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης με σκοπό την προστασία τους από τις επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις και τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές τους (π.χ. βρογχεκτασίες).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες με ένδειξη για θεραπεία υποκατάστασης με ανοσοσφαιρίνη

Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες T και B λεμφοκυττάρων

- Σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID)
- Wiskott-Aldrich σύνδρομο
- Υπερ-IgM σύνδρομο
- Αταξία-Τελαγγειεκτασία
- Φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο

Ανεπάρκειες T λεμφοκυττάρων

- DiGeorge σύνδρομο

Ανεπάρκειες B λεμφοκυττάρων

- Φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία, Bruton's disease
- Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (CVID)
- Εκλεκτική IgA ανεπάρκεια με IgG2 και αντισωματική ανεπάρκεια
- Ανεπάρκεια υποτάξεων IgG με αποδεδειγμένη αντισωματική ανεπάρκεια
- Αντισωματική ανεπάρκεια με φυσιολογικές ανοσοσφαιρίνες
- Παροδική υπογαμμασφαιριναιμία

Άλλα σύνδρομα

- Υπερ-IgE σύνδρομο με αποδεδειγμένη αντισωματική ανεπάρκεια

Η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης αποτελεί την συνηθέστερη οδό θεραπείας και επιτρέπει με σχετικά ανώδυνο τρόπο την παροχή μεγάλου όγκου έγχυσης στον ασθενή. Το μειονέκτημά της είναι ότι ο ασθενής θα πρέπει να νοσηλεύεται στο νοσοκομείο για τη χορήγηση του φαρμάκου. Η συνιστώμενη δόση προφυλακτικής χορήγησης για τους περισσότερους ασθενείς είναι τα 400-600 mg/kg Σ.Β. κάθε 2-4 εβδομάδες. Η δόση αυτή είναι ικανή στις περισσότερες περιπτώσεις των ασθενών να αυξήσει τα επίπεδα της IgG στον ορό στα φυσιολογικά όρια, 4-8 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής. Ωστόσο, η δόση όπως και η συχνότητα των εγχύσεων εξατομικεύονται κατά περίπτωση. Στους ασθενείς με αυξημένο ρυθμό καταβολισμού της εγχυόμενης ανοσοσφαιρίνης ή με συχνότερες λοιμώξεις, οι εγχύσεις μπορεί να γίνονται κάθε 2-3 εβδομάδες. Καθημερινές ή εβδομαδιαίες εγχύσεις σε μεγαλύτερες δόσεις συνιστώνται κατά τη διάρκεια οξείων λοιμώξεων (3). Οι εγχύσεις πρέπει να γίνονται αργά με αρχικό ρυθμό 0.01-0.02 ml/kg Σ.Β./min (10-20 σταγόνες/min με κοινή συσκευή έγχυσης για ενήλικες) υπό τη συνεχή παρακολούθηση του ασθενούς. Ο ρυθμός μπορεί να επιταχύνεται προοδευτικά κάθε 15-30min μέχρι τα 0.06 ml/kg Σ.Β./min (περίπου 50

σταγόνες/min με κοινή συσκευή έγχυσης ενηλίκων), εάν ο ασθενής ανέχεται καλά την έγχυση (2).

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις προκαλούνται συνήθως από γρήγορο ρυθμό έγχυσης και είναι: κεφαλαλγία, φρίκια, ρίγος, ναυτία, έμετος, πόνος στην οσφυϊκή μοίρα, χαμηλός πυρετός, μυαλγίες, αρθραλγίες, αδυναμία, κνησμός, εξάνθημα, ταχυκαρδία, δύσπνοια, υπόταση ή υπέρταση. Η επιβράδυνση του ρυθμού έγχυσης ή η προσωρινή διακοπή της μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων είναι επαρκή μέτρα για την αντιμετώπισή τους. Εναλλακτικά, προτείνεται η χορήγηση παρακεταμόλης, αντιισταμινικού ή κορτικοστεροειδούς σκευάσματος μία ώρα πριν την έναρξη της έγχυσης. Η αιτία των ανεπιθύμητων αντιδράσεων δεν έχει αποσαφηνιστεί. Πιθανότατα ευθύνονται διμερή ή πολυμερή συμπλέγματα της IgG, τα οποία αλληλεπιδρούν με τους Fc υποδοχείς κυττάρων και πυροδοτούν την απελευθέρωση κυτταροκινών (3).

Σπανιότερη ανεπιθύμητη αντίδραση είναι η άσηπτη μηνιγγίτιδα, η οποία έχει παρατηρηθεί συχνότερα σε ασθενείς με ιστορικό ημικρανίας. Εμφανίζεται τις πρώτες 24-48 ώρες από την έγχυση, διαρκεί 3-5 ημέρες και συνοδεύεται από αύξηση των λεμφοκυττάρων και της πρωτεΐνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός, που την προκαλεί, παραμένει αδιευκρίνιστος (3).

Σπάνια αλλά σοβαρή και ενίοτε θανατηφόρος επιπλοκή είναι η νεφρική ανεπάρκεια, η οποία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, στους οποίους χορηγήθηκαν μεγάλες δόσεις ανοσοσφαιρίνης. Τα ακριβή αίτια δεν είναι σαφή, ωστόσο έχει ενοχοποιηθεί ως αίτιο αυτής της παρενέργειας η προσθήκη σουκρόζης ή μαλτόζης στα σκευάσματα ανοσοσφαιρίνης ως σταθεροποιητικού μέσου. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση της νεφρικής ανεπάρκειας είναι η προϋπάρχουσα επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αφυδάτωση, η ηλικία >65 ετών, η σήψη, η παραπρωτεΐναιμία και η συγχωρήγηση νεφροτοξικών παραγόντων (3,4).

Οι αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις στους ασθενείς με κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια ή με ανεπάρκεια IgA που έχουν αναπτύξει anti-IgA αντισώματα είναι εξαιρετικά σπάνιες επιπλοκές και μπορούν να αποφευχθούν με τη χορήγηση σκευασμάτων ανοσοσφαιρίνης με την ελάχιστη δυνατή περιεκτικότητα IgA και με την κατάλληλη προετοιμασία του ασθενούς (3).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΜΕ ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Η υποδόρια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης ως θεραπεία υποκατάστασης εφαρμόζεται στη Βόρεια Ευρώπη και

την Αγγλία επί σειρά ετών. Στην Ελλάδα η εφαρμογή της άρχισε τα τελευταία τρία περίπου χρόνια. Η έγχυση γίνεται υποδοριώς στην κοιλιά ή στο μηρό με τη χρήση κατάλληλης βελόνης και αντλίας, η οποία λειτουργεί με μπαταρία και ρυθμίζει το ρυθμό της έγχυσης. Η θεραπεία εφαρμόζεται από τον ίδιο τον ασθενή, μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, στο σπίτι του μία φορά την εβδομάδα. Η δόση είναι 100-150 mg/kg Σ.Β./εβδομάδα και ο αρχικός ρυθμός έγχυσης 10 ml/ώρα/αντλία. Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να αυξηθεί κατά 1 ml/ώρα/αντλία σε κάθε επόμενη έγχυση μέχρι το μέγιστο ρυθμό που είναι τα 20 ml/ώρα/αντλία. Το σημείο της έγχυσης πρέπει να αλλάζει κάθε 5-15 ml. Οι συνθεστέρες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι τοπικές αντιδράσεις στη θέση έγχυσης όπως οίδημα, ευαισθησία, ερυθρότητα, τοπική άνοδος της θερμοκρασίας και άλγος, κνησμός, μώλωπας. Περιστασιακά μπορεί να εμφανιστούν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που παρουσιάζονται και στην ενδοφλέβια χορήγηση και πολύ σπάνια αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (5). Σε μελέτες, στις οποίες έγινε σύγκριση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των δύο τρόπων χορήγησης της ανοσοσφαιρίνης (ενδοφλέβια και υποδόρια οδός), δεν φάνηκαν σημαντικές διαφορές σε ότι αφορά τον αριθμό των λοιμώξεων ή τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Επιπλέον, φάνηκε ότι η υποδόρια χορήγηση βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών, αποδεσμευόντάς τους από το νοσοκομείο (6).

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες, οι οποίες χαρακτηρίζονται από διαταραχή της λειτουργίας των λεμφοκυττάρων ή των φαγοκυττάρων, εκδηλώνονται νωρίς κατά την παιδική ηλικία με βαριές και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, οι οποίες συχνά οδηγούν σε σοβαρές επιπλοκές ή και το θάνατο. Από τα βαρύτερα κλινικά σύνδρομα είναι η σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID: **S**evere **C**ombine **I**mmuno**D**eficiency), η οποία οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργίας των T, των B και των NK λεμφοκυττάρων, ανάλογα με τη γενετική βλάβη και απαιτεί άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση. Άλλες ανοσοανεπάρκειες, που συνδέονται με μεγάλη νοσηρότητα, είναι το σύνδρομο Wiskott-Aldrich, η ανεπάρκεια του CD40 συνδέτη και η χρόνια κοκκιωματώδης νόσος. Για τα σύνδρομα αυτά (Πίν. 2), η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί θεραπεία εκλογής για την επίτευξη ίασης. Η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση μυελού για την αντιμετώπιση

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες με ένδειξη για αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

- Σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια
- Wiskott-Aldrich σύνδρομο
- (Σύνδρομο Di George: αντιμετωπίζεται με μεταμόσχευση θύμου αδένα)
- Σύνδρομο Kostmann
- Σοβαρή συγγενής ουδετεροπενία
- Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος
- Ανεπάρκεια μορίων προσκόλλησης λευκών
- Φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο
- Σύνδρομο Chediak-Higashi

σοβαρής συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας έγινε σε ένα παιδί στο Πανεπιστήμιο της Μινεσότα το 1968. Οι μεταμοσχεύσεις γίνονται με τη χορήγηση μοσχεύματος από HLA συμβατούς συγγενείς ή μη συγγενείς δότες, αν και στις περιπτώσεις παιδιών που δεν είχαν συμβατό συγγενή δότη πραγματοποιήθηκαν απλοταύτσημες μεταμοσχεύσεις: το μόσχευμα προερχόταν από τον ένα γονέα και η χορήγησή του γινόταν μετά από την αφαίρεση των T λεμφοκυττάρων, για την ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης GVHD (**G**raft **V**ersus **H**ost **D**isease), και χωρίς να προηγηθεί σχήμα προετοιμασίας. Οι πηγές μοσχευμάτων που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι τα περιφερικά στελεχιαία κύτταρα, τα οποία συλλέγονται με λευκαφαίρεση αφού προηγουμένως έχει γίνει κινητοποίηση με αυξητικό παράγοντα λευκών (G-CSF) και ο μυελός των οστών. Μία άλλη πηγή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι τα ομφαλοπλακουντιακά μοσχεύματα, τα οποία πλεονεκτούν σε αρκετά σημεία: άμεση διαθεσιμότητα των μονάδων, ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης GVHD ακόμα και σε περιπτώσεις με HLA ασυμβατότητα, μικρός κίνδυνος μετάδοσης ιών (7,8). Οι μεταμοσχεύσεις πραγματοποιούνται σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία τόσο στις μεταμοσχεύσεις όσο και στην αντιμετώπιση των πρωτοπαθών ανοσοανεπαρκειών.

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η γονιδιακή θεραπεία είναι ένα σημαντικό και πολλά υποσχόμενο επίτευγμα της μοριακής βιολογίας και βιοτεχνολογίας, που αναμένεται να αλλάξει ριζικά τη θεραπευτική προσέγγιση πολλών νοσημάτων στο μέλλον. Στόχος της γονιδιακής θεραπείας είναι η «επιδιόρθωση» μιας γενετικής ανωμαλίας με την εισαγωγή

στο κύτταρο στόχο ενός «θεραπευτικού» γονιδίου, το οποίο θα αλλάξει τη γενετική σύσταση του κυττάρου αντικαθιστώντας το γονίδιο που απουσιάζει ή που δυσλειτουργεί.

Βασικές προϋποθέσεις για την εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας είναι: 1) η γνώση της δομής, της λειτουργίας και του τρόπου έκφρασης του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για το συγκεκριμένο νόσημα, 2) η απομόνωση του γονιδίου από τη φυσική του πηγή (π.χ. ανθρώπινα κύτταρα) και η σύνδεσή του με ειδικά γενετικά στοιχεία που ονομάζονται φορείς (π.χ. βακτηριδιακά πλασμίδια, γονιδιώματα ιών), έτσι ώστε με ελεγχόμενο και κατευθυνόμενο τρόπο να πολλαπλασιαστεί το συγκεκριμένο γονίδιο σε κύτταρα ξενιστές σε πολύ μεγάλες ποσότητες, διαδικασία που ονομάζεται κλωνοποίηση, 3) η εύρεση κατάλληλων ειδικών φορέων (vectors), οι οποίοι θα εισάγουν το γενετικό υλικό στα κύτταρα στόχους εξωσωματικά (ex vivo) ή ενδοσωματικά (in vivo). Η εύρεση ιδανικών φορέων είναι ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα που αντιμετωπίζει η γονιδιακή θεραπεία. 4) Το γονίδιο που εισάγεται στα κύτταρα στόχους πρέπει να έχει ελάχιστες απαιτήσεις ρύθμισης και να υπάρχει ικανοποιητικός τρόπος ελέγχου της έκφρασής του (9).

Η γονιδιακή θεραπεία είναι ο πλέον ενδεδειγμένος τρόπος για την αντιμετώπιση μονογονιδιακών νοσημάτων, καταστάσεων δηλαδή που οφείλονται στην έλλειψη ή δυσλειτουργία ενός μόνο συγκεκριμένου γονιδίου. Αντιθέτως, δεν μπορεί να αποτελέσει λύση για τη θεραπεία νοσημάτων που προκαλούνται από πολυπαραγοντική κληρονομικότητα και χρωμοσωμικές ατυπίες, τουλάχιστον στο άμεσο μέλλον. Οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες είναι μονογονιδιακά νοσήματα και για το λόγο αυτό η γονιδιακή θεραπεία δοκιμάστηκε αρχικά σ' αυτά. Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί και καταγραφεί 100 διαφορετικά γονίδια που προκαλούν αντίστοιχο αριθμό συνδρόμων πρωτοπαθών ανοσοανεπαρκειών (9).

Η πρώτη εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας σε άνθρωπο πραγματοποιήθηκε το 1990 για την αντιμετώπιση σοβαρής συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας (SCID) που οφειλόταν σε έλλειψη του ενζύμου απαμινάση της αδενοσίνης (ADA). Το σύνδρομο προκαλείται από μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί το συγκεκριμένο ένζυμο, το οποίο δρα στην αποικοδόμηση των πουρινών. Επί απουσίας του προκαλείται συσσώρευση της αδενοσίνης και 2'-δεοξυαδενοσίνης, ενώσεων με τοξική δράση στα λεμφοκύτταρα. Τα αποτελέσματα απ' αυτή την πρώτη προσπάθεια γονιδιακής θεραπείας δεν ήταν τόσο ενθαρρυντικά: η σύνθεση του ενζύμου παρουσίασε αρχικά αύξηση αλλά το ανοσολογικό έλλειμμα δεν διορθώθηκε (10).

Η επόμενη προσπάθεια γονιδιακής θεραπείας έγινε δέκα χρόνια αργότερα στη Γαλλία σε πέντε αγόρια, για την αντιμετώπιση φυλοσύνδετης μορφής σοβαρής συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας (X-SCID), η οποία οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου γc. Το γονίδιο κωδικοποιεί την αντίστοιχη πρωτεΐνη γc, η οποία είναι δομικό συστατικό του υποδοχέα πολλών ιντερλευκινών. Ο υποδοχέας αυτός βρίσκεται στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων (T, B και NK λεμφοκυττάρων) και κατευθύνει την ωρίμανσή τους. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από απουσία των T και NK λεμφοκυττάρων, ενώ τα B λεμφοκύτταρα είναι σε φυσιολογικούς αριθμούς ή αυξημένα. Τα αρχικά αποτελέσματα της θεραπείας ήταν θεαματικά. Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων αποκαταστάθηκε, τα παιδιά δεν παρουσίαζαν λοιμώξεις και η ποιότητα ζωής τους βελτιώθηκε (11). Ωστόσο, ο αρχικός ενθουσιασμός επισκιάστηκε λίγα χρόνια αργότερα όταν τρία από τα παιδιά εμφάνισαν T οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και ένα κατέληξε από αυτή. Τη λευχαιμία προκάλεσε η ένθεση του φορέα (vector) στο χρωμόσωμα 11, δίπλα στο πρωτο-ογκογονίδιο LMO2, γεγονός που πυροδότησε την ενεργοποίησή του (12). Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και σε άλλα κέντρα όπου εφαρμόστηκε η γονιδιακή θεραπεία για την αντιμετώπιση X-SCID ή χρόνιας κοκκιωματώδους νόσου (13-15).

Η γονιδιακή θεραπεία όμως φαίνεται να κερδίζει και πάλι έδαφος. Πρόσφατη ανακοίνωση στο New England Journal of Medicine αναφέρει τα αποτελέσματα της γονιδιακής θεραπείας σε δέκα παιδιά με SCID λόγω ανεπάρκειας ADA. Στην προσπάθεια αυτή εφαρμόστηκε μη μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας (busulfan) και στη συνέχεια έγχυση αυτόλογων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, στα οποία είχε μεταφερθεί φορέας ρετροϊός που έφερε το γονίδιο ADA. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά: τα περισσότερα παιδιά (9/10) διέκοψαν τη θεραπεία υποκατάστασης με το ένζυμο, είχαν ικανοποιητική ανοσιακή απάντηση μετά τους εμβολιασμούς, δεν εμφάνισαν λοιμώξεις, ο αριθμός των T λεμφοκυττάρων αποκαταστάθηκε και η ποιότητα ζωής τους βελτιώθηκε. Στο διάστημα παρακολούθησης το οποίο ήταν περίπου τέσσερα χρόνια, κανένα παιδί δεν εμφάνισε κακοήθεια (16).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rezaei N, Bonilla F, Sullivan K, et al. An introduction to primary immunodeficiency diseases. *In: Primary immunodeficiency diseases*, Rezaei N, ed. Springer, Heidelberg 2008.
2. Cunningham-Rundles C. Immunoglobulin treatment in immunodeficiency diseases. *In: Clinical Immunology Principles and Practice*, R. Rich, ed. Saunders Co, London 2001.
3. Ballow M. Immunoglobulin therapy: replacement and immunomodulation. *In: Clinical Immunology. Principles and practice*, R. Rich, ed. Mosby Elsevier, Third Edition 2008.
4. Maramba I, Kruskal M. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* 2003, 43:1460-1480.
5. Garcia J, Espanol, Gurbindo M et al. Update on the treatment of primary immunodeficiencies. *Allergol et Immunopathol* 2007, 35:184-192.
6. Chaper H, Spickett G, Erickson D et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000, 20:94-100.
7. Filipovich A. Hematopoietic cell transplantation for correction of primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant* 2008, 42:S49-S52.
8. Gennery A, Cant A. Cord blood stem cell transplantation in primary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007, 7:528-534.
9. Μπατρίνου Α. Γονιδιακή θεραπεία. Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 1998.
10. Blaese RM, Culver KW, Miller AD et al. T lymphocyte directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 1995, 270:475-480.
11. Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F et al. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. *N Engl J Med* 2002, 346:1185-1193.
12. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 2003, 302:415-419.
13. Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest* 2008, 118:3132-3142.
14. Howe SJ, Mansour MR, Schwarzwald K et al. Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. *J Clin Invest* 2008, 118:3143-3150.
15. Ott MG, Schmidt M, Schwarzwald K et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EV11, PRDM16 or SETBP1. *Nat Med* 2006, 12:401-409.
16. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 2009, 360:447-458.

Έλεγχος ευαισθητοποίησης υποψηφίων ληπτών μοσχευμάτων: α) ειδικά έναντι του δότη αντισώματα (DSA) β) εικονική διασταύρωση (virtual XM)

Α Ταράση

SUMMARY

TARASSI A. Monitoring of sensitization in candidates for organ transplantation: a) donor-specific antibodies (DSA) b) virtual crossmatch. Anti-HLA (Human Leukocyte Antigens) class I and II antibodies, present before or induced after transplantation, have been associated with hyperacute or acute vascular rejection episodes, graft loss and poor graft survival. Historically, DSA (donor-specific antibodies) have been detected in CDC (complement-dependent cytotoxicity) crossmatch (XM), whereas the more sensitive flow-cytometric XM became the standard assay to detect anti-HLA DSA in many transplant centers. Recently, since the introduction of solid-phase assays, using beads coated with recombinant single HLA antigens from transfected cell lines (Luminex technology), it became possible to determine the presence of anti-HLA DSA “virtually”, by comparison of the anti-HLA antibody specificities of the recipient with the HLA typing of the donor (virtual XM). The virtual XM is considered as a very useful tool for pretransplant risk assessment and organ allocation. What is currently lacking is a consensus on the clinical impact of the different types of DSA for donor selection (which antibodies are a contraindication for transplantation), as well as for immunosuppressive treatment (which antibodies are associated with treatable acute humoral rejection). Apart from HLA, endothelial cells of donor organ are the most immediate targets for the host’s immune system during allograft rejection, and it has been claimed that anti-endothelial cell antibodies (AECAs) are clinically relevant in kidney, heart and liver transplantation. Among AECAs, antibodies against MICA (Major Histocompatibility Complex class I chain-related gene A) antigens are good candidates given that MICA locus is located close to HLA-B locus and exhibits high polymorphism. Anti-MICA antibodies, detectable by solid-phase assays, have been associated with rejection episodes and impaired graft survival in kidney and heart transplantation. Recently, a method by which donor-specific AECAs can be detected, using peripheral-blood donor precursor endothelial cells as targets, has been developed (endothelial cells crossmatch - EC-XM). **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 457-463, 2010.**

Key words: donor-specific anti-HLA antibodies, virtual crossmatch, anti-endothelial cell antibodies, anti-MICA antibodies

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αντισώματα έναντι των HLA (Human Leukocyte Antigens) τάξης I και II αντιγόνων, παρόντα πριν ή παραγόμενα μετά τη μεταμόσχευση, έχουν συσχετισθεί με επεισόδια υπεροξειάς ή οξειάς αγγειακής απόρριψης, απώλεια και πτωχή επιβίωση του μοσχεύματος. Αρχικά, τα ειδικά έναντι του δότη αντισώματα (DSA – donor-specific antibodies) ανιχνεύθηκαν με την κλασική δοκιμασία διασταύρωσης (complement-dependent cytotoxicity – CDC-XM), ενώ αργότερα η πιο ευαίσθητη δοκιμασία διασταύρωσης με κυτταρομετρία ροής (flow-cytometry – FC-XM) έγινε η δοκιμασία εκλογής για την ανίχνευση των αντι-HLA DSA αντισωμάτων σε πολλά μεταμοσχευτικά κέντρα. Πρόσφατα, με την καθιέρωση των τεχνικών στερεής φάσης, που χρησιμοποιούν μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με ανασυνδυασμένα single-HLA αντιγόνα από κυτταρικές σειρές (τεχνολογία Lumipex), κατέστη δυνατόν να ανιχνευθεί «εικονικά» η παρουσία αντι-HLA DSA αντισωμάτων, συγκρίνοντας τις ειδικότητες των αντι-HLA αντισωμάτων του λήπτη με την HLA τυποποίηση του δότη. Η εικονική διασταύρωση (virtual XM) θεωρείται ένα χρήσιμο εργαλείο για τον καθορισμό του κινδύνου για απόρριψη, αλλά και για την καλύτερη διάθεση των μοσχευμάτων. Αυτό όμως, που ελλείπει προς το παρόν, είναι η ύπαρξη συμφωνίας (consensus), σχετικά με την κλινική σημασία των ανιχνευομένων DSA αντισωμάτων, με απώτερο σκοπό την επιλογή του καταλληλότερου δότη και τη χορήγηση της ανάλογης ανοσοκαταστολής. Εκτός από τα HLA, τα ενδοθηλιακά κύτταρα του μοσχεύματος είναι άμεσοι στόχοι του ανοσοακού συστήματος του λήπτη στη φάση της απόρριψης, και πιστεύεται ότι αντισώματα έναντι των ενδοθηλιακών κυττάρων (AECA – anti-endothelial cell antibodies) έχουν κλινική σημασία σε μεταμοσχεύσεις νεφρού, καρδιάς και ήπατος. Μεταξύ των AECA, τα αντισώματα έναντι των MICA (Major Histocompatibility Complex class I chain-related gene A) αντιγόνων θεωρούνται τα πιο σημαντικά, δεδομένου ότι ο MICA γενετικός τόπος βρίσκεται κοντά στον HLA-B γενετικό τόπο. Αντι-MICA αντισώματα, ανιχνευόμενα με τεχνικές στερεής φάσης, έχουν συσχετισθεί με επεισόδια απόρριψης και πτωχή επιβίωση νεφρικών και καρδιακών μοσχευμάτων. Πρόσφατα, αναπτύχθηκε μία μέθοδος ανίχνευσης αντι-AECA, ειδικών για το δότη, χρησιμοποιώντας ως στόχους, πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα από το περιφερικό αίμα του δότη (endothelial cells crossmatch – EC-XM). **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 457-463, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: εγχύσεις ανοσοσφαιρίνης, μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, γονιδιακή θεραπεία

Τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα **ειδικά έναντι του δότη αντισώματα (donor-specific antibodies-DSA)** μπορούν να επάγουν τόσο την οξεία όσο και την χρόνια απόρριψη του αλλομοσχεύματος. Τα **αντι-HLA** (Human Leukocyte Antigens) αντισώματα αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό των DSA και οφείλονται κυρίως σε προηγηθείσες μεταγίσεις αίματος, κυήσεις (στις γυναίκες) ή μεταμοσχεύσεις από ασύμβατο δότη, ενώ ένα μικρό ποσοστό μπορεί να οφείλεται σε διασταυρούμενες αντιδράσεις με λοιμογόνους παράγοντες. Σε μια επακόλουθη μεταμόσχευση και εφόσον τα κυκλοφορούντα αντι-HLA αντισώματα έχουν ειδικότητα έναντι των ασύμβατων HLA αντιγόνων του μοσχεύματος (δηλ. είναι **αντι-HLA DSA**), συνδέονται άμεσα με τους στόχους τους πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του αλλομοσχεύ-

ματος. Η σύνδεση αντιγόνου-αντισώματος επάγει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, όπως επίσης των μακροφάγων και των ουδετεροφίλων, οδηγώντας σε σοβαρή βλάβη του ενδοθηλίου και δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος. Η κλινικο-εργαστηριακή οντότητα που επάγεται από τα προσχηματισμένα αντι-HLA DSA ονομάζεται **αντισωματομεσολαβούμενη ή χυμική απόρριψη (antibody-mediated rejection-AMR)** και ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό πρώιμης απώλειας του αλλομοσχεύματος. Επομένως, η ανίχνευση και ταυτοποίηση των αντι-HLA DSA προμεταμοσχευτικά αποτελεί σημαντικό βοήθημα, αφενός στην εκτίμηση του ανοσολογικού κινδύνου για τον ασθενή και αφετέρου στον αποκλεισμό ασύμβατων δότην για συγκεκριμένο λήπτη (1-3).

ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΑΝΤΙ-HLA DSA ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

α) Κυτταρικές δοκιμασίες (cell-based assays)

Το 1969 οι Patel & Terasaki (4) κατέδειξαν τη κλινική σημασία των προσχηματισμένων αντι-HLA αντισωμάτων και εισήγαγαν τη **διασταύρωση με την από το συμπλήρωμα-εξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα** (complement-dependent cytotoxicity crossmatch – CDC-XM), ως απλή δοκιμασία για τον καθορισμό τους. Η διασταύρωση με CDC, με μικρές τροποποιήσεις, αποτέλεσε για πολλά χρόνια τη δοκιμασία εκλογής και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα, παρά την περιορισμένη ευαισθησία και ειδικότητα σε σχέση με νεότερες τεχνικές. Και ενώ, θετική CDC-XM θεωρείται απόλυτη αντένδειξη για μεταμόσχευση, μία αρνητική διασταύρωση με CDC αποτελεί ένδειξη για την απουσία αντι-HLA DSA αντισωμάτων. Η τεχνική CDC μπορεί ακόμη να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση αντι-HLA αντισωμάτων έναντι panel ατόμων (**panel-reactive antibodies - %PRA**), που εκφράζει το ποσοστό των τοπικών δοτών με τους οποίους ο ασθενής-λήπτης μπορεί να έχει μια θετική δοκιμασία διασταύρωσης. Τα κύρια μειονεκτήματα της τεχνικής CDC είναι τα εξής: εξαρτάται από την κατάσταση των χρησιμοποιούμενων λεμφοκυττάρων, ανιχνεύει μόνο αντισώματα που συνδέουν το συμπλήρωμα και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων είναι υποκειμενική και πολλές φορές πολύπλοκη, καθώς η μέθοδος ανιχνεύει εκτός από αντι-HLA αλλοαντισώματα και αυτοδραστικά αντισώματα (κυρίως IgM), που δεν στρέφονται έναντι του μοσχεύματος (2,3).

Το 1983 περιγράφηκε η **διασταύρωση με κυτταρομετρία ροής (FC-XM)**, η οποία λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας για την ανίχνευση των αντι-HLA αντισωμάτων, αποτελεί μέχρι σήμερα τη δοκιμασία εκλογής στα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα (5). Παρόλα αυτά, η ειδικότητα της FC-XM για την ανίχνευση των αντι-HLA DSA αντισωμάτων παραμένει σχετικά χαμηλή, δεδομένου ότι χρησιμοποιεί ως στόχους (όπως και η CDC-XM) T και B λεμφοκύτταρα, τα οποία μπορεί να συνδέουν αντισώματα χωρίς κλινική σημασία, οδηγώντας σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Μολονότι, μελέτες έχουν δείξει χειρότερη κλινική και ανοσολογική έκβαση σε ασθενείς με θετική FC-XM, μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η χρησιμοποίηση της FC-XM σε ρουτίνα στην περίπτωση μη ευαισθητοποιημένων ασθενών μπορεί να αποκλείσει δυνητικά αποδεκτούς δότες (6).

Τελευταία, είναι ευρέως αποδεκτό ότι από τα αντισώματα που συνδέονται στα T και B λεμφοκύτταρα, μόνο τα αντι-HLA έχουν κλινική σημασία Πρέπει

τέλος να τονισθεί ότι και οι δύο κυτταρικές δοκιμασίες (CDC-XM και FC-XM) έχουν το κύριο πλεονέκτημα ότι μπορούν να ανιχνεύουν αντισώματα που στρέφονται έναντι των «πραγματικών» HLA του δότη. (2).

β) Δοκιμασίες στερεής φάσης (solid-phase assays)

Οι δοκιμασίες στερεής φάσης χρησιμοποιούν διαλυτοποιημένα ή ανασυνδυασμένα HLA τάξης I και II μόρια, τα οποία ακινητοποιούνται σε στερεή φάση (π.χ. πλάκες από πλαστικό ή σφαιρίδια από latex) και στη συνέχεια τα κυκλοφορούντα αντισώματα ανιχνεύονται με αυτοματοποιημένες μεθόδους οπτικής ανίχνευσης (κυτταρομετρία ροής ή φωτομετρικά). Οι δοκιμασίες αυτές προσφέρουν σημαντικά αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα, με αποτέλεσμα να έχουν αντικαταστήσει τις κυτταρικές δοκιμασίες σε πολλά εργαστήρια Ισοσυμβατότητας.

Η **ELISA** (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) είναι η πρώτη μέθοδος στερεής φάσης που αναπτύχθηκε το 1995 (7). Είναι μία αντικειμενική, ημιποσοτική μέθοδος, η οποία συνήθως έχει σχεδιασθεί να ανιχνεύει IgG αντισώματα αν και μπορεί να ανιχνεύσει (με μία μικρή τροποποίηση) και IgM αντισώματα. Έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την CDC και ανιχνεύει αντισώματα μη συνδέοντα το συμπλήρωμα, τα οποία φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην έκβαση της μεταμόσχευσης. Αν και έχει σχεδιασθεί να ανιχνεύει μόνο ειδικά αντι-HLA αντισώματα, μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα ή με αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (3).

Οι **δοκιμασίες στερεής φάσης** που βασίζονται στην **κυτταρομετρία ροής** χρησιμοποιούν μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με κεκαθαρωμένα HLA τάξης I και II αντιγόνα. Όπως και η ELISA, η μέθοδος ανιχνεύει συνήθως IgG αντισώματα, αν και μπορεί να ανιχνεύσει και άλλες τάξεις ανοσοσφαιρινών (8).

Πρόσφατα αναπτύχθηκε η τεχνολογία **Luminex**, που χρησιμοποιεί επίσης ένα μίγμα (pool) από HLA τάξης I και II αντιγόνα, προσδεδεμένα σε μικροσφαιρίδια (beads), τα οποία είναι σημασμένα με δύο χρωστικές σε διαφορετικές αναλογίες σε κάθε set σφαιριδίων. Με τη μέθοδο αυτή μπορούν να ταυτοποιηθούν αντισώματα έναντι όλων των HLA γενετικών τόπων (A, B, Cw, DRB1, DQB1, DQA1, DPB1), ακόμα και σε επίπεδο υψηλής διακριτικής ικανότητας (high-resolution ή 4-digits). Η μέθοδος αυτή είναι πιο ευαίσθητη από την ELISA. Όμως, το μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η ανάπτυξη ανασυνδυασμένων HLA τάξης I και II κεκαθαρωμένων αντιγόνων από κυτταρικές σειρές, τα οποία προσδένονται στα μικροσφαιρίδια (**solid-**

phase single-antigens detection systems-SPADS) και επιτρέπουν τον καθορισμό της ειδικότητας των αντι-HLA αντισωμάτων με μεγάλη ακρίβεια, ακόμα και σε πολυευαισθητοποιημένους ασθενείς (9). Για τους παραπάνω λόγους, η τεχνολογία Luminex με χρήση single-antigens θεωρείται σήμερα η καλύτερη μέθοδος ταυτοποίησης των αντι-HLA DSA αντισωμάτων σε πολλά μεταμοσχευτικά κέντρα. Μολονότι το διαθέσιμο σήμερα panel των single-antigens μπορεί να ταυτοποιήσει αντισώματα έναντι όλων των γνωστών HLA αντιγόνων (περίπου 150), δεν καλύπτει όλο το φάσμα των HLA αλληλίων (>1500) και επομένως μπορεί να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, λόγω μη ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι σπανίων αλληλίων, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς με διαφορετικές εθνότητες ή μειονότητες. Από την άλλη, μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα, που οφείλονται στη μετουσίωση των HLA αντιγόνων προκειμένου να συνδεθούν στα μικροσφαιρίδια, με συνέπεια την αποκάλυψη νέων αντιγονικών επιτόπων, οι οποίοι δεν υπάρχουν στα φυσικώς διαμορφωμένα HLA μόρια.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ANTI-HLA DSA ANTIΣΩΜΑΤΩΝ

Δεν έχει διευκρινισθεί μέχρι σήμερα, αν όλα τα αντι-HLA αντισώματα που προσδιορίζονται με τις δοκιμασίες στερεής φάσης και ιδιαίτερα με την τεχνολογία των single-antigens προβλέπουν μια θετική δοκιμασία διασταύρωσης ή συσχετίζονται με πτωχή επιβίωση του μοσχεύματος (10). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι, ενώ τα αντι-HLA DSA αντισώματα που προσδιορίζονται με τις τεχνικές SPADS αυξάνουν τον κίνδυνο για πρώιμα επεισόδια χυμικής απόρριψης, δεν οδηγούν σε ελάττωση της απώτερης επιβίωσης του αλλομοσχεύματος (11). Επομένως, η σύνδεση αντιγόνου-αντισώματος δεν είναι αρκετή, αλλά σημαντικό ρόλο παίζει και η λειτουργία του αντισώματος προκειμένου να υπάρξει συσχέτιση με την κλινική έκβαση της μεταμόσχευσης.

Πρόσφατες δημοσιεύσεις έχουν προσπαθήσει να αποδείξουν σύνδεση του συμπληρώματος στο σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος, μετρώντας την εναπόθεση ενεργοποιημένων παραγόντων του συμπληρώματος στην επιφάνεια ενός σφαιριδίου-στόχου. Για τον σκοπό αυτό έχουν αναπτυχθεί δοκιμασίες για την ταυτοποίηση αντι-HLA αντισωμάτων που συνδέουν το C4d ή το C1q με την τεχνολογία Luminex (12, 13). Φαίνεται όμως, ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος δεν είναι ο μοναδικός επιβλαβής μηχανισμός δράσης των DSA αντισωμάτων. Κατά συνέπεια, η έρευνα για μια δοκιμασία που θα οδηγεί στη διάκριση

των επιβλαβών από τα «αθώα» αντισώματα είναι επιβεβλημένη (14).

Η παρατήρηση ότι η αυξημένη παραγωγή αντι-HLA DSA αντισωμάτων μετά τη μεταμόσχευση συσχετίζεται με την ανάπτυξη AMR, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η ενεργοποίηση μνημονικών κυττάρων που παράγουν αυτά τα αντισώματα παίζει σημαντικό ρόλο στην έκβαση της μεταμόσχευσης (15).

Φαίνεται λοιπόν, ότι η ταυτοποίηση των αντι-HLA DSA αντισωμάτων με τις πολύ ευαίσθητες τεχνικές στερεής φάσης (π.χ. τεχνολογία Luminex) καταργεί το δόγμα, ότι η ύπαρξη DSA αντισωμάτων αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για μεταμόσχευση, αν και η παρουσία τους στον ορό του λήπτη πρέπει να θεωρείται ως παράμετρος κινδύνου για την ανάπτυξη επιπλοκών μετά την μεταμόσχευση. Όσον αφορά τη μεταμόσχευση, παρά την παρουσία αντι-HLA DSA αντισωμάτων σε χαμηλό τίτλο (δηλαδή θετική εικονική διασταύρωση ή θετική FC-XM, αλλά αρνητική CDC-XM) ίσως να αποτελεί μια αποδεκτή λύση σε ορισμένους υπερευαισθητοποιημένους ασθενείς, υπό την προϋπόθεση ενισχυμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, δεδομένου ότι η επίδραση των αντισωμάτων αυτών στην απώτερη επιβίωση του μοσχεύματος δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως (2).

Η πρόκληση σήμερα για την επιστημονική κοινότητα, είναι η επίτευξη συμφωνίας (*consensus*) σχετικά με το ποιά από τα αντισώματα αυτά έχουν κλινική σημασία. Επιπλέον, οι σύγχρονες δοκιμασίες ελέγχου των αντι-HLA DSA αντισωμάτων θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όχι μόνο για την αποφυγή της μεταμόσχευσης σε λήπτες με παρουσία αυτών των αντισωμάτων στον ορό τους, αλλά επίσης για τη διευκόλυνση της μεταμόσχευσης σε υπερευαισθητοποιημένους ασθενείς, καθώς και για τον καθορισμό της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τη μεταμόσχευση (16,17).

ΕΙΚΟΝΙΚΗ ΔΙΑΣΤΑΥΡΩΣΗ (VIRTUAL-XM)

Συγκρίνοντας το ρεπερτόριο των αντι-HLA αντισωμάτων, που έχουν ταυτοποιηθεί προμεταμοσχευτικά στον ορό του λήπτη, χρησιμοποιώντας τις σύγχρονες ευαίσθητες τεχνικές στερεής φάσης (π.χ. SPADS), με την HLA τυποποίηση του δότη επιτυγχάνουμε άμεσα μια **εικονική διασταύρωση (virtual-XM)**, χωρίς τη διεξαγωγή μιας κυτταρικού τύπου διασταύρωσης (CDC-XM ή/και FC-XM). Η πραγματοποίηση μιας μεταμόσχευσης, βασισμένη σε μια αρνητική εικονική διασταύρωση, και παραλείποντας την κλασική CDC-XM ή/και FC-XM, μπορεί να ελαττώσει το χρόνο ψυχρής ισχαιμίας του μοσχεύματος, γεγονός που έχει

ιδιαίτερη σημασία στις μεταμοσχεύσεις καρδιάς και πνευμόνων (2). Ένα άλλο πλεονέκτημα της εικονικής διασταύρωσης είναι η συμβολή της στην καλύτερη διάθεση των μοσχευμάτων, αυξάνοντας κυρίως την πρόσβαση των υπερευαίσθητοποιημένων ασθενών σε συμβατά μοσχεύματα (18).

Μελέτες έχουν δείξει ότι μια αρνητική εικονική διασταύρωση συσχετίζεται με πολύ χαμηλό, αλλά όχι μηδενικό, κίνδυνο για πρώιμη απόρριψη και με καλή επιβίωση του μοσχεύματος, ακόμα και σε ευαίσθητοποιημένους ασθενείς. Αρκετές όμως αιτίες μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα μια εικονική διασταύρωση: α) η ύπαρξη άλλων (εκτός των αντι-HLA) DSA αντισωμάτων, αν και η παρουσία αυτών των αντισωμάτων συσχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο για πρώιμη AMR, β) η μη ολοκληρωμένη HLA τυποποίηση του δότη, δεδομένου ότι στις περισσότερες περιπτώσεις δεν γίνεται τυποποίηση των HLA-Cw και -DP αντιγόνων, καθώς και σε επίπεδο αλληλίων (high-resolution) και γ) η ύπαρξη στον ορό του λήπτη ενός σπάνιου αντι-HLA αντισώματος που δεν μπορεί να ανιχνευθεί με τις τρέχουσες τεχνικές. Επιπλέον, για την αποφυγή ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος θα πρέπει να εξασφαλισθεί ότι δεν υπήρξε αιτία ευαισθητοποίησης (π.χ. μετάγγιση αίματος), στο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε ανάμεσα στον έλεγχο των αντισωμάτων και στη μεταμόσχευση (19).

Από την άλλη, μερικοί υποστηρίζουν ότι η εικονική διασταύρωση είναι πιο ευαίσθητη και από τη FC-XM και επομένως αντιπροσωπεύει την καλύτερη μέθοδο για τον καθορισμό του κινδύνου για πιθανή απόρριψη προμεταμοσχευτικά. Όμως μια τόσο ευαίσθητη μέθοδος θα μπορούσε να οδηγήσει επίσης σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα, με συνέπεια τον αποκλεισμό ενός λήπτη από ένα «συμβατό» μόσχευμα ή τη χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων ανοσοκατασταλτικής θεραπείας για πρόληψη πιθανής απόρριψης. Ωστόσο, μια τέτοια περίπτωση θα πρέπει ισοσταθμισθεί από τον κίνδυνο ανάπτυξης πρώιμης AMR, λόγω μη ταυτοποίησης αντι-HLA DSA αντισωμάτων με κλινική σημασία (2).

ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΜΗ HLA ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Εκτός από τα αντισώματα έναντι των HLA αντιγόνων και του ABO συστήματος των ερυθροκυττάρων, άλλα αντισώματα και κυρίως αυτά που στρέφονται έναντι διαφόρων αντιγονικών καθοριστών στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων (**antiendothelial cell antibodies-AECA**) μπορεί να επάγουν χυμικού τύπου απορρίψεις. Η κλινική σημασία των AECA έχει περιγραφεί σε μεταμοσχεύσεις δέρματος, νεφρού, καρδιάς,

πνευμόνων και παγκρέατος από HLA συμβατό δότη, που κατέληξαν σε απώλεια του μοσχεύματος (20).

Τα AECA μπορεί να είναι προϋπάρχοντα αυτοαντισώματα και σε αυτά ανήκουν τα εξής:

α) **αντισώματα έναντι βιμεντίνης** (vimentin), η οποία είναι μία ενδοκυττάρια δομική πρωτεΐνη, ενώ έχει αποδειχθεί ότι εκφράζεται και στη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων. Η παρουσία των αντισωμάτων αυτών έχει συσχετισθεί με ανάπτυξη νόσου των στεφανιαίων αγγείων μετά από μεταμόσχευση καρδιάς. Το εύρημα αυτό αυξάνει την πιθανότητα ότι η αλλοδραστικότητα πυροδοτεί αυτοάνοσους μηχανισμούς, υπεύθυνους για βλάβη του αλλομοσχεύματος. Η ανίχνευση των αντισωμάτων αυτών με τεχνική ELISA φαίνεται να έχει κλινική σημασία μόνο στη μεταμόσχευση καρδιάς (21).

β) **αντισώματα έναντι του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (AT1)** μπορεί να συμβάλουν σε οξεία χυμική απόρριψη μετά από μεταμόσχευση νεφρού, ενεργοποιώντας τον AT1 υποδοχέα και μιμούμενα τη δράση της αγγειοτενσίνης II (20).

γ) **οργανοειδικά αντισώματα έναντι της αγρίνης (agrin)** έχουν συσχετισθεί με μια σπάνια μορφή χρόνιας απόρριψης του νεφρού (20).

δ) **αντισώματα έναντι λείων μυϊκών κυττάρων ή αντιπυρηνικά αντισώματα** αναπτύσσονται μετά από μεταμόσχευση ήπατος και η ανίχνευσή τους μπορεί να βοηθήσει για τον εντοπισμό ασθενών που έχουν κίνδυνο να αναπτύξουν οξεία ή χρόνια απόρριψη (22).

Στον ορό των ληπτών μπορεί να ανιχνευθούν επίσης μη-HLA DSA αντισώματα, ως αποτέλεσμα αλλοευαίσθητοποίησης. Σε αυτά ανήκουν:

α) Αντι-MIC αντισώματα

Ο **MIC (Major Histocompatibility Complex class I chain-related)** γενετικός τόπος εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6 του ανθρώπου και περιλαμβάνει τουλάχιστον 7 γονίδια. Τα γονίδια MICA και MICB βρίσκονται κοντά στον HLA-B γενετικό τόπο και κωδικοποιούν γλυκοπρωτεΐνες, που εκφράζονται στην επιφάνεια ποικίλων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών και επιθηλιακών κυττάρων. Δεδομένου ότι τα MICA αντιγόνα είναι πολύμορφα, μπορούν να προκαλέσουν την παραγωγή αντι-MICA αντισωμάτων, αν και οι μηχανισμοί ανάπτυξης τους προμεταμοσχευτικά παραμένουν αδιευκρίνιστοι (23,24).

Ο προσδιορισμός των MICA αλληλίων γίνεται με τεχνικές μοριακής βιολογίας, ενώ για την ανίχνευση και ταυτοποίηση των αντι-MICA αντισωμάτων εφαρ-

μόζεται η τεχνική ELISA και τελευταία η τεχνολογία Lumiplex με καλύτερη ευαισθησία, ακρίβεια και επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων (25).

Μελέτες έχουν δείξει ότι αντι-MICA αντισώματα που υπάρχουν προμεταμοσχευτικά στον ορό των ληπτών ή αναπτύσσονται μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να συσχετίζονται με πτωχή επιβίωση νεφρικών μοσχευμάτων. Επιπλέον, αντι-MICA αντισώματα, επί απουσίας αντι-HLA αντισωμάτων, έχουν βρεθεί σε ασθενείς με μη αντιστρεπτή απόρριψη νεφρού, καθώς και σε λήπτες καρδιακών μοσχευμάτων με σοβαρή χυμικού τύπου απόρριψη (26,27). Ωστόσο, οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές δεν καθορίζουν αν τα αντι-MICA αντισώματα που ανιχνεύονται είναι ειδικά έναντι του δότη (1). Ασθενείς που αναπτύσσουν αντι-HLA και αντι-MICA αντισώματα έχουν μεγαλύτερο ποσοστό απορρίψεων από αυτούς, που έχουν μόνο το ένα είδος αντισωμάτων. Επομένως, η παρακολούθηση τόσο των αντι-HLA όσο και των αντι-MICA αντισωμάτων μεταμοσχευτικά αποτελεί καλό προγνωστικό δείκτη για την παρακολούθηση της λειτουργίας κυρίως των νεφρικών μοσχευμάτων (24).

β) Αντισώματα έναντι της GSTT1 (glutathione S transferase T1)

Η GSTT1 αντιπροσωπεύει ένα έλασσον σύστημα ιστοσυμβατότητας και εκφράζεται στο νεφρό, στο ήπαρ και στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων, καθώς και πολυμεταγγιζόμενοι ή/και πολύτοκες γυναίκες αναπτύσσουν αντι-GSTT1 αντισώματα, τα οποία μπορεί να ανιχνευθούν με τεχνική ELISA. Παρότι δεν υπάρχει άμεση απόδειξη ότι τα αντι-GSTT1 αντισώματα προκαλούν απόρριψη νεφρικών ή ηπατικών μοσχευμάτων, η ανίχνευσή τους μπορεί να είναι χρήσιμη, κυρίως σε περιπτώσεις επαναμεταμόσχευσης (1).

ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙ-ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ (AECA)

Δεδομένου ότι τα ενδοθηλιακά αντιγόνα δεν εκφράζονται στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος, τα AECA δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθούν με τις κλασσικές δοκιμασίες διασταύρωσης (CDC-XM και FC-XM). Για το σκοπό αυτό, τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η επιστημονική κοινότητα προσπάθησε να εφαρμόσει αξιόπιστες τεχνικές για την ανίχνευση των AECA. Όμως, οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν χρονοβόρες, δύσκολες, με χαμηλή επαναληψιμότητα και επομένως ακατάλληλες για να εφαρμοσθούν σε διαγνωστικές δοκιμασίες ρουτίνας (28).

Πρόσφατα, αναπτύχθηκε μία μέθοδος που επιτρέπει την ανίχνευση των ειδικών για το δότη AECA με FC-XM, χρησιμοποιώντας ως κύτταρα-στόχους πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα, που απομονώνονται από το περιφερικό αίμα του δότη (δοκιμασία διασταύρωσης με ενδοθηλιακά κύτταρα - EC-XM) (29). Μια πολυκεντρική μελέτη που βασίστηκε στην EC-XM έδειξε ότι τα AECA αναπτύσσονται στο 25% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, με αρνητική την κλασσική δοκιμασία διασταύρωσης, και η παρουσία τους στον ορό συσχετίζεται με επεισόδια απόρριψης. Η συσχέτιση δε αυτή, αφορά και τις δύο τάξεις αντισωμάτων (IgG και IgM). Ωστόσο, το γεγονός ότι η πλειονότητα των ληπτών με θετική EC-XM δεν εμφανίζουν απόρριψη, μπορεί να αποδοθεί στους εξής λόγους: α) ορισμένα αντιγόνα των πρόδρομων ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να μην εκφράζονται στο αγγειακό ενδοθήλιο του νεφρού, β) τα ανιχνευόμενα αντισώματα να μην σχετίζονται κλινικά με τα επεισόδια απόρριψης και γ) τα ανιχνευόμενα AECA να σχετίζονται με χρόνια απόρριψη, η οποία δεν αξιολογήθηκε, λόγω περιορισμένου χρόνου παρακολούθησης των ασθενών (μέχρι 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση). Παρόλα αυτά, η εφαρμογή του EC-XM μπορεί να βοηθήσει για τον εντοπισμό των ληπτών, που έχουν αυξημένο κίνδυνο απόρριψης, προκειμένου να τροποποιηθεί η χορηγούμενη ανοσοκαταστολή (28).

Οι σύγχρονες τεχνικές που εφαρμόζονται σήμερα στα Εργαστήρια Ιστοσυμβατότητας παρέχουν τη δυνατότητα καθορισμού του αντισωματικού προφίλ του ασθενούς και βοηθούν στην ανεύρεση του καταλληλότερου δότη για συγκεκριμένο λήπτη. Η παρουσία DSA αντισωμάτων, ανεξάρτητα αν θεωρείται αντένδειξη ή όχι για μεταμόσχευση, θα πρέπει να συναξιολογείται με άλλες παραμέτρους, όπως ο τίτλος και το φάσμα των ανιχνευόμενων αντισωμάτων, η φύση τυχόν προηγούμενης απώλειας μοσχεύματος, το επείγον της μεταμόσχευσης, η ηλικία του λήπτη και ο χρόνος αναμονής στη λίστα (30).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alvarez-Marquez A, Aguilera I, Gentil MA et al. Donor-specific antibodies against HLA, MICA, and GSTT1 in patients with allograft rejection and C4d deposition in renal biopsies. *Transplantation* 2009, 87:94-99.
2. Amico P, Hönger G, Mayr M et al. Detection of HLA antibodies prior to renal transplantation: prospects and limitations of new assays. *Swiss Med Wkly* 2008, 138:472-476.
3. Fuggle SV, Martin S. Tools for Human Leukocyte Antigens antibody detection and their application to transplanting sensitized patients. *Transplantation* 2008, 86:384-

- 390.
4. Patel R and Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 1969, 280:735-739.
 5. Garovoy MR, Reinschmidt MA, Bigos M et al. Flow cytometry analysis: A high crossmatch technique facilitating transplantation. *Transplant Proc* 1983, 15:1939.
 6. Khaled MM, Amani MI, Sheasaa HA et al. Value of donor-specific antibody detection in first-graft renal transplant recipients with a negative complement-dependent cytotoxic crossmatch. *Exp Clin Transpl* 2009, 7:124-128.
 7. Buelow R, Mercier I, Glanville L et al. Detection of panel reactive anti-HLA class I antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay or lymphocytotoxicity. Results of a blinded multicenter study. *Hum Immunol* 1995, 44:1-11.
 8. Pei R, Wang C, Tarsitani C et al. Simultaneous HLA class I and class II antibodies screening with flow cytometry. *Hum Immunol* 1998, 59:313-318.
 9. Pei R, Lee JH, Shih NJ et al. Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities. *Transplantation* 2003, 75:43-49.
 10. Opelz G and Claas HJ. Which human leukocyte antigen antibodies are really clinically relevant? *Hum Immunol* 2009, 70:561-562.
 11. van den Berg-Loonen M, Billen EVA, Voorter CEM et al. Clinical relevance of pretransplant donor-directed antibodies detected by single-antigen beads in highly sensitized renal transplant patients. *Transplantation* 2008, 85:1086-1090.
 12. Bartel G, Wahrmann M, Exner M et al. In vitro detection of C4d-fixing HLA antibodies: associations with capillary C4d deposition in kidney grafts. *Am J Transplant* 2008, 8:41-49.
 13. Smith J, Hamour I, Banner N et al. C4d-fixing, Luminox binding antibodies: a new tool for prediction of graft failure after heart transplantation. *Am J Transplant* 2007, 7:2809-2815.
 14. Bray RA, Gebel HM. Strategies for human leukocyte antigen antibody detection. *Curr Opin Organ Transplant* 2009, 14:392-397.
 15. Burns JM, Cornell LD, Perry DK et al. Alloantibody levels and acute humoral rejection early after positive crossmatch kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008, 8:2684-2694.
 16. Aubert V, Venetz JP, Pantaleo G et al. Are all donor-specific antibodies detected by solid-phase assay before transplantation clinically relevant? *Transplantation* 2009, 87:1897-1898.
 17. Claas HJ. HLA antibody testing: a tool to facilitate not to prevent organ transplantation. *Inter J Immunogen* 2008, 35:275-277.
 18. Zachary AA, Sholander JT, Houp JA et al. Using real data for a virtual crossmatch. *Hum Immunol* 2009, 70:574-579.
 19. Amico P, Hønger G, Steiger J et al. Utility of the virtual crossmatch in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2009, 14:656-661.
 20. Sumitran-Holgersson S. Relevance of MICA and other non-HLA antibodies in clinical transplantation. *Curr Opin Immunol* 2008, 20:607-613.
 21. Glotz D, Lucchiari N, Pegaz-Fiornet B et al. Endothelial cells as targets of allograft rejection. *Transplantation* 2006, 82:S19-S21.
 22. Sumitran-Holgersson S. Beyond ABO and human histocompatibility antigen: other histocompatibility antigens with a role in transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008, 14:425-429.
 23. Zou Y and Stastny P. The role of major histocompatibility complex class I related chain-related gene A antibodies in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2009, 14:414-418.
 24. Panigrahi A, Gupta N, Siddiqui JA et al. Post transplant development of MICA and anti-HLA antibodies is associated with acute rejection episodes and renal allograft loss. *Hum Immunol* 2007, 68:362-367.
 25. Morales-Buenrostro LE and Alberú J. Anti-major histocompatibility complex class I-related chain A antibodies in organ transplantation. *Transplant Rev* 2008, 22:27-38.
 26. Sun Q, Liu Z, Chen J et al. Circulating anti-endothelial cell antibodies are associated with poor outcome in renal allograft recipients with acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, 3:1479-1486.
 27. Kauke T, Kaczmarck I, Dick A et al. Anti-MICA antibodies are related to adverse outcome in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009, 28: 305-310.
 28. Breimer ME, Rydberg L, Jackson AM et al. Multicenter evaluation of a novel endothelial cell crossmatch test in kidney transplantation. *Transplantation* 2009, 87:549-556.
 29. Vermechren D, Sumitran-Holgersson S. Isolation of precursor endothelial cells from peripheral blood for donor-specific crossmatching before organ transplantation. *Transplantation* 2002, 74:1479-1486.
 30. Poli F, Gardillo M, Scalamogna M. Clinical relevance of human leukocyte antigen antibodies in kidney transplantation from deceased donors: The North Italy transplant program approach. *Hum Immunol* 2009, 70:631-635.

Χρήση κυτταρομετρίας ροής στη διάγνωση και παρακολούθηση νοσημάτων

Β Καψιμάλη-Βαϊοπούλου

SUMMARY

KAPSIMALI-VAIOPOULOU V. Flow cytometry in disease diagnosis and monitoring. Flow cytometric immunophenotyping is a reliable and essential tool for the diagnosis, classification and monitoring of hematological malignancies. Recent advances and innovations in flow cytometry instrumentation, as well as the availability of an expanded range of monoclonal antibodies and fluorochromes, have improved our ability to analyze normal cells subsets and identify aberrant phenotypes. Multiparameter FC has been shown to be a valuable approach for MRD estimation in AML patients, using the detection of Leukemia Associated Phenotypes. In addition, detection of dysplasia in MDS patients is currently based in the recognition of aberrant immunophenotypes and patterns of myeloid and monocytic lineage. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 464-466, 2010.**

Key words: multiparameter flow cytometry, minimal residual disease, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κυτταρομετρία ροής είναι μια τεχνολογία που εξελίσσεται συνεχώς ενσωματώνοντας καινοτομίες σε πολλούς τομείς (βελτίωση lasers και λογισμικών, διαθεσιμότητα ευρέως φάσματος μονοκλωνικών αντισωμάτων και φθορίζουσών ουσιών). Οι κλινικές εφαρμογές της αφορούν ποικίλα νοσήματα πολλών ειδικοτήτων με κυριότερη την Αιματολογία. Θεωρείται αναπόσπαστο τμήμα της διάγνωσης και παρακολούθησης ασθενών με οξεία λευχαιμία και λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα, ενώ παρέχει επιπρόσθετα στοιχεία στα μυελοδυσπλαστικά και μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα και σε άλλα αιματολογικά νοσήματα. Οι τελευταίες εξελίξεις αφορούν κυρίως την ανίχνευση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου στη οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και την εκτίμηση της δυσπλασίας της μυελικής σειράς στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα με πολυπαραμετρική ΚΡ. Η αναγνώριση των παθολογικών κυττάρων και η τεκμηρίωση MRD, βασίζεται στον καθορισμό των προτύπων έκφρασης των διαφόρων δεικτών στα φυσιολογικά κύτταρα του μυελού και στον εντοπισμό των λευχαιμικών ανοσοφαινοτυπικών συνδυασμών. Στη μελέτη των MDS προεξάρχει η εκτίμηση του ποσοστού των CD34+ βλαστών αλλά και η ανίχνευση της παρεκκλίνουσας και της έκτοπης έκφρασης δεικτών στη μυελική σειρά, που επιβεβαιώνει τη δυσπλασία. Η ΚΡ θεωρείται σήμερα μια προηγμένη τεχνολογία που έχει εισέλθει δυναμικά στον τομέα της κυτταρικής ανάλυσης. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 464-466, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής, ελάχιστη υπολειμματική νόσος, οξεία μυελογενής λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Η κυτταρομετρία ροής (ΚΡ) αν και παραδοσιακά αναφέρεται ως μέτρηση κυττάρων, είναι μια τεχνολογία που έχει εξελιχθεί κατά τέτοιο τρόπο, που σήμερα διαμορφώνεται ως τεχνολογία κλινικής κυτταρικής ανάλυσης και γενικότερα ευρύτερης αναλυτικής προσέγγισης.

Η ΚΡ εξελίσσεται διαρκώς και ενσωματώνει καινοτομίες σε πολλούς τομείς.

Η τεχνολογία των LASERS έχει σημειώσει εξαιρετική πρόοδο και κατέστησε την πολυπαραμετρική ανάλυση περισσότερο προσιτή. Επίσης βελτίωσε την ευκρίνεια πληθυσμών με ασθενή έκφραση σε σχέση με το φθορισμό υποβάθρου. Συνδυασμός καταλλήλων LASERS μπορεί να διεγείρει ευρεία κλίμακα φθοριζουσών χρωστικών παρέχοντας τη δυναμική για πολυσύνθετες δοκιμασίες.(1)

Η ανάπτυξη νέων φθοριζουσών ουσιών, πέραν των κλασικών οργανικών, με ευρύτερο φάσμα διέγερσης και στενότερο φάσμα εκπομπής, έδωσε νέα ώθηση στην πολυπαραμετρική ανάλυση.(2)

Η δημιουργία νέων λογισμικών παρέχει ταχεία αυτοματοποιημένη ανάλυση και απεικόνιση πολυπλόκων πολυπαραμετρικών δεδομένων. Και καθώς οι πληροφορίες αυξάνονται εκρηκτικά θα δημιουργηθούν ευρείες βάσεις δεδομένων που θα περιέχουν ορθώς χαρακτηρισμένα δείγματα φυσιολογικών, αντιδραστικών και παθολογικών πληθυσμών που θα χρησιμοποιούνται ως μήτρα, για πλήρως αυτοματοποιημένη σύγκριση με το υπό ανάλυση δείγμα.

Η ΚΡ έχει ευρεία κλινική εφαρμογή στη διερεύνηση ποικίλων νοσημάτων και ιδιαίτερα στα πεδία της αιματολογίας, ανοσολογίας, λοιμωξιολογίας, παιδιατρικής, γυναικολογίας, μικροβιολογίας.

Πρωταρχικός όμως είναι ο ρόλος της στον τομέα της αιματολογίας όπου στοχεύει στους άξονες διάγνωση/ταξινόμηση και παρακολούθηση/πρόγνωση (συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του θεραπευτικού αποτελέσματος μέσω της ανίχνευσης της MRD/Minimal Residual Disease) της νόσου.

Η ΚΡ αποτελεί αξιόπιστο ευαίσθητο διαγνωστικό εργαλείο που χαρακτηρίζεται από ειδικότητα και ταχύτητα στη διεκπεραίωση. Είναι αναπόσπαστο τμήμα της σύγχρονης διαγνωστικής προσέγγισης της Οξείας Λευχαιμίας, των Λεμφοϋπερπλαστικών Συνδρόμων, της PNH και συνεπικουρεί στη διερεύνηση των Μυελοδυσπλαστικών (MDS) και Μυελοϋπερπλαστικών Συνδρόμων, του Πολλαπλού Μυελώματος και της MGUS, και διαφόρων άλλων αιματολογικών νοσημάτων.(3)

Εκ παραλλήλου συμβάλλει ουσιαστικά στην παρακολούθηση και στην πρόγνωση της εξέλιξης των νοσημάτων. Επίσης λόγω της λεπτομερούς ανοσοφαι-

νοτυπικής ανάλυσης που προσφέρει και ως εκ τούτου της ταυτοποίησης των κυττάρων, η ΚΡ συμβάλλει σημαντικά στην εξέλιξη των συστημάτων ταξινόμησης των αιματολογικών κακοηθειών και πιθανώς να τεθεί υπόψιν στην τροποποίηση και στο σχεδιασμό προγνωστικών συστημάτων αλλά και κριτηρίων διάγνωσης.

Ο κυτταρομετρικός προσδιορισμός της MRD στην οξεία λευχαιμία είναι ένα φλέγον θέμα που συγκεντρώνει το ενδιαφέρον των ερευνητών γιατί είναι μείζονος κλινικής και προγνωστικής σημασίας. Πρόκειται για δυναμικό πεδίο που διαφοροποιείται και διαμορφώνεται σύμφωνα με τις τεχνολογικές εξελίξεις αλλά και τη συσσωρευμένη τεχνογνωσία και εμπειρία.

Η ανίχνευση MRD στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία εφαρμόζεται επιτυχώς με τη χρήση πρωτοκόλλου που επιλέγεται από το κάθε τμήμα με τα δικά του κριτήρια και αφορά πλέον μια καλά μελετημένη και καθιερωμένη διαδικασία. Ειδικότερα για την οξεία Β- λεμφοβλαστική λευχαιμία, η εκτίμηση της MRD βασίστηκε στην εμπειριστατωμένη μελέτη και αναγνώριση των φυσιολογικών προβαθμίδων της Β-σειράς (αιματογόνια). (4,5)

Στην οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία η ανίχνευση MRD παρουσιάζει περισσότερους περιορισμούς και προβλήματα που σταδιακά επιλύονται καθώς αυξάνονται και εμβαθύνονται οι γνώσεις μας για τη φυσιολογική ωρίμανση της μυελικής και της μονοκυτταρικής σειράς στο μυελό, οπότε και αναμένεται να ολοκληρωθεί και να τελειοποιηθεί ενδεχομένως η μεθοδολογία.

Η διαχείριση των πληροφοριών που παρέχει η ΚΡ (προϋπάρχουσα γνώση και εμπειρία καθώς και νέα δεδομένα) έχει δώσει νέα διάσταση στην ανίχνευση της MRD στην οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία Το βασικό στοιχείο που διαμορφώνει τη φιλοσοφία της τεκμηρίωσης της MRD είναι ο σχεδιασμός των ανοσοφαινοτυπικών προτύπων κατανομών (patterns) στο φυσιολογικό μυελό των οστών έτσι ώστε να αναγνωρίζεται όσο το δυνατόν καλύτερα και ευδιάκριτα όποιου βαθμού παρέκκλιση από το φυσιολογικό πρότυπο. Σημασία επίσης έχει ο εντοπισμός (σε σύγκριση με το κατά τεκμήριο φυσιολογικό) των εκτόπων θέσεων που καταλαμβάνουν τα παθολογικά κύτταρα. Με τον τρόπο αυτό βελτιώνεται η δυνατότητα διάκρισης των παθολογικών από τα φυσιολογικά κύτταρα. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν ανοσοφαινοτυπικοί δείκτες απόλυτα ειδικοί για τα λευχαιμικά κύτταρα και παρατηρείται αλληλοεπικάλυψη με φυσιολογικούς πληθυσμούς (πχ αιματογόνια, πρόδρομα μυελικής σειράς, ή πληθυσμοί που παρεμβαίνουν στην οριοθετημένη περιοχή των βλαστικών κυττάρων όπως δενδριτικά, βασεόφιλα) η

τακτική προσέγγισης βασίζεται στον καθορισμό των LAP(s) (Leukemia Associated Phenotypes) με πολυχρωματική ανάλυση.(6) Χρησιμοποιώντας πολλούς συνδυασμούς δεικτών σε πρωτόκολλα πολλαπλών LAP(s) βελτιώνουμε τη διαγνωστική αξία της μεθόδου. Βέβαια υπάρχουν και ορισμένοι περιορισμοί που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν π.χ. η ανοσοφαινοτυπική μεταστροφή των βλαστικών κυττάρων ή η παρουσία στο μυελό σπανίων φυσιολογικών κυττάρων με άτυπο φαινότυπο. Σύμφωνα λοιπόν με την τρέχουσα τάση διαμορφώνεται μια αναλυτική στρατηγική που διευκολύνει την ποσοτική εκτίμηση της MRD με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι στην κλινική αξιολόγηση της υπολειμματικής νόσου υπεισέρχεται η παράμετρος κινητικότητας της MRD δηλαδή οι διαδοχικές μετρήσεις της.

Πρέπει να αναφερθεί ότι για τη διάκριση παθολογικών κυττάρων στα πλαίσια διερεύνησης MRD ή MDS σε δείγματα με αλληλοεπικαλυπτόμενους πληθυσμούς, έχουν αναπτυχθεί μεθοδολογίες που δεν βασίζονται μόνο στη μελέτη του κλασσικού βλαστικού παραθύρου αλλά σε διαδοχικές οριοθετήσεις και στην επεξεργασία των δεδομένων με ειδικό λογισμικό.

Η ΚΡ αποτελεί μία από τις νεώτερες προσεγγίσεις για μελέτη (διάγνωση, πρόγνωση) των Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων.(7,8)

To 1st European Leukemia Net Working Conference on Flow Cytometry in Myelodysplastic Syndromes /2009, έδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για τους συνδυασμούς των μονοκλωνικών αντισωμάτων που πρέπει να χρησιμοποιούνται για την ανοσοφαινοτυπική επιβεβαίωση της δυσπλασίας.(9)

Οι παράμετροι που θα πρέπει να προσδιορίζονται είναι, το ποσοστό των CD34+ βλαστών, η αποκλίνουσα έκφραση δεικτών στους μυελοβλάστες, στις ώριμες μορφές της μυελικής σειράς και στα μονοκύτταρα καθώς και η έκτοπη έκφραση δεικτών. Τα μη αναμενόμενα πρότυπα έκφρασης δεικτών στη μυελική σειρά συσχετίζονται με τη μορφολογία, την ταξινόμηση και τα προγνωστικά συστήματα των MDS.

Προς το παρόν η ανάλυση αυτή συμπληρώνει τη συμβατική μορφολογική διάγνωση και είναι ένα επί πλέον στοιχείο της διαγνωστικής προσέγγισης δύσκολων περιστατικών. Βέβαια για να καθιερωθεί η χρήση της ΚΡ στη μελέτη των MDS ως εργαλείου βελτίωσης της διάγνωσης και της πρόγνωσης, θα πρέπει να επιλυθούν ορισμένα θέματα όπως η επικύρωση των χρησιμοποιούμενων δεικτών και των ανοσοφαινοτυπικών patterns αλλά και περαιτέρω προτυποποίηση της μεθόδου σε πολυκεντρικές μελέτες.

Εκτός όμως από την ταυτοποίηση των κυττάρων και τον έλεγχο της λειτουργικότητάς των, η ΚΡ παρέχει τη δυνατότητα διερεύνησης άλλων περισσότερο εκλεπτυσμένων μηχανισμών όπως η ενδοκυττάρια μεταγωγή των σημάτων ενεργοποίησης και η χαρτογράφηση των δικτύων μετάδοσης μηνύματος μεταξύ των κυττάρων. Εξάλλου έχει ήδη προχωρήσει στην ανίχνευση πρωτεϊνών σύντηξης και ογκοπρωτεϊνών με την ανάπτυξη των multiplex immunobead assays.

Η ΚΡ θεωρείται πλέον προηγμένη τεχνολογία που έχει εισέλθει δυναμικά και έχει επικρατήσει στον τομέα της κυτταρικής ανάλυσης, και της κυτταρωμικής γενικότερα, έχοντας αφενός πρακτικό ρόλο στη διάγνωση και παρακολούθηση νοσημάτων, αφετέρου σημαντικές επιστημονικές προεκτάσεις.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Habbersett RC, Naivar MA. Evaluation of a green laser pointer for flow cytometry. *Cytometry* 2007, 71:809-817
2. Chattopadhyay PK, Hogerkorp CM, Roederer M. A chromatic explosion: the development and future of multiparameter flow cytometry. *Immunology* 2008, 125:441-449
3. Craig FA, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008, 111:3941-3967
4. Digiuseppe JA, Acute lymphoblastic leukemia: diagnosis and detection of minimal residual disease following therapy. *Clin Lab Med* 2007, 27:533-549
5. Szczepanski T. Why and how to quantify minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia* 2007, 21:622-626
6. Al-Mawali A, Gillis D, Lewis I. The use of receiver operating characteristic analysis of minimal residual disease using five-color multiparameter flow cytometry in acute myeloid leukemia identifies patients with high risk of relapse. *Cytometry* 2009, 76B:91-101
7. Wood BL. Myeloid malignancies: myelodysplastic syndromes, myeloproliferative disorders and acute myeloid leukemia. *Clin Lab Med* 2007, 27: 551-575
8. Vikentiou M, Psarra K, Kapsimali V et al. Distinct neutrophil subpopulations phenotype by flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Leukemia Lymphoma* 2009, 50:401-409
9. van de Loosdrecht A, Alhan C, Bene MC et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European Leukemia Net working conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Hematologica* 2009, 94:1124-1134

Νέοι αυξητικοί παράγοντες αιμοπεταλίων

Σ Γιγάντες

SUMMARY

GIGANTES S. New growing thrombopoietic factors. Immune Thrombocytopenic Purpura is an immune mediated disorder characterized by an accelerated platelets destruction mainly due to antibodies against platelets surface glycoproteins, but also by T-cell mediated cytotoxicity. An interesting finding in ITP is the disproportional low levels of endogenous TPO compared with equal severity thrombocytopenia of other situations as in aplastic anemia. So the implementation of platelets growth factors stimulating the TPO-R, is a rational therapeutic option in ITP management. The use of first generation growth factors has been abandoned, because of high incidence of neutralized antibodies cross-reacted against endogenous TPO and worsening the degree thrombocytopenia. Newer growth factors that directly stimulate the TPO-R, have been evaluated in randomised clinical trials. The results are promising, with high response rate in patients with chronic ITP, with concomitant reduction of bleeding symptoms and safe profile. These agents are now available for clinical use as second line therapy in patients with ITP. However more clinical trials are needed to evaluate the long lasting efficacy, as also the safety issues concerning the long term clinical use. Moreover new guidelines must be issued, incorporating all these emerging therapeutic options for patients with chronic ITP. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 467-479, 2010.**

Key words: immune thrombocytopenic purpura, eltrombopag, AMG531, romiplostim, thrombopoietin

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ITP, όπως άλλωστε φαίνεται και από το παθογενετικό της μηχανισμό είναι μία αρκετά ετερογενής νόσος. Αν και σαφώς υπάρχει σχέση μεταξύ της τιμής των αιμοπεταλίων και του αιμορραγικού κινδύνου, η τιμή των αιμοπεταλίων δεν θα πρέπει από μόνη της να αποτελεί αιτία θεραπείας, ενώ η επίτευξη φυσιολογικού αριθμού αιμοπεταλίων δεν θα πρέπει να αποτελεί τον κύριο στόχο αυτής. Συνήθως ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας σχετίζεται με τιμή αιμοπεταλίων $< 30.000/mm^3$, και αυξάνει όσο μειώνεται η τιμή τους. Βέβαια η αυξημένη ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, συνυπάρχουσα αιμορραγική διαταραχή, επικίνδυνη για τραυματισμούς επαγγελματική δραστηριότητα και γενικά κάθε παράγοντας ο οποίος αυξάνει το κίνδυνο αιμορραγίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αποφασίζεται το είδος και η διάρκεια της θεραπείας. Αν και στους ενήλικες η ITP τείνει να λαμβάνει χρόνιο χαρακτήρα και ένα ποσοστό ασθενών έως και 80% μπορεί να απαιτήσει δεύτερης γραμμής θεραπεία, συνήθως είναι μία

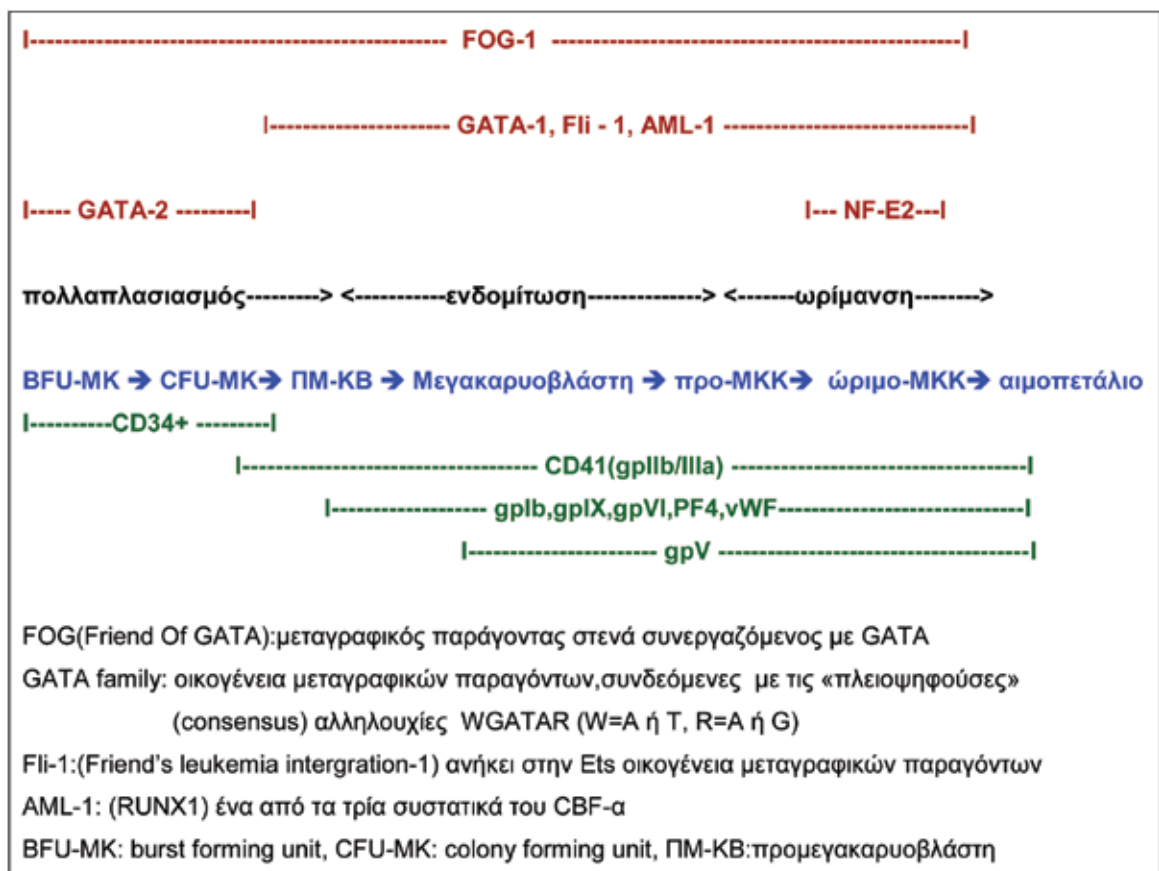
νόσος με σχετικά καλοήγη πορεία και μικρή θνητότητα, ιδιαίτερα σε νεαρότερης ηλικίας άτομα. Έτσι μακροχρόνιες θεραπείες, κυρίως με κορτικοστεροειδή ή με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα προκαλούν σοβαρή τοξικότητα, της οποίας οι παρενέργειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρότερες από αυτές της νόσου. Η εισαγωγή των νέων αυξητικών παραγόντων των αιμοπεταλίων αποτελεί σημαντική πρόοδο στη θεραπεία της ΙΤΡ με πολύ καλή θεραπευτική ανταπόκριση και αρκετή ασφάλεια. Ωστόσο απαιτούνται μεγάλες καλά σχεδιασμένες μελέτες που να συγκρίνουν τις νέες θεραπείες καθώς και καινούργιες κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες να ενσωματώνουν τα νέα θεραπευτικά δεδομένα. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 467-479, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: ΙΤΡ, άνοσος θρομβοπενική πορφύρα, eltrombopag, AMG531, romiplostim, θρομβοποιητίνη

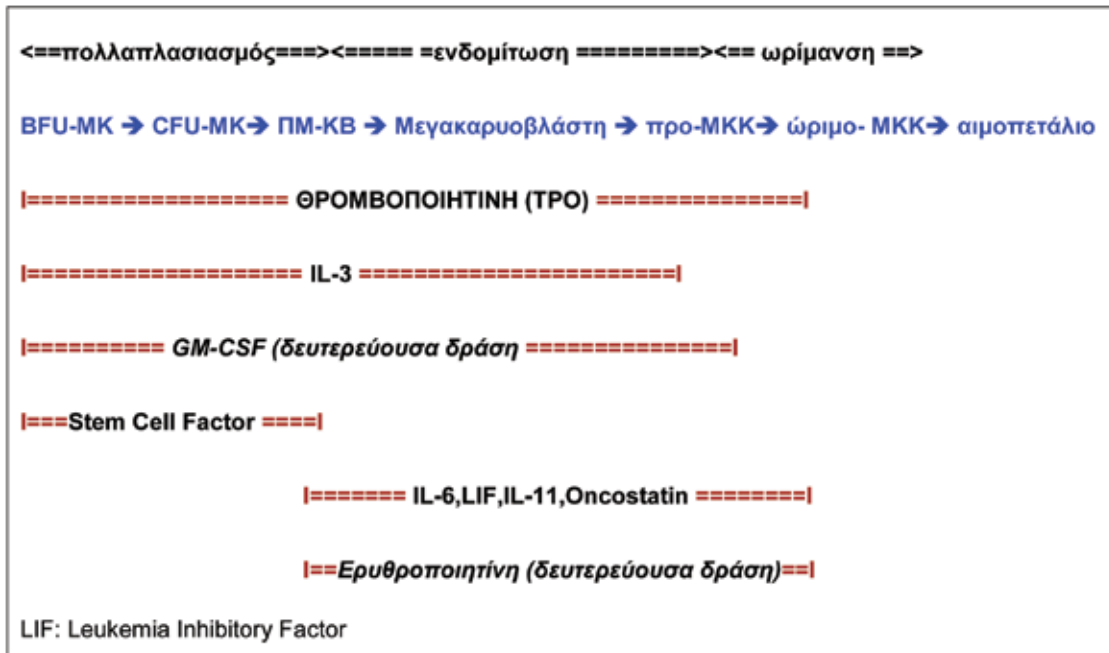
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αιμοπετάλια έχουν διάρκεια ζωής περίπου 10 ημέρες και ο αριθμός τους στη κυκλοφορία κυμαίνεται σε $280 \pm 130 \times 10^9 / \text{lit}$. Σε σταθερή κατάσταση παράγονται καθημερινά περίπου $1,5 \times 10^{11}$ αιμοπετάλια και σε αυξημένες ανάγκες ο ρυθμός παραγωγής μπορεί να

αυξηθεί πάνω από 20 φορές. Είναι απύρνηνα θραύσματα του κυτταροπλάσματος των μεγακαρυοκυττάρων (ΜΚΚ), τα οποία προέρχονται από το αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο και τόσο η εξέλιξη προς ώριμα ΜΚΚ (μεγακαρυοποίηση), όσο και η παραγωγή αιμοπεταλίων (θρομβοποίηση) ευρίσκεται υπό την επίδραση κυτταρικών και χυμικών παραγόντων (εικ. 1 & 2).



Εικόνα 1. Κυτταρική ρύθμιση μεγακαρυοποίησης.

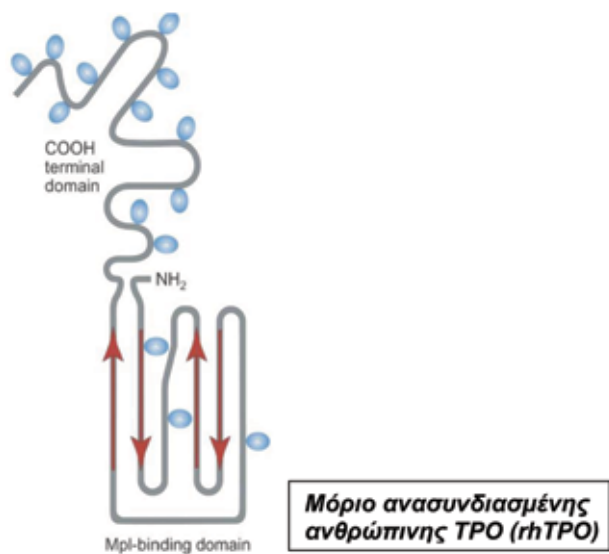


Εικόνα 2. Κυτταροκίνες – Χυμική ρύθμιση μεγακαρυοποίησης.

Ο κύριος χυμικός ρυθμιστικός παράγοντας είναι η θρομβοποιητίνη (ΤΡΟ), μία γλυκοπρωτεΐνη 95 kDa αποτελούμενη από 353 αμινοξέα. Παράγεται κατεξοχή στο ήπαρ, αλλά μικρότερα ποσά mRNA αυτής απαντώνται στους νεφρούς, στους λείους μύες, και στο μυελό. Το -NH₂ τελικό άκρο του μορίου περιέχει τη περιοχή σύνδεσης με τον τον c-Mpl, ο οποίος είναι υποδοχέα της ΤΡΟ (ΤΡΟ-R). Το -COOH τελικό άκρο είναι απαραίτητο για τη σταθερότητα του μορίου, εξασφαλίζοντας χρόνο ημιζωής περίπου 30 ώρες. Και οι δύο αυτές περιοχές περιέχονται στο μόριο της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ΤΡΟ (rhTPO). (εικ. 3)

Ο c-Mpl, μέλος της υπεροικογένειας των υποδοχέων των κυτταροκινών, εκφράζεται κυρίως στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και στα κύτταρα της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς. Απαντάται επίσης στο σπλήνα, το εμβρυικό ήπαρ, αλλά και σε μη αιμοποιητικούς ιστούς όπως στον πλακούντα και στον εγκέφαλο. Η παρουσία του στα αιμοπετάλια είναι εξαιρετικής σημασίας για τη ρύθμιση των επιπέδων της ΤΡΟ στη κυκλοφορία. Σε μεγακαρυοκυτταρική υπερπλασία – θρομβοκυττάρωση, η αυξημένη δέσμευση της ΤΡΟ από τα αιμοπετάλια προκαλεί μείωση των επιπέδων της ΤΡΟ στο πλάσμα και αναστολή της διέγερσης των ΜΚΚ του μυελού. Το αντίθετο συμβαίνει στη θρομβοπενία, όπου τα αυξημένα επίπεδα ΤΡΟ πλάσματος σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή ΤΡΟ από το στρώμα του μυελού διεγείρει τα ΜΚΚ και τη πα-

ραγωγή αιμοπεταλίων. (1) Ο c-Mpl ευρισκόμενος σε αδρανή ομοδιμερή μορφή ενεργοποιείται μετά την ένωσή του με τη ΤΡΟ ή από κάποιο διμερές μόριο ικανό προς παραγωγή διεγερτικού σήματος, το οποίο ακολουθεί τρεις κύριες οδούς μεταβίβασης. Την οδό MAPK (mitogen-activated protein kinase), την οδό PI3K-Akt (phosphoinositol-3-kinase /Akt), και την οδό



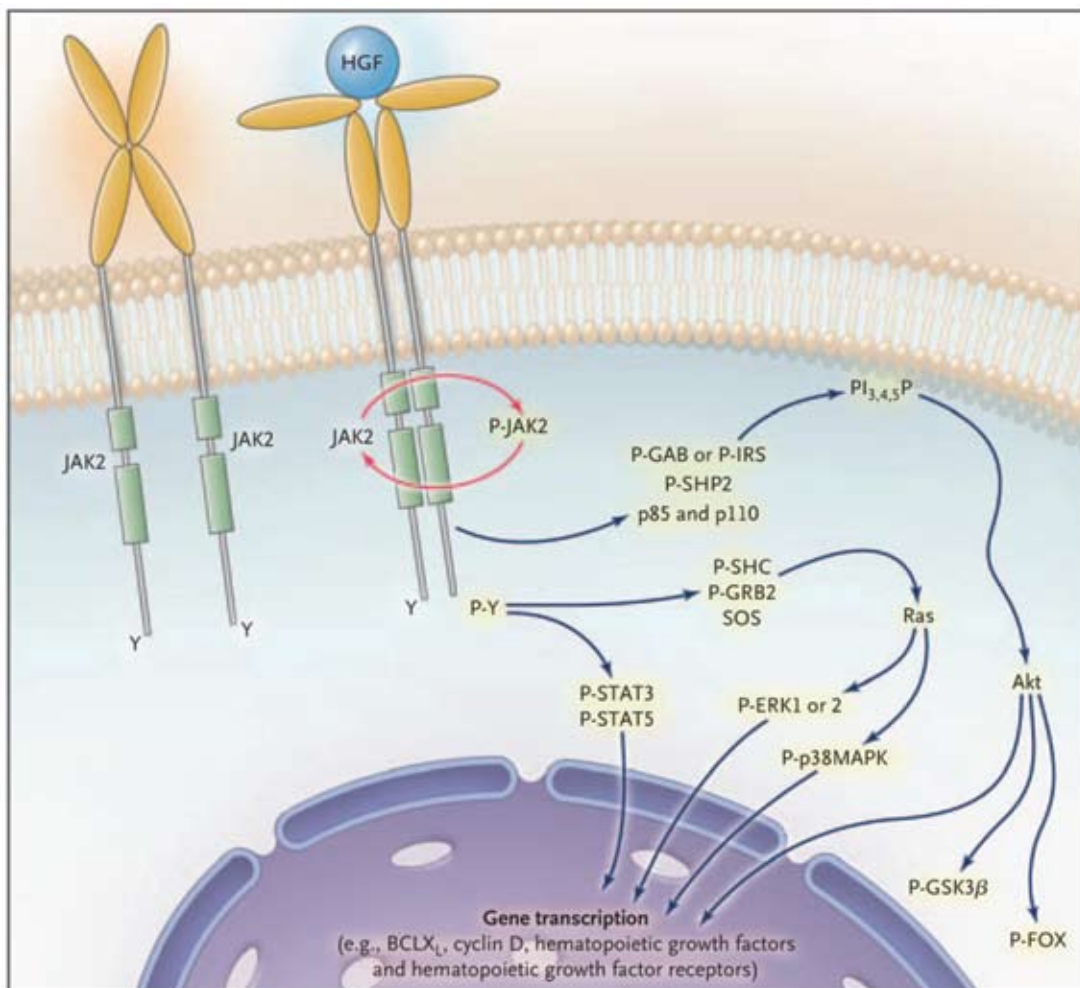
Εικόνα 3.

JAK-STAT (Janus kinase-signal transducers and activators of transcription). (2) (εικ. 4)

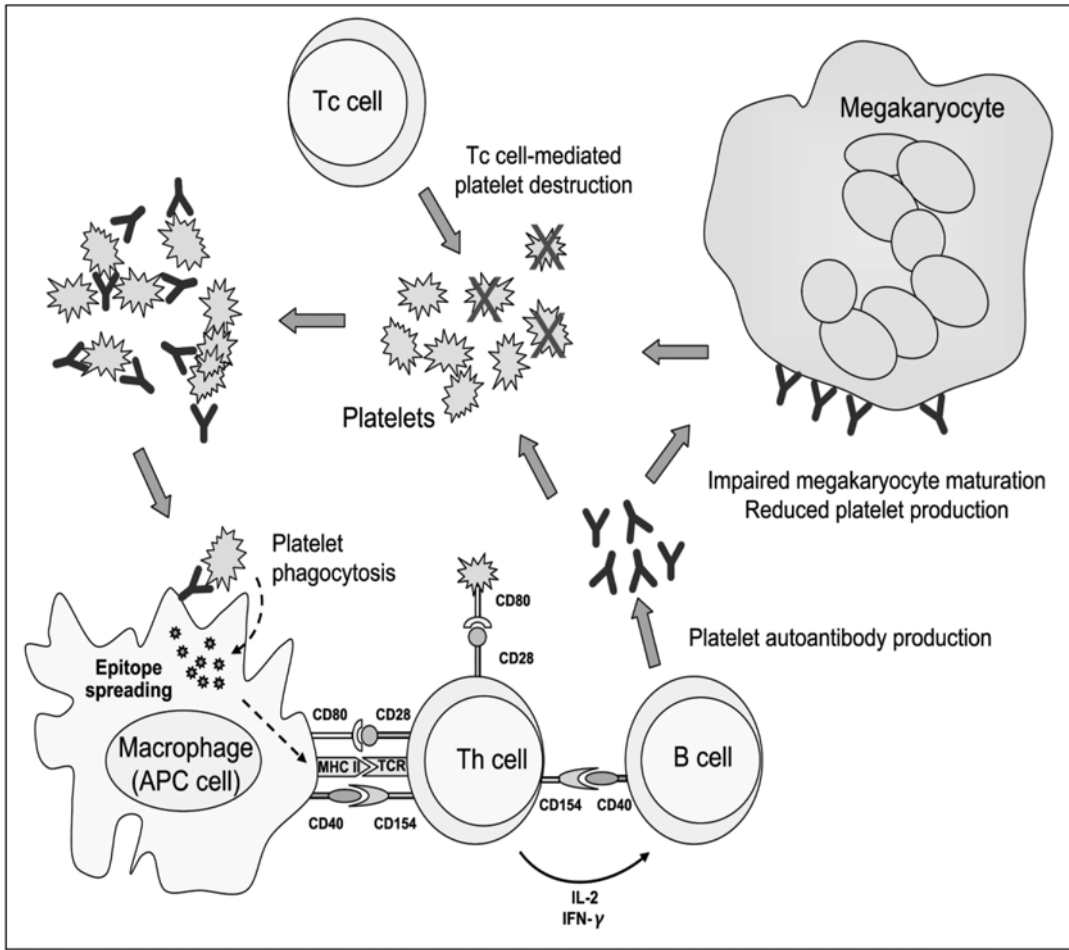
ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΙΤΡ (Σχήμα 1)

Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός της ΙΤΡ (3), όπως σχηματικά περιγράφεται παρακάτω, είναι η δημιουργία αντισωμάτων έναντι των γλυκοπρωτεϊνών των αιμοπεταλίων και κυρίως έναντι IIb/IIIa και Ib/IX. Το αίτιο που διαταράσσει το μηχανισμό της αυτοανοχής και πυροδοτεί τη παραγωγή αυτοαντισωμάτων είναι άγνωστο. Τα συμπλέγματα αιμοπεταλίων – αντισωμάτων κατόπιν συδέονται με τους FcγR και φαγοκυτταρώνονται από τα κύτταρα του ΔΕΣ. Μετά τη φαγοκυττάρωση οι γλυκοπρωτεΐνες διασπώνται σε πεπτιδία στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC) και εκφράζονται στη κυτταρική επιφάνεια διαμέσου

μορίων ΜHC τάξης II. Η διαδικασία αυτή προκαλεί τη δημιουργία νέων ή την αποκάλυψη κρυμμένων επιτόπων (epitope spreading) και συμβάλλει αποφασιστικά στη διατήρηση και στην ενίσχυση του αυτοάνοσου μηχανισμού. Η ένωση του TCR υποδοχέα με τα ΜHC μόρια σε συνδυασμό με την απαραίτητη αλληλεπίδραση των συνδιεγερτικών μορίων ενεργοποιεί τα Τ λεμφοκύτταρα, ενεργοποίηση η οποία ενισχύεται περαιτέρω με την ένωση του CD80 της επιφάνειας των αιμοπεταλίων με το CD28 των Τ-κυττάρων. Τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες IL-2, IFN-γ, οι οποίες διεγείρουν τη διαφοροποίηση των Β-κυττάρων και τη παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Τα αυτοαντισώματα εκτός του ότι οψωνοποιούν τα αιμοπετάλια, τα οποία καταστρέφονται από το ΔΕΣ και κυρίως στον σπλήνα, δεσμεύονται και στα ΜΚΚ του μυελού με αποτέλεσμα την αναστολή της ωρίμανσης



Εικόνα 4. Οδοί σήματος ενεργοποιούμενοι από την ΤΡΟ.



Σχήμα 1.

αυτών και τη μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων. Εναλλακτική οδό καταστροφής των αιμοπεταλίων αποτελεί και η διαμεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα από αυτοαντιδρώντα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποκτά το γεγονός ότι παραδόξως, στην ITP τα επίπεδα TPO είναι συνήθως φυσιολογικά και σε κάθε περίπτωση δυσανάλογα χαμηλότερα, σε σχέση με τη βαρύτητα της θρομβοπενίας. Φαίνεται ότι το ήπαρ στην ITP δεν μπορεί να παράγει τα απαιτούμενα αυξημένα ποσά της TPO. Έτσι στην ITP εκτός από το μηχανισμό καταστροφής των αιμοπεταλίων, παραβλάπτεται και ο μηχανισμός της μεγακαρυοποίησης – θρομβοποίησης στο μυελό, με αποτέλεσμα να συνυπάρχει αυξημένη καταστροφή και ταυτόχρονα μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων. Πράγματι τα MKK στο μυελό εμφανίζουν αυξημένη αποπτωτική και παρααποπτωτική δραστηριότητα. Έτσι λοιπόν, η χορήγηση εξωγενούς θρομβοποιητίνης σε ασθενείς με ITP φαίνεται να απο-

τελεί λογική θεραπευτική παρέμβαση. Οι αναφορές σε 1^{ης} γενεάς αυξητικούς παράγοντες αιμοπεταλίων αφορούσαν περιορισμένο αριθμό μελετών με πολύ λίγους ασθενείς. Από αυτούς η υβριδική πρωτεΐνη TPO/IL-3, αν και ισχυρός αυξητικός παράγοντας δεν εκτιμήθηκε σε κλινικές μελέτες. Αντιθέτως η rhTPO και ο PEG - rHuMGDF (PEG-conjugated megakaryocyte growth and development factor, όπου το NH₂-τελικό άκρο της TPO είναι ενωμένο με πολυαιθυλενογλυκόλη) μελετήθηκαν σε κλινικές μελέτες με υγιείς δότες αιμοπεταλίων, με ασθενείς υπό μη μυελοαφανιστική χημειοθεραπεία για στερεούς όγκους ή λεμφώματα, με ασθενείς υπό μυελοαφανιστική θεραπεία οξείας λευχαιμίας ή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και με ασθενείς με ITP.

Στις μελέτες ασθενών υπό μη μυελοαφανιστική χημειοθεραπεία, η χορήγηση rhTPO ή PEG - rHuMGDF κατά τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση, προκαλεί αύξηση της τιμής των αιμοπεταλίων κατά τη περίοδο

του nadir της θρομβοπενίας, βράχυνση του χρόνου της θρομβοπενίας ενώ μπορεί να μειώσει και τις απαιτήσεις για μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Αντιθέτως μελέτες σε ασθενείς υπό μυελοαφανιστικά σχήματα για θεραπεία οξείας λευχαιμίας ή σε ασθενείς υπό μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, έδειξαν ότι η χορήγηση rhTPO ή PEG-rHuMGDF δεν έχει ουσιαστικό όφελος στη βαρύτητα ή στη διάρκεια της θρομβοπενίας και στον αριθμό των μεταγγίσεων, ανεξάρτητα από το τρόπο χορήγησης. Εντούτοις οι αναφορές για **ανάπτυξη αντισωμάτων με διασταυρούμενη αντίδραση με την ενδογενή TPO και την εμφάνιση βαρειάς θρομβοπενίας**, διέκοψαν τις κλινικές μελέτες με θρομβοποιητικούς παράγοντες^{1ης} γενεάς.

ΝΕΟΙ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Πρόκειται για ουσίες οι οποίες δεσμεύονται και ενεργοποιούν τον TPO-R.

Διακρίνονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες (4) (Πιν. 1).

Από τις ουσίες αυτές το **AMG 531 (romiplostim)** και το **Eltrombopag (promacta, revolade)** έχουν λάβει έγκριση και εφαρμόζονται στη κλινική πράξη για τη θεραπεία της ΙΤΡ και είναι αυτές στις οποίες θα αναφερθούμε διεξοδικότερα.

Α) Πεπτιδία μιμούμενα την TPO

Οι πρώτες πειραματικές προσπάθειες αφορούσαν τη ταυτοποίηση μίας γραμμικής αλληλουχίας 14 αμινοξέων, με διαφορετική πεπτιδική ομολογία από αυτή της ανθρώπινης TPO, αλλά ικανή να συνδέεται και να διεγείρει τον TPO-R. Από τον διμερισμό της αλληλουχίας, διαδικασία απαραίτητη διότι αυξάνει κατά πολύ τη συγγένεια με τον TPO-R, προκύπτουν

ΠΙΝΑΚΑΣ. 1

Πεπτιδία μιμούμενα την TPO

Peg-TPO mp

Fab 59

AMG 531 (Romiplostim)

Μη πεπτιδικές ουσίες μιμούμενες TPO

Eltrombopag (SB497115)

Akr-501

Αντισώματα- αγωνιστές της TPO

Μικροσώματα (Minibodies) [VB22B sc (Fv)2]

Αντισώματα -αγωνιστές της TPO κατόπιν μετατροπής της περιοχής των υποτάξεων της ανοσοσφαιρίνης (MA01G4G344)

αρχικά μόρια όπως το AF15705 (εικ. 5).

Βασικό όμως μειονέκτημα των γραμμικών αυτών πεπτιδίων είναι ο περιορισμένος χρόνος ημιζωής. Η προσθήκη του μορίου της πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG), με τη δημιουργία του μορίου GW395058 (εικ. 5) και της Peg-TPOmp, ή ο **σχηματισμός υβριδικών μορίων με προσθήκη ανθρώπινου τμήματος Fab ή Fc των ανοσοσφαιρινών**, προσδίδει σταθερότητα και παράταση του χρόνου ημιζωής τους, απαραίτητα στοιχεία για τη βιολογική τους δραστηριότητα. Η χορήγηση του GW395058 σε πειραματόζωα, διεγείρει τη παραγωγή αιμοπεταλίων χωρίς την εμφάνιση αντισωμάτων έναντι TPO και παρότι τα δεδομένα αυτά αφορούν μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι το μόριο GW395058 εμφανίζει μικρή ανοσογόνο δράση και στους ανθρώπους.

1) Peg-TPOmp: Πρόκειται για πεπτιδίο -διεγέρτη του c-Mpl. Προσθήκη της PEG στο μόριο του προσδίδει χρόνο ημιζωής περίπου 18-36 ώρες. Σαράντα εθελοντές τυχαίοποιήθηκαν σε μελέτη φάσεως 1. Έλαβαν εφάπαξ peg-TPOmp σε δόσεις από 0,375 έως 3μg/kg IV έναντι placebo. Υπήρξε άνοδος των αιμοπεταλίων, με μέγιστα επίπεδα την ημέρα 10-12 και επάνοδος στην αρχική τιμή μετά 3-4 εβδομάδες. Η μέση μέγιστη τιμή των αιμοπεταλίων υπήρξε δόσο-εξαρτώμενη, $315 \times 10^9/L$ στα 0,375 μg/kg έναντι $685 \times 10^9/L$ στα 3μg/kg, με μέγιστη αύξηση από την αρχική τιμή 1,4 και 3.2 φορές αντίστοιχα. Αξιοσημείωτο γεγονός, η αύξηση των επιπέδων της ενδογενούς TPO ανάλογα με τη δόση και επίτευξη μέγιστη τιμή επιπέδων μετά από τρεις ημέρες, πιθανώς λόγω μεταβολής του φυσιολογικού ρυθμού κάθαρσης αυτής. Δεν υπήρξαν σοβαρές παρενέργειες, ενώ δεν διαπιστώθηκε η ύπαρξη αντισωμάτων (5). Απαιτούνται μεγαλύτερες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της peg-TPOmp.

2) Fab59: Αποτελείται από τα δύο γραμμικά πεπτιδία, (η λευκή περιοχή στο Fab μόριο), τα οποία ενσωματώθηκαν στις μεταβλητές περιοχές CDR ενός πλήρους τμήματος Fab της ανθρώπινης ανοσοσφαι-



Εικόνα 5.

ρίνης, το ένα στη CDR3 της βαρείας αλυσίδας και το άλλο στη CDR2 της ελαφράς αλυσίδας (εικ. 6). Η εισαγωγή του πεπτιδίου στην υπερμεταβλητή περιοχή αναμένεται να περιορίσει την αντιγονική διέγερση και τον σχηματισμό αντισωμάτων. Οι αλληλουχίες των αμινοξέων που περιβάλλουν τα πεπτιδία επηρεάζουν σημαντικά τη σύνδεση του μορίου με τον c-Mpl και επομένως οι περιοχές ενσωμάτωσης είναι καθοριστικής σημασίας για τη λειτουργικότητα του μορίου. Εξαιρετικής επίσης σημασίας για την ενεργοποίηση του c-Mpl αποτελεί η χωροθέτηση των πεπτιδίων εντός του «αντισώματος-σκελετού». Η μονομερής μορφή (εικ.6Α), η οποία περιέχει μόνο μία πεπτιδική αλληλουχία δεν διεγείρει τον c-Mpl. Απαιτείται διμερισμός του μορίου είτε μέσω ενός anti-tag IgG αντισώματος (εικ. 5B), είτε με τη δημιουργία ενός Fab59 μορίου (εικ. 6C) που να περιέχει και τα δύο διεγερτικά πεπτιδία.

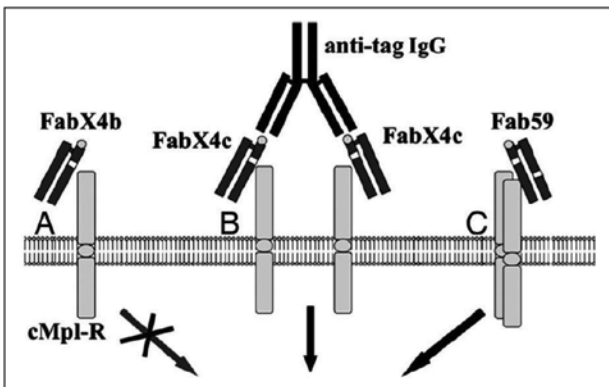
Η τελευταία αυτή διαμόρφωση των πεπτιδίων έχει τη ισχυρότερη διεγερτική ικανότητα αλληλεπιδρώντας με δύο c-Mpl υποδοχείς, σε αντίθεση όταν αυτά ευρίσκονται σε ξεχωριστά IgG ή Fab μόρια.

Από μελέτες σε πειραματόζωα in vivo, μετά από υποδόρια χορήγηση υπήρξε αύξηση των αιμοπεταλίων, αλλά περίπου 30 φορές λιγότερο ισχυρή από αυτή της rhTPO σε σχέση με τις in vitro μελέτες. Μετά από επανειλημμένες ενέσεις τα πειραματόζωα ανέπτυξαν αντισώματα έναντι της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης, χωρίς όμως να εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση ούτε με την ανθρώπινη ούτε με τη TPO των ποντικών. Δεν υπάρχουν μελέτες για την αξιολόγηση του Fab59 σε ανθρώπους (6).

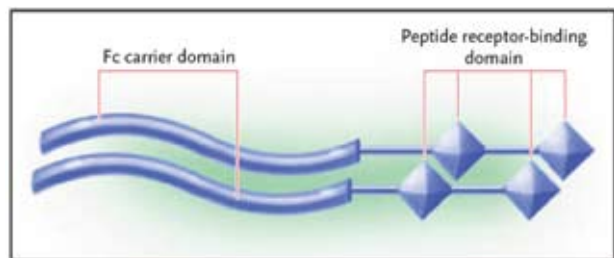
3) AMG 531 (Romiplostim) Πρόκειται για ένα πεπτιδικό σώμα (4,7) (“peptibody”) (εικ. 7). Αποτελείται από δύο πανομοιότυπες πεπτιδικές αλυσίδες (δεξιά), οι οποίες ενώνονται ομοιοπολικά, στη θέση 228 της βαρείας αλυσίδας μέσω πολυγλυκίνης, με τη

σταθερή περιοχή της βαρείας και κ-ελαφράς αλυσίδας (Fc κλάσμα) της ανθρώπινης IgG1 ανοσοσφαιρίνης (αριστερά). Τα Fc κλάσματα ενώνονται μεταξύ τους με δύο δισουλφιδικούς δεσμούς. Οι πεπτιδικές αλυσίδες αυτές δεν εμφανίζουν ομολογία αλληλουχιών με την ανθρώπινη TPO και έτσι δεν διεγείρεται η παραγωγή αντισωμάτων, ενώ η τεταρτοταγής διαμόρφωση του μορίου τους επιτρέπει τη σύνδεση και την ενεργοποίηση του TPO-R.

Αρχικές μελέτες έδειξαν ότι η ένωση του TPO-R με το AMG531 προκαλεί φωσφορυλίωση του ενδοκυτταροπλασματικού τμήματος του υποδοχέα. Ακολουθεί φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση του συστήματος μεταβίβασης σήματος JAK2/STAT, διεγείροντας την ανάπτυξη των προδρόμων σειρών της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς και την ωρίμανση των MKK in vitro, κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν της ενδογενούς TPO. Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η ιδανική δόση της romiplostim για θεραπεία στην ΙΤΡ εξετάστηκε σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική φάσεως 3 μελέτη. Αυτή περιλαμβάνει δύο σκέλη με 63 σπληνεκτομηθέντες και 62 μη σπληνεκτομηθέντες, με μέση τιμή αιμοπεταλίων $\leq 30.000/mm^3$ και τυχαιοποίηση έναντι placebo 2:1 (42 σπληνεκτομηθέντες, 41 μη σπληνεκτομηθέντες και 21 placebo σε αμφότερα τα σκέλη). Χορηγήθηκε ανά εβδομάδα romiplostim σε δόση έναρξης 1.0μg/kg υποδόρια για 24 εβδομάδες, με βαθμιαία εβδομαδιαία αύξηση της δόσης ώστε να διατηρείται αριθμός αιμοπεταλίων 50.000-200.000/ mm^3 και μέγιστη επιτρεπτή δόση 15μg/kg. Παρατεταμένη ανταπόκριση ορίζεται η διατήρηση τιμής αιμοπεταλίων $\geq 50.000/mm^3$ για ≥ 6 εβδομάδες κατά τις τελευταίες 8 εβδομάδες της θεραπείας και απουσία θεραπείας διάσωσης οποιαδήποτε στιγμή. Παροδική ορίζεται η ανταπόκριση για ≤ 4 εβδομάδες σε οποιαδήποτε στιγμή της θεραπείας. Η συνολική ανταπόκριση των αιμοπεταλίων (παρατεταμένη ή παροδική) στη romiplostim ήταν 88% (36/41) για τους μη σπληνεκτομηθέντες και 79% (33/42) για τους σπληνεκτομηθέντες, έναντι 14% (3/21) και 0% (0/21) για την ομάδα placebo ($p < 0.0001$).



Εικόνα 6.



Εικόνα 7.

Σε ότι αφορά την επίπτωση της παρατεταμένης ανταπόκρισης, αυτή φαίνεται στον πίνακα 2.

Η διατήρηση της ανταπόκριση απαιτήσε ένα ευρύ φάσμα δόσεων μεταξύ των δύο πληθυσμών από 1 έως 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Σημαντικά λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα της romiplostim (21,7%) έλαβαν θεραπεία διάσωσης έναντι στην ομάδα placebo (59,5%), ενώ το 87% (20/23) μείωσε ή διέκοψε ταυτόχρονη θεραπεία για την ITP, έναντι 38% (6/16) αντίστοιχα. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση οι μόνοι σημαντικοί παράγοντες για παρατεταμένη ανταπόκριση ήταν το ΣΒ <70 kg ($p=0.0106$), και η μη σπληνεκτομή ($p=0.0306$), ενώ δεν την επηρεάζουν ταυτόχρονη η προηγούμενη θεραπεία για ITP καθώς και τα αρχικά επίπεδα TPO (7,8). Σοβαρού βαθμού ή θανατηφόρος αιμορραγία αφορούσε 5/41 ασθενείς (12%) στην ομάδα placebo και 6/84 (7%) στην romiplostim, δηλαδή υπήρξε μείωση κατά 42% στη romiplostim (8), όλα δε τα συμβάντα αφορούσαν ασθενείς με αιμοπετάλια <20.000/ mm^3 . Η ανταπόκριση όμως των αιμοπεταλίων σχετίζεται με τη σταθερή χορήγηση της ουσίας, και μόνο 7 από τους 83 ασθενείς διατήρησαν αιμοπετάλια $\geq 50.000/\text{mm}^3$, 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ουσίας μελετήθηκε σε 142 ασθενείς με διάρκεια παρακολούθησης 156 εβδομάδες (9). Οι ασθενείς της μελέτης, έλαβαν romiplostim είτε στην ίδια δόση, σαν συνέχεια προηγούμενης θεραπείας, είτε σε δόση έναρξης 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ και εβδομαδιαία αύξηση μέχρι τη μέγιστη επιτρεπτή τιμή των 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ με σκοπό την επίτευξη αριθμού αιμοπεταλίων 50-250.000/ mm^3 .

Το 47-74% των ασθενών ανταποκρίθηκε σε κάθε χρονική στιγμή ελέγχου κατά τη διάρκεια της μελέτης, και το 87% αυτών τουλάχιστον άπαξ. Η διάμεση τιμή των αιμοπεταλίων καθόλη τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 61-149.000/ mm^3 , με μέση εβδομαδιαία δόση $5.9 \pm 3.9 \mu\text{g}/\text{kg}$. Στην κλινική πράξη, για τη θεραπεία ασθενούς με ITP και αιμοπετάλια $\leq 30.000/\text{mm}^3$, η δόση έναρξης είναι 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ YΔ με εβδομαδιαία αύξηση κατά 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ μέχρι την επίτευξη αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 50.000 - 250.000/\text{mm}^3$, με μέγιστο επιτρεπτό όριο δόσης τα 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Η romiplostim είναι ασφαλές φάρμακο και οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το σύνολο

των μελετών ήταν ήπιες έως μέτριες και συγκρίσιμες με της ομάδας placebo. Οι κυριότερες παρενέργειες ήταν κεφαλαλγία, ζάλη, ρινίτιδα, φαρυγγίτιδα, κόπωση και κοιλιακό άλγος. Κατά τη μακράς διάρκειας μελέτη 13 από 142 ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές παρενέργειες στις οποίες περιλαμβάνονται πέντε θρομβοεμβολικά επεισόδια, πέντε περιπτώσεις ίνωσης μυελού χωρίς ωστόσο στοιχεία κλωνικής εξελίξης, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις φαίνεται η διαταραχή αυτή να υποστρέφεται μετά τη διακοπή τη θεραπείας. Επίσης υπήρξε και μία περίπτωση εμφάνισης αντισωμάτων έναντι romiplostim χωρίς όμως διασταυρούμενη αντίδραση με την TPO καθώς και τρεις θάνατοι κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι οποίοι όμως δεν φαίνεται να σχετίζονται με τη θεραπεία. Μελέτες οι οποίες αφορούν τη χορήγηση romiplostim σε ασθενείς με ΜΔΣ σύνδρομο ευρίσκονται σε εξέλιξη.

B) Μη πεπτιδικές ουσίες μιμούμενες TPO

Πρόκειται για μη πεπτιδικά μόρια, αγωνιστές του TPO-R. Ενεργοποιούν τον TPO-R κατά τρόπο διαφορετικό από αυτόν της rhTPO. Συνδέονται με τη διαμεμβρανική περιοχή σε θέση διαφορετική από αυτή της TPO και η σύνδεση αυτή ενεργοποιεί τον υποδοχέα είτε επάγοντας το διμερισμό, είτε με απευθείας ενεργοποίηση της οδού μεταβίβασης σήματος (4) (εικ. 8).

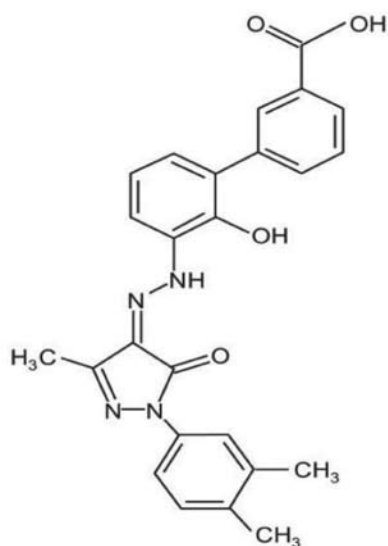
Έτσι όχι μόνο δεν ανταγωνίζονται την σύνδεση, αλλά ασκούν και αθροιστική δράση με τη TPO. Εμφανίζουν μεγάλη ειδικότητα για τον άνθρωπο καθώς και για άλλα είδη, γεγονός που περιορίζει τον πειραματικό έλεγχο της τοξικότητας σε προκλινικές μελέτες.

1) Eltrombopag (SB-497115): (4)

Πρόκειται για ένα μικρό μόριο. Διατίθεται από το στόμα και in vitro διεγείρει την ανάπτυξη κυτταρικών σειρών εξαρτώμενων από TPO δια μέσου της οδού JAK2/STAT, καθώς και τη διαφοροποίηση μεμονωμένων CD34+ κυττάρων προς MKK και παραγωγή αιμοπεταλίων. Σε μελέτη φάσης 1, εβδομήντα τρεις υγιείς εθελοντές (6 ομάδες των 12 ατόμων, 9 eltrombopag

ΠΙΝΑΚΑΣ. 2

Σπληνεκτομηθέντες		Μη-σπληνεκτομηθέντες		Σύνολο	
Placebo (n=21)	Romoplostim (n=42)	Placebo (n=21)	Romoplostim (n=41)	Placebo (n=42)	Romoplostim (n=83)
0	16 (38%)	1 (5%)	25(61%)	1 (2%)	41(49%)
	($p=0.0013$)		($p<0.0001$)		($p<0.0001$)



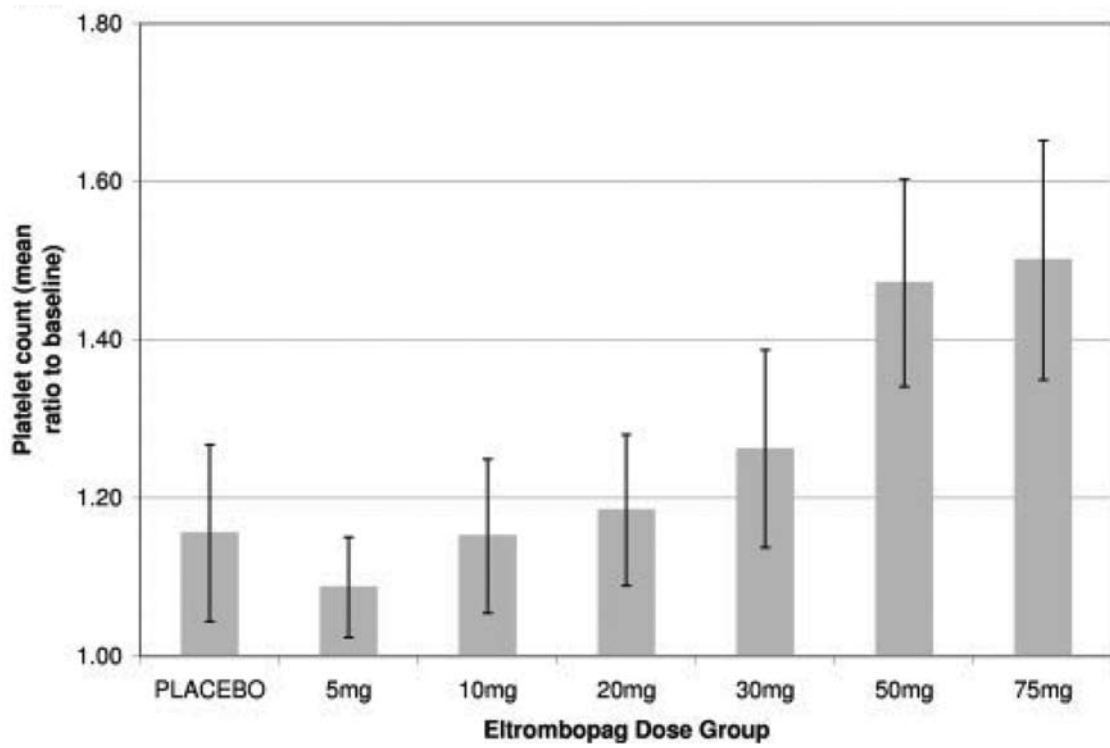
Eltrombopag (SB-497115):

έναντι 3 placebo) έλαβαν peros δόση από 5 mg έως 75 mg για 10 ημέρες. Άνοδος αιμοπεταλίων >1,2 φορές παρατηρείται από τη δόση των 30 mg, 50 mg και 75 mg (εικ. 9A). Στη δόση των 75 mg εμφανίζεται την 5^η ημέρα και κορυφώνεται τη 15^η (εικ. 9B). (10)

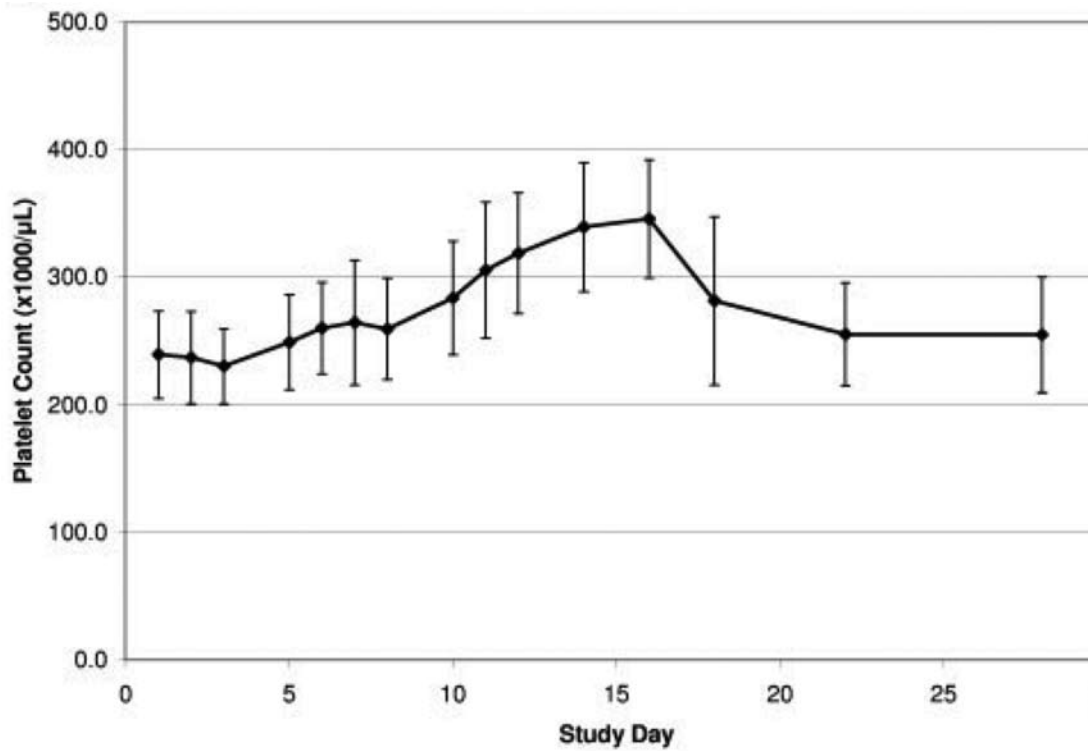
Σε διπλή-τυφλή φάσεως 2 τυχαιοποιημένη μελέτη, 74 ασθενείς με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C και αιμοπεταλία 20.000 έως <70.000/mm³, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν placebo έναντι 30mg, 50mg, 75mg ανά ημέρα για 4 εβδομάδες. Πρωταρχικός στόχος η αύξηση των αιμοπεταλίων ≥100.000/mm³ μετά 4 εβδομάδες θεραπείας. Δευτερεύων στόχος η ασφάλεια, η ανοχή και η δυνατότητα έναρξης και συνέχισης της αντιικής θεραπείας (peg-IFNα-2a ή α-2b και ribavirin) σύμφωνα με τους περιορισμούς του πρωτοκόλλου. Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας υπήρξε δόσο-εξαρτώμενη άνοδος αιμοπεταλίων ≥100.000mm³, σε 0 από 17ασθενείς στην ομάδα placebo, 9 από 12 (75%) στα 30mg, 15 από 19 (79%) στα 50mg και 20 από 21 (95%) στα 75mg (p<0.001). Έναρξη αντιικής θεραπείας κατέστη δυνατή σε 49 από 74 ασθενείς. Τέσσερις από 18 (22%) στην ομάδα placebo, 10 από 14 (71%), 14 από 19 (74%) και 21 από 23 (91%) στα 30mg, 50mg και 75mg αντίστοιχα. Σε όλες τις ομάδες κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας, παρά τη ταυτόχρονη χορήγηση eltrombopag υπήρξε πτώση της τιμής των αιμοπεταλίων. Ωστόσο το nadir παρέμεινε σταθερά >50.000mm³ στην ομάδα του eltrombopag (εικ. 10A). Δώδεκα εβδομάδες αντιικής αγωγής, ολοκλήρωσε το 6% στην ομάδα placebo και το 36%, 53% και 65% των ασθενών με ταυτόχρονη λήψη 30mg, 50mg και 75mg

eltrombopag αντίστοιχα (11) (εικ. 10B).

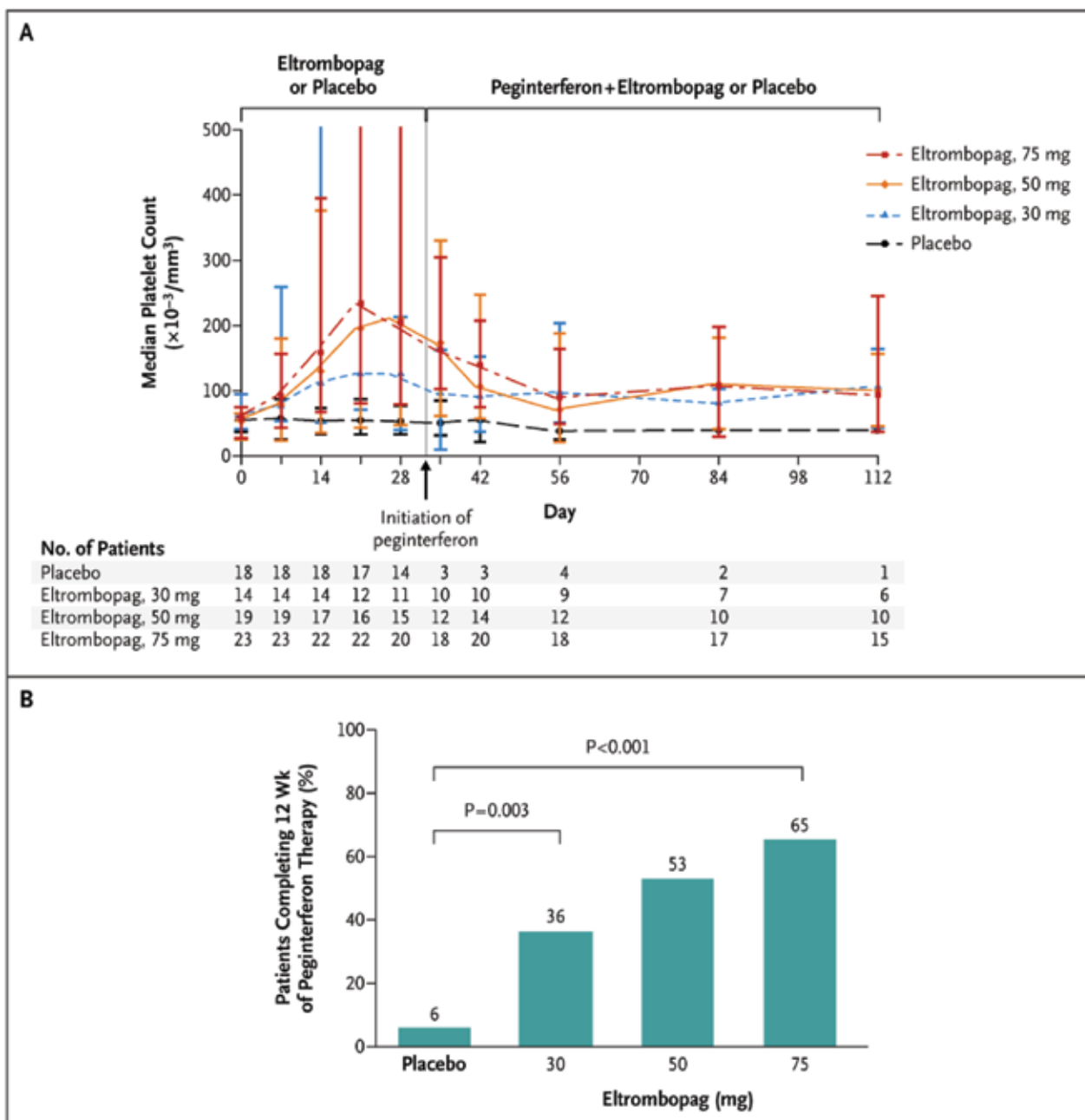
Το eltrombopag εκτιμήθηκε σε τυχαιοποιημένη μελέτη αυξανόμενης δόσης, ασθενών με ITP ανθεκτική ή σε υποτροπή σε προηγούμενη θεραπεία και με αιμοπεταλία <30.000/mm³. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1:1 στις ομάδες placebo (v=29), 30mg (v=30), 50mg (v=30), και 75mg (v=28) eltrombopag ανά ημέρα με διάρκεια θεραπείας 6 εβδομάδες. Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης, αιμοπεταλία ≥50.000/mm³ την ημέρα 43, επιτεύχθηκε στο 70% και 81% στην ομάδα των 50mg και 75mg αντίστοιχα έναντι 11% στην ομάδα placebo (p<0.001). Η διάμεση τιμή των αιμοπεταλίων την 43^η ημέρα ήταν 128.000/mm³ και 183.000/mm³ στην ομάδα των 50mg και 75mg, έναντι 16.000/mm³ στην ομάδα placebo. Ασθενείς με αιμοπεταλία προ θεραπείας >15.000/mm³ είχαν καλύτερη ανταπόκριση, ενώ δεν επηρέασαν οι προηγούμενες ή όχι θεραπείες ή σπληνεκτομή. Και στη περίπτωση αυτή σε δύο εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας τα αιμοπεταλία επανέρχονται στα προ της θεραπείας επίπεδα. Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη 114 ασθενών με τυχαιοποίηση eltrombopag vs placebo 2:1 εκτιμά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ημερήσιας χορήγησης 50mg eltrombopag, με διάρκεια θεραπείας έξι εβδομάδες. Τη 43^η ημέρα της μελέτης το 59% των ασθενών στην ομάδα του eltrombopag επέτυχε αριθμό αιμοπεταλίων ≥50.000/mm³, έναντι μόνο 16% στην ομάδα placebo. Όπως και στις προηγούμενες μελέτες, και σε αυτή τη μελέτη υπήρξε σημαντική μείωση κατά 73% των αιμορραγικών συμβάντων στην ομάδα του eltrombopag (12,13). Μελέτες ανοικτής σήμανσης με διάρκεια θεραπείας 6 μήνες (RAISE study) ή μελέτες με τρεις επαναλαμβανόμενους κύκλους θεραπείας έξι εβδομάδων και με ελεύθερα μεσοδιαστήματα τεσσάρων εβδομάδων (REPEAT study), έδειξαν θεραπευτική ανταπόκριση έως 80%, μείωση των αιμορραγικών συμβάντων, υψηλό ποσοστό μείωσης η και διακοπής (51%) ταυτόχρονων θεραπειών για την ITP και καλή ανοχή της θεραπείας. Η δόση έναρξης θεραπείας ασθενών με ITP και αιμοπεταλία ≤30.000/mm³ είναι 50 mg ανά ημέρα peros και τροποποίηση αυτής, ώστε να επιτυγχάνεται αριθμός αιμοπεταλίων ≥50.000/mm³. Και το eltrombopag είναι ασφαλές φάρμακο. Μόνο το 5% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω ανεπιθυμητών ενεργειών έναντι 7% στην ομάδα placebo. Οι συνθετέστερες παρενέργειες αφορούν γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία και έμετο) και κεφαλαλγία. Το ποσοστό σοβαρών ανεπιθυμητών ενεργειών ήταν 11% στο eltrombopag έναντι 12% placebo και αφορούσαν κατεξοχήν αιμορραγικές εκδηλώσεις, εμφανιζόμενες κυρίως μετά τη διακοπή της θεραπείας και την πτώση των αιμοπεταλίων. Ηπατοτοξικότητα με αύξηση ηπα-



Εικόνα 9Α.



Εικόνα 9Β.



Εικόνα 10.

τικών ενζύμων εμφανίσθηκε σε ποσοστό 12% κατά τη θεραπεία με eltrombopag έναντι 8% στην ομάδα placebo. Αν και η τοξικότητα ήταν κυρίως βαθμού 2, εντούτοις η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται πριν την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως σε τακτικά διαστήματα. Εάν παρατηρηθεί εξελισσόμενη ή επιμένουσα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες άνοδος της ALT ≥ 3 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, ή

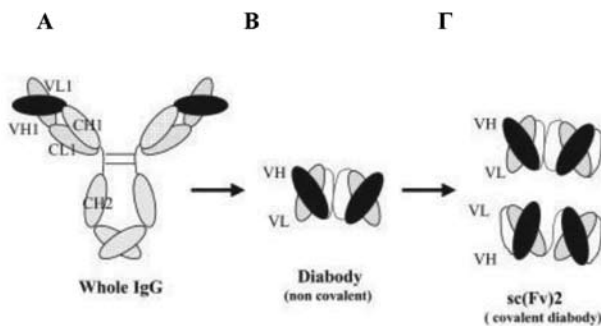
συνοδός αύξησης της άμεσης χολερυθρίνης, ή κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και δεν συνιστάται η εκ νέου χορήγηση της ουσίας. Μία επίσης παρενέργεια φαίνεται να είναι η εμφάνιση ή η επιδείνωση καταρράκτη σε ποσοστό 5% των ασθενών. Αν και κάποιοι ασθενείς από αυτούς είχαν λάβει θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ήδη ευρίσκεται σε εξέλιξη μελέτη για τη διερεύνηση πιθανής

σχέσης eltrombopag και καταρράκτη. Το eltrombopag σαν διεγέρτης του TPO-R δεν αποκλείεται να προκαλεί ίνωση του μυελού. Από τα μέχρι στιγμής στοιχεία δεν φαίνεται να υπάρχει τέτοια παρενέργεια, ωστόσο απαιτούνται περισσότερα δεδομένα.

2) AKR-501 (YM 477): Πρόκειται για το δεύτερο μη πεπτιδικό αγωνιστή της TPO που διατίθεται από το στόμα. Σε πειραματικές μελέτες εμφανίζει ανάλογη δράση όπως και το eltrombopag. Ενεργοποιεί μόνο τον TPO-R του ανθρώπου και του χιμπατζή. Χρόνος ημίσειας ζωής περίπου 16 ώρες. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 1 σε υγιείς εθελοντές φάνηκε ότι ημερήσια δόση 3mg, 10mg και 20 mg για 14 ημέρες αυξάνει τη μέγιστη τιμή των αιμοπεταλίων κατά 1.3, 2.25 και 2.8 φορές αντίστοιχα, ενώ μία δόση των 20 mg, προκαλεί αύξηση από την αρχική τιμή κατά 1.75 φορές. Κλινικές μελέτες σχεδιάζονται για θρομβοπενία σε ITP ή μετά από χημειοθεραπεία (4,14).

Αντισώματα-αγωνιστές της TPO Πρόκειται για μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TPO-R. Παράγονται μετά από ανοσοποίηση ποντικών με καθαρό ανθρώπινο c-Mpl ή με κυτταρικές σειρές οι οποίες εκφράζουν c-Mpl. Τα αντισώματα αυτά αν και συνήθως εμφανίζουν υψηλή συγγένεια με τον c-Mpl, δεν διεγείρουν επαρκώς την ανάπτυξη κυτταρικών σειρών εξαρτημένων από TPO. Για να επιτευχθεί αυτό, υφίστανται γενετικές τροποποιήσεις που αφορούν το μέγεθος και την ισχύ δέσμευσης του μορίου με τον υποδοχέα. **Δεν υπάρχουν μελέτες σε ανθρώπους.**

1) TPO μικροσώματα [VB22Bsc(Fv)2]. Anti-Mpl μονοκλωνικά αντισώματα τροποποιούνται γενετικά και σχηματίζουν τα μικροσώματα ("minibodies"). Από τμήμα της μεταβλητής περιοχής της βαρείας (VH) και ελαφράς αλυσίδας (VL) ενός anti-Mpl μονοκλωνικού IgG αντισώματος κατασκευάζεται διμερές 55 kDa, μη ομοιοπολικό συνδεδεμένο σωματίδιο το "δίσωμα" (diabody), ίσου μεγέθους με το Fab τμήμα. Ομοιοπολική ένωση δύο τέτοιων μορίων σχηματίζει το μόριο sc(Fv)2 (15) (εικ. 16B, Γ).



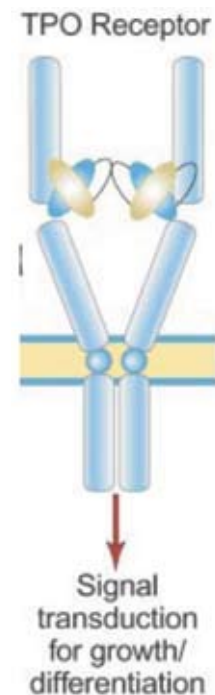
Εικόνα 16.

Η διαμόρφωση αυτή αυξάνει δραματικά την ικανότητα ενεργοποίησης του c-Mpl, η οποία ακολουθεί την ίδια οδό μεταβίβασης σήματος μέσω JAK2/STAT, όπως ακριβώς και η rhTPO (εικ. 17), ενώ διατηρείται η δεσμευτική ικανότητα του μορίου.

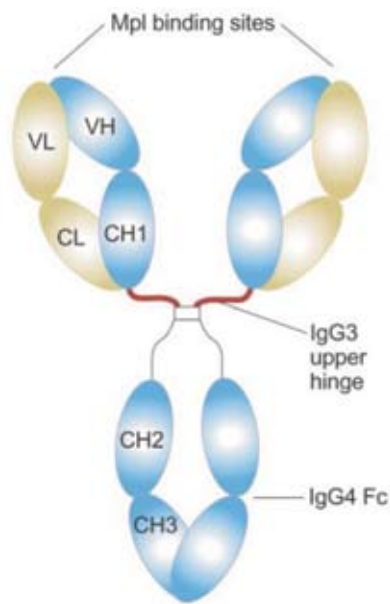
Ο χρόνος ημιζωής σε πειραματόζωα είναι 8-9 ώρες, και δε διεγείρει το σχηματισμό αντισωμάτων.

2) Αντισώματα αγωνιστές TPO κατόπιν μετατροπής της περιοχής των υποτάξεων της ανοσοσφαιρίνης. (Domain subclass-converted TPO agonist antibodies) [MA01G4G344] (4) (εικ.18).

Το MA01 είναι ένα IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα, παραγόμενο μετά από ανοσοποίηση ποντικών με ανθρώπινες κυτταρικές σειρές εκφράζουσες c-Mpl. Το αντίσωμα αυτό εμφανίζει in vitro >100 φορές λιγότερη δυνατότητα ενεργοποίησης του TPO-R από αυτήν της TPO. Η πρώτη τροποποίηση αφορά τη μετατροπή της σταθερής περιοχής της βαρείας αλυσίδας (CH) σε IgG4 με στόχο τη μείωση της κυτταρικής τοξικότητας που εξαρτάται από το αντίσωμα και της κυτταροτοξικότητα που εξαρτάται από το συμπλήρωμα και η δεύτερη τη μετατροπή της περιοχής σύνδεσης, από IgG1 σε IgG3. Οι τροποποιήσεις αυτές αυξάνουν τη διεγερτική δυνατότητα κατά 10- φορές σε σχέση με το αρχικό MA01, χωρίς να επηρεάζουν τη δεσμευτική ικανότητα. Σε ανθρώπινα ομφαλικά CD34+ προκαλούν ανάπτυξη CFU-MKK χωρίς την παρουσία άλλων αυξητικών παραγόντων. (16)



Εικόνα 17.



Εικόνα 18.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kaushansky K. The molecular mechanism that control thrombopoiesis. *J Clin Inves* 2005; 115:3339-47 (review)
2. Kaushansky K. Lineage specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med* 2006;354: 2034-45.(review)
3. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts in pathophysiology and management. *Throm Hemost* 2008; 99: 4-13.
4. Kuter D. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007; 109:4607-16(review)
5. Cereus D, Brown K, Harris R, et al. Stimulation of platelets production in healthy volunteers by a novel pegylated peptide – based thrombopoietin (TPO) receptor agonist. *Blood* 2005; 106:abst 1249.
6. Frederickson S, Renshaw MW, Lin B, et al. A rationally designed agonist antibody fragment that functionally mimics thrombopoietin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:1407-12
7. Bussel BJ, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355:1672-81.
8. Kuter DJ, Bussel BJ, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double –blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371:395-403
9. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113:2161-2171
10. Jenkins JM, Williams D, Deng Y, et al. Phase 1 clinical study of eltromobag, an oral nonpeptide of thrombopoietin receptor agonist. *Blood* 2007; 109:4739-41.
11. McHutchison JC, Dusheiko G, Shiffman MC, et al. Eltromobag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with Hepatitis C. *N Engl J Med* 2007; 357:2227-36
12. Bussel BJ, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltromobag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357:2237-47
13. Kuter DJ, Bussel BJ, Lyons MR, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura:a double blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371:395-403
14. Desjardins RE, Tempel DR, Lucek R, Kuter DJ. Single and multiple oral doses of AMK-501 (YM477) increase the platelets count in healthy volunteers. 48th Annual meeting of ASH 2006, abst. 477.
15. Orita T, Thunoda H, Yabuta N, et al. A novel therapeutic approach for thrombocytopenia by minibody agonist of thrombopoietin receptor. *Blood* 2005; 105:562-66
16. Kai M, Motoki K, Yoshida H, et al. Domain subclass conversion improved activity of anti – Mpl agonist antibodies in the form of whole IgG. *Blood* 2006;108: abst 1134.

ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Συντονιστής: **Μ Βασιλαματζής**

Εισαγωγή

Οι θεραπείες κατά ειδικών στόχων (ΘΚΕΣ) αποτελούν την μεγαλύτερη πρόοδο στην Κλινική Ογκολογία τα τελευταία χρόνια. Γίνονται με φάρμακα ή άλλες ουσίες οι οποίες στρέφονται κυρίως κατά μοριακών οδών από τις οποίες εξαρτάται η αύξηση και εξέλιξη του κακοήθους νοσήματος. Έχουν αντικείμενο δράσης σήματα ευόδωσης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, την δημιουργία αγγειακού δικτύου των όγκων, την αύξηση απόπτωσης των κακοήθων κυττάρων, την σύνδεση ουσιών με αντινεοπλασματικά φάρμακα και την κατεύθυνση του συμπλόκου επιλεκτικά στα παθολογικά κύτταρα ή την επαγωγή του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστού για καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων. ΘΚΕΣ εφαρμόζονται ήδη στην αντιμετώπιση συγκεκριμένων κακοήθων όγκων. Ήδη το National Cancer Institute's (NCI) Molecular Targets Development Program, σχεδίασε και ανέπτυξε ειδικό πρόγραμμα για την αξιολόγηση ουσιών κατά ειδικών στόχων, ενώ το NCI's Chemical Biology Consortium στα πλαίσια προσπάθειας ανακάλυψης και κλινικής εφαρμογής νέων, αποδοτικών, αντικαρκινικών θεραπειών, έχει οργανώσει ειδικό τμήμα αποκλειστικά για φάρμακα κατά ειδικών στόχων σε μοριακό επίπεδο.

Στο παρόν Συνέδριο, το θέμα των νέων θεραπειών στην Ογκολογία επελέγη και θα το αναπτύξει ένας άριστος γιατρός της Κλινικής μας ο Επιμελητής κ. Ν. Αλεβιζόπουλος. Στην παρούσα Εισαγωγή θα επιχειρηθεί απάντηση ερωτημάτων σχετικών με το θέμα.

ΟΡΟΛΟΓΙΑ - ΕΝΝΟΙΕΣ

1. Τι είναι οι ΘΚΕΣ (targeted cancer therapies)?

Είναι, όπως αναφέρθηκε ειδικές θεραπείες, με φάρμακα ή άλλες ουσίες, οι οποίες εμποδίζουν την αύξηση και επέκταση του κακοήθους νοσήματος, με εμπλοκή σε κυτταρικά στοιχεία επηρεάζοντά τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Επειδή (στις περισσότερες φορές) οι στόχοι αφορούν σε μοριακό επίπεδο, στην βιβλιογραφία αναφέρονται ως μοριακοί στόχοι ("molecular targets"), οι θεραπείες, ως θεραπείες κατά μοριακών στόχων ("molecularly targeted therapies") και τα φάρμακα, ως φάρμακα κατά μοριακών στόχων ("molecularly targeted drugs").

Δεδομένων των παραπάνω χαρακτηριστικών οι ΘΚΕΣ είναι περισσότερο δραστικές σε σχέση με τις κλασικές θεραπείες (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία) και λιγότερο βλαπτικές για τα φυσιολογικά κύτταρα. Πολλές από τις θεραπείες αυτές έγιναν ήδη αποδεκτές από την U.S. Food and Drug Administration (FDA), για θεραπεία ειδικών τύπων καρκινωμάτων, άλλες βρίσκονται στα πλαίσια κλινικών ερευνών και άλλες σε μελέτες σε πειραματόζωα. Οι ΘΚΕΣ μπορεί να χορηγούνται μόνες ή σε συνδυασμό με άλλους τύπους θεραπειών, συνήθως με χημειοθεραπεία (ΧΘΠ).

2. Με ποιο τρόπο οι ΘΚΕΣ αποδίδουν θεραπευτικά αποτελέσματα?

Οι θεραπείες αυτού του τύπου επιδρούν στην διαίρεση/πολλαπλασιασμό του νεοπλασματικού κυττάρου και την μεταστατική του ικανότητα με πολλούς τρόπους. Ορισμένες δρουν στις πρωτεΐνες, οι οποίες εμπλέκονται στην διαδικασία μετάδοσης του σήματος και τελικώς σε κυτταρικές λειτουργίες και δραστηριότητες, όπως, η κυτταρική διαίρεση και μετακίνηση ή η ανταπόκριση του κυττάρου σε εξωγενή (και αποπτωτικά) ερεθίσματα. Ελέγχοντας την μετάδοση του σήματος η οποία επιτρέπει στα νεοπλασματικά κύτταρα να αυξάνονται και να πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα, οι ΘΚΕΣ βοηθούν στην αναστολή της νεοπλασματικής εξέλιξης και επάγοντας έμμεσα τον κυτταρικό θάνατο (απόπτωση), των καρκινικών κυττάρων. Άλλες ΘΚΕΣ προκαλούν απ' ευθείας κυτταρικό θάνατο, μέσω απόπτωσης ή διέγερσης του ανοσολογικού συστήματος ώστε να αναγνωρίζει και να καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα ή/ και κατευθύνοντας τοξικές ουσίες σε αυτά. Η ανάπτυξη ΘΚΕΣ απαιτεί ταυτοποίηση στόχων επηρεαζόντων τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων και την επιβίωσή τους. Παράδειγμα αποτελούν πολλές περιπτώσεις χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ), με σχηματισμό ειδικού γονιδίου του BCR-ABL, κατά την χρωμοσωμική μετάθεση t 9:22, οπότε το γονίδιο ABL του χρωμοσώματος 9 συνενώνεται με τμήμα του BCR του χρωμοσώματος 22. Η ABL πρωτεΐνη έχει σημαντικότατο ρόλο στον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και ενεργοποιείται μετά αλληλεπίδραση με άλλα σηματοδοτούντα μόρια. Η πρωτεΐνη από την σύντηξη BCR-ABL ενεργοποιείται απ' ευθείας και επάγει συνεχή πολλαπλασιασμό των κυττάρων της ΧΜΛ. Δεδομένων αυτών είναι προφανές ότι το γονίδιο BCR-ABL και η πρωτεΐνη

του αποτελούν ιδανικό μόριο – στόχο για θεραπεία.

3. Πως αναπτύχθηκαν και τι είναι οι ΘΚΕΣ?

Εφόσον ταυτοποιηθεί ο (σημαντικός) ειδικός στόχος στην νεοπλασματική διαδικασία συγκεκριμένου κακοήθους νεοπλασματος, είναι συνήθως επιτεύξιμη η παραγωγή ουσίας κατά αυτό. Οι περισσότερες ΘΚΕΣ είναι μικρομοριακά φάρμακα, ονομαζόμενα μονοκλωνικά αντισώματα (ΜΑ). Αυτά, τυπικά, μπορεί να εισδύσουν σε καρκινικά κύτταρα και να καταστρέψουν τον ειδικό ενδοκυττάριο στόχο. Άλλα ΜΑ μη έχοντα ικανότητα να διαπεράσουν την κυτταρική μεμβράνη καταστρέφουν αντιγόνα ευρισκόμενα επ' αυτής.

Μονοκλωνικά αντιγόνα ή/και ΜΑ χρησιμοποιούνται σε εργαστηριακές δοκιμές για ταυτοποίηση και έλεγχο ειδικών, φαρμάκων κατά συγκεκριμένης νόσου. Αρχικά ΜΑ παρήχθησαν από ανοσοποιηθέντα πειραματόζωα (συνήθως ποντίκια). Τα ανοσοποιηθέντα ζώα μπορεί να παρέξουν διαφορετικούς τύπους αντισωμάτων κατά ειδικών στόχων. Τα σπληνικά κύτταρα εξάλλου μπορεί να επάγουν τον σχηματισμό ενός μόνο τύπου αντισωμάτων, τα οποία συλλέγονται από ανοσοποιηθέντα ζώα, μετά σύντηξη με μυελωματικά κύτταρα. Η κλωνοποίηση των κυττάρων αυτών σε κυτταρικές καλλιέργειες επάγει την παραγωγή μεγάλου αριθμού ενός μόνου τύπου ΜΑ. Τα ΜΑ για θεραπευτική χρησιμοποίηση επιλέγονται μετά από έλεγχο αποτελεσματικότητας και δραστηριότητας. Πριν δοθούν σε ανθρώπους τα ΜΑ εξανθρωποποιούνται (“humanized”) με γενετική αντικατάσταση, όσον το δυνατόν μεγαλύτερου μη ανθρώπινου τμήματος από ανθρώπινο. Η εξανθρωποποίηση είναι απαραίτητη, για πρόληψη της ανοσιακής απάντησης του ατόμου το οποίο μπορεί να αναγνωρίζει το ΜΑ ως ξένο και να το καταστρέφει πριν δράσει στο στόχο του.

4. Ποιος ήταν ο πρώτος στόχος ΘΚΕΣ?

Ο πρώτος ειδικός – μοριακός στόχος για εφαρμογή ΘΚΕΣ, ήταν οι κυτταρικοί υποδοχείς για τα οιστρογόνα, τα οποία επάγουν την κυτταρική αύξηση και πολλαπλασιασμό στο καρκίνωμα του μαστού (ΚΜ). Όταν τα οιστρογόνα δεσμεύονται στους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER) ενδοκυτταρίως, το σύμπλοκο ορμόνης – υποδοχέα, ενεργοποιεί την έκφραση ειδικών γονιδίων, μεταξύ των οποίων και αφορώντων την κυτταρική αύξηση και πολλαπλασιασμό. Η έρευνα απέδειξε ότι η δέσμευση της δράσης των οιστρογόνων, συνιστά αποτελεσματική θεραπεία του ΚΜ. Αρκετά φάρμακα αυτής της κατηγορίας, με την ονομασία selective estrogen receptor modulators (SERMs), μεταξύ αυτών η tamoxifen και η toremifene (Fareston®), έχουν την έγκριση του FDA για θεραπεία ΚΜ/ΕΡ (+). Άλλο ένα φάρμακο η fulvestrant (Faslodex®), δεσμεύεται στους ER και τους καταστρέφει. Άλλης τάξης ΘΚΕΣ, είναι οι αναστολείς της αρωματάσης (ενζύμου, απαραίτητου για παραγωγή οιστρογόνων), εγκεκριμένοι από το FDA για ασθενείς με ΚΜ/ΕΡ (+). Η δέσμευση της δραστηριότητας της αρωματάσης, επάγει μείωση των επιπέδων οιστρογόνων και αναστολή της προόδου της νόσου.

5. Υπάρχουν άλλες θεραπείες κατά ειδικών στόχων?

ΝΑΙ!!! Θα αναφερθούν παραδείγματα φαρμάκων ήδη εγκεκριμένων από το FDA.

- Imatinib Mesylate (Gleevec®), για την θεραπεία των gastrointestinal stromal tumours (GIST's) και ορισμένων ειδών λευχαιμίας. Έχει ειδικό στόχο ένζυμα τυροσινικής

κινάσης (TK), συμμετέχοντα στην μετάδοση του σήματος και εμφανίζοντα αυξημένη δραστηριότητα σε ορισμένα κακοήθη νεοπλάσματα.

- Dasatinib (Sprycel®), για θεραπεία ορισμένων ασθενών με ΧΜΛ και ΟΛΛ. Είναι μικρομοριακός αναστολέας ενζύμων της TK.
 - Nilotinib (Tasigna®). Μικρομοριακός αναστολέας της TK χρησημοποιούμενος στην θεραπεία ασθενών με ΧΜΛ.
 - Trastuzumab (Herceptin®). Είναι ΜΑ, δεσμεύει τους human epidermal growth factor receptors2(HER-2), έχοντας δραστηριότητα TK. Χρησιμοποιείται για θεραπεία ασθενών με ΚΜ/HER-2 (+++).
 - Gefitinib (Iressa®), για θεραπεία ασθενών με ΜΜΚΠ. Είναι μικρομοριακός αναστολέας της TK του epidermal growth factor receptor (EGFR).
 - Erlotinib (Tarceva®). Είναι μικρομοριακός αναστολέας της TK του EGFR με έγκριση για θεραπεία μεταστατικών ΜΜΚΠ και παγκρέατος.
 - Cetuximab (Erbix®). ΜΑ, δεσμεύεται στο εξωτερικό τμήμα του EGFR και έχει αντιαυξητική δραστηριότητα. Εγκεκριμένο για θεραπεία ασθενών με πλακώδη καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου ή καρκινώματα παχέος εντέρου – ορθού (ΚΠΕ-Ο)..
 - Lapatinib (Tykerb®). Είναι μικρομοριακός αναστολέας ενζύμων της TK, εγκεκριμένος από το FDA για θεραπεία ορισμένων τύπων προχωρημένου ή μεταστατικού ΚΜ/HER-2(+++).
 - Panitumumab (Vectibix®), εγκεκριμένο από το FDA για ασθενείς με μεταστατικό ΚΠΕ-Ο. Συνδέεται με τον EGFR και εμποδίζει την μετάδοση σήματος κυτταρικής αύξησης.
 - Temsirolimus (Torisel®), φάρμακο για το μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ΝΚ). Είναι μικρομοριακός ειδικός αναστολέας της mTOR κινάσης, η οποία διεγείρει την κυτταρική αύξηση και τον πολλαπλασιασμό.
- Ορισμένες ΘΚΕΣ επάγουν την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων.

- Bortezomib (Velcade®), φάρμακο εγκεκριμένο από το FDA για θεραπεία ασθενών με ΠΜ και NHL μανδύα. Επάγει απόπτωση των κακοήθων κυττάρων δρώντας στην πρωτεασώμη, ο έλεγχος της οποίας μειώνει τις πρωτεΐνες. Τα φυσιολογικά κύτταρα προσβάλλονται, αλλά πολύ λιγότερο.

Άλλες ΘΚΕΣ ελέγχουν τον σχηματισμό και την ενδοογκική ανάπτυξη αγγείων, απαραίτητων για οξυγόνωση και παροχή θρεπτικών στοιχείων στον όγκο.

- Bevacizumab (Avastin®). Μονοκλωνικό αντίσωμα για την θεραπεία του γλοιοβλαστώματος, ΜΜΚΠ, μεταστατικού ΚΜ και ΚΠΕ-Ο. Η Bevacizumab δεσμεύεται στον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF).
- Sorafenib (Nexavar®). Είναι μικρομοριακός αναστολέας της TK εγκεκριμένος από το FDA για θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ΝΚ και ορισμένες περιπτώσεις ηπατωμάτων.
- Sunitinib (Sutent®). Μικρομοριακός αναστολέας της TK εγκεκριμένος για θεραπεία μεταστατικού ΝΚ ή GIST's μη ανταποκρινόμενων στην imatinib. Δεσμεύει TK, εμπλεκόμενες στην μετάδοση του σήματος του VEGF, αναστέλ-

λοντας αγγειογένεση, κυτταρική αύξηση και πολλαπλασιασμό.

Άλλες ΘΚΕΣ βοηθούν το ανοσοολογικό σύστημα να καταστρέφει καρκινικά κύτταρα.

- Rituximab (Rituxan®). Είναι ΜΑ κατάλληλο για θεραπεία ασθενών με NHL, εκ Β- κυττάρων CD20(+). Όταν το φάρμακο συνδέεται με τα CD20(+) κύτταρα, προκαλείται ανοσοολογική απάντηση, η οποία καταστρέφει αυτά τα κύτταρα. Η Rituximab, εκτός των άλλων, επάγει την απόπτωση.
- Alemtuzumab (Campath®), κατάλληλη για θεραπεία ασθενών με ΧΛΛ, εκ Β- κυττάρων. Είναι ΜΑ κατά της πρωτεΐνης CD52 της επιφάνειας φυσιολογικών και κακοήθων Β και Τ κυττάρων. Η σύνδεση alemtuzumab με CD52 επάγει ανοσοολογική απάντηση και καταστροφή των παθολογικών κυττάρων

Ορισμένες ΘΚΕΣ, συνίστανται στην μεταφορά τοξικών ουσιών ειδικά στα κακοήθη κύτταρα, με ΜΑ.

- Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®), φάρμακο για θεραπεία ασθενών με ΟΜΛ. Είναι ΜΑ κατά της CD33 πρωτεΐνης της επιφάνειας των βλαστικών κυττάρων. Συνδέεται/μεταφέρει το αντινεοπλασματικό calicheamicin.
- Tositumomab και 131I-tositumomab (Bexxar®), για θεραπεία Β- κυτταρικών NHL. Είναι μίγμα ΜΑ κατά του CD20. Ορισμένα από τα αντισώματα του μίγματος συνδέονται με το ραδιενεργό 131I, μεταφέρουν ραδιενέργεια εντός των CD20 (+) κυττάρων, τα οποία και καταστρέφουν. Η Tositumomab επί πλέον, επάγει θάνατο των παθολογικών κυττάρων διεγείροντας το ανοσοποιητικό σύστημα.
- Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), φάρμακο εγκεκριμένο από το FDA για θεραπεία NHL, εκ Β- κυττάρων CD20(+). Είναι ΜΑ κατά του CD20(+), το οποίο συνδέεται με ραδιοϊσότοπα όπως το indium-111 ή το yttrium-90.

Αντικαρκινικά εμβόλια και γονιδιακή θεραπεία, συμπεριλαμβάνονται στις ΘΚΕΣ επειδή συσχετίζονται με έλεγχο της αύξησης συγκεκριμένων καρκινικών κυττάρων.

6. Υπάρχουν πλεονεκτήματα από την εφαρμογή ΘΚΕΣ?

Οι ΘΚΕΣ δίνουν στους θεράποντες την δυνατότητα χορήγησης αγωγής, πλέον εξατομικευμένης με σαφώς λιγότερες παρενέργειες για τον πάσχοντα και επίτευξη συνθηκών καλύτερης ποιότητας ζωής γι' αυτόν.

Εντούτοις και οι θεραπείες αυτές έχουν ορισμένους περιορισμούς: Ο κυριότερος είναι η ανάπτυξη αντίστασης των νεοπλασματικών κυττάρων. Κλασικό παράδειγμα αιτίου αντίστασης αποτελεί η ανάπτυξη μετάλλαξης του γονιδίου BCR-ABL σε ασθενείς υπό θεραπεία με Imatinib. Σε πολλές περιπτώσεις, η επίκτητη αντίσταση δεν μπορεί να ξεπεραστεί με χορήγηση άλλης θεραπείας αυτής της κατηγορίας. Για τον λόγο αυτό πρέπει να γίνει σαφές ότι μία ΘΚΕΣ έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όταν συνδυάζεται με άλλη ΘΚΕΣ ή με κλασική θεραπεία και δη ΧΘΠ.

7. Είναι εύκολα προσβάσιμες πληροφορίες για ΘΚΕΣ?

Το FDA-έχει υπό την καθοδήγησή του μελέτες για φάρμακα του Πίνακα 1. Πληροφορίες παρέχονται εκτός του βασικού Web site του FDA και από τα Web sites του NCI: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted>,

<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search> ή τα Web sites του NCI's Molecular Targets Development Program (MTDP) <http://home.ncifcrf.gov/mtdp/> και του NCI's Chemical Biology Consortium (CBC) <http://dctd.cancer.gov/CurrentResearch/ChemicalBioConsortium.htm>.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κλινικές μελέτες ΘΚΕΣ του FDA

Alemtuzumab (Campath®)	Anastrozole (Arimidex®)
Bevacizumab (Avastin®)	Bortezomib (Velcade®)
Cetuximab (Erbix®)	Dasatinib (Sprycel®)
Erlotinib Hydrochloride (Tarceva®)	Exemestane (Aromasin®)
Fulvestrant (Faslodex®)	Gefitinib (Iressa®)
Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®)	Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®)
Imatinib Mesylate (Gleevec®) (Tykerb®)	Lapatinib Ditosylate
Letrozole (Femara®)	Nilotinib (Tasigna®)
Panitumumab (Vectibix®)	Rituximab (Rituxan®)
Sorafenib Tosylate (Nexavar®)	Sunitinib Malate (Sutent®)
Tamoxifen	Temsirolimus (Torisel®)
Toremifene (Fareston®)	Trastuzumab (Herceptin®)
Tositumomab and 131I-tositumomab (Bexxar®)	

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

- National Cancer Institute Fact Sheet 2.11, Clinical Trials (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Information/clinical-trials>)
- National Cancer Institute Fact Sheet 7.2, Biological Therapies for Cancer (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/biological>)
- National Cancer Institute Fact Sheet 7.18, Gene Therapy for Cancer (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/gene>)
- National Cancer Institute Fact Sheet 7.42, Angiogenesis Inhibitors Therapy (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/angiogenesis-inhibitors>)
- National Cancer Institute Fact Sheet 7.45, Herceptin® (Trastuzumab) (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/therapy/herceptin>)
- National Cancer Institute Fact Sheet 7.56, Cancer Vaccines (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/cancer-vaccines>)
- Understanding Cancer Series: Targeted Therapies Tutorial (<http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/targetedtherapies>)
- What You Need To Know About™ Cancer – An Overview (<http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/overview>)
- <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/biological> on the Internet.
- <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/cancer-vaccines> on the Internet.
- <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/gene> on the Internet.

Από τα κλασικά στα νέα φάρμακα Παράγοντες κατά Μοριακών Στόχων

Ν Αλεβιζόπουλος¹, Μ Βασιλαματζής²

SUMMARY

ALEVIZOPOULOS N, VASLAMATZIS M. Newer agents in medical oncology - Targeted therapies. The chemotherapeutic anticancer drugs, despite their effectiveness, have limited use because of resistance and side effects. The scientific research has focused on new generation of agents that target selectively transduction, signalling pathways, which control the growth, proliferation, apoptosis and angiogenesis of cancer. These agents target pathways activated by membrane kinase receptors (monoclonal antibodies) and kinase inhibitors. Efforts are being made for the improvement of the already existing drugs and for the discovery of new agents modifying signalling pathways in combination with classical chemotherapeutic agents. All these targeted therapies that interfere with specific molecular pathways have been developed as new optimizing treatment approaches critical to cancer control. *Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 483-517, 2010.*

Key words: targeted agents, angiogenesis, apoptosis.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα κλασικά αντικαρκινικά φάρμακα, παρά την αποτελεσματικότητά τους, συχνά εμφανίζουν περιορισμένη δράση λόγω ανάπτυξης αντίστασης και εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών. Για τον λόγο αυτό η επιστημονική έρευνα στράφηκε και ήδη επέτυχε να δημιουργήσει νεότερα φάρμακα, τα οποία έχουν επιλεκτικά στόχους, τις οδούς μεταγωγής μηνυμάτων που ελέγχουν την αύξηση, διαφοροποίηση, απόπτωση και εξέλιξη του καρκινικού κυττάρου. Αιχμή του δόρατος της προσπάθειας αυτής είναι οι θεραπείες κατά μοριακών στόχων (ΘΚΜΣ). Με τον όρο αυτό εννοούνται θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα και μόρια αναστολής κινασών, τα οποία με ιδιαίτερο τρόπο διακόπτουν τους σηματοδοτικούς καταρράκτες που ευοδώνουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κύτταρων και τη δημιουργία μεταστάσεων. Παράγοντες με στόχο τις οδούς που ενεργοποιούνται από υποδοχείς μεμβράνης με δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης (EGFR, HER-2, VEGFR) είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα (π.χ. CETUXIMAB, BEVACIZUMAB, κ.λπ.) και αναστολείς της ενεργότητας κινάσης (GEFITINIB, LAPATINIB, SORAFENIB, SUNITINIB, κ.λπ.). Ο θεραπευτικός στόχος είναι η βελτίωση των αποτελεσμάτων με τα ήδη υπάρχοντα (κλασικά) φάρμακα συνδυαζόμενα με αυτά και ήδη, η χρήση παραγόντων κατά μοριακών στόχων με πολλαπλά επίπεδα στόχευσης, συνηθιστά πεδίο αυξανόμενης έρευνας και

¹Επικουρικός Επιμελητής, ²Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ελπιδοφόρας θεραπευτικής προσέγγισης στην αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασμάτων.
Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 483-517, 2010.

Λέξεις κλειδιά: θεραπείες κατά μοριακών στόχων, ΘΚΜΣ, αγγειογένεση, απόπτωση, νεότερες θεραπείες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από την αρχή του 20ού αιώνα ο Paul Ehrlich διατύπωσε τη θεωρία της «μαγικής βολίδας» (magic bullet) που θα εξόντωνε τον στόχο, χωρίς να προκαλεί οποιαδήποτε βλάβη στον ξενιστή (1). Τα πρώτα αντινεοπλασματικά φάρμακα απείχαν πολύ από αυτό το διατυπωθέν μοντέλο. Μετά την «επανάσταση» που έφερε η εισαγωγή της πλατίνης στη θεραπεία του καρκίνου στις αρχές του '70, η αμέσως επόμενη γενεά φαρμάκων (καρμποπλατίνη, ταξάνες, καρμποθεικίνες, gemcitabine κ.λπ.), βελτίωσαν τις θεραπευτικές στρατηγικές σε βαθμό όμως όχι ιδιαίτερα σημαντικό (breakthrough). Η επακόλουθη πρόοδος της Ιατρικής και της Βιολογίας, βασισμένη στην κατανόηση της κυτταρικής λειτουργίας οδήγησε στη δημιουργία νεότερων πλέον «ειδικών», βιολογικών φαρμάκων που βρίσκονται πιο κοντά στην ιδέα του «magic bullet». Σημαντικό σταθμό σε αυτόν τον τομέα αποτέλεσε η επινόηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων και των ΘΚΜΣ (Targeted Therapies, TT). Η ανάπτυξη ΘΚΜΣ σε ασθενείς με κακοήθειες βασίζεται στην ταυτοποίηση διαταραγμένων μοριακών οδών οι οποίες χαρακτηρίζουν τα νεοπλασματικά κύτταρα.

Πρέπει να υπομνησθεί ότι οι γονιδιακές μεταλλάξεις, εκ των (κυρίως) περιβαλλοντικών επιδράσεων σε συνδυασμό με τη γενωμική αστάθεια, αποτελούν αναγκαία προϋπόθεση αναπτύξεως κακοήθων νεοπλασμάτων. Πρόσφατες μελέτες σχετικές με την ταυτοποίηση μοριακών δομών σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν εξαιρετικά καλή ή ιδιαίτερος πτωχή ανταπόκριση στις θεραπείες, κατέληξαν στην περιγραφή γονιδιακής οδού, της nucleotide excision repair (NER), με καθοριστικό ρόλο στην αποκατάσταση του κατεστραμένου DNA. Η διαταραχή της NER, μπορεί να επάγει γονιδιακή αστάθεια και τελικώς, κακοήθη εκτροπή. Τα γονίδια αποκατάστασης βλαβών του DNA, ERCC1 (excision repair cross complementation) και RRM1 (regulatory subunit of ribonucleotide reductase), φαίνεται ότι εμπλέκονται στη θεραπευτική ανταπόκριση και θα αναπτυχθούν εκτενέστερα στη συνέχεια. Με βάση τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι οι ΘΚΜΣ γίνονται με ουσίες κατά σημάτων απαραίτητων για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, όπως οι protein tyrosine kinases, η protein kinase C [PKC] και η ενεργοποιημένη ras/mitogen

protein kinase (ras/MAPK). Στοιχεία του φυσιολογικού κυτταρικού κύκλου, συνήθως εμφανίζονται διαταραγμένα σε κύτταρα νεοπλασματικά είτε λόγω γονιδιακής υπερεκφράσεως, είτε μεταλλάξεως. Απορρυθμισμένοι οδοί αυτής της κατηγορίας ταυτοποιήθηκαν ως δυνητικοί θεραπευτικοί στόχοι. Με την εφαρμογή στοιχείων της μοριακής βιολογίας, ανακαλύφθηκαν ουσίες με διαφορετικό-νέο μηχανισμό δράσης, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα (trastuzumab, rituximab) και τα «βιολογικά» φάρμακα (imatinib). Ήδη τα φάρμακα αυτά είναι καθιερωμένα, εγκεκριμένα και ενταγμένα στην καθημερινή θεραπευτική φαρέτρα.

Τα «κλασικά» αντινεοπλασματικά φάρμακα κατευθύνονται κυρίως κατά του DNA, του RNA, ενζύμων ή των μικροσωληνίσκων των κυττάρων. Αντιθέτως τα νεότερα φάρμακα στρέφονται εναντίον συγκεκριμένης βιολογικής οδού, που μπορεί να μην είναι χαρακτηριστική για τον τύπο του όγκου (π.χ. καρκίνος μαστού), αλλά να παρατηρείται κατά την ανάπτυξη διαφόρων τύπων όγκων (π.χ. μαστού, ωοθηκών, κ.λπ.). Αυτό σημαίνει ότι η δραστηριότητα ενός φαρμάκου αυτής της κατηγορίας, δεν αξιολογείται σε τυχαίο πληθυσμό ασθενών συγκεκριμένου όγκου που μπορεί να εκφράζουν ή όχι τον συγκεκριμένο στόχο του φαρμάκου, αλλά σε πληθυσμό εκφράζοντα τον συγκεκριμένο βιολογικό στόχο ανεξάρτητα από τον τύπο του όγκου. Το τελευταίο προϋποθέτει ότι υπάρχει η δυνατότητα διάγνωσης της παρουσίας του στόχου δράσης του φαρμάκου και αυτό είναι ήδη γεγονός για πολλούς τέτοιους στόχους, ενώ καθημερινά αναγνωρίζονται και νέοι (2).

Βασική παράμετρος αξιολόγησης της δραστηριότητας των φαρμάκων είναι η ανταπόκριση (response rate) της νόσου, κατά τους γνωστούς κανόνες της Κλινικής Ογκολογίας. Στην αξιολόγηση των νεότερων φαρμάκων πρέπει να είναι σαφές ότι αυτά δεν επάγουν αμέσως κυτταρικό θάνατο, αλλά μετεξέλιξη των κακοήθων κυττάρων σε μη διαιρούμενα ζώντα κύτταρα, τα οποία σε επόμενο χρόνο, λόγω π.χ. αλλαγής έκφρασης γονιδίων και επαγωγής της απόπτωσης εξαιτίας της επίδρασης φαρμάκων θα οδηγηθούν στον θάνατο (3). Είναι προφανές ότι φάρμακα της κατηγορίας αυτής, τελικώς προκαλούν υποχώρηση ή αναστολή ανάπτυξης των όγκων.

Όπως είναι γνωστό στα κακοήθη νοσήματα, σπάνια

υπάρχει ένας μόνον μηχανισμός-στόχος υπεύθυνος για την έναρξη και ανάπτυξή τους. Συχνότατα ενέχεται πληθώρα αλλαγών σε διαφορετικούς κρίσιμους τομείς-στόχους, όπως υπερδραστηριότητα τυροσινικών κινασών, ανωμαλίες σήματος του *ras* ογκογονιδίου, αλλαγές στον μηχανισμό κυτταρικού θανάτου κ.ο.κ. Αντιγόνα συνοδευτικά του όγκου αποτελούν στόχους για ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις, ενώ η αγγειογένεση, μηχανισμός νευραλγικής σημασίας στη νεοπλασματική διαδικασία, αποτελεί στόχο ειδικών θεραπειών με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες.

Επομένως, με τις σημερινές γνώσεις πρέπει να αξιολογούνται ιεραρχικά τα βιολογικά χαρακτηριστικά/ρυθμιστικοί μηχανισμοί ενός όγκου, ώστε να επιλέγεται εξατομικευμένη θεραπεία με στόχο τα πολλαπλά μονοπάτια στην αύξησή του με χρήση >1 φάρμακα. Είναι σαφές ότι ένα αποτελεσματικό φάρμακο μπορεί θεραπευτικά να υποεκτιμηθεί, εάν ο στόχος δράσης του δεν είναι η μοναδική υπεύθυνη διαταραχή της κακοήθους εξαλλαγής. Στη περίπτωση αυτή είναι σκόπιμος ο συνδυασμός του, με άλλο ή άλλα φάρμακα κλασικά ή νεότερα.

ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΚΛΑΣΙΚΩΝ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

A. Η πλατίνη (cisplatin), cis-dichlorodiammine platinum (II) ή CDDP, διαθέτει ευρύτατο φάσμα δράσης και είναι από τα συχνότερα χορηγούμενα κυτταροστατικά. Η ανάπτυξή της ξεκίνησε το 1961 από τους Rosenberg et al, που ερευνώντας την επίδραση του ηλεκτρικού ρεύματος στα βακτήρια, παρατήρησαν ότι προϊόντα ηλεκτρόλυσης από ηλεκτρόδια πλατίνας ανέστειλλαν την ανάπτυξή τους (4). Αργότερα παρατηρήθηκε ότι η CDDP σχηματίζει σύμπλοκα βάσεων με τη μία ή και τις δύο έλικες του DNA. Συχνότερα το φάρμακο συνδέεται με τις δύο γουανίνες της μίας έλικας του DNA και το επικρατούν σύμπλοκο που σχηματίζεται είναι το dGpG. Λιγότερο συχνά, σε ποσοστό μόλις 5%, σχηματίζονται σύμπλοκα μεταξύ CDDP και βάσεων γουανίνης των δύο ελίκων του DNA (5). Η κυτταροτοξικότητα της CDDP οφείλεται στη δημιουργία αυτών των συμπλόκων, που παρεμποδίζουν την αντιγραφή και μεταγραφή του DNA. Η CDDP χρησιμοποιείται στη θεραπεία των καρκίνων όρχεως, ωοθηκών, πνεύμονα, ουροδόχου κύστεως και κεφαλής-τραχήλου και συνοδεύεται από τα εξής χαρακτηριστικά: α) Τις παρενέργειες (νεφροτοξικότητα, ωτοτοξικότητα, περιφερική νευροπάθεια), β) Την περιορισμένη δραστηριότητα έναντι ορισμένων τύπων καρκίνου, όπως του παχέος εντέρου – ορθού(ΚΠΕ-

Ο) και του παγκρέατος, που εμφανίζουν ενδογενή αντίσταση στο φάρμακο και γ) Τη συχνή ανάπτυξη επίκτητης αντίστασης σε όγκους που αρχικά ανταποκρίνονται στη θεραπεία, όπως π.χ. στον καρκίνο ωοθηκών. Έτσι η έρευνα από πολύ νωρίς στράφηκε στην ανάπτυξη παραγώγων με λιγότερο τοξικό προφίλ παρενεργειών και με ικανότητα να υπερνικούν την αντίσταση στην πλατίνα (ενδογενή ή επίκτητη). Στην προσπάθεια αυτή διαπιστώθηκε ότι πολλές κυτταρικές σειρές ανθεκτικές στην πλατίνα διαθέτουν υψηλά ενδοκυττάρια επίπεδα θειολών, η εξάντληση των αποθεμάτων των οποίων αποκαθιστά την ευαισθησία στο φάρμακο (5). Η ικανότητα του κυττάρου να “αντέχει” τις βλάβες του DNA που προκαλεί η πλατίνη επιτυγχάνεται μέσω υπερέκφρασης του συστήματος πρωτεϊνών NER (nucleotide excision repair), που απομακρύνει τα σύμπλοκα της CDDP με τη μορφή ολιγονουκλεοτιδίων. Η απώλεια λειτουργικότητας του συμπλέγματος πρωτεϊνών MMR (mismatch repair), υπεύθυνου για τη διόρθωση των λάθος ενσωματωμένων νουκλεοτιδίων, φαίνεται να συμμετέχει στην ανάπτυξη αντίστασης στην πλατίνα.

Είναι γνωστό ότι η CDDP τελικά οδηγεί το κύτταρο σε αποπτωτικό θάνατο και η ισορροπία μεταξύ των προ- (π.χ. BAX, BAK, BAD) και αντί- (π.χ. Bcl-2, Bcl-X_L) αποπτωτικών πρωτεϊνών μπορεί να καθορίσει την ευαισθησία ή την αντίσταση στο φάρμακο (6).

B. Η καρμποπλατίνα, cis-diammine-1,1-cyclobutane di-carboxylate platinum (II) ή CBDCA, είναι φάρμακο ανάλογο της CDDP, με διαφορετικό φάσμα τοξικότητας: η μυελοκαταστολή αποτελεί την κυρία δοσοπεριοριστική τοξικότητά της ενώ ναυτία, εμετοί, νεφροτοξικότητα και νευροτοξικότητα παρουσιάζονται σπανιότερα. Σε μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών, η CBDCA αποδείχθηκε ισοδύναμη της CDDP στη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών. Παρόμοια δεδομένα ανταπόκρισης παρατηρήθηκαν και σε άλλους συμπαγείς όγκους, ώστε η CBDCA (μη απαιτούσα ενδονοσοκομειακή νοσηλεία) να έχει αντικαταστήσει την CDDP σε πολλά θεραπευτικά σχήματα κατά ποικίλων νεοπλασμάτων, με σημαντικότερη εξαίρεση τον καρκίνο του όρχεως, όπου θεραπεία με CDDP υπερτερεί στην επίτευξη διαστήματος ελευθέρου υποτροπής (7).

Εντούτοις η CBDCA εμφανίζει πλήρως διασταυρούμενη αντίσταση με την CDDP, ώστε η έρευνα στράφηκε στη σύνθεση αναλόγων τα οποία να ξεπερνούν την ενδογενή και/ή την επίκτητη αντίσταση των όγκων στους παράγοντες αυτούς. Στην ομάδα των φαρμάκων αυτών, ανήκουν:

1. Η ΟΞΑΛΙΠΛΑΤΙΝΗ

Οι Burchenal et al παρατήρησαν ότι ανάλογα της CDDP με αντικατάσταση των αμινών του μορίου από δακτύλιο δια-μινουκυκλοεξάνης (DACH), ήταν δραστικά κατά κυτταρικών σειρών ανθεκτικών στην CDDP και της κυτταρικής σειράς λευχαιμίας P388 (8). Η οξαλιπλατίνη επελέγη για περαιτέρω ανάπτυξη, με βάση την υδατοδιαλυτότητά της και τη δραστικότητα του μορίου της κατά της κυτταρικής σειράς λευχαιμίας L1210, ανθεκτικής στην πλατίνα (9,10). Η οξαλιπλατίνη (όπως η CDDP), σχηματίζει σύμπλοκα μεταξύ βάσεων της μίας ελικας DNA και κυρίως μεταξύ δύο βάσεων γουανίνης d(GpG) ή γουανίνης-αδενίνης d(GpA). Τα σύμπλοκα της, περισσότερο ογκώδη και υδρόφοβα από τα αντίστοιχα της CDDP ή της CBDCA και, εξ αυτού, περισσότερο δραστικά στην αναστολή σύνθεσης του DNA (11), ενώ οι πρωτεΐνες του συστήματος MMR φαίνεται ότι δεν μπορούν να συνδεθούν με τα σύμπλοκα αυτά (12). Έτσι η οξαλιπλατίνη διατηρεί την κυτταροτοξική της δράση κατά κυττάρων με ανεπάρκεια του συστήματος MMR ανθεκτικών στην CDDP και την CBDCA (13). Η οξαλιπλατίνη, έχει σημαντική δραστικότητα στον ΚΠΕ-Ο ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής και σε περιπτώσεις ανθεκτικές στις φθοριοπυριμιδίνες. Επιπλέον είναι δραστική σε καρκίνο ωοθηκών ανθεκτικό στην CDDP (14). Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα της οξαλιπλατίνης αφορά μια ασυνήθιστη μορφή αισθητικής νευροπάθειας, η οποία εκλύεται ή αυξάνεται με έκθεση στο κρύο. Η νευροπάθεια της οξαλιπλατίνης είναι μάλλον αθροιστική, αν και γενικά υφίσταται εντός 4 έως 6 μηνών από τη διακοπή της χορηγήσεως της. Η χορήγηση του φαρμάκου δεν επάγει νεφροτοξικότητα και ωτοτοξικότητα.

2. ΤΟ ZD 0473

Το ZD 0473, cis-diamminedichloro(2-methylpyridine) platinum (II), είναι νεότερο ανάλογο της CDDP που σχεδιάστηκε για να αντιμετωπισθεί η επίκτητη ή ενδογενής αντίσταση σε αυτήν. Ο συνδυασμός πυριμιδινικής πλάγιας αλυσίδας και μεθυλικής ομάδας, εμποδίζει την αδρανοποίηση του φαρμάκου από ενδοκυττάριας θειόλες (15). Σε *in vitro* μελέτες το ZD 0473 έδειξε δραστικότητα σε κυτταρικές σειρές με διάφορους βαθμούς αντίστασης στην CDDP, σημαντική δραστικότητα έναντι κυτταρικών σειρών με υψηλά επίπεδα γλουταθειόνης και μεταλλοθειονινών (16), κυτταροτοξικότητα έναντι κυτταρικών σειρών καρκίνου ωοθήκης, με ανθεκτικότητα στην CDDP λόγω ελαττωμένης πρόσληψη του φαρμάκου από το κύτταρο. Προκλινικές μελέτες κατέδειξαν ίση ή και (ενίστε)

ισχυρότερη αντινεοπλασματική δράση συγκριτικά με την CDDP σε ξενομόσχευμα καρκίνου ωοθήκης, με ανθεκτικό στην CDDP (17). Κύρια δοσοπεριοριστική τοξικότητα του ZD 0473 είναι η μυελοκαταστολή ενώ δεν προκαλεί νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα ή περιφερική νευροπάθεια. Συνδυασμοί του με άλλους παράγοντες, όπως η βινορελμπίνη, η τοποτεκάνη (18), η gemcitabine (19), η δοσεταξέλη (20) και η πακλιταξέλη, έχουν ελεγχθεί σε μελέτες φάσης I.

Σε μελέτη φάσης II, το ZD 0473 σε προθεραπευθείσες με πλατίνα, ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών έδωσε ανταποκρίσεις 8,3% και 32,4% αντιστοίχως, στις ομάδες των ανθεκτικών και ευαίσθητων στην CDDP (21). Στα πλαίσια 2^{ης} γραμμής θεραπείας σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα το ZD 0473 επήγε ελάχιστον αντικειμενικές ανταποκρίσεις στο 12% και σταθεροποίηση της νόσου στο 44% των ασθενών (22). Σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΚΠ), η 2^{ης} γραμμής θεραπεία με ZD 0473 προκάλεσε αντικειμενικές ανταποκρίσεις (Α.Α.) σε 1 από τους 6 και σε 3 από τους 19 ασθενείς με ευαίσθητη και ανθεκτική νόσο αντιστοίχως (23). Αντιθέτως σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ), η χορήγηση ZD 0473 μετά από χημειοθεραπεία με βάση την CDDP, δεν προκάλεσε Α.Α. (24).

3. ΤΟ BBR 3464

Το BBR 3464 είναι τριπυρηνικό πλατινούχο σύμπλεγμα, με βασικές δομικές διαφορές από την CDDP. Το μόριο περιέχει δύο πλατινούχες ομάδες [trans-PtCl(NH₃)₂] οι οποίες συνδέονται με τετρααμινική πλατινούχα αλυσίδα [trans-Pt(NH₃)₂(NH₂(CH₂)₆ NH₂)₂]. Το BBR 3464 συνδέεται με το DNA γρηγορότερα σε σχέση με την πλατίνα σχηματίζοντας σύμπλοκα με βάσεις της μίας ή και των δύο ελίκων τα οποία απέχουν αρκετά μεταξύ τους. Το ποσοστό των συμπλόκων μεταξύ των δύο ελίκων του DNA φτάνει το 20% του συνόλου (25). Λεπτομερής ανάλυση της αλληλεπίδρασης του DNA με το BBR 3464 έδειξε ότι αυτό τροποποιεί το DNA με διαφορετικό τρόπο από την CDDP (26) με πιθανή επαγωγή διαφορετικών οδών αντίδρασης του κυττάρου στο φάρμακο, όπως π.χ. την ενεργοποίηση της απόπτωσης. Έτσι το BBR 3464 παρουσιάζει δραστικότητα κατά κυτταρικών σειρών και ξενομοσχευμάτων με μετάλλαξη στο γονίδιο p53, οι οποίες είναι λιγότερο ευαίσθητες στην πλατίνα (27). Αυτό φαίνεται να οφείλεται στην ενεργοποίηση της διαδικασίας απόπτωσης από το BBR 3464 ανεξάρτητα από το p53. Σημειωτέον ότι η απώλεια της λειτουργικότητας του συστήματος MMR ή η υπερέκφραση του συστήματος NER φαίνεται ότι δεν αποτελούν

καθοριστικό παράγοντα για την ευαισθησία στο BBR 3464 (28).

Σε προκλινικές μελέτες το BBR 3464 αποδείχθηκε δραστικό κατά ανθεκτικών στην CDDP ξενομοσχευμάτων ανθρωπίνων όγκων και κατά 20 φορές περισσότερο κυτταροτοξικό σε σύγκριση με την πλατίνα κατά κυτταρικών σειρών ωθηθήκης και μελανώματος με αντοχή σε αυτήν (29). Μία ασθενής με καρκίνο ωθηθικών και προϊούσα νόσου μετά θεραπεία με πακλιταξέλη, CBDCA και τοποτεκάνη, παρουσίασε σταθεροποίηση της νόσου και πτώση του CA-125, όταν έλαβε BBR 3464 (30). Σε μελέτη φάσης II η χορήγηση του BBR 3464 σε 18 προθεραπευμένους ασθενείς με ΜΜΚΠ, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί ή παρουσίασαν σταθερή νόσου μετά θεραπεία 1^{ης} γραμμής, προκάλεσε αντικειμενική ανταπόκριση σε ένα εξ αυτών. Σε 46 ασθενείς με καρκίνο ωθηθικών προθεραπευμένες με CDDP (28 ευαίσθητες και 18 ανθεκτικές) το BBR 3464 προκάλεσε 5 αντικειμενικές ανταποκρίσεις, όλες σε ασθενείς ευαίσθητες στη θεραπεία πρώτης γραμμής (31).

4. Η ΣΑΤΡΑΠΛΑΤΙΝΗ (JM216)

Η σατραπλατίνη, bis-acetato-ammine-dichloro-cyclohexy-lamine platinum (IV), είναι ο πρώτος από του στόματος χορηγούμενος πλατινούχος παράγοντας. Η σατραπλατίνη επελέγη για περαιτέρω ανάπτυξη, με βάση την ισχυρή *in vitro* αναστολή του πολλαπλασιασμού καρκινικών κυτταρικών σειρών ωθηθήκης, τραχήλου μήτρας και πνεύμονα (32,33,34) και την επικράτηση της επίκτητης αντίστασης στην CDDP σε κυτταρικές σειρές ωθηθήκης και τραχήλου μήτρας ιδίως όταν αντίσταση σχετιζόταν με ελάττωση της μεταφοράς της CDDP ενδοκυτταρίως (35). Εξάλλου όταν η JM216 χορηγήθηκε από του στόματος, παρατηρήθηκε δραστικότητα ισοδύναμη με την CDDP και την CBDCA κατά του ανθεκτικού υποτύπου του ξενομοσχεύματος ADJ/PC6. Η JM216 σχηματίζει σύμπλοκα με το DNA στα οποία οφείλεται η κυτταροτοξικότητά της. Τα σύμπλοκα αυτά φαίνεται να επιδιορθώνονται από το σύστημα NER με τρόπο όμοιο με της CDDP και της οξαλιπλατίνης, αλλά δεν αναγνωρίζονται από το σύστημα MMR. Η JM216 φαίνεται να διαθέτει διαφορετικό μηχανισμό ενδοκυτταρίας μεταφοράς από την CDDP, με αποτέλεσμα να εμφανίζει δραστικότητα κατά κυτταρικών σειρών, στις οποίες η αντοχή στην πλατίνα οφείλεται σε ελάττωση της ενδοκυτταρίας συγκέντρωσής της. Σε μελέτες φάσης I αποδείχθηκε η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, η μυελοκαταστολή (κυρίως ουδετεροπενία και θρομβοπενία) είναι η κύρια δόσοπεριοριστική τοξικότητα και

δεν παρατηρήθηκε νεφροτοξικότητα ή νευροτοξικότητα (36,37,38). Μεταξύ των ποικίλων δοσολογικών σχημάτων που δοκιμάστηκαν, η δόση των 120 mg/m² ημερησίως, για 5 ημέρες ανά 21 ημέρες, θεωρήθηκε η πλέον κατάλληλη για μελέτες φάσης II. Ως θεραπεία πρώτης γραμμής η σατραπλατίνη προκάλεσε αντικειμενικές ανταποκρίσεις στο 38% των ασθενών με ΜΚΠ (39), αλλά καμμία σε ασθενείς με ΜΜΚΠ (40). Σε άλλη, μελέτη τυχαίας κατανομής φάσης II επί 57 ασθενών με ΜΜΚΠ, η χορήγηση JM216 προκάλεσε αντικειμενικές ανταποκρίσεις στο 7% των ασθενών, έναντι 14% της CDDP (41). Στη μελέτη αυτή η σατραπλατίνη συνοδεύτηκε από ηπιότερη μη αιματολογική τοξικότητα αλλά σοβαρότερη μυελοκαταστολή σε σχέση με την CDDP. Σε ασθενείς με υποτροπή καρκίνου τραχήλου μήτρας δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ανταποκρίσεις, ενώ σε αρχικές μελέτες επί ορμονοάντοχου καρκίνου προστάτη αναφέρθηκε παρατηρήθηκε δραστικότητα (42,43).

5. Η ΝΕΝΤΑΠΛΑΤΙΝΗ

Η νενταπλατίνη, cis-diammine-glycolato-0,0-platinum II (254S), χρησιμοποιείται μόνο στην Ιαπωνία. Παρουσιάζει διασταυρούμενη με την πλατίνα αντίσταση κατά της λευχαιμικής κυτταρικής σειράς L1210. Κύρια δόσοπεριοριστική τοξικότητά της είναι η μυελοκαταστολή. Σε μελέτες φάσης I η νενταπλατίνη έχει συνδυαστεί με 5-FU (44,45), με κυκλοφωσφαμίδη (46) και με ακτινοθεραπεία (47).

Σε μελέτες φάσης II παρατηρήθηκε δραστικότητα σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα, κεφαλής-τραχήλου, οισοφάγου, ουροδόχου κύστης, ωθηθικών και τραχήλου μήτρας με ποσοστά ανταπόκρισης όμοια με της CDDP. Αντικειμενικές ανταποκρίσεις αναφέρονται και σε ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού, του μαστού και του προστάτη. Σε μία μικρή μελέτη με τυχαία κατανομή ασθενών με ΜΜΚΠ, η δραστικότητα των συνδυασμών νενταπλατίνης/βιντεζίνης και πλατίνης/βιντεζίνης ήταν παρόμοια, αλλά στο σκέλος της πλατίνης παρατηρήθηκε μεγαλύτερη τοξικότητα (48,49).

6. Η ΛΙΠΟΣΩΜΙΑΚΗ ΠΛΑΤΙΝΑ

Στη λιποσωμιακή πλατίνα (SPI-077) το μόριο της πλατίνης εμπριέχεται σε λιποσωμάτια, που έχουν τροποποιηθεί με την ενσωμάτωση πολυαιθυλενικής γλυκόλης, έτσι ώστε να είναι λιγότερο ευαίσθητα στην αδρανοποίηση από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Τα λιποσώματα δύνανται να διαφεύγουν από την κυκλοφορία και να παγιδεύονται στον διάμεσο χώρο

του όγκου, με επακόλουθη βραδεία απελευθέρωση του φαρμάκου εξ αυτών. Η SPI-077 έχει εξαιρετικά μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής και συγκρινόμενη με την CDDP σε μελέτες σε πειραματόζωα είχε βελτιωμένη αντινεοπλασματική δράση (50).

Σε μελέτη φάσης Ι αξιολογήθηκαν δόσεις 40 mg/m² έως 420 mg/m² ανά 4 εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν δοσοπεριοριστικές τοξικότητες εκτός αναιμίας και αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση. Σε ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνο κεφαλής-τραχήλου που έλαβαν SPI-077 σε δόση 200 mg/m² και 260 mg/m² ανά 3 εβδομάδες στα πλαίσια εισαγωγικής χημειοθεραπείας, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ανταποκρίσεις. Άλλες μελέτες φάσης Ι συνδύασαν επιτυχώς τη SPI-077 με ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου και τραχήλου μήτρας (51-53).

Μολονότι απαιτείται ακόμη σημαντική έρευνα, για να επιβεβαιωθεί η αξία, να καθοριστεί πλήρως το φάσμα της αντινεοπλασματικής τους δράσης και να ταυτοποιηθούν οι καλύτεροι δυνατοί χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί των παραπάνω νεώτερων φαρμάκων, τα οποία συνιστούν μετεξέλιξη της κλασικής πλατίνας, εντούτοις υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι η δεδομένη ομάδα παραγόντων θα επάγει στο στο άμεσο μέλλον σημαντική βελτίωση στη θεραπεία των ασθενών με καρκίνο.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗΣ ΣΤΑ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Ο σχηματισμός νέων αγγείων (νεοαγγείωση) είναι νευραλγικός μηχανισμός με τον οποίο οι όγκοι αυξάνουν και μεθίστανται. Η έκταση της αγγειογένεσης των όγκων ελέγχεται από ποικίλους παράγοντες σε τοπικό επίπεδο με προ και αντιαγγειογενετική ικανότητα και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μεταστάσεων, τοπικών υποτροπών και πτωχή συνολική επιβίωση. Δεδομένου του ρόλου της αγγειογένεσης, ήδη αναπτύχθηκαν και χρησιμοποιούνται θεραπευτικά πολλοί αντιαγγειογενετικοί παράγοντες σε ποικίλλα καρκινώματα. Στη συνέχεια θα αναφερθούν στοιχεία και δεδομένα από τη φαρμακευτική στόχευση της νεοαγγειογένεσης σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλασμάτα.

Ο VEGF ΚΑΙ ΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΟΥ (VEGF/VEGFR)

Ο Vascular endothelial growth factor (VEGF) είναι ενδοθηλιακό ειδικό μιτογόνο και αγγειογενετικός παράγων, ο οποίος εκφράζεται σε ποικίλους όγκους. Η έκφραση του σε υψηλά επίπεδα σε μερικούς όγκους σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση. Οι αυξητικοί παράγοντες του αγγειακού ενδοθηλίου συνιστούν οικογένεια

κυτταροκινών με σημαντική δράση στη παθολογική και φυσιολογική αγγειογένεση και στη λεμφαγγειογένεση. Ο ισχυρότερος από τους παράγοντες αυτούς είναι ο VEGF-A, ουσία εκκρινόμενη από τους όγκους που προκαλεί αυξημένη διαπερατότητα του αγγειακού ενδοθηλίου σε διάφορες πρωτεΐνες του πλάσματος. Ανιχνεύεται σε 4 ισόμορφες που προκύπτουν από **εναλλασσόμενη κατάτμηση** του mRNA. Οι μικρότερες ισόμορφες (VEGF-121, VEGF-165) εκκρίνονται από τα κύτταρα, ενώ οι μεγαλύτερες (VEGF-189, VEGF-205) σχετίζονται με τα κύτταρα και οι λειτουργίες τους παραμένουν ακόμη άγνωστες. Μέλη της ίδιας οικογένειας που όμως έχουν μελετηθεί πολύ λιγότερο από τον VEGF-A είναι οι: VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E και ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (PLGF). Ο PLGF εκφράζεται στον πλακούντα και θεωρείται ότι έχει συμπληρωματικό ρόλο στην αγγειογένεση, λειτουργώντας ενισχυτικά του VEGF-A. Ο VEGF-B έχει ρόλο στην ανάπτυξη των στεφανιαίων αγγείων της καρδιάς, ο VEGF-C εκφράζεται στο λεμφικό ενδοθήλιο και σχετίζεται με τη λεμφαγγειογένεση, ο VEGF-D είναι ενδοθηλιακό μιτογόνο και τέλος, ο VEGF-E κωδικοποιείται από τον ιό ORF.

Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ VEGF

Ο VEGF είναι παράγοντας επιβίωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων και σε μοριακό επίπεδο επαναπρογραμματίζει την έκφραση γονιδίων των ενδοθηλιακών κυττάρων προκαλώντας την αυξημένη έκφραση διαφόρων πρωτεϊνών, όπως ο ιστικός παράγοντας, πρωτεΐνες σχετιζόμενες με την ινωδολυτική οδό (ουροκινάση, ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου, αναστολέας του ενεργοποιητή του τύπου 1 πλασμινογόνου, υποδοχέας ουροκινάσης), μεταλλοπρωτεΐνάσες, τον μεταφορέα γλυκόζης GLUT-1, συνθετάση νιτρικού οξειδίου, πολλά μιτογόνα και αρκετούς αντιαποπτωτικούς παράγοντες (Bcl-2, Al, survivin, XIAP). Τα νεοσχηματισθέντα αγγεία όγκων, κυρίως, εμφανίζουν εκσεσημασμένη εξάρτηση από τον VEGF, κριτικό σημείο της οποίας είναι η κάλυψη των νεοαγγειακού δικτύου από περικύτταρα και στρωματικά στοιχεία που παρέχουν αντίσταση στην αντι-VEGF δράση. Ο VEGF προκαλεί τη χημειοταξία των μονοκυττάρων, επάγει τη δημιουργία αποικιών από ώριμους υποπληθυσμούς προγονικών κυττάρων των κοκκιοκυττάρων μακροφάγων και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων της μήτρας. Η πιο γνωστή δράση της ομάδας του VEGF αφορά στον VEGF-A και είναι η μεγάλη αύξηση της διαπερατότητας των μικροαγγείων, σε κυκλοφορούντα μακρομόρια, σε σύγκριση με την ισταμίνη, δυνάμενη να συμβάλλει

στη δημιουργία ασκίτη στον καρκίνο των ωοθηκών και οιδήματος στα νεοπλάσματα του εγκεφάλου.

Ο VEGF επάγει τη διαπερατότητα των αγγείων με την ενίσχυση της δράσης κυστικών/φουσαλιδωδών οργανιδίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα των μικρών αγγείων που μεσολαβούν στη μεταφορά μεταβολιτών ή/και αυξάνοντας τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου με χαλάρωση των συνδέσμων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων ενεργοποιώντας:

1. Τον καταρράκτη μεταφοράς σήματος της πρωτεϊνικής κινάσης του ενεργοποιημένου μιτογόνου [mitogen-activated protein (MAP) kinase signal transduction cascade] και την ανακατάταξη των συμπλεγμάτων καθερίνης/κατενίνης και
2. Τις οδούς του PKB/Akt και ενδοθηλιακής συνθετάσης νιτρικού οξειδίου (eNOS).

Αποτέλεσμα της ενδοθηλιακής διαβατότητας είναι η διαφυγή πρωτεϊνών του πλάσματος παραγόντων πήξης και η ταχεία ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης μέσω της οδού του ιστικού παράγοντα και της εναπόθεσης ινικής στον εξωαγγειακό χώρο του στρώματος του όγκου, που επάγει αυξημένη διάμεση πίεση εντός του νεοπλάσματος. Η τελευταία είναι επιβλαβής σε ορισμένες περιπτώσεις όπως επί αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης, που προκαλεί εγκελευασμό και θάνατο. Ο VEGF-A που εκκρίνεται από τους όγκους, επάγει μικροαγγειακή διαπερατότητα και διαφυγή πλάσματος στην περιτοναϊκή και άλλες κοιλότητες, με αποτέλεσμα τη συγκέντρωση υγρού στις κοιλότητες αυτές. Εξάλλου η αγγειογενετική δράση του VEGF εκδηλώνεται με έκφραση των ιντεγκρινών $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$ και $\alpha_v\beta_3$, που προάγουν την κυτταρική μετανάστευση και αναδιοργάνωση του διάμεσου υποστρώματος (matrix). Είναι ενδιαφέρον ότι ο VEGF εκτός από ισχυρή μιτογόνο δράση στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, είναι και ισχυρός παράγοντας επιβίωσής τους. Αρκετοί ενδοθηλιακοί παράγοντες (VEGF, Ang-1, $\alpha_v\beta_3$) έχουν την ικανότητα να καταστείλουν τη δράση των p53, p21, p16, p27, καθώς και της προ αποπτωτικής πρωτεΐνης Bax, ενώ ενεργοποιούν σε άλλοτε άλλο βαθμό τις κινάσες επιβίωσης PI3K/Akt, p42/44 MAP και τις οδούς Bcl-2, Akt και survivin. Η υψηλότερη έκφραση VEGF mRNA παρατηρείται σε υποξικά νεοπλασματικά κύτταρα, εγγύς περιοχών νέκρωσης του όγκου. Η μεταγραφή του VEGF mRNA που προκαλείται από την υποξία, γίνεται με την πρόσδεση του HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) σε θέση σύνδεσης που βρίσκεται στον υποκινητή του VEGF, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της οδού PI3K/Akt. Η συνεχής αύξηση του μεγέθους του όγκου δημιουργεί συνεχή υποξία εντός αυτού, η οποία ενεργοποιεί και υπερεκφράζει παράγοντες που

προάγουν την αγγειογένεση, συμπεριλαμβανομένων των VEGF, bFGF, IL-8, TNF- α , TGF- β κ.ά. Αυτοί οι παράγοντες μέσω αύξησης:

1. της αγγειακής διαπερατότητας,
 2. της απελευθέρωσης πρωτεϊνών του πλάσματος,
 3. της επαγωγής πρωτεασών,
 4. του σχηματισμού ινικής,
 5. του πολλαπλασιασμού ενδοθηλιακών κυττάρων και
 6. της μεταναστευτικής ικανότητας των κυττάρων,
- προάγουν την αγγειογένεση και ινωδύση με συνέπεια τη συνεχή αύξηση του όγκου και τη δημιουργία δυσλειτουργικής αγγείωσης, η οποία συνιστά συνεχή ερεθισμό πρόκλησης υποξίας εντός του όγκου.

Η έκφραση του VEGF αυξάνεται με τη δράση του ras ογκογονιδίου. Οι αναστολείς της φαρνεσυλτρανσφεράσης αναστέλλουν την έκφραση του ras και εκφράζουν ορισμένες από τις αντινεοπλασματικές τους δράσεις μέσω της αναστολής της αγγειογένεσης λόγω της καταστολής έκφρασης του VEGF.

Το VEGF αναστέλλεται και από την πρωτεΐνη του ογκοκατασταλτικού γονιδίου von Hippel-Lindau (VHL), που είναι αδρανοποιημένο σε ασθενείς με νόσο VHL και στο πλείστον των σποραδικών διαυγοκυτταρικών καρκινωμάτων νεφρού, με συνέπεια πρόκληση νεοαγγειογένεσης μέσω VEGF. Συνήθως το VHL καταστέλλει γονίδια που επάγονται από την υποξία – μεταξύ αυτών και της ερυθροποιητίνης (EPO). Τα γονίδια αυτά υπερεκφράζονται επί μετάλλαξης του VHL, ακόμη και επί μη υποξίας και αυτό εξηγεί τη μη ύπαρξη αναιμίας σε ασθενείς με καρκίνωμα νεφρού και μεταλλαγμένο VHL (54,55,56).

ΕΚΦΡΑΣΗ VEGF-A ΣΕ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Ο VEGF-A υπερεκφράζεται στα περισσότερα συμπαγή νεοπλάσματα, εκφράζεται σε διηθητικά νεοπλάσματα αλλά και σε ορισμένες προκαρκινωματώδεις καταστάσεις (μαστού, τραχήλου μήτρας και εντέρου), η δε έκφραση του αυξάνεται παράλληλα με την εξέλιξη της κακοήθειας.

Η ποσοτική έκφραση επιπέδων VEGF-A συσχετίζεται με πτωχή πρόγνωση σε διάφορα καρκινώματα, όπως μαστού, ωοθηκών, τραχήλου μήτρας, εντέρου, εγκεφάλου, θυρεοειδούς, οισοφάγου, νεφρού, ουροδόχου κύστεως και προστάτη, αλλά και σε σαρκώματα οστών και μαλακών μορίων. Σε όλες τις μελέτες τα επίπεδα VEGF-A συνδέονται και με άλλους προγνωστικούς παράγοντες, όπως το μέγεθος του όγκου, η παρουσία μεταστάσεων, καθώς και ο βραχύτερος χρόνος ελεύθερος νόσου και συνολικής επιβίωσης.

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ VEGF

Θέσεις σύνδεσης για τον VEGF-A βρίσκονται στην επιφάνεια των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και σε κύτταρα του μυελού των οστών. Ο VEGF-A συνδέεται με δύο διαμεμβρανικούς υποδοχείς τυροσινικής κινάσης (RTKs), τους VEGFR-1 (Flt-1) και VEGFR-2 (KDR/Flk-1), αλλά όχι με τον VEGFR-3 (Flt-4) παρ' ότι είναι μέλος της ίδιας οικογένειας RTKs. Ένας υποδοχέας που δεν ανήκει στους RTKs, ο NRP-1 (neuropilin), φαίνεται να ενισχύει τη σύνδεση του VEGF-A με τον VEGFR-2. Μετά τη σύνδεση VEGF-A και υποδοχέων του, ακολουθεί καταρράκτης γεγονότων με αυτοφωσφορυλίωση των τυροσινικών κινασών και ενεργοποίηση πολλών κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών, όπως φωσφολιπάση C, PI3K, GAP, MAPK κ.ά. Οι πλήρεις βιολογικές δράσεις κάθε υποδοχέα δεν είναι πλήρως διευκρινισμένες, εντούτοις φαίνεται ότι ο VEGFR-2 είναι ο κυρίως μεσολαβητής της δράσης του VEGF-A για τη μικροαγγειακή διαπερατότητα, την ταχεία και πρώιμη αύξηση του Ca^{++} και τον ακόλουθο ενδοθηλιακό κυτταρικό πολλαπλασιασμό και μετανάστευση. Αντίθετα, ο VEGFR-1 φαίνεται ότι έχει διαφορετικές ιδιότητες σήμανσης. Ενεργοποιείται από την υποξία με μηχανισμούς εξαρτώμενους από τον HIF-1, διεγείρει την κυτταρική κινητικότητα, αλλά μετριάξει ορισμένες από τις βιολογικές δράσεις (κυτταρικός πολλαπλασιασμός) που μεταφέρονται από τον VEGFR-2 (57-59).

ΑΓΓΕΙΟΠΟΙΗΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ TIE

Οι υποδοχείς Tie 1 (Tyrosine kinase with Immunoglobulin and Epidermal growth factor homology domains-1) και Tie 2 (tek) ανήκουν στην ομάδα των υποδοχέων τυροσινικής κινάσης, εκφράζονται κυρίως σε αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και έχουν σημαντικούς ρόλους στον σχηματισμό των αιμοφόρων αγγείων.

Η αγγειοποιητίνη 1 (Ang-1) είναι ο πρώτος συνδέτης του Tie 2, που βρέθηκε:

1. σε κύτταρα έχοντα στενή σχέση με το ενδοθήλιο και υποστηρικτική λειτουργία, όπως τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα περικύτταρα.
2. στα αιμοπετάλια εκ των οποίων απελευθερώνεται σε συνθήκες ιστικού τραυματισμού.

Η αγγειοποιητίνη 2 (Ang-2) ανταγωνίζεται τις δράσεις της Ang-1 στον Tie 2. Οι αγγειοποιητίνες 3 και 4 (Ang-3, Ang-4) συνδέονται επίσης με τον Tie 2 και φαίνεται ότι δρουν ανταγωνιστικά και συναγωνιστικά αντίστοιχα, μολονότι η ακριβής βιολογική δράση τους ακόμη μελετάται. Για τον υποδοχέα Tie 1 δεν έχουν ανευρεθεί ακόμη συνδέτες και ο ρόλος του σχετίζεται

με τροποποίηση του σήματος του Tie 2. Οι αγγειοποιητίνες δεν είναι απαραίτητες για τη αγγειογένεση, αλλά εμπλέκονται περισσότερο στην ωρίμανση και διατήρηση της ακεραιότητας των αγγείων.

Ο ρόλος των αγγειοποιητινών έχει μελετηθεί σε διάφορα νεοπλάσματα:

1. Υψηλά επίπεδα Ang-2 mRNA βρέθηκαν σε αγγειοβριθείς όγκους, όπως το γλοιοβλάστωμα, το σάρκωμα Kaposi, το αγγειοσάρκωμα, το αιμαγγείωμα, κ.ά. Περίσσεια Ang-2 ανιχνεύεται εκτός των νεοπλασματικών και σε ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του όγκου. Είναι ενδιαφέρον ότι η λειτουργία της Ang-2 εξαρτάται από τον VEGF. Παρουσία του VEGF η Ang-2 επάγει τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και τη διακλάδωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ επί απουσίας VEGF η Ang-2 επάγει υποστροφή της αγγείωσης και απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων.
2. Σε αντίθεση με την Ang-2, η Ang-1 δεν εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στους περισσότερους όγκους και όταν αυτό συμβαίνει μπορεί να παρατηρηθεί είτε επαγωγή, είτε αναστολή της αγγειογένεσης, ανάλογα με τον τύπο των νεοπλασματικών κυττάρων.

ΑΝΤΙ-ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεδομένων των ανωτέρω η αγγειογένεση των κακοήθων όγκων και η αναστολή της, αποτελούν νέα πεδία έρευνας και ήδη πλείστες ουσίες που παρεμβαίνουν σε κάποιο στάδιο της διαδικασίας, βρίσκονται σε ανάπτυξη και κλινική χρήση. Ο μεγάλος ενθουσιασμός που υπάρχει απορρέει από τα σημαντικά πλεονεκτήματα που φαίνεται ότι έχουν οι αντιαγγειογενετικοί παράγοντες έναντι των συμβατικών θεραπειών. Τα πλεονεκτήματα της αντιαγγειογενετικής θεραπείας επικεντρώνονται στα παρακάτω σημεία:

1. **Αυξημένη παροχή φαρμάκου στον στόχο.** Μία ουσία που δρα κυρίως στο ενδοθήλιο των αγγείων βρίσκει εύκολη πρόσβαση με την ενδοφλέβια χορήγηση.
2. **Ενίσχυση της δράσης.** Οι συμβατικές αντινεοπλασματικές θεραπείες συνήθως αποτυγχάνουν να καταστρέψουν όλα τα κακοήθη κύτταρα και, ως γνωστόν, αρκεί ένα ποσοστό εξ αυτών προκειμένου ο όγκος να επανεμφανισθεί. Η επιτυχής στόχευση μερικών μόνο ενδοθηλιακών κυττάρων εντός του αναπτυσσόμενου αγγείου μπορεί να είναι επαρκής, για καταστροφή όλου του αγγείου.
3. **Απουσία φαρμακευτικής αντίστασης των ενδοθηλιακών κυττάρων.** Τα κύτταρα αυτά σε αντίθεση με τα νεοπλασματικά είναι γενετικά σταθερά και

συνεπώς έχουν πολύ μικρές πιθανότητες ανάπτυξης μεταλλάξεων που θα επάγουν φαρμακευτική αντίσταση.

4. **Εκλεκτική στόχευση ενδοθηλιακών κυττάρων του όγκου.**

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που εμπλέκονται στη νεοαγγειογένεση εκφράζουν διαφορές συγκριτικά με τα φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως ο ρυθμός πολλαπλασιασμού και η αντιγονική έκφραση, που μπορεί να αξιοποιηθούν, ώστε η αντιαγγειογενετική θεραπεία να κατευθύνεται επιλεκτικά στα νεοπλασματικά ενδοθηλιακά κύτταρα και όχι στα φυσιολογικά.

5. **Ευρεία εφαρμογή στη θεραπεία διαφόρων τύπων κακοήθων νεοπλασμάτων.**

Επειδή η νεοαγγειογένεση είναι σπάνια στη φυσιολογική ενήλικη ζωή, υπάρχει η δυνατότητα να δημιουργηθούν πολύ ειδικές θεραπείες με ελάχιστες παρενέργειες.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

Όπως από τα ανωτέρω συνάγεται οι ερευνητικοί στόχοι ήταν:

1. η ταυτοποίηση και χρήση ουσιών δρώντων κατά της δυνατότητας του όγκου να δημιουργήσει λειτουργικό ενδοθήλιο (αντιαγγειογενετικές θεραπείες). Ο στόχος των θεραπειών αυτών είναι η διαταραχή όλων των πλευρών της αγγειογένεσης και κυρίως της επικοινωνίας μεταξύ νεοπλασματικών, ενδοθηλιακών και στρωματικών κυττάρων, αλλά και της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι στρατηγικές αυτής της προσέγγισης περιλαμβάνουν φάρμακα που διαταράσσουν τη μεταφορά αγγειογενετικών ερεθισμάτων, αντισώματα που αναστέλλουν ή αδρανοποιούν αγγειογενετικούς παράγοντες, φάρμακα που αναστέλλουν τη λειτουργία των υποδοχέων, αναστολείς της διήθησης, καθώς και αναστολείς του ενδοθηλιακού πολλαπλασιασμού.
2. η πρόκληση απευθείας βλάβης στα αγγεία (αγγειακή στόχευση), ώστε να προκληθεί ταχεία και καταστροφική διακοπή της αγγειακής λειτουργίας με σκοπό την αναστολή της αιματικής ροής και την πρόκληση κυτταρικού θανάτου στον όγκο ως αποτέλεσμα στέρησης οξυγόνου και θρεπτικών στοιχείων.

Υπό τις παραπάνω έννοιες η αντιαγγειογενετική και η θεραπεία αγγειακής στόχευσης είναι διαφορετικές. Η πρώτη αναστέλλει τη δημιουργία νέων αγγείων και η δεύτερη καταστρέφει τα ήδη σχηματισθέντα.

ΑΝΤΙ-ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μείωση της δραστηριότητας των ειδικών αγγειογενετικών παραγόντων

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν αντισώματα κατά του VEGF ή των υποδοχέων του, ribozymes για αναστολή έκφρασης των υποδοχέων ή χρήση αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TK) που εμποδίζουν την ενεργοποίηση των υποδοχέων και της επακόλουθης σήμανσης. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι τα χημικά αντισώματα έναντι του VEGF και του VEGFR, αλλά και μικρά μόρια αναστέλλοντα την ενεργοποίηση της TK μετά τη σύνδεση του VEGF (55,56).

Μείωση της δράσης των παραγόντων επιβίωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων

Ο VEGF δρα και αυξάνοντας την επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ώστε ουσίες που ευδοκούν τη δράση του εκτός της αγγειογένεσης προκαλούν και αναστολή της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι ιντεγκρίνες συνεργάζονται και με αγγειογενετικούς παράγοντες, όπως ο VEGF και ο FGF. Η αναστολή των ιντεγκρινών συνεπώς αναστέλλει την αγγειογένεση και αυξάνει την απόπτωση. Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται μικρά πεπτιδία που μιμούνται τις θέσεις σύνδεσης των ιντεγκρινών στο εξωκυττάριο υπόστρωμα ή ειδικά δεσμευτικά αντισώματα. Οι παράγοντες αυτοί έχουν δείξει αποτελεσματικότητα σε πειραματικά μοντέλα και η αποτελεσματικότητά τους ήδη ελέγχεται σε κλινικές δοκιμές.

Αύξηση της δραστηριότητας των φυσικών αντιαγγειογενετικών ουσιών

Η ενδοστατίνη και η αγγειοστατίνη έχουν δείξει σημαντική αποτελεσματικότητα σε προκλινικές μελέτες, ενώ σε κλινικές μελέτες χορηγήθηκαν χωρίς αξιόλογες παρενέργειες. Δεδομένου ότι οι παράγοντες αυτοί είναι ακέραιες πρωτεΐνες, θα πρέπει να χορηγούνται ενδοφλέβια, ώστε να αποφευχθεί η διάσπαση τους από το γαστρεντερικό σύστημα όταν δίδονται από το στόμα.

Έμμεση καταστολή της αγγειογένεσης και των παραγόντων επιβίωσης

Γίνεται με φάρμακα τα οποία αναστέλλουν έμμεσα

και τους αγγειογενετικούς παράγοντες. Πολλά από τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής χορηγούνται ήδη στην κλινική πράξη, για άλλους λόγους, όπως οι αναστολείς COX-2 (celecoxib), αντισώματα (cetuximab) ή αναστολείς τυροσινικής κινάσης του EGFR (ZD 1839) και αντισώματα έναντι του HER2/neu (trastuzumab). Με τις θεραπείες αυτές αντιμετωπίζονται εκλεκτικά συγχρόνως δύο συστατικά του όγκου: τα αμιγώς νεοπλασματικά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των νεόπλαστων αγγείων.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΣΤΟΧΕΥΣΗΣ

Οι σύγχρονες απόψεις της αγγειακής στόχευσης εστιάζουν στον περιορισμό του υπάρχοντος αγγειακού δικτύου του όγκου. Δεδομένου ότι μεγάλος αριθμός νεοπλασματικών κυττάρων εξαρτάται θρεπτικά από μικρό μόνο αριθμό ενδοθηλιακών κυττάρων, κάθε βλάβη στο ενδοθήλιο θα έχει σημαντική επίπτωση στην ανάπτυξη του όγκου. Η αγγειακή στόχευση επιτυγχάνεται είτε με βιολογικούς παράγοντες είτε με τη χρήση μικρών δραστικών μορίων.

1. Στην πρώτη ομάδα περιλαμβάνονται η στοχευμένη γονιδιακή θεραπεία, τα αντισώματα έναντι αντιγόνων των νεοαγγείων και οι πρωτεΐνες κατά ειδικών ενδοθηλιακών κυτταρικών υποδοχέων. Στην κατηγορία ανήκουν αντισώματα έναντι του PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen), διαμεμβρανικής πρωτεΐνης εκφραζόμενης μόνον στα νεοπλασματικά επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη.
2. Η κατηγορία των μικρών μορίων περιλαμβάνει ουσίες, που μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγική νέκρωση του όγκου λόγω της αγγειακής κατάρρευσης. Στην ομάδα αυτή ανήκουν το φλαβονικό οξικό οξύ (Flavonic Acetic Acid - FAA) με τα παράγωγα του και ουσίες που συνδέονται με την τουμπουλίνη. Είναι γνωστό ότι η κυτταροκίνη TNF-α διαταράσσει το αγγειακό δίκτυο και προκαλεί αιμορραγική νέκρωση σε πειραματικά μοντέλα, αλλά προκαλεί και μη αποδεκτή τοξικότητα σε φυσιολογικούς ιστούς που εμποδίζει τη συστηματική χορήγησή της. Το FAA προκαλεί αιμορραγική νέκρωση παρόμοια με αυτήν της TNF-α, αλλά πιο εκλεκτικά στους νεοπλασματικούς ιστούς. Το πιο γνωστό παράγωγο του, το DMXAA βρίσκεται ήδη σε κλινική μελέτη. Στους παράγοντες που συνδέονται με την τουμπουλίνη ανήκουν η κομπρεταστατίνη-4 (CA4DP), το AVE8062A και το ZD 6126. Η τοξικότητα των ουσιών αυτών οφείλεται στην επίδραση τους στη μορφολογία και λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, την απόφραξη του αγγείου και την ισχαιμία του όγκου.

ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Αρκετά κυτταροστατικά φάρμακα διαθέτουν και αντιαγγειογενετικές ιδιότητες, δρώντας κυτταροστατικά σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις από εκείνες που απαιτούνται να προκαλέσουν κυτταρικό θάνατο. Στην ομάδα αυτή ανήκουν φάρμακα, όπως η κυκλοφωσφαμίδη, η πακλιταξέλη, η δοξορουβικίνη, η βινκριστίνη και αναστολείς τοποϊσομεράσης I, αλλά και ορμονικοί παράγοντες και ακτινοθεραπεία. Αρκετές αναφορές δείχνουν ισχυρή αντιαγγειογενετική δράση χορηγώντας χημειοθεραπευτικά φάρμακα σε συχνότερα χρονικά διαστήματα (*μετρονομική χορήγηση*). Η λογικότερη ερμηνεία είναι ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν πολύ βραδύτερους ρυθμούς κυτταρικού διπλασιασμού από τα νεοπλασματικά κύτταρα και η εφάπαξ χορήγηση κυτταροστατικών σε αραιά χρονικά διαστήματα αναστέλλει μόνο ασθενώς τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε αντίθεση με την παρατεταμένη έκθεση αυτών στα κυτταροστατικά. Στην κλινική πράξη έχει διαπιστωθεί ότι εβδομαδιαία χορήγηση πακλιταξέλης προκαλεί αυξημένη αντινεοπλασματική δράση σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, ενώ παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ανταπόκριση ασθενών με καρκίνο εντέρου σε συνεχή έγχυση φθοριοουρακίλης (5-FU) συγκριτικά με την εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου. Η συνδυασμένη χορήγηση χημειοθεραπευτικών με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες, όπως μονοκλωνικά αντισώματα έναντι VEGF, έχει δείξει συνεργική δράση σε διάφορα προκλινικά μοντέλα. Αντιαγγειογενετική δράση έχει αποδοθεί και σε αναστολείς της TK και ειδικά σε ουσίες κατά του EGF ή των υποδοχέων του erbB2. Το τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα αναστολέων της κατηγορίας αυτής, όπως το trastuzumab, το χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα C225 αλλά και το ZD 1839, πιθανώς οφείλεται και σε αντιαγγειογενετική δράση. Η αντίσταση κατά των παραπάνω ουσιών έχει συσχετισθεί με αυξημένη έκφραση VEGF και αυξημένη αγγειογένεση. Στην κλινική πράξη αναμένονται ευνοϊκά αποτελέσματα από συνδυασμό τους με αντισώματα κατά του VEGF ή αναστολείς των VEGF's.

Η θαλιδομίδη επανήλθε στην κλινική πρακτική ως αντινεοπλασματική θεραπεία, λόγω των πολλαπλών αντιαγγειογενετικών, ανοσοτροποποιητικών, νευρολογικών και αντιφλεγμονωδών δράσεων. Η αντιαγγειογενετική της δράση πιθανότατα οφείλεται στην καταστολή που επάγει στους TNF-α, bFGF και VEGF. Θεραπεία με θαλιδομίδη έχει απορριχθεί αποτελεσματική σε ασθενείς με ανθεκτικό μυέλωμα, ενώ έχει δοκιμασθεί και σε οξεία λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, σάρκωμα Kaposi, AIDS,

γλοιοβλάστωμα κ.ά.

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙ-ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η συνεχώς αυξανόμενη κλινική μελέτη αντιαγγειογενετικών παραγόντων και η μικρή ακόμη κλινική εμπειρία από τη χρήση τους πρέπει να μας ευαισθητοποιήσει για πιθανές παρενέργειες. Οι αναμενόμενες παρενέργειες έχουν σχέση με την παρέμβαση των φαρμάκων αυτών σε φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού, όπως η επούλωση, η έμμηνος ρύση και η εγκυμοσύνη. Οι ουσίες μπορεί να επιδεινώσουν ισχαιμική νόσο, ενώ η διαταραχή του ενδοθηλίου μπορεί να προκαλέσει αιμορραγίες και διαταραχές του μηχανισμού πήξης. Επί συνδυασμού αναστολέων αγγειογένεσης και χημειοθεραπείας μπορεί να προκληθούν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, έμφραγμα μυοκαρδίου και πνευμονική εμβολή. Στις αρχικές μελέτες θεραπείες με αντι-VEGF παράγοντες σε καρκίνο εντέρου και πνεύμονα προκάλεσαν σημαντικά θρομβωτικά και αιμορραγικά επεισόδια. Από τις κλινικές μελέτες με αναστολείς MMPs παρατηρήθηκαν μυοσκελετικά άλγη, δυσκαμψία και οίδημα, λόγω αναστολής πρωτεολυτικών διεργασιών των μακροφάγων, οι οποίες είναι απαραίτητες στον ανασχηματισμό του χόνδρου των αρθρώσεων.

Θεραπεία με αναστολείς αγγειογένεσης δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα την επούλωση των τραυμάτων. Όπως προκύπτει από πειραματικά δεδομένα, η χορήγηση ενδοστατίνης, παρότι ανέστειλε τη νεοπλασματική νεοαγγείωση, επηρέασε ελάχιστα ή καθόλου την επούλωση τραυμάτων.

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι περισσότεροι αναστολείς, έχουν ισχυρή αντιαγγειογενετική δράση στην αύξηση του όγκου, αλλά μικρή μόνο επίδραση στην υποστρόφη του, διότι η εγκατεστημένη και διαμορφωμένη αγγείωση, διαφέρει από τον σχηματισμό νέων αγγείων.

Η αντίσταση στους παράγοντες αυτούς επάγεται με διάφορους τρόπους. Αγγειοστατικές ουσίες δρῶσες αναστολλόντας τον πολλαπλασιασμό ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να δημιουργήσουν ανθεκτικό φαινότυπο σε όγκο με τη διαδικασία της επιλογής. Στη κατηγορία αυτή ανήκουν αντισώματα έναντι VEGF, bFGF και αγγειοποιητίνες. Με την αναστολή τους το νεόπλασμα μπορεί να επιλέξει και να στηρίξει τη νεοαγγείωσή του σε άλλους αυξητικούς παράγοντες που ενεργοποιούν τον ενδοθηλιακό κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Παράγοντες που προκαλούν απόπτωση των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να προκαλέσουν αντίσταση και με άλλους μηχανισμούς. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η ενδοστατίνη, αναστολείς της TK (SU 5416, SU 6668), αναστολείς ιντεγκρίνης $\alpha_6\beta_3$ κ.ά. Αντίσταση των ενδοθηλιακών κυττάρων στους παραπάνω παράγοντες δημιουργείται, επιγενώς με τροποποίηση της έκφρασης επιφανειακών υποδοχέων εξαιτίας μεταβολών στο μικροπεριβάλλον. Η ενεργοποίηση ενδοκυττάρων μηχανισμών που θα προστατεύσουν από την απόπτωση είναι μία επί πλέον οδός αντίστασης.

Μετά έκθεση σε αντι-EGFR αντισώματα είναι πιθανή η υπερέκφραση VEGF και τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να επιβιώσουν λόγω της ισχυρής δράσης του VEGF ως παράγοντα επιβίωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ επίσης σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων παίζει το αντιαποπτωτικό γονίδιο της survivine.

ΝΕΩΤΕΡΟΙ ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Πρόσφατα, στα πλαίσια έρευνας στο βασικό πεδίο της αγγειογένεσης, ταυτοποιήθηκαν πολλές ενδογενείς πρωτεΐνες, διαφορετικές ως προς τη δομή με τις ήδη περιγραφείσες, ικανές να αναστείλουν την αγγειογένεση. Κυριότερα μέλη της ομάδας είναι η TSP-1, IFN- α , 6- γ -αγγειοστατίνη, ενδοστατίνη, βασοστατίνη, προϊόντα διάσπασης του παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων, METH-1, METH-2. Οι μηχανισμοί δράσεώς των είναι: α) αναστολή των αυξητικών παραγόντων που προάγουν τον ενδοθηλιακό πολλαπλασιασμό, β) αναστολή πρωτεασών υπεύθυνων για τη διάσπαση της βασικής μεμβράνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα κατά τη δημιουργία νέων αγγείων, γ) διαταραχή της ενδοκυττάριας μεταφοράς σήματος, δ) επαγωγή απόπτωσης ενδοθηλιακών κυττάρων, ε) αναστολή των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων στον μυελό των οστών και στ) αναστολή της αλληλεπίδρασης $\alpha_6\beta_3$ -ιντεγκρίνης-βιτρονεκτίνης, θεμελιώδους ουσίας για την προσκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων στο εξωκυττάριο υπόστρωμα κατά τη νεοαγγείωση (60-64).

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ

Αρχικές μελέτες σε ζώα έδειξαν ισχυρή πιθανότητα σημαντικού βαθμού δράσης της angiostatin και της endostatin και αυτή επιβεβαιώθηκε σε μελέτες φάσεως I και II. Στην παρούσα χρονική φάση είναι σε εξέλιξη μεγάλες μελέτες φάσεως III σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, για επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

ΘΡΟΜΒΟΣΠΟΝΔΙΝΗ-1

Η θρομβοσπονδίνη-1 (Thrombin Sensitive Protein - TSP-1) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη, αποθηκεύεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων, αποτελεί το 25% των εκκρινόμενων από αυτά πρωτεϊνών και συμμετέχει στην άθροιση των αιμοπεταλίων και στη δημιουργία θρόμβου. Μερικές από τις ιδιότητες που αποδίδονται στην TSP-1 αφορούν στην κυτταρική προσκόλληση, μετανάστευση, πολλαπλασιασμό και αγγειογένεση.

Η αντιαγγειογενετική δράση της TSP-1 εξικνείται με τη σύνδεσή της με τον bFGF, την παρεμπόδιση της σύνδεσής του με τον υποδοχέα του, και την αναστολή σήμανσης μέσω bFGF. Εξάλλου η TSP-1 συνδέεται με:

1. τον υποδοχέα CD36 των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενεργοποιώντας τελικώς τη κασπάση-3 και μέσω αυτής την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων,
2. ιντεγκρίνες, όπως την $\alpha_3\beta_1$ επάγοντας αναστολή του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων και
3. υποδοχείς IAP προκαλώντας αναστολή δημιουργίας αγγειακών υλών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Σποραδικές αναφορές υποστηρίζουν ότι η TSP-1 που προάγει ευθέως την αγγειογένεση. Οι ερευνητές τονίζουν ότι η σύνδεση της $\alpha_3\beta_1$ ιντεγκρίνης με διαλυτό πεπτιδίδιο TSP-1 αναστέλλει τον ενδοθηλιακό πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση, ενώ το ίδιο πεπτιδίδιο, σε μη διαλυτή μορφή προάγει τον ενδοθηλιακό πολλαπλασιασμό. Η TSP-1 μπορεί να τροποποιήσει εκτός των ενδοθηλιακών και τα νεοπλασματικά κύτταρα, με ρύθμιση της προσκόλλησής των, σύνδεσης των κυττάρων μεταξύ τους, ελέγχου της μετανάστευσης και του πολλαπλασιασμού τους. Κάποιες από τις παραπάνω λειτουργίες είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης αδρανούς TGF- β_1 ή κοινής δράσης της TSP-1 με πρωτεάσες και κυτταροκίνες. Η έκφραση της TSP-1 ρυθμίζεται από το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 και όταν αυτό μεταλλαχθεί, όπως συμβαίνει στην πλειοψηφία των νεοπλασμάτων, τότε τα επίπεδα της TSP-1 μειώνονται.

ΑΓΓΕΙΟΣΤΑΤΙΝΗ

Κλινικές \pm εργαστηριακές παρατηρήσεις κατέληξαν ότι ορισμένα νεοπλάσματα παράγουν αντιαγγειογενετικούς παράγοντες, ενώ φαίνεται ότι σε ορισμένοι ασθενείς μετά τη χειρουργική αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου εμφανίζουν απρόσμενη και ταχεία επιδείνωση απομακρυσμένων μεταστάσεων. Οι Folkman και O'Reilly υπέθεσαν ότι το φαινόμενο

οφείλεται σε απελευθέρωση από τον πρωτοπαθή όγκο ενεργοποιητών της αγγειογένεσης που προήγαγαν τον δικό του πολλαπλασιασμό και σε παραγωγή από το καρκίνωμα αναστολέων της αγγειογένεσης, οι οποίοι λόγω μεγαλύτερου χρόνου ημιζωής είχαν και ισχυρότερη δράση στο αναπτυσσόμενο αγγειακό δίκτυο σε απομακρυσμένες εστίες, καταστέλλοντας τη δημιουργία τους (64,65). Η ουσία που ευθύνεται για τα παραπάνω απομονώθηκε από καρκινικά κύτταρα Lewis lung, ονομάστηκε αγγειοστατίνη και είναι προϊόν διάσπασης του πλασμινογόνου. Η συστηματική χορήγηση κεκαθαρμένης αγγειοστατίνης ήταν ικανή να αναστείλει πλήρως την ανάπτυξη μεταστάσεων στο μοντέλο των κυττάρων Lewis lung, δημιουργώντας αδρανείς (dormant) όγκους στον πνεύμονα, με παράλληλη αναστολή της ανάπτυξης των πρωτοπαθών εστιών. Η αγγειοστατίνη δεν εκκρίνεται από τα νεοπλασματικά κύτταρα, αλλά δημιουργείται μετά από ενζυματική διάσπαση του κυκλοφορούντος πλασμινογόνου από πρωτεολυτικά ένζυμα του όγκου, όπως ο ενεργοποιητής ουροκινάσης πλασμινογόνου (uPA), που μετατρέπει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Η τελευταία ανάγεται από τη φωσφογλυκερική κίνηση που παράγεται σε υποξικές περιοχές του όγκου, ώστε να μετατραπεί σε αγγειοστατίνη με τη δράση μεταλλοπρωτεϊνών (κυρίως MMP-2), του PSA και μεταλλοελαστασών. Μεταξύ των μηχανισμών δράσης της αγγειοστατίνης είναι η καταστολή της ενδοογκικής έκφρασης VEGF. Εξάλλου η αγγειοστατίνη διαταράσσει την οδό μεταφοράς σήματος *HGF/c-met*, καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων αδρανοποιώντας τη μεμβρανική ATP συνθετάση, προκαλεί αναστολή του κυτταρικού κύκλου των ενδοθηλιακών κυττάρων σε φάση G2/M και αυξάνει την απόπτωση των ενδοθηλιακών και των νεοπλασματικών κυττάρων.

ΕΝΔΟΣΤΑΤΙΝΗ

Η ενδοστατίνη είναι ενδογενής αναστολέας αγγειογένεσης που απομονώθηκε σε καλλιέργεια κυττάρων αιμαγγειοενδοθηλιώματος πειραματόζων και συνίσταται από ένα C-τελικό τμήμα του κολλαγόνου XVIII. In vitro η ενδοστατίνη εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών, προάγει την απόπτωση των πολλαπλασιαζόμενων ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλά δεν έχει άμεση επίδραση στο ρυθμό αύξησης καρκινικών κυτταροκαλλιιεργειών (64,65,66,67). Ο μηχανισμός δράσης περιλαμβάνει την αναστολή φωσφορυλίωσης του υποδοχέα Flk-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, την αναστολή σύνδεσης του VEGF με τα

ενδοθηλιακά κύτταρα και τον υποδοχέα του (Flk-1) και την απευθείας σύνδεση με τον Flk-1. Η ενδοστατίνη συνδεόμενη με τις ιντεγκρίνες α_v και α_5 αναστέλλει τη δράση τους, που είναι η μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ουσία αναστέλλει επίσης την εξωκυττάρια ενεργοποίηση της προ-MMP-2, αλλά έχει και αποπτωτικές ιδιότητες καταστέλλοντας τις αντιαποπτωτικές πρωτεΐνες Bcl-2 και Bcl-X_L, ενώ δεν επηρεάζει την προαποπτωτική Bax. Σε *in vivo* δοκιμές η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ενδοστατίνη (rh-endostatin) αποδείχθηκε ισχυρός ανασταλτικός παράγοντας της αγγειογένεσης, εμποδίζοντας με ισχυρό και δοσοεξαρτώμενο τρόπο, την αύξηση ευρείας ποικιλίας ανθρώπινων όγκων σε πειραματόζωα. Θεραπεία με υψηλές δόσεις ενδοστατίνης οδηγεί σε ουσιαστικά πλήρη αποκλεισμό της αγγειογένεσης των όγκων και σημαντική μείωση του μεγέθους τους. Η μικροσκοπική εξέταση των όγκων αυτών αποκάλυψε μειωμένη αγγειοβρίθεια με ελάχιστη αλλαγή στο ποσοστό πολλαπλασιασμού των νεοπλασματικών κυττάρων, χωρίς σημαντική αύξηση της κυτταρικής απόπτωσης. Δεν παρατηρήθηκαν αντίσταση στη θεραπεία ή τοξικότητα. Αυτά τα αποτελέσματα στα πειραματικά μοντέλα ώθησαν σε έναρξη κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με κακοήθειες. Μελέτη φάσης I, εκτίμησης της αναστολής της αγγειογένεσης μετά από χορήγηση ενδοστατίνης σε 21 ασθενείς έγινε από τους Mundhenke et al (67). Στους ασθενείς αυτούς έγινε βιοψία του όγκου πριν από τη θεραπεία και οκτώ εβδομάδες μετά. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην αγγειοβρίθεια των βιοπτικών δειγμάτων. Οι Eder et al (68) ανακοίνωσαν αποτελέσματα μελέτης φάσης I, στην οποία χορήγησαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ενδοστατίνη (rh-ενδοστατίνη) σε ενδοφλέβια έγχυση σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Οι ερευνητές εφάρμοσαν απεικονιστική μέθοδο μαγνητικής τομογραφίας ενισχυμένης αντίθεσης (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging), για να ελέγξουν την αιματική ροή του όγκου και μέτρησαν τα επίπεδα του bFGF, για να ελέγξουν τη βιολογική επίδραση του φαρμάκου. Δεν υπήρξε καμία σημαντική ανιχνεύσιμη αλλαγή στις ποσοτικές παραμέτρους μετά τη χορήγηση της rh-ενδοστατίνης. Είναι πιθανόν ότι το μικρό ποσοστό ανταπόκρισης οφείλεται στο σχήμα και τη δόση χορήγησης που δεν ήταν τα βέλτιστα ή στο ότι οι μελέτες περιέλαβαν ασθενείς με μεγάλη ποικιλία όγκων, ώστε να μην είναι σαφής η αποτελεσματικότητα της ουσίας σε συγκεκριμένο καρκίνωμα.

Τα αποτελέσματα άλλης μελέτης φάσης I με rh-ενδοστατίνη, σε 26 ασθενείς επιβεβαίωσαν αυτά της προηγούμενης (69,70). Οι τιμές των βιοχημικών δεικτών

αγγειογενετικής δραστηριότητας (VEGF, VCAM-1, E-Selectin και bFGF) δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά μετά την έκθεση στη rh-ενδοστατίνη. Η μελέτη έδειξε περιορισμένη αντινεοπλασματική δραστηριότητα, όπως και η προηγούμενη, αφού ένας μόνον ασθενής παρουσίασε μικτή ανταπόκριση και ένας δεύτερος σταθερή νόσο για 426 ημέρες. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία πριν από την έναρξη της αγωγής και 17 από αυτούς σε δεύτερη βιοψία μετά από οκτώ εβδομάδες (70).

Εντούτοις στη μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην απόπτωση των καρκινικών και των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων του όγκου των ασθενών. Με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας μελετήθηκε η αιματική ροή (με χρήση [¹⁵O]H₂O) και ο μεταβολισμός (με χρήση [¹⁸F]fluorodeoxyglucose) του όγκου πριν από την έναρξη και μετά από τέσσερις εβδομάδες αγωγής. Στη μελέτη δεν παρατηρήθηκε γραμμική συσχέτιση μεταξύ δόσης της ενδοστατίνης και μείωσης της αιματικής ροής και του μεταβολισμού.

Πρόσφατα επίσης, δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα μελέτης φάσης I χορήγησης ενδοστατίνης σε ασθενείς με διάφορους τύπους συμπαγών όγκων (71). Πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία μετρήθηκαν τα επίπεδα του VEGF και του bFGF. Δεν ανιχνεύτηκε καμία συνολική επίδραση στα επίπεδα στην κυκλοφορία. Μερικοί ασθενείς εμφάνισαν διαφορές στις μελέτες με δυναμική υπολογιστική τομογραφία, υποδηλωτικές πτώσης της πυκνότητας των μικροαγγείων, μολονότι γενικά δεν παρατηρήθηκε επίδραση της ενδοστατίνης στη συνολική αγγείωση των όγκων, ενώ και οι μελέτες με μαγνητική τομογραφία δεν έδειξαν καμία αλλαγή στην αγγείωση των όγκων. Η χορήγηση του φαρμάκου ήταν άριστα ανεκτή και δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική τοξικότητα. Δεν υπήρξε όμως κλινική ανταπόκριση σε κανέναν ασθενή.

Πρόσφατα οι Hansma et al (72) ανακοίνωσαν αποτελέσματα από τη χορήγηση της ενδοστατίνης με διαφορετικό δασολογικό σχήμα σε 21 ασθενείς. Το φάρμακο χορηγήθηκε ενδοφλέβια για τέσσερις συνεχείς εβδομάδες και στη συνέχεια στην ίδια δόση υποδόρια, μέχρι την εμφάνιση προόδου νόσου ή σοβαρής τοξικότητας. Σε όλους τους ασθενείς έγινε μέτρηση παραγόντων αγγειογένεσης VEGF και bFGF, κυκλοφορούντων δεικτών πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων (vWF, sE-selectin, sVCAM-1, sICAM-1), ενώ επίσης έγινε μέτρηση της αιματικής ροής στον όγκο με χρήση μαγνητικής τομογραφίας και triplex. Από τα πρώιμα μέχρι στιγμής αποτελέσματα αναφέρεται ότι το φάρμακο δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα των κυκλοφορούντων vWF, sE-selectin, sVCAM-1, sICAM-1.

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ VEGF ΤΩΝ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΩΝ ΚΙΝΑΣΩΝ

Διακοπή της VEGF δραστηριότητας επιτυγχάνεται και με έλεγχο αναστολέων της TK του VEGF από μικρομοριακές ουσίες, όπως οι SU5416, SU6668, ZD6474.

SU 5416

Το SU 5416 είναι μικρό μόριο που αναστέλλει την TK του VEGFR-2 και σε προκλινικές μελέτες έδειξε σημαντική δραστηριότητα (73,74,75,76,77). Το φάρμακο χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε 63 ασθενείς με διάφορους τύπους νεοπλασιών. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν ναυτία/εμετοί και κεφαλαλγία. Άλλες σημαντικές τοξικότητες ήταν θρομβοεμβολικά επεισόδια, αντιδράσεις υπερευαισθησίας και παροδική αύξηση των τρανσαμινασών. Οι Storeck et al σε άλλη μελέτη φάσης I χορήγησαν το φάρμακο ενδοφλέβια σε 22 ασθενείς άπαξ εβδομαδιαίως (78). Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν ίδια: ναυτία/εμετός και κεφαλαλγία. Δεν παρατηρήθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια, αλλά πολλοί ασθενείς ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή. Από τους 19 εκτιμήσιμους ασθενείς, 4 (21%) παρουσίασαν μερική ανταπόκριση ή σταθερή νόσο. Το SU 5416 χορηγήθηκε σε συνδυασμό με gemcitabine/σισπλατίνη, αλλά οι ερευνητές αναγκάστηκαν να διακόψουν τη μελέτη λόγω υψηλής συχνότητας θρομβοεμβολικών επεισοδίων (79). Επίσης έχει δοκιμαστεί σε συνδυασμό με πακλιταξέλη/CBDCA, με ιρινοτεκάνη/5-FU/LV σε ασθενείς με εκτεταμένο ΚΠΕ-Ο και σε ασθενείς με φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού, σε συνδυασμό με κλιμακούμενες δόσεις δοξορουβικίνης. Οι μελέτες αυτές δεν έχουν ακόμη ολοκληρωθεί (80,81).

Πρόδρομα παρουσιάστηκαν αποτελέσματα μονοθεραπείας με SU 5416 σε μελέτες φάσης II. Μεταξύ 27 ασθενών (20 εκτιμήσιμοι) με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου παρατηρήθηκαν 1 μερική, 1 ελάσσαν ανταποκρίσεις και 3 περιπτώσεις σταθερής νόσου (82). Το SU 5416 χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ιντερφερόνη-α σε 25 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του νεφρού και από αυτούς οι 9 παρουσίασαν σταθερή νόσο (83,84). Σε ασθενείς με μεσοθελίωμα το SU 5416 έδωσε ικανοποιητικά προκαταρκτικά αποτελέσματα, αλλά επί ΚΠΕ-Ο δεν παρουσίασε καμία αποτελεσματικότητα (85).

ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΗΣ FUMAGILLIN

Ο TNP-470 είναι συνθετική μορφή της fumagillin, φυσικού αντιαγγειογενετικού παράγων που αναστέλλει το ένζυμο methionine aminopeptidase, απαραίτητο για τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Σε προκλινικές μελέτες περιορίζει την ανάπτυξη

και τη μεταστατική ικανότητα ανθρωπίνων όγκων, εμβολιασθέντων σε πειραματόζωα και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό νεοπλασματικών κυτταρικών σειρών in vitro, δράση ενισχυόμενη από τον συνδυασμό του με ΧΘΠ. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τον συνδυασμό paclitaxel + αυξανόμενες δόσεις TNP-470 σε ΜΜΚΠ, υπάρχουν σε μελέτη φάσεως I. Παρατηρήθηκαν ΜΥ σε 6 από 16 ασθενείς και είναι ενδιαφέρον ότι το 60% αυτών είχε αντιμετωπισθεί με 1^{ης} γραμμής ΧΘΠ.

ANTI-VEGF ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ.

Κυρία εκπρόσωπος της ομάδας είναι η bevacizumab (bev), ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (MoAb), που δεσμεύει τον VEGF. Σύμφωνα με ισχυρά προκλινικά δεδομένα το φάρμακο μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη όγκων με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι Gordon et al χορήγησαν bev σε 25 ασθενείς με διάφορους τύπους νεοπλασμάτων. Σοβαρότερη τοξικότητα ήταν τα αιμορραγικά επεισόδια. Δοσοπεριοριστική τοξικότητα δεν παρατηρήθηκε και γι' αυτό σε μελέτες φάσης II, προτάθηκε η εβδομαδιαία χορήγηση του φαρμάκου. Στη μελέτη κανένας ασθενής δεν παρουσίασε πλήρη ή μερική ανταπόκριση. Ένας ασθενής (4%) παρουσίασε ελάσσονα ανταπόκριση και 12 (48%) σταθερή νόσο (86). Οι ίδιοι ερευνητές σε άλλη μελέτη χορήγησαν το φάρμακο σε τρεις ομάδες από τέσσερις ασθενείς η μία. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκε bev εβδομαδιαία, για οκτώ συνεχείς εβδομάδες, σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη κάθε 4 εβδομάδες. Στη δεύτερη η ίδια δόση bev μαζί με CBDCA/πακλιταξέλη και στην τρίτη bev/5-FU/LV εβδομαδιαία για 6 συνεχείς εβδομάδες, σε κύκλους των οκτώ εβδομάδων (87). Παρατηρήθηκε ένα επεισόδιο διάρροιας βαθμού III στην ομάδα της 5-FU, δύο επεισόδια θρομβοπενίας ένα επεισόδιο ουδετεροπενίας βαθμού III στην ομάδα της CBDCA/πακλιταξέλη. Ένας ασθενής κάθε ομάδας εμφάνισε ανταπόκριση και συνέχισε την αγωγή για περισσότερο από οκτώ εβδομάδες. Δεδομένων των ανωτέρω ο έλεγχος της bev προχώρησε σε κλινικές μελέτες φάσης II. Σε μία εξ αυτών οι Kabbinar et al (88,89,90,91) χορήγησαν το φάρμακο σε 104 ασθενείς με μεταστατικό ΚΠΕ-Ο. Οι ασθενείς έλαβαν με τυχαία κατανομή 5-FU/LV (n = 36) για έξι συνεχείς εβδομάδες ανά οκτώ εβδομάδες ή ίδια δόση 5-FU/LV με bev 5 mg/kg (n = 35) κάθε δύο εβδομάδες ή 5-FU/LV και bev 10 mg/kg (n = 33) κάθε δύο εβδομάδες. Σε σχέση με το σκέλος αναφοράς, η προσθήκη bev αύξησε τα ποσοστά ανταπόκρισης το διάστημα μέχρι την πρόοδο της νόσου (ΔΕΠΝ): 5.2 vs 9.0 vs 7.2 μήνες, ενώ παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου εμφάνισης πρόοδου

της νόσου (ΠΝ) κατά 61% στο σκέλος των 5 mg/kg και κατά 46% στο σκέλος των 10 mg/kg. Η διάμεση επιβίωση (ΔΕ) ήταν επίσης μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν bev (13,8 μήνες vs 21,5 μήνες vs 16,1 μήνες), ενώ παρατηρήθηκε και μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 37% στους ασθενείς που έλαβαν 5 mg/kg (HR: 0.87). Σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν τα θρομβωτικά επεισόδια, τα οποία σε μία περίπτωση οδήγησαν στον θάνατο του ασθενούς. Η επίπτωση και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τις 5-FU/LV (διάρροια, στοματίτιδα, λευκοπενία) δεν επηρεάστηκε. Η χορήγηση bev σχετίστηκε με την εμφάνιση πυρετού, ρίγους, κεφαλαλγίας, εξανθήματος, ρινικής επίσταξης και υπέρτασης.

Ανάλογη μελέτη τυχαίας κατανομής σχεδιάστηκε από τους Yang et al σε 110 ασθενείς με καρκίνο του νεφρού (92) με χορήγηση bev 3 mg/kg (n=35) vs bev 10 mg/kg (n=37), κάθε δύο εβδομάδες vs εικονικού φαρμάκου (n=38). Παρατηρήθηκε ποσοστό ανταπόκρισης 8% στο σκέλος με την υψηλή δόση bev. Ο χρόνος μέχρι την ΠΝ ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερος με την υψηλή δόση του bevacizumab vs του εικονικού φαρμάκου ($p = 0.001$) γεγονός που οδήγησε και στην πρόωρη διακοπή της μελέτης.

Πρόσφατα ανακοινώθηκαν αποτελέσματα τοξικότητας από τη μελέτη φάσης II E2200, της ECOG (93). Οι ερευνητές χορήγησαν ιριντεκάνη, 5-FU και LV εβδομαδιαία για τέσσερις εβδομάδες, σε κύκλους των έξι εβδομάδων, και bev 10 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες σε 18 μη προθεραπευμένους ασθενείς με μεταστατικό ΚΠΕ-Ο. Η προσθήκη της bev δεν οδήγησε σε αύξηση της τοξικότητας που σχετίζεται με τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, ενώ παρατηρήθηκαν μόνο τρία επεισόδια επίσταξης και ένα αιμόπτυσης. Η χρησιμότητα του αντισώματος ελέγχθηκε και σε μελέτη με τυχαία κατανομή συνδυασμού paclitaxel + CBDCA ± bev ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ. Αναδείχθηκε υπεροχή του συνδυασμού των τριών φαρμάκων στην επίτευξη ΣΕ. Όλα τα ανωτέρω δείχνουν την ασφάλεια και τη δραστηριότητα της bev, η οποία αποτελεί πλέον σημαντικό όπλο στη φαρέτρα των νεότερων θεραπειών κατά μοριακών στόχων σε πολλά κακοήθη νοσήματα.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ COX-2

Η Cyclooxygenase-2 (COX-2), ένζυμο του καταρράκτη του αραχιδονικού οξέος, υπερεκφράζεται σε πολλά κακοήθη νεοπλασμάτα. Η έκφραση των COX-2 παρατηρείται εκτός των καρκινικών κυττάρων και σε νεόπλαστα αγγεία εντός όγκων. Σε ΜΜΚΠ αρχικών

σταδίων και σε ΚΠΕ-Ο η υπερέκφραση των COX-2 συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση. Ο μηχανισμός με τον οποίο η υπερέκφραση των COX-2 επηρεάζει τη βιολογία του κακοήθους κυττάρου, είναι άγνωστη. Έχει αποδειχθεί ότι η προσταγλανδίνη E2 (PGE-2), προϊόν των COX-2, επάγει την αύξηση και τη διηθητική ικανότητα των κακοήθων νεοπλασμάτων, με διέγερση του VEGF, αναστολή της ανοσιακής επιτήρησης αύξηση της δραστηριότητας του bcl-2 και ποικίλων μεταλλοπρωτεϊνών του στρώματος. Αποδείχθηκε ότι αναστολείς των COX-2 επάγουν την απόπτωση σε ποικίλες κυτταρικές σειρές.

Στην κλινική πράξη χρησιμοποιήθηκαν αναστολείς των COX-2 όπως η celecoxib, σε ΜΜΚΠ και ΚΠΕ-Ο με υπερέκφραση COX-2. Μολονότι οι πρώτες μελέτες με περιορισμένο αριθμό ασθενών ανέδειξαν βελτίωση των ποσοστών ΣΑ όταν η celecoxib συνδυάστηκε με ΧΘΠ, άλλες μελέτες δεν ανέδειξαν οποιοδήποτε όφελος στη ΣΕ ή ή στο διάστημα ελεύθερο νόσου (ΔΕΝ). Σε μία από αυτές με τυχαία κατανομή προθεραπευμένων ασθενών με ΜΜΚΠ, χορηγήθηκε celecoxib ± irinotecan + docetaxel ή celecoxib ± irinotecan + gemcitabine. Οι ασθενείς που έλαβαν celecoxib είχαν βραχύτερη ΔΕ (6.3 έναντι 9.0 μήνες της ομάδας χωρίς celecoxib) και χαμηλότερα ποσοστά ετήσιας επιβιώσεως (24% έναντι 36%). Το κριτικό σχόλιο στη μελέτη είναι ότι δεν υπήρξε ανοσοϊστοχημικός προσδιορισμός της έκφρασης των COX-2, ώστε παραμένει η πιθανότητα οφέλους της υποομάδας με COX-2 (+).

ΜΟΡΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες του στρώματος (matrix metalloproteinases - MMPs) ανήκουν σε οικογένεια ενδοπεπτιδασών εξαρτώμενων από τον ψευδάργυρο και δρουν με πρωτεολυτική αποδόμηση του εξωκυτταρίου στρώματος. Ενώ φυσιολογικά in vivo η δραστηριότητα των MMPs είναι απολύτως περιορισμένη και ελεγχόμενη, όταν συμβαίνει υπερέκφραση των MMPs επί κακοήθων νεοπλασμάτων ή επί απρόσφορης ενεργοποίησής των, επάγεται αγγειογένεση και διευκολύνεται η αύξηση των όγκων, η διηθητική και η μεταστατική τους ικανότητα. Στις περισσότερες μελέτες η αναφορά γίνεται στη φάση ενεργοποίησης των κλάδων της αγγειογένεσης, αλλά σε πρόσφατες μελέτες διαφαίνεται ότι είναι απαραίτητη η αναστολή των MMPs και στη φάση της σταθεροποίησης της αγγειογένεσης (επαγωγή ενδοθηλιακής ηρεμίας, αυξημένη προσκόλληση και εναπόθεση στη βασική μεμβράνη). Οι MMPs εμπλέκονται και στη δημιουργία πρωτεϊνικών τμημάτων με αντιαγγειογενετική δράση όπως η αγγειοστατίνη και η ενδοστατίνη. Ορισμένες MMPs,

όπως η μεταλλοελαστάση (MMP-12), η ζελατινάση Β (MMP-9), η στρωμελυσίνη (MMP-3) και η ματριλυσίνη (MMP-7), μπορούν να μετατρέψουν το πλασμινογόνο στην αγγειοανασταλτική ουσία, αγγειοστατίνη. Η ενδοστατίνη δημιουργείται από το τμήμα NC1 του κολλαγόνου XVIII με τη δράση διαφόρων πρωτεϊνών, όπως ελαστάσης και καθεψίνης L, αλλά και διαφόρων MMPs (94,95). Προκλινικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η χορήγηση αναστολέων των MMPs (MMP inhibitors - MMPi) μπορεί να οδηγήσει σε περιορισμό της τοπικής ανάπτυξης συμπαγών όγκων, να αναστείλει τον σχηματισμό μεταστάσεων και να διακόψει τη διαδικασία της αγγειογένεσης. Οι MMPs εκφράζονται σε αρκετούς συμπαγείς όγκους, όπως ΜΜΚΠ και ΜΚΠ, αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος και όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος. Συνθετικοί MMPi έχουν αναπτυχθεί. Το marimastat αποτελεί αναστολέα της ομάδας αυτής, προέρχεται από τον προηγούμενης γενιάς αναστολέα batimastat και έχει μελετηθεί σε ευρύ φάσμα συμπαγών όγκων σε προκλινικό επίπεδο (96-98), όπου έδειξε αναστολή της ανάπτυξης του όγκου και των μεταστάσεων. Με βάση αυτά τα δεδομένα η χορήγηση του marimastat προχώρησε σε κλινικές μελέτες, κυρίως ως θεραπεία συντήρησης σε διάφορα νεοπλάσματα (99-102). Εντούτοις παρά την αποδεδειγμένη αγγειογενετική δράση των MMPi, απουσιάζει η ειδικότητα αναστολής ενός εκάστου MMP (103). Στο ΜΜΚΠ, ενεργοποιημένες μορφές των MMP-2 και MMP-9, βρίσκονται σε υψηλότερα επίπεδα στα κύτταρα του όγκου, σε σχέση με τους πέριξ φυσιολογικούς ιστούς και σε ορισμένες μελέτες η αυξημένη έκφραση συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση. Αρκετοί συνθετικοί MMPi ήδη ελέγχονται για την αντινεοπλασματική τους ικανότητα σε συνδυασμό με ΧΘΠ σε μελέτες φάσεως III σε ΜΜΚΠ. Μέχρι τώρα καμία μελέτη δεν έδειξε όφελος στην επίτευξη αυξημένης ΣΕ με χρησιμοποίηση συνδυασμού MMPi + ΧΘΠ έναντι μόνον ΧΘΠ (100,101). Μελέτη φάσεως III συνδυασμού marimastat + ΧΘΠ σε ασθενείς με ΜΚΠ ευρισκόμενους σε ΠΥ ή ΜΥ δεν απέδειξαν βελτίωση της ΣΕ ή αύξηση της ΣΑ.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ PROTEASOME

Πολλές από τις πρωτείνες που ρυθμίζουν την κυτταρική διαίρεση και την ενδοκυττάρια μετάδοση σημάτων, αποτελούν υπόστρωμα και αποδομούνται μέσω του ενζυμικού συστήματος του πρωτεοσώματος, που έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των όγκων και την εμφάνιση μεταστάσεων. Η αποδόμηση μιας σειράς πρωτεϊνών, όπως κυκλίνες και κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες, είναι απαραίτητη διεργασία για την

κυτταρική διαίρεση. Παράλληλα το ενζυμικό σύστημα πρωτεοσώματος έχει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση του NF-κΒ παράγοντα, αποδομώντας την ανασταλτική του πρωτεΐνη IκΒ, όπως και στην αναστολή της απόπτωσης μέσω του Bcl-2 (104-109).

Η BORTEZOMIB (PS-341) είναι εκλεκτικός αναστολέας του πρωτεοσώματος, ο οποίος σε προκλινικές μελέτες έδειξε σημαντική αντινεοπλασματική δραστηριότητα έναντι κυτταρικών σειρών καρκίνων του προστάτη και του πνεύμονα (110-113) και με βάση αυτό το φάρμακο εισήλθε σε κλινικές μελέτες φάσης I. Οι Hammlilton et al (111) χορήγησαν το φάρμακο ενδοφλέβια σε 27 ασθενείς. Σημαντικότερες τοξικότητες που εμφάνισαν ήταν διάρροια και νευροτοξικότητα. Δοσοπεριοριστική τοξικότητα δεν υπήρξε. Σε 2 ασθενείς με μελάνωμα παρατηρήθηκε μείωση των μεταστάσεων στους πνεύμονες. Μονοθεραπεία με Bortezomib, αποδείχθηκε δραστική σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ, σε μελέτη φάσεως II. Σε 114 ασθενείς, 1^{ης} γραμμής θεραπεία συνιστώμενη από 4 κύκλους συνδυασμού bortezomib και ΧΘΠ με gemcitabine + CBDCA και bortezomib στη συνέχεια, έδωσε ποσοστά ΣΑ 20% και ΔΕ 11 μήνες. Σε άλλη μελέτη 155 ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγούμενως λάβει ΧΘΠ, κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο μεταξύ bortezomib ± docetaxel. Τα ποσοστά ΣΑ ήταν 9% έναντι 8% και η ΔΕ 7.8 έναντι 7.4 μηνών στις δύο ομάδες. Με δεδομένα τα αποτελέσματα των μελετών αυτών επιβεβαιώνεται η ανάγκη σχεδιασμού μεγάλων μελετών φάσεως III, για τον ακριβή έλεγχο της θεραπευτικής δυνατότητας της bortezomib στο προχωρημένο ΜΜΚΠ.

Σε μελέτη των Aghajanian et al (112) το φάρμακο χορηγήθηκε σε 43 ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν διάρροια, ενώ άλλες σημαντικές τοξικότητες ήταν νευροτοξικότητα, καταβολή, πυρετός, ανορεξία, ναυτία/εμετός και κεφαλαλγία. Παρατηρήθηκε μία ΜΥ σε ασθενή με ΜΜΚΠ. Το PS-341 έχει επίσης χορηγηθεί και σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες στα πλαίσια μελέτης φάσης I. Δοσοπεριοριστικές τοξικότητες ήταν θρομβοπενία, υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία, καταβολή και ασθένεια. Στοιχεία αντινεοπλασματικής δραστηριότητας παρατηρήθηκαν σε έναν ασθενή με πολλαπλό μυέλωμα και έναν με μη Hodgkin's λέμφωμα.

ΧΗΜΕΙΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕ NITROGLYCERIN

Οι συμπαγείς όγκοι είναι συχνά υποξικοί σε σχέση με τους φυσιολογικούς ιστούς και η υποξία συμβάλλει σε αντίσταση στη θεραπεία. Παράγοντες επάγοντες ενδοκυττάρια σχηματισμό νιτρικού οξέος όπως η νιτρογλυκερίνη, οδηγούν σε διάταση των αγγείων και

μπορεί να αναστρέφουν την αντίσταση στη θεραπεία, μέσω ποικίλων μηχανισμών αναστροφής της τοπικής υποξίας, επεμβάσεως στη σταθεροποίηση του hypoxia inducible factor (HIF)-1 και με άμεση δράση στα νεοπλασματικά κύτταρα.

Σε μελέτη φάσεως II, 120 ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίων IIIB ή IV έλαβαν με τυχαία κατανομή ¹⁵ γραμμής θεραπεία, με vinorelbine + cisplatin ± nitroglycerin. Η χορήγηση nitroglycerin συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση των ποσοστών ΣΑ (72% έναντι 42%) και του διαστήματος μέχρι την πρόοδο νόσου (327 έναντι 185 ημέρες). Στην ομάδα της nitroglycerin υπήρξε αυξημένη συχνότητα κεφαλαλγίας: 30% έναντι 2%.

TO UCN-01 (7-hydroxystaurosporine) αποτελεί παράγωγο του staurosporine που προέρχεται από διάφορα είδη βακτηρίων (114). Αναστέλλει τη λειτουργία της πρωτεϊνικής κινάσης C, μολονότι πολλές μελέτες αναφέρουν ότι η αναστολή αυτή δεν έχει σημαντική επίδραση στον κυτταρικό κύκλο και την απόπτωση. Παρόλα αυτά νεότερα δεδομένα προερχόμενα από κλινικές μελέτες φάσης I υποστηρίζουν ότι το UCN-01 προάγει σημαντικά την κυτταρική απόπτωση, αλλά με άγνωστο μέχρι στιγμής μηχανισμό. Επίσης μελετώνται διαφορετικά σχήματα χορήγησης του UCN-01, όπως 1 ή 3 ώρες συνεχούς χορήγησης κάθε τέσσερις εβδομάδες (115,116) ενώ μελέτες φάσης I συνδυασμού του UCN-01 με CDDP, 5-FU, φλουδαβίνη, είναι σε εξέλιξη.

TO PKC412 είναι επίσης *N-Benzoyl* παράγωγο του φυσικού αλκαλοειδούς staurosporine (117), παρουσιάζει σημαντική δραστηριότητα έναντι διαφόρων τύπων νεοπλασμάτων σε κυτταρικές σειρές, σε πειραματόζωα με ξενομοσχεύματα και σε μελέτη φάσης I. Παρατηρήθηκαν ανταποκρίσεις σε ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα και καρκίνο μαστού.

ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES

Με επίδραση διαφόρων αυξητικών παραγόντων στο κύτταρο, όπως των EGF, PDGF, έχουμε τη διέγερση αλληλουχίας αντιδράσεων για τη μετάδοση του σήματος στον πυρήνα (118,119). Αρχικά γίνεται διέγερση μιας G-πρωτεΐνης (GTP-Ras), η οποία στη συνέχεια προκαλεί την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης *c-raf-1* που με τη σειρά της μεταδίδει το σήμα στο μονοπάτι της MAPK (mitogen activated protein kinase). Η MAPK στη συνέχεια διεγείρει γονίδια απαραίτητα για τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση του κυττάρου. Η πρωτεΐνη *c-raf-1* παίζει σημαντικό ρόλο στην ογκογένεση, καθώς μπορεί να ενεργοποιηθεί ανεξάρτητα από την GTP-Ras μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης Ca και της αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-

2, ενώ επιπλέον προάγει την έκφραση του γονιδίου MDR I, το οποίο έχει σημαντικό ρόλο στη φαρμακευτική αντίσταση. Το γεγονός αυτό την καθιστά έναν δυνητικό στόχο στην αντινεοπλασματική θεραπεία (120-122).

Για την εξουδετέρωση του παραπάνω μηχανισμού μετάδοσης του σήματος χρησιμοποιήθηκαν ολιγονουκλεοτίδια τα οποία ενώνονται με συγκεκριμένες περιοχές του m-RNA, εμποδίζοντας έτσι τη μεταγραφή του στο κυτταρόπλασμα και την περαιτέρω πρωτεϊνική σύνθεση (123).

To ISIS 5132 της Isis Pharmaceuticals, ήταν το πρώτο ολιγονουκλεοτίδιο που μελετήθηκε. Η ουσία αναστέλλει την παραγωγή της *c-raf-1* πρωτεΐνης σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του πνεύμονα. Σε μελέτες φάσης I προκάλεσε ΣΝ για περισσότερο από έξι μήνες σε δύο ασθενείς (124). Σε άλλη μελέτη φάσης I, η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου αποδείχθηκε πολύ καλά ανεκτή και προκάλεσε ΣΝ σε μία ασθενή με καρκίνο ωοθηκών (125).

Σε μελέτη φάσης II της EORTC (126) το φάρμακο χορηγήθηκε σε 28 ασθενείς, με ΜΜΚΠ (n=18) και ΜΚΠ (n=8). Σε όλους τους ασθενείς η αιματολογική τοξικότητα ήταν grade ≤II κατά ECOG, με εξαίρεση ενός επεισοδίου αύξησης του χρόνου προθρομβίνης grade IV, ενώ η μη αιματολογική τοξικότητα ήταν ήπια. Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 20% επί ΜΜΚΠ, ενώ ο μικρός αριθμός των ασθενών με ΜΚΠ δεν επέτρεψε την εξαγωγή σχετικών συμπερασμάτων.

To ISIS 3521 της Eli-Lilly Pharmaceuticals, ήταν το δεύτερο φάρμακο με ανάλογο μηχανισμό λειτουργίας. Η ουσία αναστέλλει τη μεταγραφή του m-RNA για τη σύνθεση της πρωτεϊνικής κινάσης Ca. Το ISIS 3521 χορηγήθηκε σε συνδυασμό με CBDCA/πακλιταξέλη, CDDP/gemcitabine και δοσεταξέλη σε μελέτες φάσης I/II σε ασθενείς με ΜΜΚΠ (127,128).

Το φάρμακο χορηγήθηκε στα πλαίσια μονοθεραπείας ²⁵ γραμμής σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, χωρίς σημαντικά αποτελέσματα. Υπάρχουν δεδομένα από δύο μικρές μελέτες φάσης II, οι οποίες συνέκριναν τη χορήγηση ISIS 3521 με το ISIS 5132 σε προθεραπευμένους ασθενείς με ΚΠΕ-Ο και καρκίνο προστάτου (129,130). Κανένα από τα δύο φάρμακα δεν προκάλεσε ανταποκρίσεις.

H APRINOCARSEN, ειδικό antisense ολιγονουκλεοτίδιο αναστέλλων εκλεκτικά το PKC-alpha mRNA, δεν αποδείχθηκε δραστικό, στην επίτευξη ποσοστών ΣΑ ή ΣΕ, σε μελέτη φάσεως III κατά την οποία 670 ασθενείς με ΜΜΚΠ κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο σε θεραπευτικά σκέλη gemcitabine / cisplatin + aprinocarsen ή placebo.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ FARNESYL TRANSFERASE

Το πρωτο-ογκογονίδιο *ras* κωδικοποιεί τη σύνθεση πρωτεΐνης 21-kd, που δεσμεύεται από την τριφωσφορική γουανουσίνη και παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταγωγή σημάτων στον κυτταρικό πυρήνα, ρυθμίζοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση (131). Σημιακές μεταλλάξεις που ενεργοποιούν την ογκογενετική δραστηριότητα του γονιδίου, συμβαίνουν στα κωδόνια 12,13 και 61 και παρατηρούνται στο 30% των συμπαγών όγκων του ανθρώπου, περιλαμβανομένων των καρκίνων παχέος εντέρου, πνεύμονα, παγκρέατος, και ουροδόχου κύστης. Ο μεταλλαγμένος τύπος γονιδίου οδηγεί σε παραγωγή τροποποιημένης *Ras* πρωτεΐνης, η οποία εκτός από την άμεση συμμετοχή της στην ογκογένεση μέσω του σήματος που μεταβιβάζει στον πυρήνα, συμμετέχει στην περαιτέρω ανάπτυξη του όγκου με ενεργοποίηση υποδοχέων αυξητικών παραγόντων και άλλων πρωτεϊνών με δράση TK. Για να μπορέσει η *Ras* πρωτεΐνη να συμμετέχει στη μεταγωγή του σήματος στον πυρήνα και να οδηγήσει σε κακοήγη εξαλλαγή, πρέπει να συνδεθεί στην κυτταροπλασματική μεμβράνη (132-135). Για τη σύνδεση είναι απαραίτητες ορισμένες μετα-μεταφραστικές (post-transcriptional) τροποποιήσεις του πρωτεϊνικού μορίου. Η πρώτη και σημαντικότερη τροποποίηση αφορά στην προσθήκη μιας farnesyl-ομάδας σε μία θέση κυστεΐνης, η οποία βρίσκεται ακριβώς τέσσερα αμινοξέα πριν από το καρβοξυτελικό άκρο της πρωτεΐνης (CAAX region). Η προσθήκη αυτή καταλύεται από το ένζυμο farnesyl transferase.

Το ότι η ενεργός φαρνεσυλιωμένη *Ras* πρωτεΐνη έχει σημαντική συμμετοχή στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό καθιστά την αναστολή του μηχανισμού αυτού δυνητικό στόχο στη αντινεοπλασματική θεραπεία όταν τα κακοήγη κύτταρα παρουσιάζουν μεταλλάξεις του *ras* ογκογονιδίου. Υπενθυμίζουμε ότι είναι δυνατόν με τη βοήθεια της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) να ανιχνευτούν με ακρίβεια τα κύτταρα που φέρουν μεταλλάξεις του *ras* πρωτο-ογκογονιδίου, έτσι ώστε η θεραπεία να εξατομικεύεται απολύτως.

Εντούτοις δεδομένα μεταγενέστερων προκλινικών μελετών σε κυτταρικές σειρές και πειραματόζωα έδειξαν ότι ο μηχανισμός δράσης των αναστολέων farnesyl transferase είναι περισσότερο πολύπλοκος, καθώς φάνηκε ότι αυτές οι ουσίες είναι δραστικές και σε κύτταρα χωρίς μεταλλάξεις του *ras*.

Τρεις πρωτεΐνες έχουν χαρακτηριστεί ως επιπλέον πιθανοί στόχοι των αναστολέων της farnesyl transferase. Η πρωτεΐνη RhoB, η οποία είναι μία G-πρωτεΐνη με ρόλο στην ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος μετά

διέγερση του κυττάρου από τη *Ras* πρωτεΐνη. Δεύτερο πιθανό στόχο αποτελεί μία όχι σαφώς ταυτοποιημένη πρωτεΐνη που σχετίζεται με μονοπάτια που αφορούν μηχανισμούς προσκόλλησης. Τέλος, τρίτο πιθανό στόχο αποτελούν οι πρωτεΐνες CENP-E και CENP-P του κεντρομεριδίου.

Μέχρι σήμερα τέσσερις αναστολείς της farnesyl transferase έχουν δοκιμαστεί σε κλινικές μελέτες φάσης I και II, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με κλασικά κυτταροτοξικά φάρμακα (136).

R115777 (ZARNESTRA)

Το R115777 είναι παράγωγο της κινολόνης που αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως αντιμυκητιασικό φάρμακο. Συνδέεται με τη θέση πρόσδεσης της farnesyl transferase στο CAAX πεπτιδίο αναστέλλοντας την ενεργοποίηση της *Ras* πρωτεΐνης.

Οι πρώτες μελέτες φάσης I του R115777 διενεργήθηκαν στις αρχές της 10ετίας του 2000 (137,138). Η ουσία χορηγήθηκε στα πλαίσια μελέτης φάσης I σε 35 ασθενείς με υποτροπιάζουσες ή ανθεκτικές οξείες λευχαιμίες. Οι 10 από τους 34 εκτιμήσιμους ασθενείς (29%) εμφάνισαν ανταπόκριση και μεταξύ αυτών υπήρχαν 2 που παρουσίασαν πλήρη ύφεση. Το R115777 χορηγήθηκε σε μία μελέτη φάσης II σε 76 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Πρόδρομα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν από μελέτες συγχορήγησης του R115777 με gemcitabine, τοποτεκάνη, δοσεταξέλη, ιρινοτεκάνη, καπεσιταμπίνη, 5-φθοριοουρακίλη/λευκοβορίνη και trastuzumab. (139). Το R115777 έχει επίσης χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε μελέτες φάσης II σε ασθενείς με ΜΚΠ και ΜΜΚΠ, ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη και καρκίνο του παγκρέατος, χωρίς όμως αξιόλογα αποτελέσματα.

SCH66336 (SARASAR)

Το SCH66336 αποτελεί νεότερο, αναστολέα της farnesyl transferase χορηγείται από του στόματος και έχει δείξει σημαντική αντινεοπλασματική δραστηριότητα σε προκλινικές μελέτες σε πειραματόζωα με ξеноμοσχεύματα καρκίνου πνεύμονα, προστάτη, παγκρέατος, παχέος εντέρου και ουροδόχου κύστης (140,141). Έχουν ήδη ανακοινωθεί αποτελέσματα από συγχορήγηση της ουσίας με κλασικά κυτταροστατικά, ενώ δόθηκε σε συνεχή έγχυση σε συνδυασμό με gemcitabine και πακλιταξέλη σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους (142). Πρόδρομα αποτελέσματα υπάρχουν από μελέτες φάσης II (143) σε ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος και ουροθηλιακό καρκίνωμα της ουροδόχου

κύστης. Σε μελέτη φάσης II, το SCH66336 χορηγήθηκε σε 21 προθεραπευμένους έντονα ασθενείς με ΚΠΕ-Ο, με ΠΝ σε θεραπεία με 5-FU και ιρινοτεκάνη επάγοντας ικανοποιητική μερική ανταπόκριση (144).

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟΝ EGFR

Ο EGFR υπερέκφράζεται σε ποικίλους συμπαγείς όγκους και η υπερέκφραση αυτή στο πλείστον των περιπτώσεων, σχετίζεται με προχωρημένο στάδιο και πτωχή πρόγνωση. Η φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης και η εξ αυτής ενεργοποίηση του EGFR επάγει οδούς εμπλεκόμενες στην αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των όγκων, στις οποίες περιλαμβάνονται η κυτταρική διαίρεση, η αναστολή της απόπτωσης, η διηθητική/μεταστατική ικανότητα και η νεοαγγείωση. Είναι, εντούτοις, ενδιαφέρον ότι και άλλοι μηχανισμοί εκτός της υπερέκφρασης του EGFR προσβάλλουν τη μετάδοση του σήματος μέσω EGFR και παρουσιάζονται στον παρακάτω Πίνακα 1.

Αρκετοί παράγοντες εμπλεκόμενοι στην ενεργοποίηση του EGFR, έχουν ταυτοποιηθεί ως δυνητικές θεραπείες κατά μοριακών στόχων και μεταξύ αυτών

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Μηχανισμοί προσβάλλοντες τη μετάδοση του σήματος εκτός της υπερέκφρασης του EGFR

1. Ενεργοποίηση μεταλλάξεων του υποδοχέα FLT3 της TK. Παρατηρείται συνήθως στην οξεία μυελογενή λευχαιμία.
2. Εισαγωγή μικρών τμημάτων ή εξαλείψεων στο τμήμα της κινάσης του EGFR. Παρατηρείται στη μειονότητα των ασθενών με ΜΜΚΠ και αυξάνει την ευαισθησία του υποδοχέα στον συνδέτη και μεταβάλλει τη μετάδοση του σήματος μέσω του υποδοχέως.
3. Μεταλλάξεις του EGFR. Παρατηρούνται σε ορισμένους όγκους (μαστού, εγκεφάλου, πνεύμονα, προστάτου, στομάχου) και οδηγούν σε ενεργοποίηση των TK, ανεξαρτήτως της πρόσδεσης με τον συνδέτη.
4. Αύξηση ή διαταραχή της έκφρασης υποδοχέων της TK, του συνδέτη ή αμοτερών. Παραδείγματα αποτελούν η υπερέκφραση του υποδοχέα της TK, HER2/ERBB-2 στο καρκίνωμα του μαστού και η υπερέκφραση μεταλλαγμένης μορφής του PDGF, ενός συνδέτη του υποδοχέα της TK ligand, στο dermatofibrosarcoma protuberans με t(11;17). Αυξημένη δραστηριότητα της TK μπορεί να είναι αποτέλεσμα μείωσης παραγόντων οι οποίοι περιορίζουν τη δραστηριότητα της TK, όπως είναι η διαταραχή της δραστηριότητας της tyrosine phosphatase ή η μείωση της έκφρασης των πρωτεϊνών οι οποίες αναστέλλουν την TK.

μικρομοριακοί αναστολείς της TK, μονοκλωνικά αντισώματα και antisense ολιγονουκλεοτίδια (Πίνακας 2).

ΜΙΚΡΟΜΟΡΙΑΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ EGFR

Οι TK μέλη της οικογένειας των ανθρωπίνων επιδερμικών υποδοχέων, έχουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη των καρκινικών κυττάρων και για τον λόγο αυτό αποτελούν στόχους αντισεπλάσματικής θεραπείας. Η gefitinib και η erlotinib ήταν οι πρώτοι και (μέχρι τώρα) οι μόνοι από το στόματος αναστολείς της TK, αποδεκτοί από το FDA, για θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ.

Η gefitinib ήταν χρονολογικά ο πρώτος αναστολέας της TK, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για 3^{ης} γραμμής θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή του μεταστατικού ΜΜΚΠ, μετά αποτυχία χημειοθεραπευτικών συνδυασμών με βάση την CDDP ή την Docetaxel. Σε μελέτες φάσεως I η gefitinib χορηγούμενη από το στόματος, αποδείχθηκε δραστική σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, με μόνες σημαντικές παρενέργειες την εμφάνιση διαρροιών και δερματικού εξανθήματος. Εντούτοις η αισιοδοξία η οποία προέκυπτε από τις IDEAL-1 και 2 μελέτες φάσεως II, μετριάσθηκε λόγω των σοβαρών παρενεργειών του φαρμάκου από τους πνεύμονες και κυρίως λόγω των αποτελεσμάτων της μελέτης ISEL. Η τελευταία επί 1692 ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ, δεν ανέδειξε υπεροχή της gefitinib έναντι της ομάδας η οποία έλαβε εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης έστρεψαν το ενδιαφέρον των επιστημόνων σε άλλες θεραπευτικές επιλογές πέραν της gefitinib, σε ασθενείς με υποτροπή ΜΜΚΠ.

Η erlotinib, κυρίως στη μελέτη BR 21, αποδείχθηκε ικανή στη συμπτωματική αντιμετώπιση και την αύξηση του διαστήματος ελεύθερου υποτροπής της νόσου, σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, με παράλληλη ήπια έως ενδιάμεσης βαρύτητας τοξικότητα. Συνδυασμοί erlotinib και χημειοθεραπείας δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική υπεροχή στην επίτευξη ΣΕ έναντι μόνης χημειοθεραπείας, μολονότι αρκετοί υποστηρίζουν ότι αυτό οφείλεται σε μειονεκτήματα στον σχεδιασμό της θεραπείας. Είναι ενδιαφέρον ότι όλες οι σχετικές μελέτες δεν έδειξαν συσχέτιση απόπτωσης και EGFR έκφρασης. Σήμερα παραμένουν ανοικτά θέματα σχετικά με τη λεπτομερέστερη επιλογή ατόμων με καλύτερες προϋποθέσεις ικανοποιητικής απάντησης στο φάρμακο, τον καθορισμό ιδανικής δόσης της erlotinib, την ταυτοποίηση κατάλληλων χημειοθεραπευτικών παραγόντων για συνδυασμούς με την erlotinib και την αναζήτηση ενδεχομένων δυσμενών περιβαλλοντικών παραγόντων για την τελική έκβαση των ασθενών. Το πρόσφατο εύρημα της μετάλλαξης που εμποδίζει

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις με βάση μοριακές αναλύσεις

Στόχος	Αρχική Ονομασία	Ονομασία Generic	Εμπορική Ονομασία	Εταιρεία
EGFR	ZD1839	Gefitinib	Iressa	Astra-Zeneca
	OSI-774	Erlotinib	Tarceva	Genentech
	CI1033	-	-	Pfizer
	IMC-C225	Cetuximab	Erbix	Bristol-Meyers Squibb
HER2/NEU	-	Trastuzumab	Herceptin	Genentech
C-kit	STI571	Imatinib	Gleevec	Novartis
Ras	R115777	Tipfarnib	Zarnestra	Johnson και Johnson
	SCH66336	Lonafarnib	Sarsar	Schering Plough

τη δράση των αναστολέων της TK, δίνει ήδη, νέα διάσταση και προβληματισμούς στους πολύπλοκους μηχανισμούς δράσης των (145).

CETUXIMAB

Εναλλακτικός τρόπος δέσμευσης της οδού του EGFR μπορεί να γίνει με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων (monoclonal antibodies - MoAbs), όπως η cetuximab και η panitumumab, που δεσμεύουν το εξωκυττάριο τμήμα του EGFR με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η αλληλεπίδραση υποδοχέων με τους συνδέτες του EGF και ο σχηματισμός διμερών υποδοχέων στην κυτταρική επιφάνεια. Αμφότερα είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση των υποδοχέων η οποία προκαλεί την έναρξη των οδών ενδοκυττάριας μετάδοσης του σήματος και βλάπτεται κατά την ογκογένεση.

Η Cetuximab (CTX), αποτελεί πρότυπο MoAb κατά του EGFR και έχει συνεργιστική δράση με τη ΧΘΠ και τους μικρομοριακούς αναστολείς της TK σε κυτταρικές σειρές ανθρώπινου ΚΠ. Είναι ενδιαφέρον ότι η CTX επάγει επίπεδα αναστολής της αύξησης ανάλογα της gefitinib σε κυτταρικές σειρές με αρχέγονο (μη μεταλλαγμένο) EGFR και είναι λιγότερο δραστική σε κυτταρικές σειρές με μεταλλάξεις του EGFR. Η CTX έχει περιορισμένη δραστικότητα χρησιμοποιούμενη ως 2^{ης} γραμμής θεραπεία. Σε πολυκεντρική μελέτη φάσεως II, τρεις από 66 (5%) ασθενείς εμφάνισαν αντικειμενική ανταπόκριση ενώ 18(30%) εμφάνισαν ΣΝ. Η ΔΕ του συνόλου των ασθενών της μελέτης ήταν 9 μήνες, παρόμοια με την επιτυγχανόμενη από τη docetaxel και την remetxed, όταν χρησιμοποιούνται ως 2^{ης} γραμμής θεραπείες (146-152).

Η CTX εκτιμήθηκε σε συνδυασμό με ΧΘΠ. Δύο μελέτες φάσεως II με τυχαία κατανομή ασθενών κατέληξαν ότι ο συνδυασμός επήγε καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με μόνον ΧΘΠ. Στη πρώτη, 225 ασθενείς

με μεταστατικό ΜΜΚΠ έλαβαν με τυχαία κατανομή είτε τέσσερις κύκλους CBDCA + paclitaxel + CTX και μετά CTX στα πλαίσια θεραπείας συντηρήσεως ή τέσσερις κύκλους CBDCA και μετά CTX ως θεραπεία συντηρήσεως. Σύμφωνα με τα πρώτα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στο συνέδριο της ASCO το 2006, η πρώτη ομάδα είχε αυξημένα ποσοστά ΣΑ (37% έναντι 25%) και ΔΕ (10.5 έναντι 8.7 μήνες). Στη δεύτερη μελέτη 131 ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίων IIIB ή IV έλαβαν 1^{ης} γραμμής ΧΘΠ συνιστώμενη από gemcitabine με CDDP ή CBDCA ± CTX. Οι ασθενείς που έλαβαν CTX είχαν αυξημένη ΣΑ, διάμεσο ΔΕΝ και διάμεση ΣΕ σε σύγκριση με όσους έλαβαν ΧΘΠ (28% έναντι 18%, 5.1 έναντι 4.2 μήνες και 12 έναντι 9 μήνες, αντιστοίχως). Μελέτες φάσεως III οι οποίες θα αξιολογήσουν τον συνδυασμό CTX + ΧΘΠ, είναι ήδη σε εξέλιξη. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη χορήγησης CTX + ακτινοθεραπείας (ΑΚΤΘ) των Robert et al, σε ασθενείς με εκτεταμένο καρκίνο κεφαλής-τραχήλου. Δεκαπέντε από τους 16 ασθενείς ήταν εκτιμήσιμοι για αποτελεσματικότητα. Αν και οι 15 αυτοί ασθενείς είχαν όγκους με υπερέκφραση EGFR, που αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα, οι 13 (87%) παρουσίασαν ΠΥ και οι άλλοι 2 ΜΥ. Η διάρκεια διάρκειας της ανταπόκρισης ήταν 28 μήνες και η ετήσια και διετής ελεύθερη νόσου επιβίωση ήταν 73% και 65% αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη σε 54 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του νεφρού μονοθεραπεία με CTX προκάλεσε ανταπόκριση ή ΣΝ >6 μήνες σε > από το 25% των ασθενών.

Μελέτη φάσης II παρουσίασε δεδομένα συνδυασμού CTX + gemcitabines σε 41 ασθενείς με εκτεταμένο καρκίνο παγκρέατος. Οι 5 (12%) παρουσίασαν ΜΥ, οι 21 (53%) ΣΝ, ενώ η ετήσια επιβίωση ήταν 32,5%. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν ενδιαφέροντα δεδομένα από συγχορήγηση CDDP ή CPT-11 + CTX σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στα δύο κυτταροτοξικά φάρμακα.

Οι Saltz et al χορήγησαν CTX + CPT-11 σε ασθενείς με εκτεταμένο ΚΠΕ-Ο οι οποίοι (153) είχαν αποτύχει στη χορήγηση CPT-11. Ανταπόκριση εμφάνισαν 27 από 120 ασθενείς (22,5%), με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 186 ημέρες, ενώ ΣΝ για > 12 εβδομάδων παρατηρήθηκε σε 9 ασθενείς (7%). Στη μελέτη η CTX ήταν καλά ανεκτή, χωρίς αύξηση της τοξικότητας του CPT-11. Ενδιαφέρουσα παρατήρηση ήταν η σημαντική συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης εξάνθηματος και πιθανότητας ανταπόκρισης στη θεραπεία. Από όσους εμφάνισαν εξάνθημα το 30% ανταποκρίθηκε έναντι μόλις του 3% ($p < 0.001$) χωρίς εξάνθημα.

Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και δύο μελέτες φάσης II συνδυασμού CDDP + CTX σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής-τραχήλου μετά από αποτυχία θεραπειών με βάση την CDDP. Οι Hong et al χορήγησαν CDDP + CTX σε 41 ασθενείς με ΣΝ και σε 27 ασθενείς με ΠΝ μετά δύο κύκλους θεραπείας με βάση την CDDP. Στην πρώτη ομάδα παρατηρήθηκαν μία ΠΥ (2.5%) και εννέα (22%) ΜΥ. Οι 25 ασθενείς παρουσίασαν ΣΝ με διάμεση ΔΑ 24 εβδομάδες. Από τη δεύτερη ομάδα 5 (18.5%) εμφάνισαν ΜΥ και 6 (22%) ΣΝ για >12 εβδομάδες. Σε αντίστοιχη μελέτη σε 96 ασθενείς που παρουσίασαν ΠΝ μετά από δύο ή τέσσερις κύκλους θεραπείας με βάση την CDDP, οι Baselga et al αναφέρουν ότι ο συνδυασμός CDDP (ή CBDCA) + CTX προκάλεσε ΠΥ σε 2 (2.1%) και ΜΥ σε 12 (12.5%), ενώ 38 ασθενείς (39.6%) παρουσίασαν ΣΝ για > 6 εβδομάδες. Η διάμεση ΣΕ ήταν 178 ημέρες για το σύνολο των ασθενών και 269 ημέρες για όσους ανταποκρίθηκαν. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν σαφώς in vivo συνέργεια CTX με CDDP (ή CBDCA).

Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν προκαταρκτικά αποτελέσματα δεδομένα μελέτης φάσης III με τυχαία κατανομή 121 ασθενών χορήγησης συνδυασμού CDDP + CTX, έναντι CDDP + placebo, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (154). Η CDDP χορηγήθηκε σε δόση 100 mg/m², ανά 28 ημέρες, ενώ το CTX σε δόση φόρτισης 400 mg/m² και κατόπιν σε χορήγηση 250 mg/m² ανά εβδομάδα. Παρατηρήθηκε 1(2.3%) ΠΥ και 5(11,4%) ΜΥ. Ουδετεροπενία grade III/IV εμφάνισε το 17% των ασθενών, δερματικό εξάνθημα το 11% και υπήρχε 1(0,8%) θάνατος σχετιζόμενος με τη θεραπεία. Το τελικό συμπέρασμα των παραπάνω μελετών ήταν ότι η CTX αυξάνει τη θεραπευτική δράση της ΑΚΤΘ και ΧΘΠ με CDDP σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και ενισχύει τη δράση του CPT-11 σε ασθενείς με ΚΠΕ-Ο. Όλες οι κλινικές μελέτες ανέδειξαν χαμηλή τοξικότητα της CTX σε συνδυασμό με ΧΘΠ. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες του είναι δερματικό εξάνθημα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΚ ΣΕ ΠΟΛΛΑ ΕΠΙΠΕΔΑ

Εκτός της erlotinib και της gefitinib, οι οποίες αναστέλλουν ειδικώς την οδό των EGFR, ήδη έχουν ανακοινωθεί πρώτα αποτελέσματα από τη χρήση μικρομοριακών αναστολέων οδών άλλων ΤΚs. Στην ομάδα ανήκουν η vandetanib, η sunitinib, η sorafenib και η axitinib.(155-157).

Η VANDETANIB, είναι από του στόματος αναστολέας των υποδοχέων των VEGF, EGF και RET. Η Vandetanib συγκρίθηκε με την gefitinib σε μελέτη φάσεως II επί 168 ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ, μετά αποτυχία προηγούμενης ΧΘΠ βασισμένης στη CDDP. Το διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (ΔΕΠΝ) ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της vandetanib (11 έναντι 8 εβδομάδες της gefitinib, HR 0.69, 95% CI 0.50-0.96), μολονότι δεν υπήρχε αξιολογηθεί διαφορά στη ΣΕ (6.1 έναντι 7.4 μήνες, της ομάδας της gefitinib). Σε άλλη μελέτη φάσεως II με τυχαία κατανομή, 127 ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ, μετά προηγούμενη αποτυχία ΧΘΠ βασισμένη στη CDDP έλαβαν docetaxel (75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες) + vandetanib (100 mg/ημέρα ή 300 mg/ημέρα) ή placebo. Το ΔΕΠΝ ήταν αυξημένο στην ομάδα της vandetanib για δόσεις 100 mg/ημέρα ή 300 mg/ημέρα (19, 17 εβδομάδες, αντίστοιχως) έναντι 12 εβδομάδων της, μόνον, docetaxel.

Η SUNITINIB είναι από του στόματος αναστολέας πολλαπλών ΤΚ υποδοχέων, χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία του καρκινώματος νεφρού (ΚΝ) και, ως 2^{ης} γραμμής θεραπεία, σε όγκους GIST. Σε πολυκεντρική μελέτη φάσεως II σε 63 ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ που δεν ανταποκρίθηκαν τουλάχιστον σε μιας γραμμής ΧΘΠ, η sunitinib προκάλεσε 7 ΜΥ και 18 ΣΝ για, τουλάχιστον 8 εβδομάδες. Το διάμεσο ΔΕΠΝ ήταν 12 εβδομάδες.

Η SORAFENIB είναι από του στόματος αναστολέας πολλαπλών ΤΚ υποδοχέων, ο οποίος χρησιμοποιείται στη θεραπεία του πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, του ΚΝ, αλλά και σε άλλα κακοήθη νεοπλασμάτα. Σε μελέτη φάσεως II σε 51 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη ΧΘΠ ΜΜΚΠ, μονοθεραπεία με sorafenib προκάλεσε ελάχιστη ανταπόκριση στο 29% και διάμεσο ΔΕΠΝ 83 ημέρες.

Η AXITINIB είναι από του στόματος αναστολέας πολλαπλών ΤΚ των VEGF, PDGF και KIT. Σε μελέτη φάσεως II σε 32 ασθενείς, η ΔΕ της ομάδας ήταν 14.6 μήνες. Υπήρχαν 3 ΜΥ και 10 ασθενείς με ΣΝ. (158,159).

Είναι προφανές ότι απαιτούνται μελέτες με μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών για να αξιολογηθεί πλήρως η θεραπευτική χρησιμότητα των νεώτερων αναστολέων πολλαπλών ΤΚ υποδοχέων στη θεραπεία

του ΜΜΚΠ.

ΜΟΡΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ HER2/NEU.

Το πρωτοογκογονίδιο HER2 (ή c-erbB-2), μέλος της οικογένειας των RTK κωδικοποιεί για διαμεμβρανικό γλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα 185 kD (p185neu, ή c-neu και HER-2), με ενδογενή δραστηριότητα TK. Περίπου 25% - 30% των ΜΜΚΠ και κυρίως τα αδενοκαρκινώματα υπερεκφράζουν τον HER2/neu και αυτό συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Μικρό μόνο ποσοστό ασθενών με ΜΚΠ υπερεκφράζουν το HER2/neu και έχουν βραχύτερη ΣΕ.

Η TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®) είναι εξανθρωποποιημένο MoAb, έχει στόχο τον υποδοχέα HER2 και εμφανίζει αξιόλογη δραστηριότητα κατά του καρκινώματος του μαστού ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ΧΘΠ (Πίνακας 2). Σε ΚΠ το Herceptin φαίνεται ότι αυξάνει τη δραστηριότητα της ΧΘΠ και δημιουργεί την ανάγκη σχεδιασμού μελετών ειδικών για τον έλεγχο της θεραπευτικής ικανότητας του φαρμάκου στη νόσο. Αρκετές μελέτες φάσης II σε ασθενείς με ΜΜΚΠ έχουν ήδη ολοκληρωθεί. Σε μελέτη 52 ασθενών με ΜΜΚΠ και έκφραση HER2 1+ - 3+, συνδυασμός paclitaxel + CBDCA + Herceptin (4 mg/kg IV την εβδομάδα 1 και 2 mg/kg ανά εβδομάδα στη συνέχεια) έδωσε ΣΑ 25% και ποσοστό επίβιωσης 42%. Σε άλλη μελέτη, 21 ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ, HER2 (+), έλαβαν Herceptin (2 mg/kg IV, ανά εβδομάδα) και 6 κύκλους συνδυασμού CDDP / gemcitabine. Οκτώ ασθενείς εμφάνισαν ΜΥ και το ΔΕΠΝ ήταν 36 εβδομάδες.

Εντούτοις ο ακριβής ρόλος της trastuzumab επί ΜΜΚΠ, αμφισβητείται, ιδίως μετά πολυκεντρική μελέτη φάσεως II, στην οποία η προσθήκη Herceptin σε συνδυασμό CDDP + gemcitabine όχι μόνον δεν βελτίωσε τα θεραπευτικά αποτελέσματα του συνδυασμού, αλλά επήγε χαμηλότερα ποσοστά ΣΑ, ΣΝ και βραχύτερη επιβίωση ελεύθερη προσόδου νόσου (159).

ΜΟΡΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΚΙΤ/STEM CELL

Το C-kit είναι πρωτοογκογονίδιο που για RTK, MB 145 kDa και είναι ομόλογο με τους υποδοχείς για τον PDGF, τον colony-stimulating factor-1, τον c-Fms και τον Flt3. Ο ενδογενής συνδέτης τους είναι ο αυξητικός παράγων των μαστοκυττάρων, ο οποίος φέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία ως stem cell factor (SCF) ή Steel factor. Το c-kit είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη αιμοποιητικών κυττάρων, μαστοκυττάρων, μελανοκυττάρων, των γεννητικών κυττάρων και των ενδιάμεσων κυττάρων του Cajal.

Η ενεργοποίηση των RTK παρατηρείται σε ποικίλα κακοήθη νεοπλάσματα, μεταξύ των οποίων το ΜΚΠ και το ΜΜΚΠ. Είναι ήδη γνωστοί τρεις μηχανισμοί ενεργοποίησης του C-kit στα καρκινικά κύτταρα: αυτοκρινής ή/και παρακρινής διέγερση των υποδοχέων από τους συνδέτες τους (πχ μέσω αγκύλης με αυτοκρινή χαρακτηριστικά), διασταυρούμενη ενεργοποίηση από άλλες κινάσες ή/και απώλεια της κανονιστικής φωσφατασικής δραστηριότητας και επίκτητη απόκτηση ενεργών μεταλλάξεων, οι οποίες επάγουν δραστηριότητα ανεξάρτητη της λειτουργίας του συνδέτη.

Αρκετές μικρομοριακές ουσίες έχουν ανασταλτική δραστηριότητα κατά του c-kit TK, αλλά και άλλων TKs (όπως της Bcr-Abl TK). Άλλες μελέτες ενισχύουν την πιθανότητα της κλινικής χρησιμότητας αυτών των παραγόντων σε όγκους χαρακτηριζόμενους από την ενεργοποίηση μεταλλάξεων του c-kit.

ΜΟΡΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΟΥ IGF-I

Ο υποδοχέας του IGF ενεργοποιείται και υπερεκφράζεται στο ΜΜΚΠ και σε πολλά άλλα νεοπλάσματα. Ο IGF-IR ενεργοποιείται από τον IGF-I, που έχει ρόλο αυτοκρινούς αυξητικού παράγοντα. Το ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα CP-751871 δεσμεύει τον IGF-IR, διακόπτοντας αυτή την οδό (160).

Ο CP-751871 εκτιμήθηκε σε προχωρημένο ΜΜΚΠ, σε μελέτη φάσεως II, κατά την οποία ασθενείς έλαβαν με τυχαία κατανομή paclitaxel + CBDCA ± CP-751871 και προκαταρκτικά αποτελέσματα παρουσιάστηκαν στο ASCO το 2007. Τα ποσοστά ΣΑ ήταν 46% έναντι 32% για τις ομάδες ασθενών οι οποίες έλαβαν CP-751871 και μόνον ΧΘΠ αντιστοίχως και υπήρχε η αίσθηση ότι η δραστηριότητα ήταν μεγαλύτερη στα μη αδενοκαρκινώματα. Στη μελέτη, η προσθήκη του CP-751871 σε ασθενείς στους οποίους προηγουμένως είχε αποτύχει η ΧΘΠ φαινόταν ότι προκαλούσε ανταποκρίσεις. Η υπεργλυκαιμία ήταν η σημαντικότερη τοξικότητα και αφορούσε στο 20% των ασθενών. Ευρύτερες μελέτες είναι απαραίτητες για την ακριβή εκτίμηση του ρόλου της αναστολής της οδού του IGF στη θεραπεία της κακοήθους νόσου.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Η μέχρι σήμερα εμπειρία συνηγορεί ότι η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα είναι νέα και αποτελεσματική μέθοδος στην αντιμετώπιση ασθενών με κακοήθεις νεοπλασματικές παθήσεις με αποδεκτή και αναστρέψιμη τοξικότητα. Ο συνδυασμός μονοκλωνικών αντισωμάτων και ΧΘΠ βελτιώνει τα κλινικά αποτελέσματα στις περισσότερες μελέτες. Οι βασικοί

μηχανισμοί δράσης των ασύζευκτων MA είναι ανοσολογικοί (ADCC, CMC) ή επάγοντες την απόπτωση των νεοπλασματικών κυττάρων. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης δεν είναι ακόμη γνωστοί, πιθανολογείται ότι τον σημαντικότερο ρόλο διαδραματίζει η ενεργοποίηση των μηχανισμών απόπτωσης. Η πλήρης διερεύνηση των μηχανισμών δράσης των MA και η παραγωγή νέων αντισωμάτων και άλλων ανοσομορίων με παρόμοια δράση αποτελούν σημαντική εξέλιξη στην Ογκολογία και ταυτόχρονα πρόκληση για την ένταξη τους στη σύγχρονη θεραπευτική.

EDRECOLOMAB (17-1 A)

Πρόκειται για MA ποντικού που αντιδρά ανοσολογικά με το συνοδό αντιγόνο των όγκων 17-1A και χρησιμοποιήθηκε ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με ΚΠΕ-Ο, ενώ ήδη αξιολογήθηκε η χρήση του ως συμπληρωματική θεραπεία για τη μικρομεταστατική νόσο στο καρκίνωμα του μαστού (160).

Σε μελέτη τυχαίας κατανομής με 189 ασθενείς με ΚΠΕ-Ο, σταδίου III, η χορήγηση edrecolomab μετά την εγχείρηση αύξησε τη ΣΕ κατά 32% και μείωσε το ποσοστό υποτροπών κατά 23%, χωρίς σημαντική τοξικότητα (161).

Ωστόσο σε άλλη πολυκεντρική μελέτη φάσης III το edrecolomab δεν βελτίωσε τη ΣΕ, όταν συγχωρηγήθηκε με ΧΘΠ και υπολείπετο σε σχέση με τον συνδυασμό 5-FU/LV ενώ άλλη μελέτη τυχαίας κατανομής ανέδειξε μικρή αλλά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης (162).

3F8

Πρόκειται για MA ποντικού που αντιδρά ανοσολογικά με το γαγγλιοσίδιο GD2, που εκφράζεται σε υψηλό ποσοστό στα νευροβλαστώματα, αλλά όχι στους φυσιολογικούς ανθρώπινους ιστούς (163). Η εντατική ΧΘΠ επάγει σημαντική ύφεση των νευροβλαστωμάτων, σταδίου IV, αλλά η υποτροπή τους αποτελεί κανόνα και υποδεικνύει την ανάγκη για νέες θεραπευτικές επιλογές. Το 3F8 in vitro προκαλεί την καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων με ενεργοποίηση του συμπληρώματος με τη βοήθεια των μονοκυττάρων και των κοκκιοκυττάρων (164). Σε μελέτες φάσης I/II σε ασθενείς με νευροβλάστωμα το 3F8 προκάλεσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα με ανεκτή τοξικότητα (165). Σε πρόσφατη μελέτη φάσης II η χορήγηση 3F8 με GM-CSF επήγε σημαντικά αποτελέσματα, πιθανόν λόγω αύξησης των κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων (166). Συγκεκριμένα, 15 ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική ΧΘΠ, έλαβαν

τον συνδυασμό 3F8 και GM-CSF στα πλαίσια μελέτης φάσης I, όπου διαπιστώθηκε πλήρης ανταπόκριση της νόσου σε 12 ασθενείς (80%), καθώς επίσης αποδεκτή και αναστρέψιμη τοξικότητα.

CC49

Είναι MA ποντικού αντιδρά με το συνοδό αντιγόνο των όγκων TAG-72 και έχει χρησιμοποιηθεί για θεραπεία ασθενών με καρκίνο των ωθηκών. Σε μελέτη φάσης I/II ασθενείς με νόσο ανθεκτική στη ΧΘΠ, έλαβαν ¹⁷⁷Lu-CC49 ενδοπεριτοναϊκά με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αυξάνοντας το χρονικό διάστημα μέχρι την υποτροπή της νόσου, και κύρια αναστρέψιμη ανεπιθύμητη τοξικότητα τη μυελοκαταστολή. Σε άλλες μελέτες, φάσης I, επί ανθεκτικού καρκινώματος ωθηκών η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση πακλιταξέλης, ¹⁷⁷Lu-CC49 ή ⁹⁰Y-CC49 και ιντερφερόνης παρουσίασε ανάλογα αποτελέσματα (167,168).

ANTI-TENASCIN

Ραδιοεπισημασμένα MA κατά του tenascin, εξωκυττάριας γλυκοπρωτεΐνης του στρώματος των όγκων, έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με υψηλής κακοήθειας γλοιώματα εγκεφάλου στα πλαίσια μελετών φάσης I-II. Η ανταπόκριση της νόσου και η ΣΕ των ασθενών ήταν ικανοποιητική, ενώ η τοξικότητα ανεκτή και αναστρέψιμη. Η πραγματοποίηση μελετών φάσης III θα προσδιορίσει τη θέση της ανοσοθεραπείας με αντισώματα στη θεραπευτική αντιμετώπιση των γλοιωμάτων εγκεφάλου (169,170).

THERAGYN (90Y-PEMPTUMOMAB)

Πρόκειται για MA που αντιδρά ανοσολογικά με επιτόπιο της μουκίνης και έχει χρησιμοποιηθεί για ανοσοσπινθηρογράφηση όγκων (171) και σε μελέτες φάσης I-III θεραπείας γυναικών με καρκίνο των ωθηκών (172). Μελέτες φάσης I-II έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, όπως και πρόσφατα ολοκληρώθηκε μελέτη φάσης III με συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς μετά από ΠΥ μετά από ΧΘΠ (173).

ALEMTUZUMAB (CAMPATH-1 H)

Είναι χιμαιρικό (ανθρώπου και ποντικού) αντι-CD52 MA, που συνδέεται με το αντιγόνο στην κυτταρική μεμβράνη των περισσότερων κυκλοφορούντων φυσιολογικών ανθρώπινων λεμφοκυττάρων και στα πλείστα λεμφωματικά Β- και Τ-κύτταρα (174). Το Campath-1 H σε in vitro μελέτες διαπιστώθηκε ότι δρα

με ενεργοποίηση του συμπληρώματος και μέσω κυτταροτοξικών κυττάρων. Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν τη σημαντική δράση του Campath-I H σε ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα ή ανθεκτική χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και ανθεκτική προλεμφοκυτταρική λευχαιμία (175-177).

Η αποδεδειγμένη του κυτταροτοξικότητα σε λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές και η ανοσοκατασταλτική του δράση το καθιστούν αντίσωμα με αξιολογές προοπτικές για την αντιμετώπιση ανάλογων παθήσεων (178,179). Εξάλλου τα τελευταία 20 χρόνια έχει χρησιμοποιηθεί σε μεταμοσχεύσεις αρχέγονων πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων, λόγω της προκαλούμενης μείωση των T-λεμφοκυττάρων του δότη και του δέκτη και της εξ αυτής μείωσης της πιθανότητας εμφάνισης GVHD και απόρριψης του μοσχεύματος. Ωστόσο η τοξικότητα που παρουσιάζει το Campath-IH είναι μεγαλύτερη της αντίστοιχης του rituximab. Ουδετεροπενία και θρομβοπενία που διαπιστώθηκαν στο 25% περίπου των ασθενών, ενώ όλοι παρουσίασαν παρατεταμένη λεμφοπενία. Οξείες ανεπιθύμητες, αλλά μη σοβαρές παρενέργειες κατά την έγχυση του φαρμάκου εμφάνισαν οι περισσότεροι ασθενείς. Ευκαιριακές λοιμώξεις (ιογενείς, στοματική καντιντίαση, πνευμονία από *P. carinii*) έχουν αναφερθεί σε αρκετούς ασθενείς, λόγω παρατεταμένης λεμφοπενίας (180-183).

GEMTUZUMAB OZOGAMICIN (MYLOTARG)

Πρόκειται για εξανθρωποποιημένο MA συνδεδεμένο με ισχυρό αντινεοπλασματικό αντιβιοτικό, την καλικεαμυκίνη (184). Ποσοστό άνω του 80% των ασθενών με οξεία μυελογενή λευχαιμία έχουν μυελοειδή βλαστικά κύτταρα που εκφράζουν το επιφανειακό αντιγόνο CD33, το οποίο εντοπίζεται επίσης σε φυσιολογικά προγονικά κύτταρα, ενώ δεν εκφράζεται από μη αιμοποιητικά κύτταρα ή ιστούς. Μονοκλωνικά αντισώματα που αντιδρούν ανοσολογικά με το αντιγόνο CD33, έχουν χρησιμοποιηθεί ασύζευκτα ή συζευγμένα με αντιλευχαιμικούς παράγοντες για τη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (185). Σε πρόσφατες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με CD33+ οξείες μυελογενείς λευχαιμίες στην πρώτη υποτροπή της νόσου η χορήγηση του mylotarg επέγγε ΣΑ σε ποσοστό 30% ενώ σε ασθενείς >60 ετών η ΣΑ ήταν 28%. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του είναι αναστρέψιμη ουδετεροπενία, θρομβοπενία και ηπατική δυσλειτουργία. (186-188).

BL22

Είναι συζευγμένο MA που αποτελείται από την Fv περιοχή του αντι-CD22 MA και τμήμα της εξωτοξίνης της ψευδομονάδας. Τα κύτταρα της λευχαιμίας εκτριχωτών κυττάρων εκφράζουν το αντιγόνο CD22, που είναι μόριο προσκόλλησης και εμφανίζεται αποκλειστικά στα Β-κύτταρα. Σε κλινική μελέτη διαπιστώθηκε αξιόλογη δραστηριότητα του BL22 στη θεραπεία ασθενών με τριχωτή λευχαιμία ανθεκτική στα ανάλογα των πουρινών (189).

CD45

Εκφράζεται σε μυελογενείς και λεμφογενείς λευχαιμίες. Ανοσοθεραπεία με ραδιοεπισημασμένα με ¹³¹I-μονοκλωνικά αντισώματα σε μελέτες φάσης I έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα (190). Μελέτες φάσης II θα καθορίσουν τη δραστηριότητα του ραδιοεπισημασμένου CD45 στη θεραπεία των λευχαιμιών.

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΩΝ TK ΜΕ ΔΡΑΣΕΙΣ ΕΚΤΟΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Μόρια κατά της οδού του PLC/PKC

Ο PKC είναι πρωτεϊνική κινάση serine/threonine, που μεσολαβεί δια του ογκογονιδίου ras στη μετάδοση σημάτων, για κυτταρική αύξηση, πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και τον θάνατο. Το ένζυμο αποτελείται από N- τελικό κανονιστικό τμήμα, που συνδέεται και δεσμεύει το C- τελικό καταλυτικό τμήμα. Τα επίπεδα του PKC είναι αυξημένα σε αρκετούς όγκους. Η αναστολή του PKC μπορεί να επάγει την κυτταρική διαφοροποίηση και να αυξάνει τη θεραπευτική ικανότητα της με διάφορους μηχανισμούς.

Η BRYOSTATIN είναι μακρολιδική λακτόνη η οποία απομονώνεται από τον θαλάσσιο οργανισμό *Bugula nerutina* και αναστέλλει το κανονιστικό τμήμα του PKC. Έχει δυναμική αντινεοπλασματική ικανότητα in vivo και in vitro, ανοσοδιεγερτική δραστηριότητα και συνέργεια με κυτταροτοξικούς παράγοντες. Εντούτοις μελέτη φάσης II με bryostatin + paclitaxel σε MMKP δεν ανέδειξε σημαντική θεραπευτική ικανότητα και συνοδεύτηκε από αξιόλογη τοξικότητα.

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Υπό ευρεία έννοια η γονιδιακή θεραπεία αποτελεί

έναν από τους ανοικτούς χώρους έρευνας στην ογκολογία και περιλαμβάνει την εισαγωγή ενός πλήρως λειτουργικού εκφραζόμενου γονιδίου σε ένα κύτταρο στόχο με αποτέλεσμα τη μόνιμη διόρθωση συγκεκριμένης γενετικής διαταραχής. Ήδη > 2.500 ασθενείς με διάφορα νοσήματα έχουν ενταχθεί σε μελέτες γονιδιακής θεραπείας. Στην Ευρώπη είναι σε εξέλιξη >100 κλινικές δοκιμές, από τις οποίες το 60% αφορά σε περιπτώσεις καρκίνου. Το θεωρητικό υπόβαθρο είναι η προσπάθεια χειρισμού του ανοσολογικού συστήματος του ξενιστού με σκοπό την επαγωγή απόρριψης του όγκου. Επειδή η γονιδιακή θεραπεία αφορά πολλές ασθένειες με γενετική βάση διαφορετικές μεταξύ τους, μεγάλος αριθμός διαφορετικών στρατηγικών έχουν προταθεί και εξετάζονται. Μέχρι σήμερα όλες οι τρέχουσες έρευνες (193,194) για ανθρώπινη γονιδιακή θεραπεία σκοπεύουν για ηθικούς και τεχνικούς λόγους αποκλειστικά στην επιδιόρθωση γενετικών βλαβών σωματικών κυττάρων και όχι των γενετικών. Οι σύγχρονες προσπάθειες εστιάζουν στα παρακάτω:

- Χημειο-γονιδιακή θεραπεία με είσοδο γονιδίου που καθιστά τα καρκινικά κύτταρα πιο ευαίσθητα και ευάλωτα στη δράση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων.
- Ανοσογονιδιακή θεραπεία με σκοπό την τροποποίηση της ενδογενούς ικανότητας ανοσολογικής απόκρισης του ασθενούς.
- Ογκοκατασταλτικά γονίδια επάγοντα την κυτταρική απόπτωση.
- Τροποποιήσεις βασικών παραμέτρων ενεχόμενων στην αύξηση του όγκου και της μεταστατικής του δυναμικής, όπως η αναστολή της αγγειογένεσης.

Απαραίτητη και αναγκαία προϋπόθεση για επιτυχή προοπτική στους προαναφερθέντες τομείς, και στον καλύτερο σχεδιασμό θεραπευτικών σχημάτων είναι η ανάπτυξη αποτελεσματικών μεθοδολογιών για την επιλεκτική γενετική τροποποίηση, τομέας που ακόμα είναι σε εξέλιξη.

ΧΗΜΕΙΟ-ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε προσπάθεια αντιμετώπισης των σοβαρών παρενεργειών της ΧΘΠ γίνεται προσπάθεια εισαγωγής των λεγόμενων «γονιδίων αυτοκτονίας» στα καρκινικά κύτταρα. Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν ένζυμα τα οποία μεταβολίζουν μη τοξικές ουσίες (πρόδρομες μορφές του φαρμάκου) σε ενεργούς τοξικούς μεταβολίτες. Νευραλγικό σημείο αυτής της προσέγγισης είναι η επιλεκτικότητα και η μαζικότητα, ώστε η αποτελεσματικότητα του εκάστοτε παράγοντα να μετράται με την αποκλειστική δράση του γονιδίου

στα κύτταρα του όγκου, με συνέπεια η επιμόλυνση να κατευθύνεται πλήρως σε όσο το δυνατό μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων. Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν τη λύση μη επιμολυσμένων καρκινικών κυττάρων, ενδεχομένως από μεταφορά τοξικής ουσίας του ενεργού μεταβολίτη από το τροποποιημένο κύτταρο στα γειτονικά του ή από ενεργοποίηση ανοσολογικής απάντησης στον όγκο (191).

Πολλές μελέτες αναφέρονται σε συνδυασμό δύο γονιδίων αυτοκτονίας και των αντίστοιχων μορφών προ-φαρμάκων όπως ο συνδυασμός των γονιδίων της απαμινάσης της κυτοσίνης (με αντίστοιχο προ-φάρμακο την 5-φθοριο-κυτοσίνη) και της κινάσης της θυμιδίνης tk του ιού HSV (με αντίστοιχο προ-φάρμακο την ουσία gancyclovir - GCV). Αυτός ο συνδυασμός αποδείχθηκε εξαιρετικά αποτελεσματικός in vivo σε πειράματα όγκων ποντικίου, όπου παρατηρήθηκε πλήρης εξάλειψη του όγκου και επιβίωση του πειραματόζωου χωρίς επανεμφάνιση του όγκου. Σημειωτέον το ίδιο θεραπευτικό πρωτόκολλο σε αθυμικά ποντίκια, δεν πέτυχε την εξαφάνιση των όγκων, γεγονός που υποδηλώνει τον πολύ σημαντικό ρόλο των T-κυττάρων στην ανοσολογική απόκριση που προκαλεί το συγκεκριμένο θεραπευτικό πρόγραμμα.

Απόδειξη της εμπλοκής του ανοσοποιητικού στον όλο μηχανισμό αποτελεί η ανίχνευση αυξανόμενων επιπέδων κυτταροκινών που ενέχονται στην ενεργοποίησή του, όπως ο παράγοντας α νέκρωσης όγκων (TNF-α), οι ιντερλευκίνες (IL-2 και IL-6), η ιντερφερόνη-γ και ο GM-CSF.

Μετά τη χορήγηση των γενετικά τροποποιημένων με HSV-tk/GCV κυττάρων κατεγράφη αυξημένη είσοδος T-κυττάρων στον όγκο και αιμορραγική νέκρωση του σε εκτεταμένες περιοχές, όπως επίσης και παραγωγή διαφόρων ανοσορυθμιστικών ουσιών, όπως B7-1, B7-2, ICAM-1 (192). Να σημειωθεί ότι τα ποντίκια που είχαν ανοσοποιηθεί έναντι του όγκου τους πριν τη χορήγηση των τροποποιημένων κυττάρων, επέζησαν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Αξιόλογα αποτελέσματα κατεγράφησαν σε άλλη κλινική μελέτη στην οποία τα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα ενέθηκαν απευθείας σε πολλαπλές θέσεις του όγκου. Μετά τη χορήγηση του GCV οι όγκοι μειώθηκαν σε μέγεθος και αυξήθηκε έντονα η διήθηση τους από T-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα.

Ενδιαφέρουσα προσέγγιση κατευθυνόμενης ΧΘΠ συνιστά η εισαγωγή των γενετικά τροποποιημένων κυττάρων σε περιβάλλον ανοσοπροστατευόμενο και στη συνέχεια η τοποθέτησή τους πολύ κοντά στον όγκο. Σε αυτή την αρχή βασίσθηκε η μελέτη με επιθηλιακά κύτταρα νεφρού, γενετικά τροποποιημένα να εκφράζουν το κυτόχρωμα P450 2B,

το οποίο μετατρέπει το ανενεργό προφάρμακο (το φωσφαμίδιο) στην ενεργό κυτταροτοξική του μορφή (έναν αλκυλιωτικό παράγοντα, το φωσφοραμίδιο της μουστάρδας). Αυτά εγκλείστηκαν σε σφαιρίδια κυτταρίνης και εμφυτεύτηκαν σε προεγκατεστημένο όγκο παγκρέατος. Η χορήγηση στα ζώα χαμηλών δόσεων του προφαρμάκου επήγε μερική ή και, ενίοτε, πλήρη υποχώρηση του όγκου.

Ο TNF (Tumor Necrosis Factor) καθιστά τα καρκινικά κύτταρα περισσότερο χημειοευαίσθητα, μειώνοντας την έκφραση του MDR γονιδίου αντοχής (multidrug resistance gene) σε πολλά φάρμακα. Με βάση αυτό ελέγχθηκε συνδυασμός ΧΘΠ και γονιδιακής αγωγής. Ένας ρετροϊός σχεδιάστηκε και χρησιμοποιήθηκε για να συνδέσει περιοχή του υποκινητή 1 του ανθρώπινου γονιδίου MDR, η οποία αλληλεπιδρά με το ΧΘΠ/κό φάρμακο doxorubicin, με το cDNA του ανθρώπινου TNF. Καρκινικά κύτταρα επιμολύνθηκαν με τον συγκεκριμένο ιό και έπειτα εμφυτεύτηκαν σε αθυμικά ποντίκια, στα οποία χορηγήθηκε δοξορουβικίνη, για να επαχθεί η έκφραση του κλωνοποιημένου TNF. Αυτό, όπως ήταν φυσικό, οδήγησε στην πλήρη ύφεση του όγκου.

ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η κατευθυνόμενη ενεργοποίηση των κυτταροτοξικών T-κυττάρων ή άλλων παραγόντων του ανοσιακού συστήματος που δρουν υποστηρικτικά για αυτά, αποτελεί τη βάση στην οποία εξελίχθηκαν πολλά προγράμματα γονιδιακής θεραπείας. Επιχειρήθηκαν πολλές προσεγγίσεις από την προκαλούμενη συνδιέγερση και τη βοήθεια των CD4+ T-κυττάρων. Η γενετική τροποποίηση των CD4+ T-κυττάρων, ώστε να εκφράζουν γονίδια της τάξης II του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας του ίδιου είδους (syngeneic MHC class II) πιθανόν βοηθά τα κύτταρα να παρουσιάζουν απευθείας συντιθέμενα ενδογενώς πεπτιδία του όγκου, διευκολύνοντας την ενεργοποίηση των ειδικών του όγκου CD8+ κυτταροτοξικών T-κυττάρων.

Μελέτες *in vivo* ανοσοποίησης σε πειραματικό μοντέλο σαρκώματος ποντικού έδειξαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αντικαρκινικής ανοσίας και *in vitro* ικανότητας της παρουσίας ενδογενών πεπτιδίων-καρκινικών αντιγόνων. Βελτίωση της ικανότητας παρουσίας αντιγόνων των καρκινικών κυττάρων βελτιώνει σημαντικά την ανοσογονικότητά τους. Η σύντηξη καρκινικών κυττάρων με αλλογενή β-ενεργοποιημένα κύτταρα συνιστά αποτελεσματικό τρόπο επιτυχίας της μεθόδου. Τα προκύπτοντα υβριδικά κύτταρα εκφράζουν ποικιλία συνδιεγερτικών μορίων και μορίων προσκολλησεως και χρησιμοποιήθηκαν σε

μοντέλα ζώων, όπου διαπιστώθηκε ότι παρουσιάζουν τα καρκινικά αντιγόνα μέσω του MHC τάξης I στα κυτταροτοξικά T-κύτταρα και ταυτόχρονα ενεργοποιούν επαρκώς τα T-βοηθητικά μέσω αλλοειδικής αλληλεπίδρασης μορίων του MHC τάξεως II. Στην πρώτη κλινική δοκιμή εμβολιασμού με συντηγμένα υβριδικά κύτταρα παρατηρήθηκε υποχώρηση του όγκου σε καρκίνο του ρινοφάρυγγα και σε μελάνωμα.

Η γενετική τροποποίηση καρκινικών κυττάρων, ώστε να εκφράζουν κάποιο από τα συνδιεγερτικά μόρια της οικογένειας B7 (B7-1 ή B7-2), αναστέλλει την επαγόμενη μέσω του FAS μηχανισμού απόπτωση που προκαλείται μέσω της δράσης των κυτταροτοξικών T-κυττάρων. Η έκφραση του B7 πιθανόν βοηθά στην επαγωγή έκφρασης άλλων ανοσοκατασταλτικών κυτοκινών, όπως της IL-10, ώστε να μειώνεται η αποτελεσματικότητα ενός ανάλογου εμβολιασμού. Παρόλα αυτά, όταν η χορήγηση των παραπάνω τροποποιημένων κυττάρων συνδυαστεί με τη χορήγηση κατάλληλων κυτοκινών, όπως η IL-2 ή η IL-12, παρατηρείται απόρριψη του όγκου σε διάφορα μοντέλα καρκίνου στα τρωκτικά. Η παρατήρηση αυτή είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα, καθώς συμπληρώνει την εικόνα του μηχανισμού δράσης της IL-2, σαν δεύτερο μήνυμα για ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων.

ΟΓΚΟ-ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

Ογκοκατασταλτικά γονίδια, όπως το p53, ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο και ενέχονται στην απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Μεταλλάξεις των ογκοκατασταλτικών γονιδίων συνδέονται με ανεξέλεγκτη αύξηση του όγκου ιδίως του ήπατος. Γενετική τροποποίηση των κυττάρων ανθρώπινης σειράς ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, ώστε να εκφράζουν το φυσιολογικό p53, οδηγεί σε επαγωγή της απόπτωσης. Σε κλινική δοκιμή φάσης I σε ασθενείς με ηπάτωμα χορηγήθηκε ενδοογκικά πλασμίδια με κλωνοποιημένη αλληλουχία που κωδικοποιεί το φυσιολογικό ανθρώπινο p53. Παρατηρήθηκε υποχώρηση του όγκου σε κάποιους ασθενείς, ενώ σε έναν η πλήρης εξέλειψη του. Η συγχορήγηση p53 και p16 (άλλου ογκοκατασταλτικού γονιδίου), οδηγεί σε αύξηση της απόπτωσης και έντονη μείωση του μεγέθους του όγκου. Η χρήση αδενοϊκού φορέα για τη χορήγηση του p53 σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής τραχήλου έδειξε αυξημένη απόπτωση και νέκρωση του όγκου σε επαναλαμβανόμενες βιοψίες. Συχνότατα ανιχνεύτηκαν αντιαδενοϊκά αντισώματα, τα οποία όμως δεν επηρέασαν τη βιολογική δράση του p53.

ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΑ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Παρατηρήθηκε ότι εξωγενή αντιγόνα των όγκων όπως αυτά της κυτταρικής επιφανείας και ενδογενή του εσωτερικού του κυττάρου, μπορεί να διεγείρουν την ανοσολογική απάντηση *in vivo*. Τα αντιγόνα της κυτταρικής επιφανείας, μπορεί να ενδοκυτταρώνονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (antigen presenting cells – APCs), όπως τα μακροφάγα, τα Β- κύτταρα ή δένδριτικά κύτταρα ή το σύνολο των μορίων τάξεως II του MHC τα οποία παρουσιάζουν τα αντιγόνα στα Τ – κύτταρα. Τα ενδογενή αντιγόνα, ανεξαρτήτως από την ενδοκυττάρια θέση τους, συνήθως ενσωματώνονται σε πεπτιδία και στη συνέχεια παρουσιάζονται στα Τ – κύτταρα μαζί με τα μόρια τάξεως I του MHC στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων.

Η ανοσοθεραπεία περιλαμβάνει χρησιμοποίηση εμβολίων, ανοσοδιέγερση και τεχνικές ανοσοθεραπείας με σύζευξη αντισωμάτων και ραδιενεργών ισωτόπων. Οι τελευταίες επιτυγχάνουν εκλεκτική θεραπεία των κακοήθων νεοπλασμάτων με αντισώματα κατά αντιγόνων επιφανείας των καρκινικών κυττάρων τα οποία συνδέονται με ραδιοϊσότοπα.

ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΤΑ ΟΓΚΩΝ

Τα εμβόλια στην αντιμετώπιση κακοήθων νεοπλασμάτων στρέφονται κατά συνοδών αντιγόνων των όγκων και ενδογενών αντιγόνων ειδικών σε εξατομικευμένους όγκους. Έχει χρησιμοποιηθεί ποικιλία προσεγγίσεων.

ΑΥΤΟΛΟΓΑ ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΤΑ ΟΓΚΩΝ

Η ταυτοποίηση μορίων με αντιγονικότητα στην κυτταρική επιφάνεια, οδήγησε σε ανάπτυξη αυτολόγων εμβολίων σε περιπτώσεις συγκεκριμένων όγκων. Με γονιδιακή τροποποίηση στον σχηματισμό εμβολίων, επάγεται η έκκριση κυττοκινών ενδοογκικά και η παροχή με συνεργικό τρόπο, χρήσιμων μηνυμάτων στην ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων.

Προκλινικές μελέτες πιθανολογούν ότι ο GM-CSF μπορεί να επάγει ειδική αντικαρκινική ανοσολογική διέγερση, μέσω των CD8+ Τ λεμφοκυττάρων. Κλινικές μελέτες κατέληξαν ότι το ειδικό αντικαρκινικό εμβόλιο GVAX, έχει δραστηριότητα, μολονότι υπάρχουν και αντίθετα αποτελέσματα.

ΤΟ ΚΑΡΚΙΝΟΕΜΒΡΥΪΚΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ (Carcinoembryonic antigen - CEA) βρίσκεται στην κυτταρική επιφάνεια $\geq 80\%$ των ΜΜΚΠ. Πολυάριθμες μελέτες με βακτηριοφάγους, οι οποίοι περιλαμβάνουν το γονίδιο

του CEA, με ή χωρίς ανοσολογική συνδιέγερση βρίσκονται σε εξέλιξη.

ΤΟ MUC 1. είναι γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής επιφανείας, με υπερέκφραση και ανώμαλη γλυκοζυλίωση στο ΜΜΚΠ. Το αντιγόνο Muc 1 συνδέεται με λιποσώματα προκειμένου να διεγείρει την ανοσολογική απάντηση. Σε μελέτη φάσεως II σε ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίων IIIB και IV, η χρήση των εμβολίων συνοδεύεται από μη στατιστικά σημαντική αύξηση της ΣΕ σε σύγκριση με την καλύτερη κατά τεκμήριο υποστηρικτική θεραπεία.

ΡΑΔΙΟΑΝΟΣΟΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΑ

Εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί η χρησιμοποίηση του μονοκλωνικού αντισώματος I-131 κατά προϊόντων νέκρωσης του όγκου. Ραδιοανοσοσυμπλέγματα χρησιμοποιήθηκαν στην αντιμετώπιση 97 προθεραπευμένων ασθενών και παρατηρήθηκαν 32 ΜΥ. Είναι προφανής η ανάγκη μελετών με μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών.

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΜΕΝΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ

Η τοπική ένεση γυμνού DNA (naked DNA), η χρήση λιποσωμάτων, η χρήση ηλεκτρικού παλμού, ιικά οχήματα-φορείς έκφρασης ανήκουν στις πιο αποτελεσματικές μεθόδους κατευθυνόμενης γενετικής τροποποίησης σωματικών κυττάρων. Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενοι ιικοί φορείς είναι ανασυνδυασμένοι ρετροϊοί ή αδενοϊοί. Αν και όλα αυτά τα οχήματα έχουν αποδειχτεί πολύτιμα για *ex vivo* χρήσεις, η *in vivo* χρήση τους είναι πολύ περιορισμένη. Η επιτυχής ρετροϊκή επιμόλυνση προϋποθέτει υψηλούς ρυθμούς κυτταρικής διαίρεσης και συχνά επιφέρει κυτταρική λύση μέσω του συμπληρώματος. Αντίθετα οι αδενοϊοί που δεν έχουν κανένα από τα παραπάνω μειονεκτήματα μολύνουν τα κύτταρα-στόχους μόνο παροδικά, γιατί το γενετικό τους υλικό δεν ενσωματώνεται στο ξενιστή και παράλληλα προκαλούν την ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού, ώστε να απαγορεύεται η επαναχρησιμοποίησή τους σε επόμενο θεραπευτικό βήμα. Οι υποδοχείς που τους αναγνωρίζουν παρουσιάζουν μεγάλη κατανομή σε όλους τους κυτταρικούς τύπους, με αποτέλεσμα η επιμόλυνση να είναι ελάχιστη ή και καθόλου κατευθυνόμενη. Επιπλέον μειονέκτημα των δύο αναφερόμενων συστημάτων αποτελεί η αδυναμία κατευθυνόμενης επιμόλυνσης σε περιορισμένους ιστούς αλλά και έκφρασης του μεταφερόμενου γονιδίου. Για τον λόγο αυτό αναπτύσσονται νέα συστήματα ιικής επιμόλυνσης, τα οποία ελέγχονται

κλινικά, με χρησιμοποίηση ιών όπως ο HSV και ο SV40, ή αδενοϊών που στερούνται όλων των γονιδίων τους. Στη διαδικασία επιμόλυνσης χρησιμοποιούνται τεχνικές όπως χρήση κατιονικών λιποσωμάτων, λιπιδίων του ιού Sendai και διάφορες πρωτεΐνες ή λιποσώματα συνδεδεμένα με ειδικά μόρια που αυξάνουν την εξειδικευμένη και κατευθυνόμενη επιμόλυνση. Στην προσπάθεια κατασκευής του αποτελεσματικότερου αλλά και ασφαλέστερου συστήματος έχει παραχθεί μία γενιά ιών γενετικά τροποποιημένων, που μπορούν να ολοκληρώνουν μόνον έναν κύκλο επιμόλυνσης. Αυτό σημαίνει ότι τα ιικά σωματίδια που απελευθερώνονται από τα επιμολυσμένα-γενετικά τροποποιημένα κύτταρα που χορηγήθηκαν ως εμβόλιο, δεν μπορούν να επιμολύνουν άλλα κύτταρα. Οι ιοί αυτοί αναφέρονται ως DISC (disabled infectious single cycle virus) και μπορούν εύκολα και γρήγορα να επιμολύνουν πολλούς ανθρώπινους κυτταρικούς τύπους. Σε προσπάθεια αύξησης της ειδικότητας επιμόλυνσης, χρησιμοποιήθηκαν ειδικά αντιγόνα χαρακτηρίζοντα συγκεκριμένους τύπους καρκίνου, όπως η πρωτεΐνη του φακέλου του ιού της λευχαιμίας Moloney που τροποποιήθηκε, ώστε να φέρει στο N-τελικό άκρο της πεπτιδίου της α-MSHR (α-melanocyte-stimulating hormone receptor), με αποτέλεσμα τα ιικά σωματίδια να επιμολύνουν ανθρώπινα μελανωματικά κύτταρα με μεγάλο βαθμό εξειδίκευσης (195,196,197).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η «γενωμική επανάσταση» είχε αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της γνώσης μας και την ανάπτυξη τεχνολογιών γρήγορης μελέτης και επεξεργασίας γενωμικών στοιχείων. Το ίδιο διάστημα, μία «Θεραπευτική επανάσταση» επέτυχε τη δημιουργία νέων φαρμάκων ικανών να ελέγξουν ή να θεραπεύσουν με πιθανότητες υψηλότερων ανταποκρίσεων κακοήθεις νόσους.

Η ανάπτυξη των νεότερων εξειδικευμένων φαρμάκων κατά μοριακών στόχων, επαύξησε τις δυνατότητες της εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης των κακοήθων νεοπλασμάτων. Οι ραγδαίες εξελίξεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να μεγιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, και να ελαχιστοποιηθούν οι παρενέργειες τους.

Μολονότι υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί μη πλήρως κατανοητοί, θεραπευτικές στρατηγικές με στόχο την παρέμβαση στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου (μίτωση, αγγειογένεση, διαφοροποίηση), και στην απόπτωση, υπόσχονται καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hericourt J, Richet C. Traitement d' un cas de sarcome par la sirothérapie. *CR Acad Sci* 1895; 120: 948.
2. Sausville EA. Early Clinical Trials of new Therapeutic and Preventing Agents. Ed Book ASCO 2000; 64-67.
3. Weber E, Ravi RK, Kundsen ES, et al. Retinoic acid-mediated growth inhibition of small cell lung cancer is associated with reduced myc and increased p27kipl expression. *Int J Cancer* 1999;80:935-43.
4. Rosenberg B, VanCamp L, Trosko JE, et al. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature* 1969; 222:385
5. Blommaert FA, van Kijk-Knijenburg HC, Dijt FJ, et al. Formation of DNA adducts by the anticancer drug carboplatin: different nucleotide sequence preferences in vitro and in cells. *Biochemistry* 1995; 34: 8474
6. Kelland LR. Preclinical perspectives on platinum resistance. *Drugs* 2000; 59 Suppl 4:1.
7. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 409.
8. Burchenal JH, Irani G, Kern K, et al. 1,2-Diaminocyclohexane platinum derivatives of potential clinical value. *Recent Results Cancer Res* 1980; 74:146.
9. Pendyala L, Creaven PJ. In vitro cytotoxicity, protein binding, red blood cell partitioning, and biotransformation of oxaliplatin. *Cancer Res* 1993; 53:5970.
10. Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, et al. Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen panel. *Biochem Pharmacol* 1996; 52:1855.
11. Misset JL, Bleiberg H, Sutherland W, et al. Oxaliplatin clinical activity: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 35: 75.
12. Fink D, Nebel S, Aebi S, et al. The role of DNA mismatch repair in platinum drug resistance. *Cancer Res* 1996; 56:4881.
13. Nehme A, Baskaran R, Nebel S, et al. Induction of INK and c-Abl signalling by cisplatin and Oxaliplatin in mismatch repair-proficient and -deficient cells. *Br J Cancer* 1999; 79:1104.
14. Piccart MJ, Green JA, Lacave AJ, et al. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum-pretreated advanced ovarian cancer: A randomized phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:1193
15. Holford J, Sharp SY, Murrer BA, et al. In vitro circumvention of cisplatin resistance by the novel sterically hindered platinum complex AMD473. *Br J Cancer* 1998;77:366.
16. Kelland LR, Sharp SY, O'Neil CF, et al. Mini-review: discovery and development of platinum complexes

- designed to circumvent cisplatin resistance. *J Inorg Biochem* 1999; 77: 111.
17. Raynaud FI, Boxall FE, Goddard PM, et al. cis-Amminedichloro (2-methylpyridine) platinum (II) (AMD 473), a novel sterically hindered platinum complex: in vivo activity, toxicology, and pharmacokinetics in mice. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2063.
 18. Douillard JY, Schiller J. ZD0473 combined with other chemotherapeutic agents for the treatment of solid malignancies. *Eur J Cancer* 2000; 38 Suppl 8: S25.
 19. O'Dwyer P, Stwenenson JP, Redlinger M, et al. Phase I trial of the novel platinum analog ZD0473 in combination with gemcitabine for patients with advanced cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 339a.
 20. Stewart D, Gelmon KA, Chi K, et al. Phase I/pharmacokinetic study of ZD0473 and docetaxel. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:106a.
 21. Gore ME, Atkinson RJ, Thomas H, et al. Results of ZD0473 in platinum-pretreated ovarian cancer: analysis according to platinum free interval. *Eur J Cancer* 2002; 38 Suppl 8:57.
 22. Giaccone G, O'Brien ME, et al. Phase II trial of ZD0473 as second-line therapy in mesothelioma. *Eur J Cancer* 2002; 38 Suppl 8: S19.
 23. Bonomi P, Modiano M, Cornett P, et al. Phase II trial to assess the activity of ZD0473 in patients with Small Cell Lung Cancer who have failed one prior platinum based chemotherapy regimen. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:322a.
 24. Treat J, Huang C, Damjanou N, et al. Phase II monotherapy trial of ZD0473 as second line therapy in non-small cell lung cancer. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:264b.
 25. Brabec V, Kasparkova J, Vrana O, et al. DNA modifications by a novel bifunctional trinuclear platinum phase I anticancer agent. *Biochemistry* 1999;38: 6781.
 26. Qu Y, Scarsdale NJ, Tran MC, et al. Cooperative effects in long-range 1,4 DNA-DNA interstrand cross-links formed by polynuclear platinum complexes: an unexpected syn orientation of adenine bases outside the binding sites. *J Biol Inorg Chem* 2003; 8:19.
 27. Pratesi G, Perego P, Polizzi D, et al. A novel charged trinuclear platinum complex effective against cisplatin-resistant tumours: hypersensitivity of p53-mutant human tumour xenografts. *Br J Cancer* 1999; 80:1912.
 28. Colella G, Pennati M, Bearzatto A, et al. Activity of a trinuclear platinum complex in human ovarian cancer cell lines sensitive and resistant to cisplatin: cytotoxicity and induction and gene specific repair of DNA lesions. *Br J Cancer* 2001; 84:1387
 29. Manzotti C, Pratesi G, Menta E, et al. BBR 3464: a novel triplatinum complex, exhibiting a preclinical profile of antitumor efficacy different from cisplatin. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2626.
 30. Sessa C, Capri G, Gianni L, et al. Clinical and pharmacological phase I study with accelerated titration design of a daily times five schedule of BBR3464, a novel cationic triplatinum complex. *Ann Oncol* 2000; 11: 977.
 31. Calvert A, Thomas H, Colombo N, et al. Phase II clinical study of BBR 3464, a novel bifunctional platinum analogue in patients with advanced ovarian cancer. *ESMO* 2001.
 32. Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, et al. Preclinical antitumor evaluation of bis-acetato-ammine-dichloro-cyclohexylamine platinum(IV): an orally active platinum drug. *Cancer Res* 1993; 53:2581.
 33. Mellish KJ, Kelland LR, Harrap KR. In vitro platinum drug chemosensitivity of human cervical squamous cell carcinoma cell lines with intrinsic and acquired resistance to cisplatin. *Br J Cancer* 1993; 68:240.
 34. Twentyman PR, Wright KA, Mistry P, et al. Sensitivity to novel platinum compounds of panels of human lung cancer cell lines with acquired and inherent resistance to cisplatin. *Cancer Res* 1992; 52:5674.
 35. Kelland LR, McKeage MJ. New platinum agents. A comparison in ovarian cancer. *Drugs Aging* 1994; 5: 85.
 36. Murrer B, Santabarbara P, Harrap KR, et al. Phase I and pharmacokinetic study of an oral platinum complex given daily for 5 days in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1997;15: 2691.
 37. Beale P, Raynaud F, Hanwell J, et al. Phase I study of oral JM216 given twice daily. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42:142
 38. Sessa C, Minoia C, Ronchi A, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the oral platinum analogue JM216 given daily for 14 days. *Ann Oncol* 1998; 9:1315
 39. Fokkema E, Groen HJ, Bauer J, et al. Phase II study of oral platinum drug JM216 as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3822
 40. Judson I, Cerny T, Epelbaum R, et al. Phase II trial of the oral platinum complex JM216 in non-small-cell lung cancer: an EORTC early clinical studies group investigation. *Ann Oncol* 1997; 8:604
 41. Fokkema E, Lunenberg J, van Putten JWG, et al. Randomized phase II study of oral JM216 versus intravenous cisplatin in non-small cell lung cancer: preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:483a
 42. Trudeau M, Stuart G, Hirte H, et al. A phase II trial of JM216 in cervical cancer: an NCIC CTG study. *Gynecol Oncol* 2002; 84:327
 43. Peereboom D, Wood L, Connell C, et al. Phase II trial of oral platinum (JM-216) in hormone refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:314a
 44. Fuwa N, Kodaira T, Kamata M, et al. Phase I study of combination chemotherapy with 5-fluorouracil (5-FU)

- and nedaplatin (NDP): adverse effects and recommended dose of NDP administered after 5-FU. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:565.
45. Maruoka Y, Ando T, Hoshino M, et al. Combination chemotherapy with nedaplatin (CDGP) and 5-FU for oral cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29:421.
 46. Ito K, Adachi S, Itani Y, et al. A dose-finding study of nedaplatin and cyclophosphamide for patients with gynecological malignancies. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 299.
 47. Kamiura S, Kobayashi K, Ohira H, et al. Concurrent chemoradiation therapy with nedaplatin for high-risk cervical cancer - Clinical investigation of adverse events. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001; 28:979.
 48. Lebowitz D, Canetta R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: a historical perspective and an up date. *Eur J Cancer* 1998; 34:1522.
 49. Furuse K, Fukuoka M, Asamoto H, et al. A randomized comparative study of 254-S plus vindesine (VDS) vs cisplatin (CDDP) plus VDS in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Gan To Kagaku Ryoho* 1992; 19:1019.
 50. Newman MS, Colbern GT, Working PK, et al. Comparative pharmacokinetics, tissue distribution, and therapeutic effectiveness of cisplatin encapsulated in long-circulating, pegylated liposomes (SPI-077) in tumor-bearing mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43:1.
 51. Meerum Terwogt JM, Groenewegen G, Pluim D, et al. Phase I and pharmacokinetic study of SPI-77, a liposomal encapsulated dosage form of cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49: 201.
 52. Harrington KJ, Lewanski CR, Northcote AD, et al. Phase I-II study of pegylated liposomal cisplatin (SPI-077) in patients with inoperable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:493.
 53. Rosenthal DI, Yom SS, Liu L, et al. A phase I study of SPI077 (Stealth liposomal cisplatin) concurrent with radiation therapy for locally advanced head and neck cancer. *Invest New Drugs* 2002; 20:343.
 54. Boehm T, Folkman J, Browder T, et al. Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature* 1997; 390(6658): 404-7.
 55. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19(4): 1207-25.
 56. Westphal JR, Van't Hullenaar R, Peek R, et al. Angiogenic balance in human melanoma: expression of VEGF, bFGF, IL-8, PDGF and angiostatin in relation to vascular density of xenografts in vivo. *Int J Cancer* 2000; 86(6): 768-76.
 57. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999; 13(1): 9-22.
 58. Benjamin LE, Keshet E. Conditional switching of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in tumors: induction of endothelial cell shedding and regression of hemangioblastoma-like vessels by VEGF withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(16): 8761-6.
 59. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246(4935): 1306-9.
 60. Oku T, Tjuvajev JG, Miyagawa T, et al. Tumor growth modulation by sense and antisensevascular endothelial growth factor gene expression: effects on angiogenesis, vascular permeability, blood volume, blood flow, fluorodeoxyglucose uptake, and proliferation of human melanoma intracerebral xenografts. *Cancer Res* 1998; 58(18):4185-92.
 61. Lin P, Sankar S, Shan S, et al. Inhibition of tumor growth by targeting tumor endothelium using a soluble vascular endothelial growth factorreceptor. *Cell Growth Differ* 1998; 9(1): 49-58.
 62. Belletti B, Ferraro P, Arra C, et al. Modulation of in vivo growth of thyroid tumor derived cell lines by sense and antisense vascular endothelial growth factor gene. *Oncogene* 1999; 18(34): 4860-9.
 63. Asano M, Yukita A, Matsumoto T, et al. Inhibition of tumor growth and metastasis by an immunoneutralizing monoclonal antibody to human vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor 121. *Cancer Res* 1995; 55(22): 5296-301.
 64. Prewett M, Huber J, Li Y, et al. Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors. *Cancer Res* 1999; 59(20): 5209-18.
 65. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997; 88(2): 277-85.
 66. Sim BK, MacDonald NJ, Gubish ER. Angiostatin and endostatin: endogenous inhibitors of tumor growth. *Cancer Metastasis Rev* 2000; 19(1-2): 181-90.
 67. Mundhenke C, Thomas JP, Wilding G, et al. Tissue examination to monitor antiangiogenic therapy: a phase I clinical trial with endostatin. *Clin Cancer Res* 2001; 7(11): 3366-74.
 68. Eder JP Jr, Supko JG, Clark JW, et al. Phase I clinical trial of recombinant human endostatin administered as a short intravenous infusion repeated daily. *J Clin Oncol* 2002; 20(18): 3772-84.
 69. Herbst RS, Hess KR, Tran HT, et al. Phase I study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20(18): 3792-803.
 70. Herbst RS, Mullani NA, Davis DW, et al. Development of biologic markers of response and assessment of antiangiogenic activity in a clinical trial of human recombinant endostatin. *J Clin Oncol* 2002;20(18): 3804-14.

71. Thomas JP, Arzooonian RZ, Alberti D, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2003; 21(2): 223-31.
72. Hansma HA, Hoekman K, Broxterman HJ, et al. A phase I study of Rh-Endostatin: continuous intravenous followed by subcutaneous administration. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (abstr 436)
73. Mendel DB, Laird AD, Smolich BD, et al. Development of SU5416, a selective small molecule inhibitor of VEGF receptor tyrosine kinase activity, as an anti-angiogenesis agent. *Anticancer Drug Des* 2000; 15(1): 29-41.
74. Fong TA, Shawver LK, Sun L, et al. SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types. *Cancer Res* 1999; 59(1): 99-106.
75. Ellis LM, Takahashi Y, Liu W, et al. Vascular endothelial growth factor in human colon cancer: biology and the therapeutic implications. *Oncologist* 2000; 5 Suppl 1:11-5.
76. Shaheen RM, Davis DW, Liu W, et al. Antiangiogenic therapy targeting the tyrosine kinase receptor for vascular endothelial growth factor receptor inhibits the growth of colon cancer liver metastasis and induces tumor and endothelial cell apoptosis. *Cancer Res* 1999; 59(21): 5412-6.
77. Rosen L, Mulay M, Kabbinar F, et al. Phase I Dose-Escalating Trial of SU5416, a Novel Angiogenesis Inhibitor in Patients with Advanced Malignancies (Meeting abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: (meeting abstract).
78. Stopeck A, Sheldon M, Vahedian M, et al. Results of a Phase I dose-escalating study of the antiangiogenic agent, SU5416, in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 2002; 8(9): 2798-805.
79. Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, et al. Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2002; 22(9): 1500-5.
80. Rothenberg ML, Berlin JD, Cropp G, et al. Phase I/II study of SU5416 in combination with Irinotecan/5-FU/LV (IFL) in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20: (abstr 298).
81. Overmoyer B, Robertson K, Persons M, et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of SU5416 and doxorubicin in inflammatory breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: (abstr 391).
82. Zahalsky AJ, Wong RJ, Lis E, et al. Phase II trial of SU5416 in patients with advanced in curable head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: (abstr 902)
83. Lara PN, Jr, Quinn D, Margolin K, et al. Angiogenesis inhibition in renal cell carcinoma: a phase II California Cancer Consortium study of SU5416 plus interferon with biologic and imaging correlates. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (abstr 736).
84. Kindler HL, Vogelzang NJ, Chien K, et al. SU5416 in malignant mesothelioma: a University of Chicago phase II consortium study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; abstr 1359.
85. Eng C, Kindler HL, Stadler WM, et al. SU5416 in advanced colorectal cancer: a University of Chicago phase II consortium study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: (abstr 2215).
86. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(3): 843-50.
87. Margolin K, Gordon MS, Holmgren E, et al. Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: pharmacologic and long-term safety data. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 851-6.
88. Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 60-5.
89. Halin C, Niesner U, Villani ME, et al. Tumor-targeting properties of antibody-vascular endothelial growth factor fusion proteins. *Int J Cancer* 2002; 102:109-116
90. Herbst RS. Targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Oncology (Huntingt)* 2002; 16 (9 suppl 9): 19-24.
91. Ferrara N. Timeline: VEGF and the quest for tumor angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 795-803.
92. Yang JC, Haworth L, Steinberg SM, et al. A randomized double-blind placebo controlled trial of bevacizumab (anti-VEGF antibody) demonstrating a prolongation in time to progression in patients with metastatic renal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (abstr 15).
93. Giantonio BG, Levy D, Catalano BJ, et al. Incorporating angiogenesis inhibition with bevacizumab (anti-VEGF) into frontline chemotherapy with irinotecan (CPT-11), fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) for advanced colorectal cancer: a toxicity analysis of ECOG study E220. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (abstr 503).
94. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, et al. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 2000; 18(5): 1135-49.
95. Liotta LA. Cancer cell invasion and metastasis. *Sci Am* 1992; 266(2): 54-3
96. Chirivi RG, Garofalo A, Crimmin MJ, et al. Inhibition of

- the metastatic spread and growth of B16-BL6 murine melanoma by a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. *Int J Cancer* 1994; 58(3):460-4.
97. Davies B, Brown PD, East N, et al. A synthetic matrix metalloproteinase inhibitor decreases tumor burden and prolongs survival of mice bearing human ovarian carcinoma xenografts. *Cancer Res* 1993; 53(9): 2087-91.
 98. Watson SA, Morris TM, Robinson G, et al. Inhibition of organ invasion by the matrix metalloproteinase inhibitor batimastat (BB-94) in two human colon carcinoma metastasis models. *Cancer Res* 1995; 55(16): 3629-33.
 99. Rosemurgy A, Harris J, Langleben A, et al. Marimastat in patients with advanced pancreatic cancer: a dose-finding study. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(3): 247-52.
 100. Evans JD, Stark A, Johnson CD, et al. A phase II trial of marimastat in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2001; 85(12): 1865-70.
 101. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002; 87(2): 161-7.
 102. Groves MD, Puduvalli VK, Hess KR, et al. Phase II trial of temozolomide plus the matrix metalloproteinase inhibitor, marimastat, in recurrent and progressive glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1383-8.
 103. Ennis BW, Matrisian LM. Matrix degrading metalloproteinases. *J Neurooncol* 1994; 18(2): 105-9.
 104. Goldberg AL, Stein R, Adams J. New insights into proteasome function: from archaeobacteria to drug development. *Chem Biol* 1995; 2(8): 503-8.
 105. Zwickl P, Seemuller E, Kapelari B, et al. The proteasome: a supramolecular assembly designed for controlled proteolysis. *Adv Protein Chem* 2001; 59:187-222.
 106. Ciechanover A, Orian A, Schwartz AL. Ubiquitin-mediated proteolysis: biological regulation via destruction. *Bioessays* 2000; 22(5): 442-51.
 107. Palombella VJ, Rando OJ, Goldberg AL, et al. The ubiquitin-proteasome pathway is required for processing the NF-kappa B precursor protein and the activation of NF-kappa B. *Cell* 1994; 78(5): 773-85.
 108. An B, Goldfarb RH, Siman R, et al. Novel dipeptidyl proteasome inhibitors overcome Bcl-2 protective function and selectively accumulate the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 and induce apoptosis in transformed, but not normal, human fibroblasts. *Cell Death Differ* 1998; 5(12): 1062-75.
 109. Herrmann JL, Briones F Jr, Brisbay S, et al. Prostate carcinoma cell death resulting from inhibition of proteasome activity is independent of functional Bcl-2 and p53. *Oncogene* 1998; 17(22): 2889-99.
 110. Teicher BA, Ara G, Herbst R, et al. The proteasome inhibitor PS-341 in cancer therapy. *Clin Cancer Res* 1999; 5(9): 2638-45.
 111. Hamilton A, Eder J, Pavlick A, et al. PS-341: Phase I study of a novel proteasome inhibitor with pharmacodynamic points. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 20: (abstr 336).
 112. Aghajanian C, Soignet S, Dizon DS, et al. A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies. *Clin Cancer Res* 2002; 8(8): 2505-11.
 113. Orłowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20(22): 4420-7.
 114. Senderowicz AM. The cell cycle as a target for cancer therapy: basic and clinical findings with the small molecule inhibitors flavopiridol and UCN-01. *Oncologist* 2002; 7 Suppl 3:12-9.
 115. Tamura T, Sasaki Y, Minami H, et al. Phase I study of UCN-01 by 3-hour infusion. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: (meeting abstr.).
 116. Dees E, O'Reilly S, Figg WW, et al. A phase I and pharmacologic study of UCN-01, a protein kinase C inhibitor. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: (abstr 797).
 117. Ikegami Y, Yano S, Nakao K, et al. Antitumor activity of the new selective protein kinase C inhibitor 4'-N-benzoyl staurosporine on murine and human tumor models. *Arzneimittelforschung* 1995; 45(11): 1225-30.
 118. Daum G, Eisenmann-Tappe I, Fries HW, et al. The ins and outs of Raf kinases. *Trends Biochem Sci* 1994; 19(11): 474-80.
 119. Stokoe D, Macdonald SG, Cadwallader K, et al. Activation of Raf as a result of recruitment to the plasma membrane. *Science* 1994; 264(5164): 1463-7.
 120. Nishida E, Gotoh Y. The MAP kinase cascade is essential for diverse signal transduction pathways. *Trends Biochem Sci* 1993; 18(4): 128-31.
 121. Kolch W, Heidecker G, Kochs G, et al. Protein kinase C alpha activates RAF-1 by direct phosphorylation. *Nature* 1993; 364(6434): 249-52.
 122. Wang HG, Rapp UR, Reed JC. Bcl-2 targets the protein kinase Raf-1 to mitochondria. *Cell* 1996; 87(4): 629-38.
 123. Wagner RW. Gene inhibition using antisense oligodeoxynucleotides. *Nature* 1994; 372(6504): 333-5.
 124. Stevenson JP, Yao KS, Gallagher M, et al. Phase I clinical/pharmacokinetic and pharmacodynamic trial of the c-raf-1 antisense oligonucleotide ISIS 5132 (CGP 69846A). *J Clin Oncol* 1999; 17(7): 2227-36.
 125. Cunningham CC, Holmlund JT, Schiller JH, et al. A phase I trial of c-Raf kinase antisense oligonucleotide ISIS 5132 administered as a continuous intravenous infusion in patients with advanced cancer. *Clin Cancer*

- Res. 2000; 6(5): 1626-31.
126. Coudert B, Anthoney A, Fiedler W, et al. Phase II trial with ISIS 5132 in patients with small-cell (SCLC) and non-small cell (NSCLC) lung cancer. A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Early Clinical Studies Group report. *Eur J Cancer* 2001; 37(17): 2194-8.
 127. Yuen AR, Halsey J, Fisher G, et al. Phase I/II trial of ISIS 3521, an antisense inhibitor of PKC-Alpha, with carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: (abstr 1234).
 128. Ritch P, Belt R, George S, et al. Phase I/II trial of ISIS 3521/LY900003, an antisense inhibitor of PKC-alpha, with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (abstr 1233).
 129. Cripps MC, Figueredo AT, Oza AM, et al. Phase II randomized study of ISIS 3521 and ISIS 5132 in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer: a National Cancer Institute of Canada clinical trials group study. *Clin Cancer Res* 2002; 8(7): 2188-92.
 130. Reyno L, Venner PM, Ernst SD, et al. A randomized phase II and pharmacokinetic study of the antisense oligonucleotides ISIS 3521 and ISIS 5132 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8(8): 2530-5.
 131. Barbacid M. Ras genes. *Annu Rev Biochem* 1987; 56: 779-827.
 132. Kato K, Der CJ, Buss JE. Prenoids and palmitate: lipids that control the biological activity of Ras proteins. *Semin Cancer Biol* 1992; 3(4): 179-88.
 133. Reiss Y, Goldstein JL, Seabra MC, et al. Inhibition of purified p21ras farnesyl:protein transferase by Cys-AAx tetrapeptides. *Cell* 1990; 62(1): 81-8.
 134. Der CJ, Cox AD. Isoprenoid modification and plasma membrane association: critical factors for ras oncogenicity. *Cancer Cells* 1991; 3(9): 331-40.
 135. Jackson JH, Cochrane CG, Bourne JR, et al. Farnesol modification of Kirsten-ras exon 4B protein is essential for transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(8): 3042-6.
 136. Haluska P, Dy GK, Adjei AA. Farnesyl transferase inhibitors as anticancer agents. *Eur J Cancer* 2002; 38(13): 1685-700.
 137. Schellens JH, de Klerk GJ, Swart M, et al. Phase I and pharmacologic study with the novel farnesyl transferase inhibitor RI 15777. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 19: (abstr 715).
 138. Zujewski J, Horak ID, Bol CJ, et al. Phase I and pharmacokinetic study of farnesyl protein transferase inhibitor RI 15777 in advanced cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 927-41.
 139. Johnston SR, Hickish T, Houston S, et al. Efficacy and tolerability of two dosing regimens of RI 15777 (Zarnestra), a farnesyl protein transferase inhibitor, in patients with advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (abstr 138).
 140. Bishop WR, Bond R, Pitrin J, et al. Novel tricyclic inhibitors of farnesyl protein transferase. Biochemical characterization and inhibition of Ras modification in transfected Cos cells. *J Biol Chem* 1995; 270(51):30611-8.
 141. Liu M, Bryant MS, Chen J, et al. Antitumor activity of SCH 66336, an orally bioavailable tricyclic inhibitor of farnesyl protein transferase, in human tumor xenograft models and wap-ras transgenic mice. *Cancer Res* 1998; 58(21): 4947-56.
 142. Kies MS, Dayman GL, El-Naggar AK, et al. Induction therapy with SCH66336, a farnesyl transferase inhibitor, in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: (abstr 896).
 143. Winquist E, Moore MJ, Chi K, et al. NCIC CTG IND.128: a Phase II Study of a Farnesyl Transferase Inhibitor (SCH 66336) in Patients with Unresectable or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Failing Prior Chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (abstr 785).
 144. Sharma S, Kemeny N, Kelsen DP, et al. A phase II trial of farnesyl protein transferase inhibitor SCH 66336, given by twice-daily oral administration, in patients with metastatic colorectal cancer refractory to 5-fluorouracil and irinotecan. *Ann Oncol* 2002; 13(7): 1067-71.
 145. Βασλαματζής ΜΜ. Προσδοκίες και απογοητεύσεις από τη θεραπευτική χρήση των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης στο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. «Βήμα Κλινικής Ογκολογίας» 2006, Τόμος 5B(2), Σελ.191-204.
 146. Matar P, Rojo F, Cassia R, et al. Combined epidermal growth factor receptor targeting with the tyrosine kinase inhibitor gefitinib (ZD1839) and the monoclonal antibody cetuximab (IMC-C225): superiority over single-agent receptor targeting. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6487-6501.
 147. Dy GK, Adjei AA. Novel targets for lung cancer therapy: Part I. *J Clin Oncol* 2002; 20:2881-2894.
 148. Raben D, Helfrich B, Chan DC, et al. The effects of cetuximab alone and in combination with radiation and/or chemotherapy in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 795-805.
 149. Hanna N, Lilenbaum R, Ansari R, et al. Phase II Trial of Cetuximab in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5253-5258.
 150. Robert F, Blumenschein G, Herbst RS, et al. Phase I/IIa study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9089-9096.
 151. Butts CA, Bodkin D, Middleman EL, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin, with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non small-cell lung cancer. *J*

- Clin Oncol* 2007; 25: 5777-5784.
152. Kelly K, Herbst RS, Crowley JJ, et al. Concurrent chemotherapy plus cetuximab or chemotherapy followed by cetuximab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized phase II selectional trial SWOG 0342 (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:367s. (Abstract available online at www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD, accessed on June 7, 2006).
 153. Saltz L, Rubin M, Hochster H. Acne-like rash predicts response in patients treated with cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) in CPT-11 refractory colorectal cancer that expresses epidermal growth factor receptor. AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 2001 (abstr 559).
 154. Burtneess BA, Li Y, Flood W et al. Phase III trial comparing cisplatin+placebo to cisplatin+anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 in patients with metastatic/recurrent head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21 (abstr 901).
 155. Schiller JH, Larson T, Ou SI, et al. Efficacy and safety of axitinib (AG-013736; AG) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II trial. (Abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:386s. (Abstract available online at: www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD, accessed on June 6, 2007).
 156. Socinski MA, Novello S, Brahmer JR, et al. Multicenter, phase II trial of sunitinib in previously treated, advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 650-656.
 157. Gatzemeier U, Blumenschein G, Fosella F, et al. Phase II trial of single-agent sorafenib in patients with advanced non-small cell lung carcinoma (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:364s
 158. Huang S, Armstrong EA, Benavente S, et al. Dual-agent molecular targeting of the epidermal growth factor receptor (EGFR): combining anti-EGFR antibody with tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Res* 2004; 64:5355-5362.
 159. Gatzemeier U, Groth G, Butts C, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine-cisplatin with or without trastuzumab in HER2-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 19-27.
 160. Karp DD, Paz-Ares L, Blakely LJ, et al. Efficacy of the anti-insulin like growth factor I receptor (IGF-1R) antibody CP-751871 in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). (Abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:386s
 161. Schwartzberg LS. Clinical experience with edrecolomab: a monoclonal antibody therapy for colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40:17-24.
 162. Riethmuller G, Holtz E, Schlimok G, et al. Monoclonal antibody therapy for resected Duke's C colorectal cancer: seven-year outcome of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1998; 16:1788-1794.
 163. Punt CJ, Nagy A, Douillard JY, et al. Edrecolomab alone or in combination with fluorouracil and folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: a randomized study. *Lancet* 2002; 360:671-677.
 164. Cheung IY, Lo Piccolo MS, Collins N, et al. Quantitation of GD2 synthase mRNA by real-time reverse transcription-polymerase chain reaction: utility in bone marrow purging of neuroblastoma by anti-GD2 antibody 3F8. *Cancer* 2002; 94: 3042-3048.
 165. Modak S, Gerald W, Cheung NK. Disialoganglioside GD2 and a novel target antigen: Potential targets for immunotherapy of desmoplastic small round cell tumor. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39:547-551
 166. Cheung N-KV, Kushner BH, Cheung IY, et al. Anti-GD2 antibody treatment of minimal residual stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age. *J Clin Oncol* 1998; 16:3053-3060.
 167. Kushner BH, Kramer K, Cheung N-KV. Phase II trial of the anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:4189-4194.
 168. Meredith RF, Alvarez RD, Partridge EE, et al. Intraperitoneal radioimmunotherapy of ovarian cancer: a phase I study. *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 305-315.
 169. Halin C, Niesner U, Villani ME, et al. Tumor-targeting properties of antibody-vascular endothelial growth factor fusion proteins. *Int J Cancer* 2002; 102:109-116
 170. Paganelli G, Bartolomei M, Ferrari M et al. Pre-targeted locoregional radioimmunotherapy with 90Y-biotin in glioma patients: phase I study and preliminary therapeutic results. *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 227-235.
 171. Reardon DA, Akabani G, Coleman RE et al. Phase II trial of murine 131I-labeled anti-tenascin monoclonal antibody 81C6 administered into surgically created resection cavities of patients with newly diagnosed malignant gliomas. *J Clin Oncol* 2002; 20:1389-1397
 172. Kalofonos HP, Giannakenas C, Kosmas C et al. Radioimmunoscintigraphy in patients with ovarian cancer. *Acta Oncol* 1999; 38: 629-634.
 173. Epenetos AA, Hird V, Lambert H et al. Long-term survival of patients with advanced ovarian cancer treated with intraperitoneal radioimmunotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 44-46.
 174. Epenetos AA, Verheijen R. Safety of radioimmunotherapy in intraperitoneal ovarian cancer. *Proc ASCO* 2000; 19:1533.
 175. Pastan I, Kreitman RJ. Immunotoxins in cancer therapy. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3:1089-1091

176. Rai KR, Fritter CE, Mercier RJ, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol* 2002; 20:3891-3897.
177. Osterborg A, Mellstedt H, Keating M. Clinical effects of alemtuzumab (Campath-1H) in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Med Oncol* 2002; 19: S21-S26.
178. Keating MJ, Cazin B, Coutre S et al. Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol* 2002; 20: 205-213.
179. Pangalis GA, Dimopoulou MN, Angelopoulou MK et al. Campath-1H (anti-CD52) monoclonal antibody in lymphoproliferative disorders. *Med Oncol* 2001; 99-107.
180. Ferrajoli A, O'Brien S, Keating MJ. Alemtuzumab: a novel monoclonal antibody. *Expert Opin Biol Ther* 2001; 1:1059-1065.
181. Hale G. Alemtuzumab in stem cell transplantation. *Med Oncol* 2002; 19: S33-S47. Waldmann H. A personal history of the Campath-1H antibody. *Med Oncol* 2002; 19: S3-S9.
182. Novitzky N, Rouskova A. Infectious complications following T-cell depleted hematopoietic stem-cell transplantation. *Cytotherapy* 2001; 3:165-173
183. Cavalli-Bjorkman N, Osby E, Lundin J et al. Fatal adenovirus infection during alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) treatment of a patient with fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Med Oncol* 2002; 19:277-280.
184. Chakrabarti S, Avivi I, Mackinnon S et al. Respiratory virus infections in transplant recipients after reduced-intensity conditioning with Campath-1H: high incidence but low mortality. *Br J Hematol* 2002; 119:1125-1132.
185. Voutsadakis IA. Gemtuzumab ozogamicin (CMA-676, Mylotarg) for the treatment of CD33+ acute myeloid leukemia. *Anticancer Drugs* 2002; 13: 685-692.
186. Bernstein ID. CD33 as a target for selective ablation of acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma* 2002; 2 (suppl 1): S9-S11.
187. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA et al. Efficacy and safety of Gemtuzumab Ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001; 19:3244-3254.
188. Larson RA, Boogaerts M, Estey E et al. Antibody-targeted chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia in first relapse using Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). *Leukemia* 2002; 16:1627-1236.
189. Leopold LH, Berger MS, Feingold J. Acute and long-term toxicities associated with gemtuzumab ozogamicin (mylotarg) therapy of acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma* 2002; 2(suppl 1): S29 S34.
190. Kreitman RJ, Wyndham H, Wilson MD et al. Efficacy of the anti-CD22 recombinant immunotoxin BL22 in chemotherapy resistant hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2001; 345: 241-257.
191. Ruffner KL, Matthews DC. Current uses of monoclonal antibodies in the treatment of acute leukemia. *Semin Oncol* 2000.
192. Hawke S, Stevenson PG, Freeman S et al. Long-term persistence of activated cytotoxic T lymphocytes after viral infection of the central nervous system. *J Exp Med* 1998; 187(10): 1575-82).
193. Schwarzenberger P, Lei D, Freeman SM et al. Antitumor activity with the HSV-tk-gene-modified cell line PA-I-STK in malignant mesothelioma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19(2):333-7.
194. Butts C, Murray N, Maksymiuk A et al. Randomized Phase IIB Trial of BLP25 Liposome Vaccine in Stage IIIB and IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6674-6681.
195. Chen S, Yu L, Jiang C, et al. Pivotal study of iodine-131-labeled chimeric tumor necrosis treatment radioimmunotherapy in patients with advanced lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1538-1547.
196. Parkinson RJ, Mian S, Bishop MC et al. Disabled infectious single cycle herpes simplex virus (DISC-HSV) is a candidate vector system for gene delivery/expression of GM-CSF in human prostate cancer therapy. *Prostate* 2003; 56(1): 65-73.
197. Loudon PT, McLean CS, Martin G et al. Preclinical evaluation of DISC-GMCSF for the treatment of breast carcinoma. *J Gene Med* 2003; 5(5): 407-16.

Ανοσοφθορισμός: Εφαρμογές στην παθολογική ανατομική, συμβολή στη διάγνωση νόσων

Χ Κουβίδου¹, Δ Βιολιδάκη²

SUMMARY

KOUVIDOU C, VIOLIDAKI D. The utility of direct immunofluorescence in the diagnosis of vesiculobullous diseases, connective tissue diseases and vasculities. The direct immunofluorescence contributes significantly in the diagnosis, therapy and pathogenesis of vesiculobullous diseases, connective tissue diseases and vasculities. The site of biopsy should be considered carefully, as an improper sampling produces misleading results. The deposition is linear or granular at the basement membrane zone (BMZ) or in the intercellular space (ICS). Diseases with subcorneal blisters: in foliaceous pemphigus deposition of IgG and C3 in the ICS, in erythematous pemphigus the deposition of IgG and C3 in the ICS and granular IgM, C3 at the BMZ, while in Sneddon-Wilkinson disease and bullous impetigo the immunofluorescence is negative. Diseases with intraepidermal blisters: in IgA pemphigus deposition of IgA in the ICS at the whole thickness of the epidermis, while in endogenous and exogenous dermatitides the immunofluorescence is negative. In diseases with parabasal blisters: in pemphigus vulgaris and pemphigus vegetans deposition of IgG and C3 in the ICS, while in Hailey-Hailey, Grover's and Darier's disease the immunofluorescence is negative. In diseases with subepidermal blisters: In dermatitis herpetiformis granular deposition of IgA at the BMZ and the papillary dermis. In linear IgA disease linear IgA deposition at the BMZ. In bullous and cicatricial pemphigoid linear IgG and C3 at the BMZ. In pemphigoid gestationis linear C3 at the BMZ. Systemic lupus erythematosus: granular IgG, IgM, IgA, C3 at the BMZ. Discoid lupus erythematosus: granular IgG, IgM at the BMZ. Subacute cutaneous lupus erythematosus: granular IgG, IgM, C3 at the BMZ. Systemic scleroderma: granular IgM at the BMZ. Dermatomyositis: granular IgM, IgG and C3 (low intensity) at the BMZ. Porphyria: homogeneous thick staining for IgG, +/- IgA, C3, fibrinogen. Hennoch-Schonlein: strong dermal vessels with IgA. Vasculitis: strong dermal vessels with IgM, IgG, C3 and fibrinogen. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 518-521, 2010.**

Key words: immunofluorescence, vesiculobullous diseases, connective tissue diseases, vasculities.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ανοσοφθορισμός (ΑΝΦ) αποτελεί μια σημαντική τεχνική στην Παθολογική Ανατομική που προσφέρει ουσιαστική βοήθεια για τη διαφορική διάγνωση, θεραπεία και παθογένεση στα φυσαλιδώδη-πομφολυγώδη νοσήματα, νοσήματα κολλαγόνου (κυρίως ερυθματώδη λύκο) και στις αγγειίτιδες (κυρίως λευκοκυτοκλαστική). Ο άμεσος ΑΝΦ εφαρμόζεται σε υλικό από δέρμα

¹Επιμελήτρια Α, ²Ειδικευόμενη Ιατρός, Παθολογοανατομικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ή βλεννογόνο και ο έμμεσος ANΦ στο αίμα του ασθενούς. Νοσήματα με υποκεράτια φουσαλίδα: Στη φυλλώδη πέμφιγα εναποθέσεις IgG ανάμεσα στα κύτταρα της ακανθωτής στιβάδας, στην ερυθρηματώδη πέμφιγα εναποθέσεις IgG ή C3 ανάμεσα στα κύτταρα της ακανθωτής στιβάδας και κοκκιώδεις εναποθέσεις IgM, IgG και C3 στο χοριοεπιδερμικό όριο, ενώ στην υποκεράτια φουσαλιδώδη δερματοπάθεια και στο φουσαλιδώδες μολυσματικό κηρίο ο ANΦ είναι αρνητικός. Νοσήματα με ενδοεπιδερμική φουσαλίδα: Στην IgA πέμφιγα εναποθέσεις IgA σε όλο το πάχος της επιδερμίδας, ενώ στις ενδογενείς και εξωγενείς δερματίτιδες ο ANΦ είναι αρνητικός. Νοσήματα με παραβασική φουσαλίδα: Στην κοινή πέμφιγα εναποθέσεις IgG ή C3 ανάμεσα στα κύτταρα της ακανθωτής στιβάδας, στη βλαστική πέμφιγα εναποθέσεις IgG ανάμεσα στα κύτταρα της ακανθωτής στιβάδας, ενώ στις Grover's, Darier's και Hailey-Hailey ο ANΦ είναι αρνητικός. Νοσήματα με υποεπιδερμική φουσαλίδα: Ερπητοειδής δερματίτιδα: Κοκκιώδεις εναποθέσεις της IgA στο θηλώδες χόριο. Γραμμοειδής IgA δερματοπάθεια: Γραμμοειδείς εναποθέσεις IgA στο χοριοεπιδερμικό όριο. Πολύμορφο ερύθημα: Εναποθέσεις IgM και C3 στο τοίχωμα των επιπολής αγγείων. Πομφολυγώδες και ουλωτικό πεμφιγοειδές: Γραμμοειδείς εναποθέσεις IgG και C3 στο χοριοεπιδερμικό όριο. Νοσήματα κολλαγόνου: Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος: κοκκιώδεις εναποθέσεις IgG, IgM, IgA και C3 στη βασική μεμβράνη. Δισκοειδής ερυθρηματώδης λύκος: κοκκιώδεις εναποθέσεις IgG, IgM στη βασική μεμβράνη. Υποξύς ερυθρηματώδης λύκος: κοκκιώδεις εναποθέσεις IgG, IgM και C3 στη βασική μεμβράνη. Σκληροδερμία: κοκκιώδεις εναποθέσεις IgM στο χοριοεπιδερμικό όριο. Δερματομυοσίτις: κοκκιώδεις εναποθέσεις IgG, IgM και C3 (λιγότερο συχνό) στη βασική μεμβράνη. Αγγειίτιδες: Πορφυρία: εναποθέσεις IgG και C3 στα αγγεία του χορίου. Henoch-Schonlein: έντονες εναποθέσεις IgA στα αγγεία του χορίου. Αγγειίτιδα: έντονες εναποθέσεις IgM, IgG, C3 και ινωδογόνου στα αγγεία του χορίου. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 518-521, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: ANΦ, φουσαλιδώδη-πομφολυγώδη νοσήματα, νοσήματα κολλαγόνου, αγγειίτιδες.

Ο ανοσοφθορισμός (ANΦ) αποτελεί μια σημαντική τεχνική στην Παθολογική Ανατομική που προσφέρει ουσιαστική βοήθεια στη διαφορική διάγνωση χρόνιων νόσων που ταλαιπωρούν τον ασθενή και δημιουργούν πολλά διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα στους κλινικούς ιατρούς.

Ο ANΦ θεωρείται διαγνωστικός για τα φουσαλιδώδη-πομφολυγώδη νοσήματα, νοσήματα κολλαγόνου (ερυθηματώδη λύκο) και τη λευκοκυτοκλαστική αγγειίτιδα.

Υπάρχει ο άμεσος ANΦ που εφαρμόζεται σε υλικό από δέρμα ή βλεννογόνο του ασθενούς και ο έμμεσος ANΦ στο αίμα του ασθενούς.

Στην Παθολογική Ανατομική εφαρμόζεται ο άμεσος ANΦ με τον οποίο αποκαλύπτεται η παρουσία αντισωμάτων συνδεδεμένων με φλουορεσείνη σε παγωμένο ιστό ασθενούς, χωρίς να προσδιορίζεται ο τίτλος τους. Αξιολογείται η θέση εναπόθεσής τους (στη βασική μεμβράνη, ανάμεσα στα κύτταρα της ακανθωτής στιβάδας ή στα αγγεία του χορίου) και το είδος των

εναποθέσεων (γραμμοειδείς ή κοκκιώδεις).

Χρησιμοποιείται μια βιοψία με punch 3mm, η οποία λαμβάνεται από την κατάλληλη περιοχή ανάλογα με την πιθανή κλινική διάγνωση.

Στα φουσαλιδώδη-πομφολυγώδη νοσήματα η βιοψία δεν πρέπει να περιλαμβάνει μόνο τη βλάβη, επειδή η οροκή της φουσαλίδας πιθανόν να έχει αποκολληθεί και να έχουμε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Στην ερπητοειδή δερματίτιδα η λήψη γίνεται από περιοχή μακριά από τη βλάβη, ενώ στην πέμφιγα δεν φαίνεται να παίζει ρόλο η περιοχή του υγιούς δέρματος από το οποίο έγινε η λήψη.

Στο πεμφιγοειδές το γειτονικό της βλάβης δέρμα θεωρείται η κατάλληλη θέση λήψης της βιοψίας.

Στον ερυθρηματώδη λύκο η λήψη από τη βλάβη πιστοποιεί τη διάγνωση, ενώ η λήψη από υγιές δέρμα ελέγχει την πιθανότητα συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου.

Στις αγγειίτιδες η βιοψία λαμβάνεται από πρόσφατη βλάβη (<24 h).

1. ΦΥΣΑΛΙΔΩΔΗ-ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ (ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΑΛΙΔΑΣ)

Νοσήματα με υποκεράτια φυσαλίδα

- Φυλλώδης πέμφιγα: παρατηρούνται εναποθέσεις IgG ανάμεσα στα κύτταρα της ακανθωτής στιβάδας.
- Ερυθρηματώδης πέμφιγα: παρατηρούνται εναποθέσεις IgG ή C3 ανάμεσα στα κύτταρα της ακανθωτής στιβάδας στο 75% των περιπτώσεων και κοκκιώδεις εναποθέσεις IgM, IgG και C3 στο χοριοεπιδερμικό όριο.
- Υποκεράτια φυσαλιδώδης δερματοπάθεια (Sneddon-Wilkinson disease): ANΦ αρνητικός.
- Φυσαλιδώδες μολυσματικό κηρίο και στο σύνδρομο σταφυλοκοκκικής αποφολίδωσης του δέρματος (SSSS): ANΦ αρνητικός.

Νοσήματα με ενδοεπιδερμική φυσαλίδα

- Ενδογενείς και εξωγενείς δερματίτιδες και ιογενείς λοιμώξεις του δέρματος: ANΦ αρνητικός.
- IgA πέμφιγα: παρουσιάζει εναποθέσεις IgA σε όλο το πάχος της επιδερμίδας.

Νοσήματα με παραβασική φυσαλίδα

- Κοινή πέμφιγα: παρατηρούνται εναποθέσεις IgG (90-100%) ή C3 ανάμεσα στα κύτταρα της ακανθωτής στιβάδας.
- Βλαστική πέμφιγα: παρατηρούνται εναποθέσεις IgG ανάμεσα στα κύτταρα της ακανθωτής στιβάδας.
- Παροδική ακανθολυτική δερματοπάθεια (Grover's disease): ANΦ αρνητικός
- Θυλακική κεράτωση (Darier's disease): ANΦ αρνητικός.
- Καλοήθης οικογενής πέμφιγα (Hailey-Hailey disease):

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ευρήματα ανοσοφθορισμού (ANΦ)

	IgG	IgA	IgM	C3
Πομφολυγώδες	+ 65-95%	+ 25%	+25%	+90-100%
Πεμφιγοειδές	Γραμμοειδείς, BM	Γραμμοειδείς, BM	Γραμμοειδείς, BM	Γραμμοειδείς, BM
Ερπητοειδής δερματίτιδα	+	+ BM, χόριο, κοκκιώδεις	+	+50%
Επίκτητη πομφολ. επιδερμόλυση	+100% Γραμμ, BM	+66%	+50%	+
Πομφολυγώδες ερυθρηματώδης λύκος	+50% Γραμμοειδείς, BM	+60%, Κοκκιώδεις BM	+50%, Κοκκιώδεις BM	+
Πολύμορφο ερύθημα			+αγγεία Κοκκιώδεις BM	+ αγγεία Κοκκιώδεις BM
Κοινή πέμφιγα	+ 90-100% ακανθωτή			+
Ερυθρηματώδης πέμφιγα	+		Κοκκιώδεις BM	+ ακανθωτή Κοκκιώδεις BM
IgA πέμφιγα		+ σε όλο το πάχος επιδερ		
Παρανεοπλασματική Πέμφιγα	+ ακανθωτή Κοκκιώδεις BM			+ ακανθωτή Κοκκιώδεις BM
Ουλωτικό πεμφιγοειδές	+, γραμμοειδείς, BM			+, γραμμοειδ, BM
Πεμφιγοειδές κηρίσας				+, γραμμοειδ, BM
Γραμμοειδής IgA		+, γραμμοειδ, BM		
Πορφυρία	+, γραμμοειδείς, BM			

BM: Βασική μεμβράνη

ΑΝΦ αρνητικός.

Νοσήματα με υποεπιδερμική φουσαλίδα

- Ερπητοειδής δερματίτιδα (Dühring): Κοκκιώδεις εναποθέσεις της IgA στο θηλώδες χόριο του φυσιολογικού δέρματος. Το κλάσμα του συμπληρώματος C3 σε ποσοστό (50%), ενώ οι IgM και IgG λιγότερο συχνές.
- Γραμμοειδής (γραμμωτή) IgA πομφολυγώδης δερματοπάθεια: Γραμμοειδείς εναποθέσεις της IgA στο χοριοεπιδερμικό όριο στο 100% των περιπτώσεων.
- Πορφυρία cutanea tarda: Εναποθέσεις IgG και μερικές φορές IgM, +/- IgA, C3 και ινωδογόνου γύρω από τα αγγεία του ανωτέρου χορίου. Κοκκιώδεις εναποθέσεις C3 και IgM και ασθενής παχυσμένη γραμμοειδής εναπόθεση των IgG και IgA στο χοριοεπιδερμικό όριο.
- Πολύμορφο ερύθημα: Εναποθέσεις IgM και C3 στο τοίχωμα των επιπολής αγγείων. Κοκκιώδεις εναποθέσεις C3, IgM, ινωδογόνου στο χοριοεπιδερμικό όριο.
- Οξική επιδερμική νεκρόλυση (Lyell's syndrome): Εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος στα νεκρωτικά κερατινοκύτταρα.
- Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές: Γραμμοειδής εναπόθεση της IgG στο 65-95% των περιπτώσεων και του C3 στο χοριοεπιδερμικό όριο στο 90-100%. Επίσης IgM και IgA μπορεί να παρατηρηθούν στο 25% των περιπτώσεων.
- Ουλωτικό πεμφιγοειδές: Γραμμοειδής εναπόθεση της IgG και του C3 στο χοριοεπιδερμικό όριο στο 80% των περιπτώσεων, μερικές φορές σε συνδυασμό με εναποθέσεις IgA ή IgM. Σπάνια μόνο εναπόθεση του C3.
- Επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση: Γραμμοειδείς εναποθέσεις IgG (100%) και C3 στο χοριοεπιδερμικό όριο. Μερικές φορές IgM (50%) και IgA (66%).
- Πεμφιγοειδές (έρπης) της κήσεως: Γραμμοειδείς εναποθέσεις C3 στο 25% και IgG ή IgA στο 25% ή 30-40% στο χοριοεπιδερμικό όριο.

- Πομφολυγώδης ερυθματώδης λύκος: Γραμμοειδείς εναποθέσεις IgG και C3 στο χοριοεπιδερμικό όριο στο 50% των περιπτώσεων. Επίσης κοκκιώδεις εναποθέσεις IgM και IgA σε 50% και 60%, αντίστοιχα στο χοριοεπιδερμικό όριο.
- Διαβητική φουσαλίδα, φουσαλιδώδης αμυλοείδωση, φουσαλιδώδης ομαλός λειχήνας, φουσαλίδες σχετιζόμενες με κώμα: έχουν αρνητικό ΑΝΦ.

2. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ

- Συστηματικός ερυθματώδης λύκος: κοκκιώδεις εναποθέσεις IgG, IgM, IgA και C3 στη βασική μεμβράνη.
- Διακοειδής ερυθματώδης λύκος: κοκκιώδεις εναποθέσεις IgG, IgM στη βασική μεμβράνη, παχυσμένο ινωδογόνο στη βασική μεμβράνη και κολλοειδή σωματίδια που προσροφούν IgM και IgA.
- Υποξύς ερυθματώδης λύκος: κοκκιώδεις εναποθέσεις IgG, IgM και C3 στη βασική μεμβράνη, κυτταροπλασματική εναπόθεση IgG στα κερατινοκύτταρα και κολλοειδή σωματίδια που προσροφούν IgM και IgA.
- Σκληροδερμία: κοκκιώδεις εναποθέσεις IgM στο χοριοεπιδερμικό όριο.
- Δερματομυοσίτις: κοκκιώδεις εναποθέσεις IgG, IgM και C3 (λιγότερο συχνό) στη βασική μεμβράνη, κολλοειδή σωματίδια που προσροφούν IgM και IgA.

3. ΑΓΓΕΙΤΙΔΕΣ

- Πορφυρία: εναποθέσεις IgG και C3 στα αγγεία του χορίου
- Henoch-Schonlein: έντονες εναποθέσεις IgA στα αγγεία του χορίου
- Αγγειίτιδα: έντονες εναποθέσεις IgM, IgG, C3 και ινωδογόνου στα αγγεία του χορίου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kalaaji AN. Atlas of immunofluorescence in Dermatology.
2. Lever's Histopathology of the skin, 9th Edition.
3. Mc kee PH. Pathology of the skin, third Edition.

Στρωματικοί Όγκοι Γαστρεντερικού Σωλήνα

Κ Λαρίου¹, Π Καρά²

SUMMARY

LARIOU C, KARA P. Gastrointestinal Stromal Tumors. GIST are the most common mesenchymal tumors of the GI tract wall and are about 3% of all GI neoplasms. It is believed that they arise from the interstitial cells of Cajal and express immunohistochemical positivity of c-KIT protein. They are regarded as potentially malignant and the best prognostic factors are the diameter, the mitotic count and the position. The therapeutic approach is resection and adjuvant target gene therapy. The identification of mutations of the KIT and PDGFRA oncogenes in the GIST make GISTs a model study of the role of mutations in oncogenesis, in diagnosis and the development of target gene therapies. *Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 522-526, 2010.*

Key words: stromal tumors, c-kit, gene therapy

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι στρωματικοί όγκοι είναι τα συχνότερα μεσεγχυματογενή νεοπλάσματα του τοιχώματος του γαστρεντερικού σωλήνα και αποτελούν το 3% του συνόλου των νεοπλασμάτων του ΓΕΣ. Θεωρείται ότι προέρχονται από τα ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal και εκφράζουν ανοσοιστοχημική θετικότητα στην πρωτεΐνη c-KIT. Θεωρούνται δυνητικής κακοήθειας και ασφαλέστερη προγνωστικοί δείκτες είναι το μέγεθος, η μιτωτική δραστηριότητα και η εντόπιση. Θεραπεία αποτελεί η χειρουργική αφαίρεση και συμπληρωματικά στοχευμένη γονιδιακή θεραπεία. Η ανεύρεση ενεργοποιητικών μεταλλάξεων στο πρώτο ογκογονίδιο KIT και PDGFRA τους καθιστά μοντέλο για τη μελέτη του ρόλου των μεταλλάξεων των γονιδίων στην ογκογένεση, στη διάγνωση και στην ανάπτυξη στοχευμένων γονιδιακών θεραπειών. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 522-526, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: στρωματικοί όγκοι, c-kit, γονιδιακή θεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι στρωματικοί όγκοι του ΓΕΣ είναι μεσεγχυματογενή νεοπλάσματα που αναπτύσσονται κυρίως στο τοίχωμα του γαστρεντερικού σωλήνα και σπάνια στο επίπλου, το μεσεντέριο και στο οπισθοπεριτόναιο και επιδεικνύουν συγκεκριμένο ανοσοφαινότυπο και γονότυπο. Αποτελούν το 1-3% των πρωτοπαθών

νεοπλασμάτων του ΓΕΣ.(1)

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Το 1940 ο Stout και συν ανακοινώνουν μια πρώτη εργασία ως νεοπλάσματα των λείων μυικών ινών, ατρακτοκυτταρικά και επιθηλιοειδή [λειομυώματα-λειομυοσάρκωματα και λειομυοβλαστώματα].

¹Αν. Διευθύντρια, ²Ειδικευόμενη, Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Το 1960 με την χρήση του ΗΜ αποκαλύφθηκαν ορισμένα χαρακτηριστικά διαφοροποίησης προς λείο μυϊκό ιστό.

Το 1980 με τη χρήση της ανοσοιστοχημείας έγινε φανερό ότι από τα νεοπλάσματα αυτά απουσιάζουν τα ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά διαφοροποίησης προς λείο μυϊκό ιστό.(1)

Το 1983 χρησιμοποιείται ο όρος στρωματικός όγκος ΓΕΣ από τους Mazur και Clark (1). Το 1984 οι Herrera και συν περιέγραψαν ορισμένους όγκους ΓΕΣ με ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά νευρογενούς διαφοροποίησης προς αυτόνομο νευρικό σύστημα [GANT]. (2) Το 1990 ο Mietinen ψάχνοντας σιτευτικά κύτταρα σε διάφορα μεσεγγυματογενή νεοπλάσματα ανακάλυψε ότι τα GIST εκφράζουν cd34 [70%] που τα διαφοροδιαγιγνώσκει από τα σβαννώματα και τα λειομύωματα (2). Το 1998 οι Hirota και συν πιστοποίησαν ανοσοέκφραση cd117 στα νεοπλάσματα αυτά του κυτταρικού υποδοχέα c-KIT σε συνδυασμό με μεταλλάξεις του KIT πρωτοογκογονιδίου(3). Το 2003 ο Heinrich και συν ανακάλυψαν μεταλλάξεις σε αυτά τα νεοπλάσματα και στο γονίδιο PDGFRA. Με βάση όλα τα ανωτέρω σήμερα τα GIST θεωρούνται ως ομάδα μεσεγγυματογενών νεοπλασμάτων του ΓΕΣ προερχόμενα από τα ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal που θεωρούνται οι βηματοδότες-ρυθμιστές της περισταλτικότητας στο ΓΕΣ με δυτά χαρακτηριστικά προς λείο μυϊκό ιστό και νευρωνική διαφοροποίηση που βρίσκονται στο μυεντερικό νευρικό πλέγμα.(4)

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα περισσότερα GIST είναι σποραδικά. Εμφανίζονται σε ηλικία 50-70 ετών σε ίση συχνότητα μεταξύ αντρών και γυναικών. Σπάνια GIST αναπτύσσονται σε παιδιά στα πλαίσια της τριάδας Carney (GIST + πνευμονικό χόνδρωμα + παραγαγγλίωμα). Σπάνια επίσης παρατηρούνται οικογενή GIST καθώς και σε ασθενείς με νευροινωμάτωση τύπου I. (1)

ΕΝΤΟΠΙΣΗ

Εντοπίζονται κατά το 90% στο τοίχωμα του ΓΕΣ. Το 60-70% ανευρίσκονται στο στομάχο, 20-30% στο λεπτό έντερο, 5% περίπου στον οισοφάγο και 5% στο παχύ έντερο. Το υπόλοιπο 10% ανευρίσκεται στο επίπλου, μεσεντέριο και οπισθοπεριτόναιο. (1)

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Το 10-30% των GIST είναι ασυμπτωματικά. Τα υπόλοιπα εμφανίζουν συμπτώματα ανάλογα με το

μέγεθος και την εντόπιση του όγκου όπως δυσφαγία, επιγαστραλγία, αποφρακτικά φαινόμενα, χρόνια αναιμία, μαζική αιμοραγία. 30% των GIST εμφανίζουν τοπική υποτροπή ή μεταστάσεις.

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Οι GIST είναι σχετικά περιγράπτα νεοπλάσματα περιβαλλόμενα από κάψα με μέγεθος από 0.5 cm έως και 45cm. Συνήθως είναι μονήρη αλλά μπορεί να είναι και πολλαπλά. Συχνά προκαλούν εξέλκωση του υπερκείμενου βλεννογόνου.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

Το 70-80% των GIST είναι ατρακτοκυτταρικά νεοπλάσματα. Το 20% επιθηλιοειδή ενώ το υπόλοιπο 10% εμφανίζουν μεικτό ιστολογικό τύπο ή είναι πολύμορφα.

- A) Τα ατρακτοκυτταρικά Gist εμφανίζουν δεσμιδωτό πρότυπο ανάπτυξης με βραχείες δεσμίδες, υαλοειδοποιημένο ή μυξοειδές υπόστρωμα με αρκετά αγγεία από ομοιόμορφα ατρακτοειδή κύτταρα με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα ωοειδή πυρήνα και εστιακή περιπυρηνική κενοτοπίωση.
- B) Τα επιθηλιοειδή GIST εμφανίζουν στροβιλώδη ή δίκην φωλεών αρχιτεκτονική από ωοειδή ή πολυγωνικά κύτταρα με ελάχιστο ή διαυγές κυτταρόπλασμα και κεντρικό πυρήνα.
- Γ) Τα μεικτά GIST εμφανίζουν απότομη εναλλαγή ατρακτοκυτταρικών- επιθηλιοειδών περιοχών, μυξοματώδες υπόστρωμα και εστιακά υαλοειδείς περιελισσόμενες ίνες [skenoid fibres].

Ο Mietinen αναφέρει ότι σπάνια υπάρχουν πολύμορφα GIST με μεγάλη κυτταροβρίθεια και κυτταρική ατυπία. (2)

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

Το 95% των GIST εμφανίζει έντονη θετικότητα στο CD117 (c-kit) κυτταροπλασματική ή και μεμβρανική στη μεγαλύτερη έκταση του νεοπλάσματος. 70% των GIST εμφανίζουν επίσης έντονη θετικότητα στο CD34, 30% στο SMA ενώ θετικότητα στη δεσμίνη παρατηρείται σε σπάνια κύτταρα ορισμένες φορές όπως και στην H-caldesmon. S100 θετικότητα όλως εστιακή παρατηρείται στο 10% των GIST. Θετικότητα στο BCL2 συνδυάζεται με καλύτερη πρόγνωση. Αυξημένος δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 πάνω απ το 10% συνδυάζεται με κακή πρόγνωση. 5% των GIST εμφανίζουν όλως εστιακή θετικότητα στο CD117 που μπορεί να είναι επίσης και εστιακή

παραπυρηνική ή και κυτταροπλασματική. GIST επίσης εμφανίζουν θετικότητα στο PDGFRA. Τέλος, τα GIST είναι συνήθως αρνητικά στη Β-κατενίνη, δείκτης που βοηθάει στη διαφορική διάγνωση GIST- Ινωμάτωσης. Στρωματικά νεοπλάσματα που είναι αρνητικά στο c-kit, στην S100 και στη δεσμίνη είναι καλύτερα να θεωρούνται περισσότερο συμβατά με GIST. Εάν και το PDGFRA είναι αρνητικό τότε επιβάλλεται να προχωρήσουμε σε γονιδιακό έλεγχο. (1,2)

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ GIST

Η ιστολογική διάγνωση GIST γίνεται με βάση την εντόπιση, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά, την ανοσοέκφραση (c-kit) και τον γονότυπο. Γενικά τα GIST θεωρούνται νεοπλάσματα δυνητικής επιθετικής βιολογικής συμπεριφοράς με πιθανότητα υποτροπής και δυνατότητα μετάστασης και οι ασθενείς ανάγονται σε πρωτόκολλα παρακολούθησης.(1,2)

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Σήμερα τα κοινά αποδεκτά κριτήρια επιθετικής βιολογικής συμπεριφοράς είναι το **μέγεθος, ο μιτωτικός δείκτης** ο οποίος καθορίζεται από τον αριθμό των μιτώσεων ανά οπτικό πεδίο x40 (μέσος όρος 50 οπτικών πεδίων) **και η εντόπιση (5)**. Λοιπά κριτήρια που λαμβάνονται υπ' όψιν είναι η διήθηση του βλεννογόνου, η παρουσία νεκρώσεων, η αυξημένη κυτταροβρίθεια, η κυτταρική και πυρηνική ατυπία και ο ιστολογικός τύπος. Απόλυτο κριτήριο κακοηθείας αποτελούν οι μεταστάσεις (Ήπαρ, πνεύμονα, περιτόναιο). Νεοπλάσματα μικρότερα από 5 cm μεθίστανται σπάνια. Νεοπλάσματα 6 έως 10cm μεθίστανται σε ποσοστό 30%. Νεοπλάσματα >10cm μεθίστανται σε ποσοστό 60%. Νεοπλάσματα που εμφανίζουν περισσότερες από 5 μιτώσεις/50 ΟΠx40 μεθίστανται σε ποσοστό 90%. Τέλος προγνωστικό κριτήριο επίσης θεωρούνται συγκεκριμένες μεταλλάξεις στα KIT και PDGFRA γονίδια.

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΒΑΘΜΟΥ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ (5)

Μιτωτικός δείκτης 50 ΟΠ x 40	Μέγεθος (cm)	Εντόπιση		
		Στόμαχος	Λεπτό έντερο	Παχύ έντερο
<= 5	<=2	Πολύ μικρός	Πολύ μικρός	Πολύ μικρός
	>2, <=5	Πολύ μικρός	Μικρός	Μικρός
	>5, <=10	Μικρός	Μέτριος	Μέτριος
	>10	Μέτριος	Υψηλός	Υψηλός
>5	<=2	Μικρός	Υψηλός	Υψηλός
	>2, <=5	Μέτριος	Υψηλός	Υψηλός
	>5, <=10	Υψηλός	Υψηλός	Υψηλός
	>10	Υψηλός	Υψηλός	Υψηλός

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται (1,2):
- A) Λειομύωμα λειομυοσάρκωμα τα οποία εμφανίζουν ανοσοφαινότυπο δεσμίνη+ C-kit -
 - B) Νευριλλημώματα – κακοήθεις όγκοι ελύτρων περιφερικών νεύρων με ανοσοφαινότυπο S100 + C-kit -
 - Γ) Μονήρεις ινώδεις όγκοι με ανοσοφαινότυπο CD34 + CD99+ C-kit -
 - Δ) Ινωμάτωσης με ανοσοφαινότυπο Β κατενίνη + C-kit -
 - Ε) Λιποσαρκώματα
 - ΣΤ) Αγγειοσαρκώματα
 - Ζ) Καρκινώματα (κυρίως νευροενδοκρινικά)
 - Η) Νόσοι του αιμολεμφικού ιστού

ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ

Το C-kit πρώτο-ογκογονίδιο εντοπίζεται στο 4Q11-12 χρωμόσωμα και παράγει την KIT πρωτεΐνη. Αυτή αποτελεί έναν διαμεμβρανικό υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης τύπου 3 της οικογένειας τυροσινασών. Άλλο μέλος της ίδιας οικογένειας είναι το PDGFRA, υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων. Ο KIT υποδοχέας εκφράζεται φυσιολογικά στα αιμοποιητικά αρχέγονα πολυδύναμα κύτταρα, σιτευτικά κύτταρα, μελανοκύτταρα, γεννητικά κύτταρα και στα ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal. Ο KIT υποδοχέας αποτελείται από την περιοχή σύναψης με τον SCF (στελεχειαίο κυτταρικό παράγοντα), τη δομή διμερισμού που είναι υπεύθυνη για το διμερισμό του μορίου σε απάντηση στο συνδέτη, τη διαμεμβρανική δομή, την παραμεμβρανική (μη καταλυτική) δομή με αυτοκατασταλτική δράση και δύο καταλυτικές δομές υπεύθυνες για την ενζυματική δράση. Με τη σύνδεση του KIT υποδοχέα με τον SCF (συνδέτη) πυροδοτείται ομοδιμερισμός, η αυτοκατασταλτική δομή χάνει τη λειτουργικότητά της, ενεργοποιούνται μία σειρά αντιδράσεων με αποτέλεσμα την φωσφορυλίωση της ATP εξαρτώμενης δομής της κινάσης της τυροσίνης που με τη σειρά της πυροδοτεί μοριακά μονοπάτια όπως MAP κινάση, AKT STAT κ.λπ. τα οποία αυξάνουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μειώνουν την απόπτωση και ως εκ τούτου οδηγούν σε ογκογένεση. Οι ενεργοποιητικές μεταλλάξεις τόσο στο KIT όσο και το PDGFRA γονίδιο αποτελούν επαρκές και αρχικό γεγονός στην ογκογένεση των GIST καλούνται δε πρωτογενείς μεταλλάξεις (ευρισκόμενες προ της θεραπείας) είναι δε σωματικές μη κληρονομούμενες στα σποραδικά GIST (μη οικογενή).(6) Στα 80% των GIST παρατηρούνται στο KIT γονίδιο, 8% των GIST

στο PDGFRA γονίδιο ενώ 12% των GIST δεν εμφανίζουν μεταλλάξεις στο KIT και PDGFRA γονίδιο αλλά δημιουργούνται με άγνωστο ογκογόνο μηχανισμό και καλούνται **wild type** τα οποία συνδιαζονται με κακή πρόγνωση ανευρίσκονται σε παιδιά και στα πλαίσια NF1.(7) Ο γονότυπος συγκεκριμένου GIST παρέχει στοιχεία ως προς την παθογένεια συσχετίζεται με τον φαινότυπο, συσχετίζεται με τη βιολογική συμπεριφορά και προσδιορίζει τη θεραπεία. Οι μεταλλάξεις στο c-kit ογκογονίδιο εντοπίζονται κατά 66% στο εξόνιο 11 προκαλούν αναστολή αυτοκατασταλτικής λειτουργίας, ενεργοποίηση φωσφορυλιωμένης κατάστασης υποδοχέα επί απουσίας συνδέτη και συνδυάζονται με ατρακτοκυτταρικό τύπο, εντόπιση σε όλο το ΓΕΣ και καλύτερη πρόγνωση. Στο 13% των GIST εμφανίζονται μεταλλάξεις στο εξόνιο 9 με αποτέλεσμα να ομοδιμερίζεται ο υποδοχέας ανεξάρτητα από τον συνδέτη και συνδυάζονται με επιθηλιοειδή ή μεικτό τύπο, εντόπιση στο λεπτό έντερο και επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Μικρό ποσοστό (~1% των GIST) εμφανίζουν μεταλλάξεις στα εξόνια 13 και 17 που προκαλούν ενεργοποίηση αυτόματης δράσης του συνδέτη και πυροδότησης μοριακών μονοπατιών και συνδυάζονται με εντόπιση στο μεσεντέριο και περιτόναιο. Οι μεταλλάξεις στο PDGFRA γονίδιο συνδυάζονται με GIST στομάχου επιθηλιοειδούς ή μεικτού τύπου και χαμηλή ανοσοέκφραση του CD117. Όταν εντοπίζονται στο εξόνιο 12 (10% των περιπτώσεων) συνδυάζονται με ήπια πορεία ενώ στο εξόνιο 18 (90% των περιπτώσεων) με χειρότερη πρόγνωση. Το είδος των μεταλλάξεων είναι 1) απώλειες, 2) υποκατάσταση ενός νουκλεοτιδίου και 3) διπλασιασμοί. Οι συνηθέστερες μεταλλάξεις του KIT είναι απώλειες κατά αποκλειστικότητα στο εξόνιο 11 αποτελούν δε απώλειες 3-30 νουκλεοτιδίων στο επίπεδο της πρωτεΐνης, μεταξύ 1669_1704 με συνηθέστερη 1690_1695(Trp557_Lis558Del). Αντικατάσταση μονήρους νουκλεοτιδίου αποτελεί επίσης είδος μετάλλαξης του εξονίου 11 του KIT. Τέτοιες αντικαταστάσεις ανευρίσκονται σε 4 κωδικόνια: Trp557, Val559, Val560 και Leu576. Αντικαταστάσεις μονήρους νουκλεοτιδίου αναφέρονται και στα εξόνια 13 και 17 του KIT. Στο εξόνιο 13 έχει ως αποτέλεσμα Lys642Glu σε πρωτεϊνικό επίπεδο και 17 Asp822Lys. Στο εξόνιο 9 μία σπάνια υποκατάσταση μονήρους νουκλεοτιδίου έχει αναφερθεί Glu490Gly. Οι διπλασιασμοί είναι το τρίτο είδος συνηθέστερων μεταλλάξεων σε GIST. Τέτοιοι έχουν αναγνωρισθεί στο εξόνιο 9 KIT οδηγώντας σε Ala502Tyr503Dup σε πρωτεϊνικό επίπεδο (σε όγκους λεπτού εντέρου) και στο εξόνιο 11 που ποικίλουν από 1 έως 18 κωδικόνια και ανευρίσκονται σε όγκους γαστρικούς. Οι πρωτογενείς μεταλλάξεις του PDGFRA αφορούν σε υποκαταστάσεις

μονήρους νουκλεοτιδίου, απώλειες και διπλασιασμούς. Οι περισσότερες υποκαταστάσεις ανευρίσκονται στο εξόνιο 18 όπου η συνηθέστερη οδηγεί σε Asp842Val ενώ σπανιότερα ανευρίσκονται Asp846Tyr και Tyr849Sys σε πρωτεϊνικό επίπεδο. Στο εξόνιο 12 σχεδόν όλες οι υποκαταστάσεις μονήρους νουκλεοτιδίου οδηγούν σε Val561Asp σε πρωτεϊνικό επίπεδο. Μονήρεις υποκαταστάσεις νουκλεοτιδίου στο εξόνιο 14 του PDGFRA είναι σπάνιες και αφορούν το κωδικόνιο 659 οδηγώντας σε Asn659Lys σε πρωτεϊνικό επίπεδο. Δεύτερες συνηθέστερες μεταλλάξεις του PDGFRA είναι οι απώλειες. Αυτές αναγνωρίζονται στα εξόνια 18 και 12 και συνιστούν απώλειες 3 ή περισσότερων νουκλεοτιδίων μεταξύ των κωδικονίων 840_848 στο εξόνιο 18 και 559_572 στο εξόνιο 12. Οι διπλασιασμοί είναι σπάνιοι και έχουν αναγνωρισθεί στο εξόνιο 12 του PDGFRA πέριξ του κωδικονίου 561.

Παρόμοιες μεταλλάξεις KIT και PDGFRA ανευρίσκονται σε σύνδρομο οικογενών GIST.

Φαίνεται ότι στην ογκογένεση των GIST συμβάλλουν και συμπληρωματικές μεταλλάξεις όπως απώλειες στα χρωμοσώματα 14Q, 22Q, 1P, 9P21(P16INK4), 15P. (8)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία είναι καταρχήν χειρουργική εξαίρεση και σε ανεγχείρητους ή μεταστατικούς GIST ακολουθείται από στοχευμένη γονιδιακή θεραπεία από αναστολείς τυροσινασών (Imatinib mesalate) που δρουν με αδρανοποίηση της κινάσης της τυροσίνης των μεταλλαγμένων c-kit και PDGFRA υποδοχέων ώστε να αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και να προάγει την απόπτωση. 10% των GIST είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία κυρίως όταν οι μεταλλάξεις εντοπίζονται στο εξόνιο 9 του c-kit στο εξόνιο 18 του PDGFRA και στα GIST **Wild Type**. Το 40% των ασθενών μετά θεραπεία αναπτύσσει δευτεροπαθή αντίσταση στο imatinib λόγω παρουσίας δευτερογενών μεταλλάξεων.(9) Αυτές αφορούν το KIT γονίδιο αντιπροσωπεύουν αντικαταστάσεις μονήρους νουκλεοτιδίου σε συγκεκριμένα κωδικόνια στα εξόνια 13, 14, 15, 16, 17 του KIT. Τελευταία άλλοι πολλαπλών στόχων αναστολείς τυροσινασών όπως το Sunitinib Malate χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των ανθεκτικών στο imatinib GIST. Αυτοί εμφανίζουν καλύτερα αποτελέσματα σε GIST με μετάλλαξη του εξονίου 9 KIT και σε GIST με δευτερογενείς KIT μεταλλάξεις. Παρόλα αυτά δευτερογενείς KIT μεταλλάξεις στο εξόνιο 17 φαίνεται να είναι ανθεκτικές και στο Sunitinib έτσι η έρευνα για δεύτερης γραμμής αναστολείς τυροσινασών συνεχίζεται. Επίσης δοκιμάζονται άλλες στοχευμένες θεραπείες με δράση κυρίως στο μοριακό μονοπάτι

AKT που θα χρησιμοποιούνται μόνες ή σε συνδυασμό με τους ήδη γνωστούς αναστολείς των τυροσινασών καθώς και αντιαγγειογενετικοί παράγοντες, η heat-shock πρωτεΐνη hsp90, αναστολείς Raf - κινασών, άλλοι καταστολείς της έκφρασης KIT. (10)

Η εξελικτική επιστημονική μελέτη των GIST από την ιστολογία στην ανοσοιστοχημεία, τη μοριακή βιολογία και τη στοχευμένη θεραπεία αποτελεί μοντέλο γενικότερα για την κατανόηση της ογκογένεσης και την αποτελεσματικότερη θεραπεία της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fenoglio-Preiser C. Gastrointestinal Pathology 2008. Lippincott-Williams.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006, 23:70-83
3. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003, 299:70-83
4. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol* 2006, 23:91-102
5. Fletcher C, Nerman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors – A Consensus Approach. *Hum Pathol* 2002, 33: 459-465
6. Miselli F, Casieri P, Negri T et al. C-KIT / PDGFRA gene status alterations possibly related to primary imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2007, 13:2369-2377
7. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003, 21:4342-4349
8. Dirnhofer S, Leyvraz S. Current standards and progress in understanding and treatment of GIST. *Swiss Med wkly* 2009, 139:90-102
9. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2006, 130:1466-1478
10. Lasota J, et al. Clinical Significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology* 2008, 53:245-266

Σύγχρονη παθολογοανατομική προσέγγιση στον καρκίνο του παχέος εντέρου

Α Τσίγκα¹, Μ-Ε Κόπακα²

SUMMARY

TSIGKA A, KOPAKA M-E. Current pathology perspectives on colorectal cancer. The term “colon cancer” is synonymous in the mind of clinical physicians with “colon adenocarcinoma”, which is the most common histological subtype. The pathogenesis of the disease is multifactorial and the usual precancerous lesion is colon adenoma. The pathologist’s report, after the examination of the colectomy specimen, determines partially the stage of the disease and provides several prognostic parameters for the patient. In the recent years the use of new anticancer targeted therapies based on monoclonal antibodies, necessitated the study on neoplastic tissue of receptor molecules like EGFR, DNA repair proteins (i.e.MLH1, MSH2) and of mutations in genes like KRAS. It is therefore very important for the clinical physician to understand the basic principles of targeted therapies and of the means by which the pathologist studies the expression of target molecules on neoplastic tissue. In the future new predictive molecular markers will be discovered and the pathologist will play a protagonistic role in applying and evaluating these innovative discoveries on human tissue. *Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 527-532, 2010.*

Key words: colorectal cancer, EGFR, MSI,MLH1, MSH2, KRAS, monoclonal antibody therapy

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο όρος «καρκίνος παχέος εντέρου» ταυτίζεται στη σκέψη των κλινικών ιατρών με τον συχνότερο ιστολογικό τύπο που είναι το αδενοκαρκίνωμα. Στην αιτιοπαθογένεια του νοσήματος ενέχονται διάφοροι παράγοντες και η συνηθέστερη πρόδρομη αλλοίωση είναι το αδένωμα. Με βάση τα ευρήματα του παθολογοανατόμου στο εγχειρητικό παρασκεύασμα της κολεκτομής καθορίζεται εν μέρει το στάδιο της νόσου, καθώς και προγνωστικοί παράμετροι του νοσήματος. Τα τελευταία χρόνια η εισαγωγή των στοχευμένων θεραπειών με μονοκλωνικά αντισώματα στην αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασιών, είχε ως αποτέλεσμα την ανάγκη να μελετάται στον ιστό η έκφραση μορίων-υποδοχέων όπως ο EGFR, πρωτεϊνών με ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA όπως οι MLH1, MSH2, και ο προσδιορισμός συγκεκριμένων μεταλλάξεων σε γονίδια όπως το KRAS. Είναι λοιπόν αναγκαία στη σύγχρονη εποχή η κατανόηση από τον κλινικό ιατρό των βασικών αρχών των στοχευμένων θεραπειών καθώς και του τρόπου μελέτης της έκφρασης των μορίων-στόχων στον ιστό του ασθενούς από τον παθολογοανατόμο. Το μέλλον επιφυλάσσει την ανεύρεση νέων προβλεπτικών δεικτών, με τον παθολογοανατόμο να διαδραματίζει καίριο

¹Επικουρική Επιμελήτρια, ²Ειδικευόμενη Ιατρός, Παθολογοανατομικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ρόλο εφαρμόζοντας και αξιολογώντας τις νέες ανακαλύψεις στον ιστό του ασθενούς. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 527-532, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος παχέος εντέρου, EGFR, MSI, MLH1, MSH2, KRAS, στοχευμένες θεραπείες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «καρκίνος παχέος εντέρου» αναφέρεται σε μία πληθώρα νεοπλασμάτων που απαντώνται με διαφορετική συχνότητα στο παχύ έντερο, επί της ουσίας όμως ταυτίζεται στη σκέψη των κλινικών ιατρών με τον συχνότερο και καλύτερα μελετημένο ιστολογικό τύπο που είναι το αδενοκαρκίνωμα.

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου μεταξύ των κακοηθών νεοπλασιών στην Ευρωπαϊκή Ένωση (1) σε άνδρες και γυναίκες και την τέταρτη σε συχνότητα μορφή καρκίνου παγκοσμίως (2). Στις Ηνωμένες Πολιτείες η πιθανότητα να νοσήσει κανείς στη διάρκεια του βίου του είναι 5,5% (2).

Στην αιτιοπαθογένεια του νοσήματος ενέχονται διάφοροι παράγοντες όπως γενετικοί (οικογενείς μορφές, σύνδρομα FAP και HNPCC), παχυσαρκία, μη-γενετικοί παράγοντες του ξενιστή (αλληλεπίδραση εντερικού περιβάλλοντος-χημικών συστατικών των τροφών), διαιτητικοί (κατανάλωση κόκκινου κρέατος, φυτικών ινών, αλκοόλ κ.α.), το ενεργειακό ισοζύγιο του οργανισμού (μειωμένη σωματική άσκηση, αυξημένη πρόσληψη θερμίδων), το κάπνισμα, η παρουσία ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νοσήματος παχέος εντέρου, κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες, ορμονικοί παράγοντες, υποκείμενα νοσήματα (π.χ. διαβήτης, κοιλιοκάκη, AIDS) κ.α. (2)

Η συνηθέστερη πρόδρομη αλλοίωση για το αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου είναι το αδένωμα. Πρόκειται για καλόηθες νεόπλασμα του αδενικού επιθηλίου, τα κύτταρα του οποίου εμφανίζουν διαταραχή του ρυθμού πολλαπλασιασμού τους και αδυναμία πλήρους διαφοροποίησης (2). Η δυσπλασία σε ένα αδένωμα μπορεί να είναι χαμηλόβαθμη (ήπια, μέτρια) είτε υψηλόβαθμη (σοβαρή). Επίσης είναι δυνατόν να περικλείει εστία αδενοκαρκινώματος (εξαλλαγέν αδένωμα) (2). Οι περισσότεροι ερευνητές υποστηρίζουν το σκεπτικό της αλληλουχίας αδενώματος-καρκινώματος (αθροισμένες μεταλλάξεις που οδηγούν από το αδένωμα στο αδενοκαρκίνωμα) με επιδημιολογικά, κλινικά, ιστολογικά και μοριακά (2) αποδεικτικά στοιχεία.

Η αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι κατά κύριο λόγο χειρουργική. Ο παθολογοανατό-

μος θα παραλάβει συνήθως ένα παρασκευάσμα δεξιάς είτε αριστερής ημικολεκτομής, σιγμοειδεκτομής, χαμηλής πρόσθιας εκτομής είτε κοιλιοπερινεϊκής εκτομής (σημειώνεται ότι το εργαστήριό μας παραλαμβάνει κατά μέσο όρο 15-20 περίπου παρασκευάσματα κολεκτομής την εβδομάδα από τις 4 χειρουργικές κλινικές του νοσοκομείου μας). Ακολουθεί ο μακροσκοπικός χειρισμός του παρασκευάσματος βάσει διεθνών πρωτοκόλλων (μονιμοποίηση, μακροσκοπική περιγραφή, λήψη κατάλληλων ιστολογικών τομών, τεχνική επεξεργασία τομών) και η μικροσκοπική του εξέταση με αναλυτική περιγραφή όλων των ιστολογικών ευρημάτων (τύπος του νεοπλασματος, βαθμός διαφοροποίησης, επέκταση, βάθος διήθησης, αγγειακά έμβολα, διήθηση λεμφαδένων, κατάσταση εγχειρητικών ορίων και δακτυλίων αναστόμωσης, παρουσία υπολειφθέντος αδενώματος, λεμφοκυτταρική είτε δεσμοπλαστική αντίδραση στρώματος κι οποιοδήποτε άλλο σημαντικό εύρημα).

Με βάση τα ευρήματα του παθολογοανατόμου, καθορίζεται το στάδιο της νόσου (σε συνδυασμό και με τον απεικονιστικό έλεγχο), καθώς και προγνωστικοί παράμετροι του νοσήματος (π.χ. βαθμός διαφοροποίησης, παρουσία εξωτοιχωματικών αγγειακών εμβόλων, αριθμός θετικών και αρνητικών λεμφαδένων).

Τα τελευταία χρόνια η εισαγωγή των στοχευμένων θεραπειών με μονοκλωνικά αντισώματα στην αντιμετώπιση των κακοηθών νεοπλασιών, είχε ως αποτέλεσμα την ανάγκη να μελετάται στον ιστό και να αναφέρεται στην παθολογοανατομική έκθεση του καρκίνου παχέος εντέρου η έκφραση μορίων-υποδοχέων όπως π.χ. ο EGFR, καθώς και πρωτεϊνών με ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA όπως οι MLH1, MSH2. Επίσης με την πρόοδο των κλινικών μελετών και την συσσώρευση νέων γνώσεων-στοιχείων για την αποτελεσματικότητα των θεραπειών, κατέστη απαραίτητος ο προσδιορισμός συγκεκριμένων μεταλλάξεων σε γονίδια όπως το KRAS.

Είναι λοιπόν αναγκαία στη σύγχρονη εποχή περισσότερο από ποτέ η κατανόηση από τον κλινικό ιατρό των βασικών αρχών των στοχευμένων θεραπειών καθώς και της φιλοσοφίας-τρόπου μελέτης της έκφρασης των μορίων-στόχων στον ιστό του ασθενούς από τον παθολογοανατόμο.

Η ΠΡΩΤΗ ΕΠΑΝΑΣΤΑΣΗ: Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ EGFR ΣΤΟΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.

Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor-EGFR) ανήκει στην οικογένεια των τυροσινικών κινασών HER-erbB και αποτελεί θεραπευτικό στόχο διότι η δράση του σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό, την διηθητική και μεταστατική ικανότητα των κακοηθών κυττάρων (3). Η σύνδεση με τον υποδοχέα του μορίου EGFR ή άλλων μορίων αποτελεί το πρώτο βήμα μιας αλληλουχίας αντιδράσεων που περιλαμβάνουν τις κινάσες MAPK και PI3K και τη φωσφολιπάση Cγ (3). Οι ασθενείς με συμπαγείς όγκους που υπερεκφράζουν τον EGFR έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Οι αναστολείς του EGFR είναι μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν στην εξωκυττάρια περιοχή του μορίου και έχουν μελετηθεί εκτεταμένα στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Το cetuximab (Erbix) είναι το χημειοθεραπευτικό αντίσωμα που πρώτο χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στον μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου (3). Μεταγενέστερα παρασκευάστηκε το ranitumumab (Vectibix), που είναι ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα με αποτελέσματα στον μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου που είναι ανθεκτικός στη χημειοθεραπεία (3).

Λόγω της θεραπευτικής αυτής επανάστασης, έπρεπε να ορισθούν κριτήρια με τα οποία να εντοπίζονται οι ασθενείς που θα είχαν ωφέλεια από τη νέα θεραπεία. Έτσι παρασκευάστηκαν αντισώματα έναντι του EGFR που μπορούσαν να εφαρμοστούν στο παθολογοανατομικό εργαστήριο σε τομές παραφίνης του όγκου και να αναδείξουν την υπερέκφραση του μορίου. Η εφαρμογή αντισωμάτων σε τομές παραφίνης (ανοσοϊστοχημεία) είναι μία πρακτική που ακολουθείται στην καθ'ημέρα πράξη από τον παθολογοανατόμο, κυρίως σε ογκολογικά περιστατικά, για την ταυτοποίηση ή διερεύνηση της προέλευσης ενός νεοπλασματος. Ελάχιστα είναι όμως, προς το παρόν, τα παραδείγματα που η αξιολόγηση της έκφρασης ενός αντισώματος στον ιστό έχει σχέση με τη χορήγηση συγκεκριμένου φαρμάκου.

Αρχικά η αναζήτηση της έκφρασης του EGFR πραγματοποιούταν σε ιστό από μεταστατική εστία, συνήθως από το ήπαρ. Αργότερα η αξιολόγηση του EGFR θεωρήθηκε ότι πρέπει να γίνεται από τον παθολογοανατόμο εξαρχής στον πρωτοπαθή όγκο με τα ίδια κριτήρια. Η αξιολόγηση γινόταν στη θέση της βαθύτερης διήθησης (στην περίπτωση πρωτοπαθούς όγκου). Ως θετική έκφραση του EGFR ορίστηκε

η πλήρης ή μερική μεμβρανική έκφραση σε ποσοστό 1% των νεοπλασματικών κυττάρων (4). Η χρώση αξιολογούταν ως θετική όταν η έντασή της διέφερε σαφώς από τον περιβάλλοντα ιστό, ενώ η απουσία μεμβρανικής χρώσης και η κυτταροπλασματική χρώση αξιολογούταν ως αρνητικό αποτέλεσμα. Η ένταση της χρώσης χαρακτηριζόταν ως ήπια (1+), μέτρια (2+) και έντονη (3+) (4).

Καθώς όμως αυξανόταν η γνώση και αθροίζονταν οι πληροφορίες από τις κλινικές μελέτες, έγινε σαφές ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν είχε καλή συσχέτιση με την έκφραση του EGFR στον ιστό (3) καθώς αναφέρθηκαν σειρές ασθενών με την ίδια θετική ανταπόκριση στη θεραπεία, με αρνητική ήπια ή έντονη έκφραση του EGFR, σύμφωνα με την ανοσοϊστοχημική μέθοδο αξιολόγησής του (3).

Για να εξηγηθεί η δυσαρμονία μεταξύ της ανίχνευσης της έκφρασης του EGFR με ανοσοϊστοχημική μέθοδο και της θεραπευτικής ανταπόκρισης προτάθηκαν πολλά αίτια τεχνικής κυρίως φύσεως. Ένα αίτιο θεωρήθηκε ότι είναι ο διαφορετικός επίτοπος του μορίου που ανιχνεύεται με το αντίσωμα σε τομές παραφίνης σε σχέση με τον επίτοπο που αποτελεί στόχο του μονοκλωνικού αντισώματος που χορηγείται στους ασθενείς (3). Επίσης θεωρήθηκε ότι διαδραματίζουν ρόλο οι συνθήκες μονιμοποίησης και η διάρκεια παραμονής του παρασκευάσματος στη φορμόλη (3). Ακόμη, δεδομένου ότι η ανοσοϊστοχημεία είναι μία ημιποσοτική μέθοδος είναι αναμενόμενο να υπάρχουν διαφορές στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων μεταξύ των παθολογοανατόμων (interobserver variability). Τέλος, άλλοι μελετητές ανακοίνωσαν σημαντικές διαφορές στην έκφραση του EGFR μεταξύ πρωτοπαθούς όγκου και μεταστάσεων (3), δεν είναι όμως πάντοτε εφικτή η λήψη βιοψίας από μία μεταστατική εστία.

Έγινε λοιπόν σαφής η ανάγκη να ταυτοποιηθούν άλλα μόρια-δείκτες, η αξιολόγηση της έκφρασης των οποίων να έχει καλή συσχέτιση με το θεραπευτικό αποτέλεσμα, προβλέποντας τους ασθενείς που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τα μονοκλωνικά αντισώματα.

Η ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΕΞΩΝ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ KRAS ΩΣ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Το 2006 ξεκίνησαν οι πρώτες μελέτες για τον προσδιορισμό μοριακών δεικτών εκτός του EGFR που να συσχετίζονται ικανοποιητικότερα με το θεραπευτικό αποτέλεσμα (3). Οι μελέτες έγιναν σε κύβους παραφίνης πρωτοπαθών καρκινωμάτων παχέος

εντέρου ασθενών που είχαν λάβει χημειοθεραπεία και στοχευμένη θεραπεία (3). Έγινε λοιπόν σαφές ότι πολλοί όγκοι εξελίσσονται λόγω συνεχούς ενεργοποίησης του μονοπατιού μετάδοσης σήματος (signaling pathway) που «συνδέεται» με τον υποδοχέα του EGFR (Εικόνα 1).

Το γονίδιο *KRAS* ανήκει στην ομάδα των ογκογονιδίων *ras* (rat sarcoma virus) και κωδικοποιεί την συνδεδεμένη με GDP/GTP πρωτεΐνη RAS, η οποία δρα ως αυτο-απενεργοποιούμενο μόριο στο μονοπάτι μετάδοσης του σήματος (3). Η μετάλλαξη του *KRAS* έχει ως αποτέλεσμα τη συνεχή ενεργοποίηση του μονοπατιού άσχετα με τη διέγερση είτε τον φαρμακευτικό αποκλεισμό του υποδοχέα EGFR (βλέπε Εικόνα 1). Οι μεταλλάξεις του γονιδίου *KRAS* φαίνεται πως προκύπτουν σε πρώιμο στάδιο κατά τη διαδικασία της καρκινογένεσης, οι μελέτες όμως έδειξαν πως δεν έχουν κάποια ειδικότερη προγνωστική αξία κατόπιν της σταδιοποίησης των ασθενών (3). Πολλοί ερευνητές όμως συνέδεσαν τις μεταλλάξεις αυτές με την απουσία ανταπόκρισης στη στοχευμένη θεραπεία με cetuximab και panitumumab. Μάλιστα παρατηρήθηκε εξέλιξη της νόσου για τους ασθενείς με μεταλλάξεις που έλαβαν τη στοχευμένη θεραπεία (3).

Οι μεταλλάξεις που αξιολογούνται αφορούν τα κωδικόνια 12 και 13 του γονιδίου *KRAS* και η παρουσία τους αποτελεί αντένδειξη για την λήψη αντι-EGFR θεραπειών. Η εκτίμηση μπορεί να γίνει σε τομές παραφίνης με τη μέθοδο Real Time PCR είτε με προσδιορισμό της αλληλουχίας των βάσεων (5) (DNA sequencing) του εξονίου 1. Τα αποτελέσματα χαρακτηρίζονται ως «φυσιολογικό *KRAS*» (*KRAS* normal) είτε ως «μεταλλαγμένο *KRAS*» (*KRAS* abnormal)(5). Στο Γενικό Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου μας έχει ήδη δρομολογηθεί η προμήθεια εξελιγμένου συστήματος ανίχνευσης των μεταλλάξεων του γονιδίου *KRAS* και σύντομα θα είναι εφικτή η πραγματοποίηση της εξέτασης αυτής.

Η ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΠΑΝΑΣΤΑΣΗ: Η ΜΙΚΡΟΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΑΣΤΑΘΕΙΑ ΩΣ ΕΙΔΙΚΟ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ ΟΡΙΣΜΕΝΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΝ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΜΕ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι μικροδορυφόροι (microsatellites) είναι επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες βάσεων στο DNA. Ο συχνότερος μικροδορυφόρος είναι το δινουκλεοτίδιο CA. Οι μικροδορυφορικές αλληλουχίες είναι φυσιολογικό φαινόμενο και επαναλαμβάνονται χιλιάδες φορές σε όλο το γονιδίωμα. Παρά το γεγονός ότι μεταξύ των ατόμων το μήκος των μικροδορυφόρων μπορεί να

διαφέρει, για ένα δεδομένο άτομο όμως αυτό το μήκος παραμένει σχετικά σταθερό κατά τη διάρκεια του βίου του. Καθώς λοιπόν τα κύτταρα του οργανισμού διαιρούνται (μίτωση) αντιγράφονται τα γονίδια αλλά και οι μικροδορυφόροι.

Τα λάθη στην αντιγραφή του DNA διορθώνονται με διάφορους μηχανισμούς, ένας όμως από τους πιο σημαντικούς είναι η δράση των πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από τα γονίδια «επιδιόρθωσης της λάθος αντιστοιχίας βάσεων του DNA» (DNA mismatch repair genes), όπως είναι τα *MLH1* και *MSH2*. Όταν τα γονίδια αυτά έχουν υποστεί μεταλλάξεις τότε δεν επιδιορθώνεται αποτελεσματικά το DNA και οι μικροδορυφόροι αυξάνονται ή ελαττώνονται σε μήκος, διότι πολύ εύκολα η DNA πολυμεράση κάνει λάθη στις επαναλαμβανόμενες αυτές αλληλουχίες προσθέτοντας ή παραλείποντας βάσεις. Επειδή λοιπόν είναι εύκολο με την PCR να ανιχνεύσουμε την αλλαγή στο μήκος των μικροδορυφόρων, χρησιμοποιούμε αυτό το εύρημα σε νεοπλασματικούς ιστούς ως δείκτη ότι έχουν υποστεί μετάλλαξη τα γονίδια «επιδιόρθωσης της λάθος αντιστοιχίας βάσεων του DNA».

Η μικροδορυφορική αστάθεια (Microsatellite Instability-MSI) λοιπόν ενός νεοπλάσματος ορίζεται ως η εκτεταμένη παρουσία αλλαγών στο μήκος των μικροδορυφόρων και χαρακτηρίζεται ως «υψηλή» (MSI-High) όταν αφορά τουλάχιστον το 30% των εξεταζόμενων περιοχών και ως «χαμηλή» (MSI-Low) όταν το ποσοστό είναι μικρότερο του 30% (6). Τα νεοπλάσματα στα οποία δεν παρατηρείται αυτό το φαινόμενο, χαρακτηρίζονται ως «σταθερά» (Microsatellite Stable-MSS) (6).

Η παρουσία MSI-High στον καρκίνο του παχέος εντέρου αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του «Κληρονομικού καρκίνου παχέος εντέρου που δεν συνδέεται με πολυποδίαση» (Hereditary non polyposis colorectal cancer-HNPCC), δηλαδή του συνδρόμου Lynch. Επίσης απαντάται και στο 10-15% των σποραδικών καρκίνων παχέος εντέρου (6). Στο σύνδρομο Lynch οι μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA είναι κληρονομικές (germline mutations). Αντίθετα στις περιπτώσεις του σποραδικού καρκίνου που ανευρίσκεται MSI-High, ο μηχανισμός με τον οποίο βλάπτεται η λειτουργία των γονιδίων είναι συνήθως επιγενετικός και αφορά σε μεθυλίωση του προαγωγέα (promoter) τους με αποτέλεσμα την αδυναμία μεταγραφής, ώστε να παραχθεί η πρωτεΐνη που κωδικοποιούν.

Σε μικροσκοπικό επίπεδο έχει παρατηρηθεί ότι τα αδενοκαρκινώματα παχέος εντέρου που αποδεικνύεται ότι έχουν MSI-High, εμφανίζουν συχνότερα ορισμένα ιστολογικά χαρακτηριστικά (7) όπως είναι η παραγωγή εξωκυττάριας βλέννης είτε η παρουσία κυττάρων

«δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» (signet-ring), η χαμηλή διαφοροποίηση, η λεμφοζιδιακή φλεγμονώδης αντίδραση του στρώματος (Crohn-like inflammatory reaction) και η διήθηση του νεοπλάσματος από λεμφοκύτταρα. Η εντόπιση των όγκων αυτών αφορά συνήθως το δεξιό κόλον και η ηλικία των ασθενών είναι συνήθως μικρότερη των 50 ετών (7).

Οι ασθενείς με MSI-High καρκινώματα παχέος εντέρου εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση σε σχέση με ασθενείς του ίδιου σταδίου των οποίων το νεόπλασμα δεν έχει αυτό το χαρακτηριστικό. Το γεγονός αυτό οφείλεται πιθανότερα στην μεγαλύτερη απόπτωση των καρκινικών κυττάρων, καθώς το γενετικό τους υλικό υφίστανται αυτόματες μεταλλάξεις σε κείρια για την επιβίωση γονίδια, οι οποίες δεν είναι δυνατόν να επιδιορθωθούν.

Το ενδιαφέρον για την ταυτοποίηση ασθενών με MSI-High καρκίνωμα παχέος εντέρου είναι έντονο διότι σε αρκετούς υπάρχει ήδη υπόνοια συνδρόμου Lynch βάσει των αναθεωρημένων κλινικών κριτηρίων κατά Bethesda (8) και είναι αναγκαία η γενετική καθοδήγηση. Επίσης στους ασθενείς με Lynch είτε με σποραδικό MSI-High καρκίνωμα τροποποιείται το χημειοθεραπευτικό σχήμα, καθώς η θεραπεία με 5FU αποδεικνύεται μη αποτελεσματική (6,8).

Ο προσδιορισμός της μικροδορυφορικής αστάθειας σε μοριακό επίπεδο με PCR είναι δαπανηρός και σχετικά χρονοβόρος. Έτσι λοιπόν σε μία προσπάθεια ανεύρεσης εναλλακτικής λύσης, τα τελευταία χρόνια (9) έχουν παρασκευασθεί ειδικά αντισώματα για τομές παραφίνης που ανιχνεύουν τα προϊόντα των γονιδίων *MLH1*, *MSH2*, αλλά και των πρωτεϊνών με τις οποίες σχηματίζουν διμερή σύμπλοκα (*MSH6*, *PMS2*).

Ο παθολογοανατόμος λοιπόν, εφόσον εντοπίσει στο μικροσκόπιο ιστολογικά χαρακτηριστικά του καρκινώματος που θέτουν την υπόνοια παρουσίας μικροδορυφορικής αστάθειας, μπορεί να χρησιμοποιήσει τα αντισώματα στον ιστό ελέγχοντας με μικρότερο κόστος και μεγαλύτερη ευκολία την πιθανότητα αυτή. Επίσης μπορεί να ζητηθεί σε δεύτερο χρόνο από τον ογκολόγο η διενέργεια αυτού του ελέγχου, εφόσον τίθεται κλινικά η υπόνοια για MSI. Τα αντισώματα εντοπίζουν τις πρωτεΐνες στον πυρήνα των καρκινικών κυττάρων (πυρηνική χρώση) αλλά και στον πυρήνα των παρακείμενων φυσιολογικών κυττάρων του στρώματος και του επιθηλίου (εσωτερικοί μάρτυρες) (10). Το νεόπλασμα θεωρείται ύποπτο για μικροδορυφορική αστάθεια όταν ένας από τους δύο δείκτες εμφανίζει αρνητική έκφραση σε όλα τα νεοπλασματικά κύτταρα, ενώ όταν και οι δύο δείκτες είναι αρνητικοί, η μικροδορυφορική αστάθεια θεωρείται

σίγουρη. Και στις δύο προαναφερθείσες περιπτώσεις, συστήνεται επιβεβαίωση του αποτελέσματος με μοριακό έλεγχο.

Στο Γενικό Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του νοσοκομείου μας διαθέτουμε τα αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών *MLH1* και *MSH2* τα οποία εφαρμόζουμε σε κάθε περίπτωση ύποπτου για μικροδορυφορική αστάθεια καρκινώματος παχέος εντέρου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Στη σύγχρονη εποχή της μοριακής γενετικής των νεοπλασμάτων, της επινόησης μοντέρνων βιολογικών θεραπειών με μονοκλωνικά αντισώματα και της ανάγκης για εξειδικευμένη-εξατομικευμένη αντιμετώπιση του ογκολογικού ασθενή, η αναζήτηση προβλεπτικών δεικτών ανταπόκρισης στη θεραπεία αποτελεί πεδίο εντατικών ερευνών.

Ο ρόλος του παθολογοανατόμου διευρύνεται και ενισχύεται, δεδομένου ότι είναι ο επιστήμονας ιατρός ο οποίος θα συνδέσει τις ανακαλύψεις στις βασικές επιστήμες (βιολογία, βιοχημεία, φαρμακολογία), με την εφαρμογή τους στον ιστό. Διαθέτοντας ευρεία γνώση και εξειδίκευση στην αξιολόγηση και ερμηνεία των χαρακτηριστικών πληθώρας νεοπλασμάτων όλων των συστημάτων του ανθρώπινου σώματος, ο παθολογοανατόμος είναι έτοιμος να ανταποκριθεί και να συμβάλει στην πρόκληση της εξατομικευμένης-στοχευμένης θεραπείας των ογκολογικών ασθενών.

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί ένα από τα πρώτα πεδία εφαρμογής των βιολογικών και φαρμακολογικών εξελίξεων, με τη χορήγηση των στοχευμένων θεραπειών *cetuximab* ή *panitumumab*, κατόπιν αναζήτησης της έκφρασης του *EGFR* και των μεταλλάξεων του γονιδίου *KRAS* σε τομές παραφίνης. Ιδιαίτερα σημαντικό βήμα είναι επίσης η δυνατότητα μελέτης της μικροδορυφορικής αστάθειας με αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών *MLH1*, *MSH2* σε τομές παραφίνης, με αποτέλεσμα την τροποποίηση της θεραπείας για τους ασθενείς με αυτό το εύρημα.

Στο μέλλον είναι σίγουρο πως κι άλλοι δείκτες που μελετώνται επί του παρόντος (π.χ. η *tryptophanyl-tRNA synthetase* (12), διάφορες χυμοκίνες και υποδοχείς χυμοκινών (13) κ.α.) θα αποδείξουν την αξία τους ως προβλεπτικοί/προγνωστικοί δείκτες στις κλινικές μελέτες. Η δυνατότητα εφαρμογής τους από τον παθολογοανατόμο στον ιστό των ασθενών θα συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση, εξατομικεύοντας τα χημειοθεραπευτικά σχήματα και επιλέγοντας εκείνους που θα ωφεληθούν από τις νέες στοχευμένες θεραπείες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Annals of Oncology*, 2005, 16:481-488
2. Fagnolio-Preiser. *Gastrointestinal Pathology, An Atlas and Text*. 3rd Edition Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008
3. Siena S, Sartone-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101:1308-1324
4. Bibeau F, Boissière-Michot F, Sabourin JC, et al. Assessment of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in primary colorectal carcinomas and their related metastases on tissue sections and tissue microarray. *Virchows Arch*, 2006, 449:281-287
5. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Testing for KRAS Gene Mutations in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy. *J Clin Oncol* 2009, 27:2091-2096.
6. Lanza G, Gafá R, Santini A, et al. Immunohistochemical Test for MLH1 and MSH2 Expression Predicts Clinical Outcome in Stage II and III Colorectal Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2006, 24:2359-2367.
7. Greenson JK, Huang SC, Herrom C, et al. Pathologic Predictors of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Am J Surg Pathol* 2009, 33:126-133
8. Umar A, Boland CR, Tondaman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:261-268
9. Stone JG, Robertson D, Houlston RS. Immunohistochemistry for MSH2 and MHL1: a method for identifying mismatch repair deficient colorectal. *JCP* 2001, 54:484-487
10. Parc Y, Guerault S, Mourra N, et al. Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut* 2004, 53(3):371-5
11. Ghanipour A, Jirström K, Pontén F, et al. The prognostic significance of tryptophanyl-tRNA synthetase in colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, 18:2949-56
12. Erreni M, Bianchi P, Laghi L, et al. Expression of chemokines and chemokine receptors in human colon cancer. *Methods Enzymol* 2009, 460:105-21.

Νεότερα δεδομένα στον καρκίνο του μαστού: Από τη μορφολογία στη μοριακή ταξινόμηση

Χ Μάγκου¹, Ε Διαμαντή², Μ-Α Λιανού²

SUMMARY

MAGKOU C, DIAMANTI E, LIANOU M-A. Recent developments in breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. Recent advance in molecular medicine and genetics has led to a new classification of breast cancer, the most frequent malignancy of women. Studies of breast cancers using gene expression profiling have identified several major breast cancer subtypes beyond ER+ and ER- types, thus: luminal type A and B, normal breast-like, HER2 and basal-like subtype. Luminal A and luminal B subtypes, are characterized by high expression of hormone receptors (ER and PR) and related genes, HER2 subtype is characterized by high expression of HER2 and other genes in amplicon and basal-like breast cancers are typically ER-, PR- and HER2- (“triple-negative”) and show expression of basal CKs, EGFR and other basal related genes. All five molecular subtypes of breast carcinoma have been related to different prognosis. Molecular tests, especially gene expression profiling, have great potential to refine breast cancer classification, enhance our understanding of the disease biology and improve patient management. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 533-538, 2010.**

Key words: cancer, breast, basal-like, hormone receptors, HER2

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρόοδος που έχει συντελεστεί στη μοριακή ιατρική και τη γενετική έχει οδηγήσει σε μια νέα κατηγοριοποίηση του καρκίνου του μαστού. Η ταξινόμηση αυτή βασίζεται σε πρότυπα γονιδιακής έκφρασης και διακρίνονται 5 υπότυποι: τα καρκινώματα μαστού αυλικού τύπου A και B, τύπου φυσιολογικού μαστού, HER2 και βασικού τύπου. Τα καρκινώματα μαστού αυλικού τύπου χαρακτηρίζονται από θετικότητα στους ορμονικούς υποδοχείς (ER και PR) και τα σχετιζόμενα γονίδια, τα HER2 καρκινώματα από υψηλή έκφραση του HER2 ενώ τα βασικού-τύπου καρκινώματα από απουσία έκφρασης των ER, PR και HER2, και θετική έκφραση των βασικού τύπου κερατινών (CK), EGFR και άλλων σχετιζόμενων γονιδίων. Και οι πέντε μοριακοί υπότυποι σχετίζονται με διαφορετική μεταξύ τους πρόγνωση. Συμπερασματικά, τα μοριακά tests μελέτης γονιδιακού προφίλ μπορούν να συμβάλουν ενεργά στον επαναπροσδιορισμό της ταξινόμησης του καρκίνου του μαστού και την βελτιστοποίηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών. Η εμπειρία παραμένει λιγοστή και ο χρόνος κρίνεται απαραίτητος για την εφαρμογή τους στην καθημερινή εργαστηριακή και κλινική πράξη. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 533-538, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος, μαστός, βασικού-τύπου, HER2, ορμονικοί υποδοχείς

¹Επιμελήτρια Β', ²Ειδικευόμενη Ιατρός, Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι μια ετερογενής νοσολογική οντότητα, που περιλαμβάνει έναν αριθμό διαφορετικών βιολογικών οντοτήτων που σχετίζονται με συγκεκριμένα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και κλινική συμπεριφορά. Για πολλές δεκαετίες, η ταξινόμησή του βασιζόταν στον ιστολογικό τύπο, τον ιστολογικό βαθμό κακοηθείας και την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων ER και PR (1,2).

Η μεγάλη πρόοδος, που έχει συντελεστεί τα τελευταία χρόνια στο πεδίο της γενετικής και μοριακής ιατρικής, έχει επιτρέψει τη γονιδιακή μελέτη του καρκίνου του μαστού προσφέροντας έναν εναλλακτικό τρόπο ταξινόμησης της νόσου, σε ευδιάκριτες κλινικές ομάδες με ιδιαίτερη βιολογική πορεία, με βάση τα πρότυπα γονιδιακής έκφρασης τους.

Για πρώτη φορά μπορεί να γίνει ταξινόμηση σε διαφορετικές μοριακές ομάδες, εκτός από την βασική διάκριση των όγκων σε ER+ και ER-, βασιζόμενοι σε ένα γενικευμένο πρότυπο έκφρασης γονιδίων. Μοριακές μελέτες με c-DNA μικροσυστοιχίες και μεγάλο αριθμό γονιδίων οδήγησαν στην ταξινόμηση του καρκίνου του μαστού σε πέντε, κυρίως, υποομάδες: «Αυλικού» τύπου A (luminal A), «Αυλικού» τύπου B (luminal B), HER2 μοριακού τύπου, τύπου φυσιολογικού μαστού (normal-like) και βασικού τύπου (basal-like) (3-7).

Αυτοί οι υπότυποι αντικατοπτρίζουν, ουσιαστικά, τα πρότυπα γονιδιακής έκφρασης των δυο κύριων κυτταρικών τύπων, που απαντώνται στον ώριμο φυσιολογικό μαστό: των αυλικών επιθηλιακών κυττάρων, που σχηματίζουν μια μονή κυτταρική στιβάδα μέσα στον αυλό των πόρων ή των λοβίων και των βασικά εντοπισμένων μυοεπιθηλιακών κυττάρων, που βρίσκονται σε άμεση επαφή με τη βασική μεμβράνη και σχηματίζουν μια δεύτερη κυτταρική στιβάδα, η οποία περιβάλλει τα αυλικά κύτταρα.

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΜΑΣΤΟΥ «ΑΥΛΙΚΟΥ» ΤΥΠΟΥ (LUMINAL)/ER+:

Αποτελούν το 70% των καρκινωμάτων του μαστού και χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερο προφίλ γονιδιακής έκφρασης που προσομοιάζει με αυτό των αυλικών επιθηλιακών κυττάρων, διακρίνονται δε σε 2 ή 3 υποομάδες. Τα καρκινώματα υποτύπου luminal A, παρουσιάζουν την υψηλότερη έκφραση στο ERα γονίδιο και των επαγόμενων από τον ERα γονιδίων: GATA binding protein 3, X-box binding protein 1, trefoil factor 3, hepatocyte nuclear factor 3α και estrogen-regulated LIV-1. Τα καρκινώματα υποτύπου luminal B, με ήπια ή μέτρια έκφραση των ERα και των επαγόμενων γο-

νιδίων, ενώ σε κάποιες μελέτες αναφέρεται και τρίτη υποομάδα, η luminal C (8). Η υποομάδα luminal C, παρουσιάζει την ίδια έκφραση με την υποομάδα B, ενώ ξεχωρίζει από τις υποομάδες A και B λόγω της υψηλής έκφρασης ενός νέου set γονιδίων, η σημασία των οποίων είναι ακόμα άγνωστη (4).

Τα luminal B είναι συνήθως καρκινώματα υψηλότερου βαθμού κακοηθείας σε σχέση με τα luminal A. Κλινικά, οι όγκοι luminal A και B αναπτύσσονται συχνότερα σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, ενώ οι όγκοι luminal B εμφανίζουν χαμηλότερη διαφοροποίηση και συχνότερη λεμφαδενική προσβολή σε σχέση με τους όγκους υποτύπου A (9). Η υποκατηγορία B και C φαίνεται να αποτελεί κλινικά διακριτή ομάδα με διαφορετική και μάλιστα χειρότερη πορεία ως προς την επιβίωση. Συγκεκριμένα, ο υπότυπος C έχει συνδεθεί με τη χειρότερη έκβαση της νόσου συγκρινόμενη με τους άλλους υπότυπους, οφειλόμενο πιθανόν στην έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων τα οποία εκφράζονται στους ER(-) όγκους, βασικού τύπου και HER2 μοριακού τύπου (4).

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΤΥΠΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΜΑΣΤΟΥ:

Παρουσιάζουν την υψηλότερη έκφραση γονιδίων που είναι γνωστό ότι εκφράζονται από τον ώριμο λιπώδη ιστό και άλλα μη επιθηλιακά κύτταρα (4). Αυτά τα καρκινώματα εμφανίζουν υψηλή έκφραση των βασικού τύπου γονιδίων και χαμηλή έκφραση των αυλικού τύπου γονιδίων (4) και είναι κυρίως αρνητικοί για τον ER.

HER2 ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ:

Αποτελούν το 15% των καρκινωμάτων του μαστού και χαρακτηρίζονται από μηδενική ή μειωμένη έκφραση του γονιδίου ERα και των επαγόμενων από το ERα γονιδίων, υψηλή έκφραση του γονιδίου HER2 και των παρακειμένων στο HER2 γονιδίων που εδράζονται στη χρωμοσωμική περιοχή 17q12-q21. Το μέγεθος της χρωμοσωμικής περιοχής που ενισχύεται (HER2 amplicon) και επομένως ο αριθμός των γονιδίων που συμπεριλαμβάνεται σε αυτήν ποικίλει, με ελάχιστο αριθμό γονιδίων δύο (γονίδια GRB7 και MLN64).

Τα καρκινώματα που υπερεκφράζουν το HER2 φαίνεται να αποτελούν μία κλινικά ξεχωριστή υποομάδα καρκινωμάτων μαστού. Πρόκειται για όγκους κατ'εξοχήν χαμηλής διαφοροποίησης με υψηλή συχνότητα λεμφαδενικών, αλλά και σπλαγγικών μεταστάσεων με αυξημένη τη συχνότητα αυτής των εγκεφαλικών (10).

Ο ανοσοφαινότυπος των καρκινωμάτων της

υποομάδας αυτής είναι συνήθως ER- και HER2+. Η πλειοψηφία των κλινικά αναγνωρισμένων HER2+ καρκινώματα ανήκουν στην HER2+ μοριακή υποομάδα, ωστόσο υπάρχουν και άλλα HER2+ καρκινώματα που εντάσσονται όμως στις υπόλοιπες υποομάδες.

Το γονίδιο του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (Human epidermal growth factor receptor 2 gene – ERBB2) ή HER2, πολλαπλασιάζεται/ενισχύεται κατά προσέγγιση 18% με 20% στα καρκινώματα του μαστού (11), δημιουργώντας μια κλινικά ξεχωριστή υποομάδα καρκινώματος αυτού. Η γονιδιακή ενίσχυση (gene amplification) είναι ο πρωταρχικός μηχανισμός της υπερέκφρασης του HER2 καθώς και η παρουσία ασυνήθιστα υψηλών επιπέδων της 185kd γλυκοπρωτεΐνης με δράση της τυροσινικής κινάσης (12). Η θετική έκφραση του HER2 σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση-μεγαλύτερος κίνδυνος υποτροπής και θνησιμότητας-σε ασθενείς που πρωτοδιαγνώστηκαν με καρκίνο μαστού, χωρίς λήψη επικουρικής συστηματικής θεραπείας. Έρευνες έχουν δείξει ότι το 30% των όγκων του μαστού εμφανίζουν υπερέκφραση του γονιδίου HER2 (13). Η έκφραση του είναι επίσης προγνωστική για αρκετές συστηματικές θεραπείες (14). Η θετική έκφραση φαίνεται να σχετίζεται με σχετική, αλλά όχι απόλυτη, αντίσταση στις ορμονολογικές θεραπείες γενικότερα (15). Προκλινικές και κλινικές έρευνες έχουν προτείνει ότι αυτή η ιδιότητα μπορεί να σχετίζεται περισσότερο με στοχευμένη θεραπεία τροποποιημένου οιστρογονικού υποδοχέα (selective estrogen receptor modulator therapy), όπως η ταμοξιφαίνη (tamoxifen) και ίσως όχι τόσο με θεραπεία απώλειας οιστρογονικής έκφρασης-estrogen depletion therapies, όπως οι αναστολείς αρωματάσης (aromatase inhibitors) (16), παρουσιάζοντας έτσι αυξημένη ευαισθησία στη χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνες και ταξάνες. Αρκετές έρευνες έχουν δείξει ότι η στοχευμένη θεραπεία για HER2 είναι πολύ αποτελεσματική σε μεταστατικές και μη περιπτώσεις, η οποία βασίζεται στο μονοκλωνικό αντίσωμα Trastuzumab (Herceptin) το οποίο βελτιώνει το ρυθμό ανταπόκρισης, το χρόνο ανάπτυξης, ακόμα και το χρόνο επιβίωσης, όταν χορηγείται μόνο ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού (17). Επιπλέον, μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής και θνησιμότητας κατά το ήμισυ και κατά το ένα τρίτο αντίστοιχα, σε ασθενείς με αρχικού σταδίου καρκίνο μαστού (18,19).

Συνοπτικά ο έλεγχος για HER2 θα πρέπει να γίνει έλεγχος ρουτίνας σε ασθενείς με πρώτη διάγνωση διηθητικού καρκίνου του μαστού (13), καθώς η υπερέκφραση του αποτελεί α) προγνωστικό παράγοντα κακής εξελικτικής πορείας, β) προϋπόθεση στοχευμένης θεραπείας με Herceptin και γ) προβλεπτικό

δείκτη αυξημένης ευαισθησίας στις ανθρακυκλίνες και αντίστασης στη θεραπεία με CMF και ταμοξιφαίνη.

Η προτεινόμενη μέθοδος αποτελείται από ανοσοϊστοχημικό έλεγχο ακολουθούμενο από FISH, χρησιμοποιώντας έναν αλγόριθμο που διακρίνει την πρωτεϊνική έκφραση και τη γονιδιακή έκταση (gene amplification) του HER2 σε θετική, αρνητική ή αβέβαιη (13). Θετική ανοσοϊστοχημική έκφραση θεωρείται η χρώση 3+ (ομοιόμορφη, έντονη, μεμβρανική χρώση των >30% διηθητικών καρκινικών κυττάρων), θετικό αποτέλεσμα FISH εκλαμβάνεται πάνω από 6 γονιδιακά αντίγραφα ανά πυρήνα ή μία αναλογία FISH (HER2 gene signals to chromosome 17 signals) πάνω από 2,2. Αρνητικό αποτέλεσμα θεωρείται η χρώση 0 ή και 1+, αρνητικό αποτέλεσμα FISH εκλαμβάνεται κάτω από 4 γονιδιακά αντίγραφα ανά πυρήνα ή μία αναλογία FISH μικρότερη από 1,8. Τα αβέβαια αποτελέσματα (ανοσοϊστοχημική έκφραση καρκινικών κυττάρων 2+) απαιτούν επιπρόσθετη μελέτη για τελικό συμπέρασμα. Γίνεται φανερό ότι η αξιόπιστη εκτίμηση της κατάστασης του HER2 είναι καθοριστική και ότι οι πλέον ενδεδειγμένες μέθοδοι είναι τόσο η ανοσοϊστοχημεία, όσο και η τεχνική FISH με την προϋπόθεση ότι οι τεχνικές είναι πιστοποιημένες και ότι εφαρμόζονται αυστηροί κανόνες διασφάλισης της ποιότητάς τους (13).

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ «ΒΑΣΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ»:

Είναι, συνήθως αρνητικοί για τους υποδοχείς ER, PR και HER2 (“triple negative”) και εκφράζουν γονίδια, που είναι χαρακτηριστικά των βασικών επιθηλιακών κυττάρων και των μυοεπιθηλιακών κυττάρων του φυσιολογικού μαστού, όπως είναι οι βασικές κυτοκερατίνες CK5/6, CK14 και CK17 (20).

Τα βασικού τύπου καρκινώματα αντιπροσωπεύουν το 15% (8-37%) όλων των καρκινωμάτων του μαστού. Η μέση ηλικία των ασθενών με βασικού τύπου καρκίνο είναι μεταξύ 47 και 55 ετών και οι περισσότεροι ασθενείς είναι προεμμηνοπαυσιακοί ή νεότεροι απ’ό,τι οι ασθενείς με μη βασικού τύπου καρκίνο.

Τα καρκινώματα βασικού τύπου χαρακτηρίζονται από μεγάλο μέγεθος όγκου, υψηλό ιστολογικό βαθμό κακοηθείας (75-100%: grade III), υψηλούς δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού (όπως είναι το Ki-67) και στην πλειοψηφία τους (68-86%) είναι διηθητικά πορογενή καρκινώματα NOS (21-23). Ένα άλλο κοινό γνώρισμα αυτού του τύπου όγκων είναι οι μεγάλες κεντρικές ακυτταρικές ζώνες, που αποτελούνται από κολλαγόνο, υαλίνη και νεκρωτικό/ισχαιμικό ιστό (24). Παρατηρούνται, επίσης, απωθητικού ή μερικώς απωθητικού τύπου όρια, με λεμφοκυτταρικές φλεγμονώδεις διηθήσεις, περιφερικά, ενώ οι όγκοι αυτοί

μπορεί να έχουν συγκυτιακό πρότυπο ανάπτυξης (23). Μπορεί, τέλος, να περιέχουν περιοχές με ατρακτοειδή κύτταρα και πλακώδη μετάπλαση (25). Αρκετά από τα χαρακτηριστικά, που προαναφέρθηκαν, εμφανίζονται στα μεταπλαστικά (ατρακτοειδή κύτταρα, πλακώδης μετάπλαση) ή στα μυελοειδή (απωθητικού τύπου όρια) καρκινώματα μαστού (26,27). Έτσι, προτάθηκε αρχικά, πως αυτοί οι καρκινικοί τύποι μπορεί να εντάσσονται στο φάσμα των καρκινωμάτων βασικού τύπου. Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως η μεγάλη πλειοψηφία των μυελοειδών καρκινωμάτων (28) καθώς και των μεταπλαστικών καρκινωμάτων (26) έχουν ανοσοφαινότυπο βασικού τύπου. Επιπλέον, κάποια χαμηλού ιστολογικού βαθμού κακοήθειας καρκινώματα του μαστού, όπως το αδενοκυστικό, το εκκριτικό καρκίνωμα του μαστού και τα αδеноμοεπιθηλιώματα, εμφανίζουν βασικού τύπου φαινότυπο (10).

Τα ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά των βασικού τύπου όγκων χαρακτηρίζονται από θετική έκφραση σε υψηλού MB CKs, EGFR, p53, P-cadherin, caveolins 1 και 2, cyclin E, Ki-67, c-kit, fascin, Sox 2, moesin, vimentin, nestin και laminin. Επίσης, είναι κυρίως αρνητικά για ER, PR, HER-2 ("triple negative"), BRCA1, FHIT πρωτεΐνη, cyclin D1, p27 και MUC1. Τα περισσότερα εκφράζουν αυλικές κερατίνες (CK8-18) σε μικρότερα βέβαια ποσοστά από τους luminal καρκίνους. Επίσης πιο συχνά εκφράζουν μυοεπιθηλιακούς δείκτες (όπως P63, SMA και CD10) (29).

Η χρήση του τριπλά αρνητικού φαινοτύπου, όμως μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση, αφού δεν στερούνται όλα τα καρκινώματα βασικού τύπου έκφρασης ER, PR και HER2, και αφού δεν ανήκουν όλοι οι τριπλά αρνητικοί όγκοι στα βασικού τύπου καρκινώματα. Μόνο το 50-80% των τριπλά αρνητικών όγκων εκφράζουν βασικούς δείκτες και αυτοί οι τύποι σχετίζονται με φτωχή πρόγνωση. Επίσης, το 15-45% των βασικού τύπου όγκων χαρακτηρίζονται από έκφραση υψηλού MB βασικού τύπου CK αλλά και ER, PR και HER2, γεγονός που καθιστά την βιολογική πορεία τους αδιευκρίνιστη (10).

Η θετικότητα για την CK5 (ή CK5/6), χρησιμοποιείται μόνη της ή σε συνδυασμό με τις CK14, CK17 ή και τις δύο μαζί, για να ορίσει τον τύπο του βασικού καρκινώματος. Για την ανίχνευση του βασικού τύπου καρκίνου του μαστού έχει προταθεί ένας ανοσοϊστοχημικός συνδυασμός τεσσάρων αντισωμάτων: ER (-), HER-2 (-), CK5/6(+) και EGFR(+) με 100% ειδικότητα και 76% ευαισθησία (30). Ο συνδυασμός αυτός έχει προγνωστική σημασία και μας έχει οδηγήσει στην ταυτοποίηση του μορφολογικού φάσματος του βασικού τύπου του καρκινώματος του μαστού, το οποίο

περιλαμβάνει τα grade III διηθητικά πορογενή καρκινώματα, τα (άτυπα) μυελοειδή καρκινώματα και τα μεταπλαστικά καρκινώματα του μαστού (10).

Τα βασικού τύπου καρκινώματα χαρακτηρίζονται από την ανάπτυξη υποτροπής, τις απομακρυσμένες μεταστάσεις, την μικρότερη επιβίωση και ένα σχετικά υψηλό ποσοστό θνητότητας. Αυτοί οι όγκοι δείχνουν μεγάλη προδιάθεση για αγγειακές μεταστάσεις στον εγκέφαλο (ΚΝΣ) και τον πνεύμονα, και είναι λιγότερο πιθανά να δώσουν μεταστάσεις στα οστά και στους λεμφαδένες. Έρευνες έδειξαν ότι η πλειονότητα των καρκίνων που δίνουν μεταστάσεις στο ΚΝΣ είναι ER και PR αρνητικοί και εκφράζουν φαινότυπο που είναι του βασικού τύπου ή του τύπου του HER2. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι τα βασικού τύπου καρκινώματα διέπονται από έναν σαφή μηχανισμό μεταστατικής διασποράς ή απλά ότι στα ER αρνητικά νεοπλασμάτα ευνοείται η αιματογενής απ'ό,τι η λεμφαγγειακή διασπορά (10).

Το 80% των BRCA1 σχετιζόμενων καρκίνων παρουσιάζουν χαρακτηριστικά γονιδιακής έκφρασης παρόμοια με εκείνη των βασικού τύπου καρκινωμάτων (31). Οι ασθενείς με BRCA1 μετάλλαξη (germline) έχουν ένα σημαντικό υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού από τον υπόλοιπο πληθυσμό. Το BRCA1 ογκοκατασταλτικό γονίδιο λαμβάνει μέρος σε μια πληθώρα εξεργασιών, συμπεριλαμβανόμενης και της ρύθμισης της έκφρασης των ER, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της χρωμοσωμιακής σταθερότητας και της επιδιόρθωσης του DNA. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη γονιδιακή αστάθεια και την προδιάθεση των BRCA1 όγκων προς κακοήθη εξαλλαγή. Υπάρχει αυξανόμενη ένδειξη στην υπόθεση ότι όγκοι σε ασθενείς με μετάλλαξη του BRCA1 έχουν παρόμοια παθολογικά χαρακτηριστικά, γονιδιακή έκφραση και γενετικές ανωμαλίες με τα βασικού τύπου καρκινώματα. Επιπλέον, πρόσφατα σε τεχνικές μελέτες μοντέλων ποντικών που στόχευαν το BRCA 1 και το Trp53, είτε στα αυλικά επιθηλιακά κύτταρα, είτε στα βασικά κύτταρα του μαζικού αδένου του ποντικίου, έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη όγκων με ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά αντίστοιχα με αυτά των βασικού τύπου καρκινωμάτων στον άνθρωπο.

Παρόλου που η σωματική μετάλλαξη του BRCA1 είναι σπάνια στο σποραδικό βασικού τύπου καρκίνο, υπάρχει ένδειξη να υποθέσουμε ότι τα επίπεδα του BRCA1 mRNA και της αντίστοιχης πρωτεΐνης διατηρούνται προνομιακά χαμηλά σε αυτούς τους καρκίνους σε σχέση με άλλους υποτύπους του καρκίνου του μαστού (32). Η δυσλειτουργία του μονοπατιού του BRCA1 επιτυγχάνεται με μεσολάβηση είτε της επιγενετικής σιγής του προαγωγού του BRCA1 είτε

από την αυξημένη ρύθμιση του ID4, ενός αρνητικού ρυθμιστή του BRCA1. Το πρώτο είναι πιο συχνό σε μεταπλαστικά ή μυελοειδή καρκινώματα, ενώ το δεύτερο παρατηρείται συχνότερα σε διηθητικά πορογενή καρκινώματα με βασικού τύπου φαινότυπο. Για το λόγο αυτό, κάποιοι πιστεύουν στην υπόθεση ότι τα βασικού τύπου καρκινώματα κάνουν «φαινοκόπτιες» όγκων που ξεκινούν από μετάλλαξη του BRCA1, αλλά υποκρύπτουν επίσης τα ίδια λάθη στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA. Αυτό δίνει τεράστιες θεραπευτικές δυνατότητες ασθενών με μεταλλάξεις του BRCA1, καθώς και της σημαντικής υποομάδας των σποραδικών βασικού τύπου καρκινωμάτων. Υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν πως τα καρκινικά κύτταρα τα οποία υποκρύπτουν έναν λανθασμένο μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA, δείχνουν μια αυξημένη ευαισθησία σε παράγοντες εμπλεκόμενους στην διασταυρούμενη συνομιλία (cross-linking agents), όπως τα άλατα πλατίνης και σε αναστολείς του PARP (Poly-ADP ribose- polymerase) ενζύμου (10).

Συμπερασματικά, τα μοριακά tests μελέτης γονιδι- ακού προφίλ (π.χ. OncotypeDX, MammaPrint) μπορούν να συμβάλουν ενεργά στον επαναπροσδιορισμό της ταξινόμησης του καρκίνου του μαστού και τη βελ-τιστοποίηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών. Η εμπειρία παραμένει λιγοστή και ο χρόνος κρίνεται απαραίτητος για την εφαρμογή τους στην καθημερινή εργαστηριακή και κλινική πράξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lacroix M, Toillon RA, Leclercq G. Stable 'portrait' of breast tumors during progression: data from biology, pathology and genetics. *Endocr Relat Cancer* 2004, 11:497-522.
- Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, et al. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 2005, 205:248-54.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000, 406:747-52.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:10869-74.
- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:8418-23.
- Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, et al. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology* 2008, 52:67-81.
- Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005, 23:7350-60.
- Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:10393-8.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006, 295:2492-502.
- Rakha E, Reis-Filho JS. Basal-like breast carcinoma: from expression profiling to routine practice. *Arch Pathol Lab Med* 2009, 133: 860-8.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987, 235: 177-82.
- Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, et al. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986, 232:1644-6.
- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25:118-45.
- Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001, 19:2334-56.
- Konecny GE, Wilson CA, Slamon DJ. Is there a role for epidermal growth factor receptor inhibitors in breast cancer prevention? *J Natl Cancer Inst* 2003, 95:1813-5.
- Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001, 19:3808-16.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001, 344:783-92.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353:1673-84.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006, 354:809-20.
- Yehiely F, Moyano JV, Evans JR, et al. Deconstructing the molecular portrait of basal-like breast cancer. *Trends Mol Med* 2006, 12(11): 537-44.
- Rakha EA, El-Rehim DA, Paish C, et al. Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance. *Eur J Cancer* 2006, 42:3149-56.
- Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, et al. Morphologi-

- cal and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol* 2006, 208:495-506.
23. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006, 19:264-71.
24. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa T, et al. Myoepithelial differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas with large central acellular zones. *Hum Pathol* 1999, 30:1134-9.
25. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006, 49: 22-34.
26. Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 2006, 49:10-21.
27. Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L, et al. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J Pathol* 2005, 207:260-8.
28. Vincent-Salomon A, Gruel N, Lucchesi C, et al. Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic sub-group of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Res* 2007, 9:R24.
29. Matos I, Dufloth R, Alvarenga M, et al. p63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas. *Virchows Arch* 2005, 447:688-94.
30. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004, 10:5367-74.
31. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005, 11:5175-80.
32. Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene* 2007, 26:2126-32.

In situ υβριδισμός (ISH, FISH, CISH): Εφαρμογή στη διάγνωση των νεοπλασιών

Β Παντελαίων¹, Θ Αργυράκος²

SUMMARY

PANTELEON V, ARGYRAKOS T. In situ hybridisation (ISH, FISH, CISH): Applications in the diagnosis of neoplasms. In situ hybridization is an accurate method for the detection of cytogenetic anomalies and for the presence of infectious agents in the nuclei of neoplasms in histology sections from the pathology laboratory archive material. Such cytogenetic anomalies or infectious agents are implicated in the oncogenic procedure and their detection allows the accurate identification and categorization of the neoplasms or points out the indication for the use of targeted therapies and also provides early detection of the recurrence of the neoplasm or the minimal residual disease after the therapeutic maneuvers. The World Health Organization (WHO) continuously adds new cytogenetic criteria in the categorization of the tumors which in situ hybridization can detect with high sensitivity and specificity. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 539-547, 2010.**

Key words: in situ hybridization, cytogenetic anomalies, solid tumors, breast carcinoma

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο in situ υβριδισμός αποτελεί μια από τις πλέον ακριβείς μεθόδους μελέτης των κυτταρογενετικών ανωμαλιών ή της παρουσίας λοιμωδών παραγόντων στον πυρήνα των κυττάρων σε ιστολογικές τομές από το αρχείο των νεοπλασμάτων του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου. Οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες καθώς και ορισμένοι ιοί ενέχονται στην ογκογένεση συγκεκριμένων νεοπλασμάτων και η ανίχνευσή τους επιτρέπει την ακριβέστερη ταυτοποίηση και κατηγοριοποίησή τους και αποτελεί ένδειξη για χορήγηση στοχευμένων θεραπειών, σε ορισμένες δε περιπτώσεις επιτρέπει την ανίχνευση της υποτροπής της νεοπλασίας σε εξαιρετικά αρχικό στάδιο υποτροπής ή του φορτίου της ελαχίστης υπολειπόμενης νόσου μετά από τη θεραπεία. Η προσθήκη κυτταρογενετικών κριτηρίων στην ταυτοποίηση και κατηγοριοποίηση των νεοπλασιών σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) καθιστά πλέον αναγκαία τη μελέτη των κυτταρογενετικών αλλοιώσεων και η μέθοδος του in situ υβριδισμού προσφέρει μεγάλη ειδικότητα και ευαισθησία στη μελέτη αυτή. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 539-547, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: in situ υβριδισμός, κυτταρογενετικές ανωμαλίες, συμπαγείς όγκοι, καρκίνωμα μαστού

¹Βιολόγος, ²Παθολογοανατόμος, Επιμελητής Β', Παθολογοανατομικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο In situ Υβριδισμός (ISH) αποτελεί μια από τις πλέον σημαντικές εξελίξεις στο πεδίο της κλινικής κυτταρογενετικής. Η διαδικασία όπως πρωτοπεριγράφηκε από τους Pinkel et al (1) το 1988, στηρίζεται στην αρχή της συμπληρωματικότητας των αλύσεων του γενετικού υλικού και περιλαμβάνει την ανίχνευση μέσω φθορίζουσας ουσίας (FISH) ή χρωμογόνου ουσίας (CISH) ενός ανιχνευτή (probe) ο οποίος υβριδίζεται με συγκεκριμένες αλληλουχίες του χρωμοσωμιακού DNA ή του RNA. Ενώ αρχικά η μέθοδος εφαρμόστηκε σε κύτταρα που βρίσκονται στο στάδιο της μετάφασης (metaphase) προερχόμενα από κυτταροκαλλιέργειες, τα τελευταία χρόνια η μέθοδος εφαρμόζεται σε ιστολογικές τομές παραφίνης ή σε άμεσα επιχρίσματα (π.χ. από λεμφαδένες ή συμπαγείς όγκους) γεγονός που εξαιτίας της διατήρησης της κυτταρικής μορφολογίας επιτρέπει τη μελέτη των κυτταρογενετικών ανωμαλιών σε επιλεγμένους κυτταρικούς υποπληθυσμούς που βρίσκονται στο στάδιο της μεσόφασης (interphase).

Οι κανόνες εφαρμογής της μεθόδου ISH έχουν τεθεί υπό μορφή κοινής συμφωνίας (consensus) σύμφωνα με το International System for Cytogenetic Nomenclature (ISCN 1995) και το American College of Medical Genetics (ACMG).

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Βασική τεχνική

Η τεχνική ISH, όπως γίνεται ευρέως σε κλινικά εργαστήρια, περιλαμβάνει τον υβριδισμό σημασμένου DNA ανιχνευτή με συγκεκριμένο χρωμοσωμιακό DNA ή RNA στόχο. Τόσο ο ανιχνευτής όσο και ο στόχος αποδιατάσσονται με επώαση σε διάλυμα με βάση το φορμαμίδιο σε υψηλή θερμοκρασία αφού πρώτα με ενζυματική επεξεργασία (πειψίνη) διασπώνται οι δεσμοί μεταξύ των πρωτεϊνών που δημιουργούνται κατά τη διαδικασία της μονιμοποίησης του ιστού στα διαλύματα της φορμόλης (2-4). Κατά τον υβριδισμό προστίθεται ένας τύπος DNA που ονομάζεται Cot DNA και ο οποίος υβριδίζεται με εξαιρετικά επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες στο γενετικό υλικό ώστε ο ανιχνευτής να μην υποστεί μη ειδικό υβριδισμό (5,6).

Ο ανιχνευτής συνθέστερα συνδέεται άμεσα είτε με χρωμογόνο (chromogenic in situ hybridization, CISH) το οποίο είναι ορατό σε απλό φωτονικό μικροσκόπιο είτε με φθορίζουσα ουσία (fluorescent in situ hybridization, FISH) όπως ροδαμίνη, ισοθειοκυανική φλουροσεΐνη ή Ερυθρό του Τέξας οπότε γίνεται ορατός με έκθεση της ιστολογικής τομής σε υπεριώδη ακτινοβολία η

οποία διεγείρει τη φθορίζουσα ουσία σε ειδικό μικροσκόπιο φθορισμού (FISH). Εναλλακτικά ο ανιχνευτής βρίσκεται συνδεδεμένος με ένα μόριο όπως η βιοτίνη ή η διγοξιγενίνη οπότε χρειάζεται και το επιπλέον βήμα της προσθήκης αβιδίνης ή αντι-διγοξιγενίνης σημασμένης με τη φθορίζουσα ουσία (το επιπλέον βήμα της έμμεσης σύνδεσης με τη φθορίζουσα ουσία αποτελεί μειονέκτημα αλλά οι έμμεσα συνδεδεμένοι ανιχνευτές δίνουν συνήθως πιο ισχυρά σήματα). Στο τελευταίο στάδιο προστίθεται πυρηνική αντίχρωση (DAPI) στη μέθοδο FISH ή χρώσης αιματοξυλίνης στη μέθοδο CISH ώστε να γίνουν ορατοί οι πυρήνες των κυτταρικών πληθυσμών.

Προέλευση του πυρηνικού υλικού

Η τεχνική του φθορίζοντος in situ υβριδισμού στη φάση της μεσόφασης (interphase FISH, IFISH) αφορά στην οπτικοποίηση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ακέραιους πυρήνες, με τη χρήση ανιχνευτών, οι οποίοι αποκαλύπτονται ή σημαίνονται άμεσα με διαφορετικές χρωμογόνες ή φθορίζουσες ουσίες. Η αναγνώριση τόσο των αριθμητικών όσο και των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών στους μεσοφασικούς πυρήνες έχει ιδιαίτερη σημασία για την παθολογία των όγκων, καθότι επιτρέπει την ταυτόχρονη αξιολόγηση των χρωμοσωμικών εκτροπών, του κυτταρικού φαινότυπου και της μορφολογίας των ιστών.

Οι κυτταρικοί πυρήνες στους οποίους είναι δυνατό να εφαρμοστεί η τεχνική μπορούν να ληφθούν από εντυπώματα κυττάρων νωπού ιστού (IM nuclei), με συμβατικές κυτταρογενετικές μεθόδους (συλλογή κυττάρων καρκινικών σειρών, επιχρίσματα κυττάρων νωπού ιστού) (PC nuclei), με την απομόνωση καρκινικών κυττάρων από νωπό κατεψυγμένο ιστό (FN nuclei) ή άμεσα από τομές παραφίνης (PE nuclei).

Παρότι οι PC πυρήνες είναι οι πλέον κατάλληλοι για τις εφαρμογές της τεχνικής, λόγω της ομοιογενούς κατανομής και της επαρκούς μονιμοποίησης του DNA, η αναγκαιότητα της παρουσίας νωπών δειγμάτων αποτελεί περιοριστικό παράγοντα. Τα εντυπώματα νωπού ιστού αποτελούν άριστο υλικό για τις εφαρμογές της τεχνικής καθώς παρασκευάζονται εύκολα και παρέχουν έναν μεγάλο αριθμό ακέραιων κυττάρων με καλή μορφολογία και προσβάσιμο δίκτυο χρωματίνης. Μολαταύτα, οι πυρήνες που λαμβάνονται από εντυπώματα είναι δύσκολο να διατηρηθούν για μεγάλο χρονικό διάστημα (7).

Η τεχνική IFISH μπορεί να εφαρμοστεί σε τομές ιστών εγκλεισμένων σε παραφίνη και μονιμοποιημένων με φορμόλη, επιτρέποντας έτσι τη διενέργεια συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης καθώς και

τη συσχέτιση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών με τα βιολογικά και τα κλινικά τελικά σημεία (end points) των μελετών όπου χρησιμοποιείται. Οι εφαρμογές της τεχνικής σε PE πυρήνες συχνά περιορίζονται από την παρουσία νέκρωσης, καθώς και από την αλληλεπικάλυψη των κυττάρων.

Ανιχνευτές (probes)

Οι περισσότεροι DNA ανιχνευτές εντάσσονται σε μια από τις ακόλουθες τέσσερις κατηγορίες: ανιχνευτές μέτρησης χρωμοσωμάτων (chromosome enumeration probes, CEP), ανιχνευτές συγκεκριμένων μοναδικών επιτόπων (locus specific indicator probes, LSI), ανιχνευτές τελομερικών αλληλουχιών (telomeric probes) και ανιχνευτές πλήρους χρωμοσώματος (chromosome paints).

I. Οι ανιχνευτές μέτρησης των χρωμοσωμάτων ή αλλιώς επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας είναι οι ανιχνευτές των α-δορυφορικών αλληλουχιών (α-satellite sequences) οι οποίες αποτελούν επαναλήψεις μιας αλληλουχίας μήκους 171 ζευγών βάσεων που διατάσσεται σε σειρές μήκους περισσότερο από ένα εκατομμύριο βάσεις. Το α-δορυφορικό DNA δεν μεταγράφεται και εντοπίζεται στην ετεροχρωματίνη των κεντρομεριδίων των χρωμοσωμάτων. Ο αριθμός και το μέγεθος των επαναλήψεων είναι ειδικός για το κάθε χρωμόσωμα και καθώς οι αλληλουχίες αυτές βρίσκονται σε εκατοντάδες ή και χιλιάδες αντίγραφα δίνουν πολύ ισχυρό σήμα όταν υβριδίζονται από τον ομόλογο ανιχνευτή. Η α-δορυφορική αλληλουχία του κάθε χρωμοσώματος είναι αρκετά διαφορετική ώστε να επιτρέπει τη δημιουργία ανιχνευτών ειδικών για το κάθε κεντρομερίδιο (με εξαίρεση τα χρωμοσώματα 13 και 21 και τα χρωμοσώματα 14 και 22). Οι ανιχνευτές των κεντρομεριδίων επειδή η απώλεια του κεντρομεριδίου είναι σε γενικές γραμμές ενδεικτική απώλειας ολόκληρου του χρωμοσώματος, χρησιμεύουν στον προσδιορισμό του αριθμού των αντιγράφων ενός συγκεκριμένου χρωμοσώματος στα πλαίσια γενετικών ανωμαλιών του τύπου της ανευπλοειδίας όπως για παράδειγμα της τρισωμίας 12 στη χρόνια λεμφογενή λευχαιμία (3,4). Οι ανιχνευτές CEP χρησιμεύουν ιδιαίτερα στη μελέτη του φαινομένου της γονιδιακής ενίσχυσης, εφόσον θεωρείται ότι αντανakλούν τον πραγματικό αριθμό των χρωμοσωμάτων που βρίσκονται στον πυρήνα του κυττάρου. Εφόσον αυτός είναι φυσιολογικός, τα πολλαπλά σήματα που ανιχνεύονται από τους ανιχνευτές μοναδικών επιτόπων (LSI) αφορούν σε αληθή αριθμό πολλαπλών γονιδιακών αντιγράφων.

II. Οι DNA ή RNA ανιχνευτές μοναδικών επιτόπων

είναι οι πλέον διαδεδομένοι καθώς έχουν τη δυνατότητα να δείξουν το εάν γονίδια τα οποία σχετίζονται με συγκεκριμένα γενετικά νοσήματα ή με ειδικούς τύπους νεοπλασιών έχουν υποστεί ενίσχυση (amplification), μετάθεση (translocation) ή διαγραφή (deletion). Επιπρόσθετα είναι δυνατόν να ανιχνεύσουν γονίδια ή RNA που ανήκουν σε συγκεκριμένους μικροοργανισμούς. Οι ανιχνευτές αυτοί παράγονται είτε μέσα σε διάφορους φορείς (όπως πχ κοσμίδια, βακτηριακά τεχνητά χρωμοσώματα κτλ) ή με τη μέθοδο της PCR.

Πιο συγκεκριμένα για τη μελέτη των μεταθέσεων χρησιμοποιούνται: 1. Ανιχνευτές τύπου διάσπασης (split-signal) όπου οι δύο διαφορετικοί ανιχνευτές υβριδίζονται με αλληλουχίες βάσεων οι οποίες βρίσκονται κεντρομερικά και τελομερικά του υπό μελέτη γονιδιακού επιτόπου κατά συνέπεια η παρατήρηση κατά το φθορισμό απόστασης (split) μεταξύ των δύο επιμέρους σημάτων αντανakλά τη διάσπαση και μετάθεση του γονιδιακού επιτόπου. Με αυτού του είδους τους ανιχνευτές δεν παρέχεται η πληροφορία του σημείου στο οποίο μεταφέρθηκε ο γονιδιακός επίτοπος, και 2. Ανιχνευτές τύπου συγχώνευσης (fused signal) όπου ο ένας ανιχνευτής συνδέεται με τον επίτοπο ο οποίος αποκολλάται από την αρχική του θέση και ο δεύτερος με τον επίτοπο στον οποίο προσκολλάται ο μεταφερόμενος επίτοπος συνεπώς παρατηρείται η δημιουργία ενός συγχωνευμένου (fused) σήματος που αντιπροσωπεύει το προϊόν της μετάθεσης/συγχώνευσης.

III. Οι τελομερικοί ανιχνευτές υβριδίζονται με αλληλουχίες που βρίσκονται πολύ κοντά στα τελομερίδια των χρωμοσωμάτων.

IV. Οι ανιχνευτές ολόκληρων χρωμοσωμάτων (chromosome painting probes) αποτελούνται από μείγμα ανιχνευτών οι οποίοι υβριδίζονται με μοναδικές και μέτρια επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες οι οποίες χαρακτηρίζουν ολόκληρο το χρωμόσωμα. Για την παραγωγή τους απαιτείται η απομόνωση του χρωμοσώματος από το υπόλοιπο γενετικό υλικό.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Συγγενείς κυτταρογενετικές ανωμαλίες

Με τη μέθοδο FISH γίνονται ανιχνεύσιμες ανωμαλίες όπως μικροδιαγραφές ή μικροδιπλασιασμοί γενετικού υλικού που αφορούν σε γειτονικά γονίδια και έχουν μήκος 2000 βάσεις ή λιγότερο κατά συνέπεια δεν γίνονται αντιληπτές στις χρωμοσωμιακές μελέτες ρουτίνας. Τέτοιου είδους μικροδιαγραφές χαρακτηρίζουν σύνδρομα όπως το Angelman και Prader-Willi. Παρόμοια, ανασυνδυασμοί οι οποίοι συμβαίνουν σε

υποτελομερικές θέσεις των χρωμοσωμάτων και αφορούν σε γενετικό υλικό μήκους μικρότερου των 4000 βάσεων (κρυπτικοί υποτελομερικοί ανασυνδυασμοί). Ακόμα «πρόσθετα» χρωμοσώματα (marker chromosomes) μπορούν να αποκαλυφθούν με τη μέθοδο FISH. Αυτού του είδους οι γενετικές ανωμαλίες χαρακτηρίζουν ποικίλα γενετικά σύνδρομα.

Επίκτητες κυτταρογενετικές ανωμαλίες

Ανιχνευτές κυτταρογενετικών ανωμαλιών που χαρακτηρίζουν με ποικίλη ειδικότητα και ευαισθησία το σύνολο των ανθρωπίνων νεοπλασιών. Ενδεικτικές εφαρμογές της ανίχνευσης συγκεκριμένων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατίθενται ακολούθως.

Καρκίνωμα μαστού

Το γονίδιο του υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα ERBB2 (ή αλλιώς Her2 ή HER-2/neu ή c-erb-B2 ή NGL) ανευρίσκεται ενισχυμένο στο 20-30% των καρκινωμάτων του μαστού. Η γονιδιακή αυτή ενίσχυση οδηγεί στην υπερέκφραση μιας πρωτεΐνης με λειτουργία τυροσινικής κινάσης. Οι ασθενείς με καρκίνωμα μαστού με τη γονιδιακή αυτή ανωμαλία αφενός έχουν χειρότερη πρόγνωση λόγω υψηλότερου ρυθμού υποτροπής ή θνησιμότητας ή και σύμφωνα με ορισμένες μελέτες σχετική αντίσταση σε ενδοκρινείς θεραπείες, αφετέρου δε παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στη θεραπεία με ανθρακυκλίνη γεγονός που πιθανότερα οφείλεται στην συν-ενίσχυση της τοποϊσομεράσης II (8-11). Το σημαντικότερο όμως είναι ότι ασθενείς με ενίσχυση του γονιδίου Her2 ευνοούνται από τη θεραπεία με το μονοκλωνικό αντίσωμα Trastuzumab το οποίο στρέφεται εναντίον της υπερεκφραζόμενης πρωτεΐνης.

Η μέθοδος FISH ανιχνεύει με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα την ενίσχυση του γονιδίου χρησιμοποιώντας έναν LSI ανιχνευτή για το γονίδιο Her2 και ένα CEP ανιχνευτή για το κεντρόσωμα 17. Η αναγκαιότητα της παρουσίας του ανιχνευτή CEP17 πηγάζει από το ενδεχόμενο τα παρατηρούμενα πολλαπλά Her2 σήματα να μην είναι αποτέλεσμα της γονιδιακής ενίσχυσης του Her2 αλλά το αποτέλεσμα πολυάριθμων αντιγράφων του χρωμοσώματος 17 (πολυσωμία 17). Συνεπώς, το αποτέλεσμα εκτιμάται από το λόγο του αριθμού των σημάτων Her2 (Texas Red, κόκκινη φθορίζουσα ουσία) προς τον αριθμό των σημάτων του κεντροσώματος 17 (Fluorescein, πράσινη φθορίζουσα ουσία). Σύμφωνα με την ισχύουσα κοινή συμφωνία κατά ASCO/CAP 2007 (8) θετικό θεωρείται το αποτέλεσμα όταν ο λόγος είναι >2.2 ή παρατηρούνται πάνω από 6 σήματα ανά

πυρήνα για τις μεθόδους που δεν μετρούν τα αντίγραφα του χρωμοσώματος 17. Η εκτίμηση γίνεται σε τουλάχιστον 20 μη-αλληλοκαλυπτόμενους πυρήνες της διηθητικής συνιστώσας σε δύο διαφορετικές περιοχές του καρκινώματος. Ως οριακό αποτέλεσμα θεωρείται ο λόγος 1.8-2.2 ή μεταξύ 4 και 6 σήματα ανά πυρήνα ενώ αρνητικό αποτέλεσμα θεωρείται λόγος <1.8 ή <4 σήματα ανά πυρήνα. Όταν ο λόγος Her2/CEP17 είναι ≥ 4 θεωρείται ότι υπάρχει υψηλόβαθμη γονιδιακή ενίσχυση ενώ όταν ο λόγος βρίσκεται μεταξύ 2.2 και 4 η ενίσχυση θεωρείται χαμηλόβαθμη (12).

Εξαιρετικής σημασίας για την ακρίβεια των αποτελεσμάτων θεωρείται ο χρόνος μονιμοποίησης των ιστών να είναι μεγαλύτερος των 6 ωρών αλλά να μην ξεπερνά τις 48 ώρες. Λόγοι που οδηγούν σε απόρριψη και επανάληψη της μεθόδου είναι: 1. Ο εκτιμητής να μην μπορεί να εντοπίσει τουλάχιστον 2 διηθητικές περιοχές του καρκινώματος, 2. Το 25% των σημάτων να είναι εξαιρετικά αδύναμα ώστε να μην επιτρέπεται η αξιολόγησή τους, 3. Το 10% των σημάτων να εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα, 4. Οι πυρήνες να είναι οπτικά ασαφείς, 5. Να υπάρχει μεγάλος αυτοφθορισμός (φθορισμός των γειτονικών δομών), 6. Οι μάρτυρες να δίνουν αναπάντεχα αποτελέσματα. 7. Τα σήματα να παρουσιάζουν ανομοιογένεια σε μεγαλύτερη από 25% της έκτασης του νεοπλάσματος. Εφόσον το αποτέλεσμα είναι οριακό μετρούνται επιπρόσθετες περιοχές με σύσταση να γίνεται αυτό από δεύτερο εκτιμητή (8).

Η παρουσία ανοσοϊστοχημικού αποτελέσματος 3+ χωρίς όμως συνοδό γονιδιακή ενίσχυση του γονιδίου Her2 είναι δυνατόν να οφείλεται σε τρεις λόγους: σε ψευδώς θετικό ανοσοϊστοχημικό αποτέλεσμα, σε υπερέκφραση της πρωτεΐνης χωρίς γονιδιακή ενίσχυση και σε πολυσωμία του χρωμοσώματος 17 (15). Η μέθοδος FISH όχι μόνο αναδεικνύει με ακρίβεια τη γονιδιακή ενίσχυση αλλά και επιχειρεί να ποσοτικοποιήσει (σε υψηλόβαθμο: λόγος >4 ή χαμηλόβαθμο: λόγος <4) το βαθμό της ενίσχυσης γεγονός που ίσως μελλοντικά εξηγήσει το φαινόμενο περιπτώσεων καρκινωμάτων μαστού με γονιδιακή ενίσχυση και ανοσοϊστοχημική υπερέκφραση του Her2 που δεν απάντησαν στη θεραπεία με το Trastuzumab (15).

Επιπρόσθετα, διάφορες μελέτες προτείνουν ότι στις περιπτώσεις όπου ο αυξημένος αριθμός των αντιγράφων του γονιδίου Her2 δεν οφείλεται σε ενίσχυση του γονιδίου αλλά σε πολυσωμία 17 (λόγος Her2/CEP=1 με συνοδό ≥ 3 σήματα CEP17 ή Her2) εφόσον υπάρχει ανοσοϊστοχημική υπερέκφραση (3+) της πρωτεΐνης ο ασθενής πρέπει να θεωρείται υποψήφιος για τη θεραπεία με το Trastuzumab (13). Επειδή σε μια μελέτη στο μεγαλύτερο ποσοστό των

περιπτώσεων με πολυσωμία 17 το ανοσοϊστοχημικό score για την πρωτεΐνη Her2 ήταν $\leq +2$ θεωρείται ότι οι περιπτώσεις με πολυσωμία 17 θα πρέπει να διερευνάται περαιτέρω για το εάν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με το Trastuzumab (14).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η εντελώς πρόσφατη παρατήρηση από αρκετούς μελετητές του ότι χρησιμοποιώντας συγκριτικό γενομικό υβριδισμό συστοιχιών μεγάλου αριθμού καρκινωμάτων (array genomic comparative hybridization) δεν διαπιστώθηκε πολυσωμία 17 σε κανένα από αυτά (17). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε μεγάλη αμφισβήτηση της εκτίμησης της «πολυσωμίας 17» βάσει του αριθμού των αντιγράφων του κεντροσώματος 17 δεδομένου ότι αρκετές από τις περιπτώσεις αυτές αφορούν σε ενίσχυση των επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών του κεντροσώματος 17 χωρίς συνοδό παρουσία πολλαπλών αντιγράφων του βραχέος ή μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 17. Στις περιπτώσεις αυτές η διόρθωση του αποτελέσματος βάσει του αριθμού των σημάτων του κεντροσώματος 17 μπορεί να αποδώσει ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα ως προς το status του Her2 (18).

Η μέθοδος FISH θεωρείται μέχρι στιγμής η πλέον ακριβής ως προς την εκτίμηση της ενίσχυσης του γονιδίου Her2 ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες οι οποίες αποδεικνύουν γενετική ετερογένεια όχι τόσο στα καρκινώματα μαστού με υψηλόβαθμη γονιδιακή ενίσχυση του Her2 όσο σε αυτά με χαμηλού βαθμού ενίσχυση καθώς σε μικρό ποσοστό από τα καρκινώματα αυτά παρατηρήθηκαν περιοχές του νεοπλάσματος χωρίς γονιδιακή ενίσχυση ή με επιπρόσθετες γενετικές ανωμαλίες (12).

Αιματολογικές νεοπλασίες

Εξαιρετικά ευρύ το φάσμα των κυτταρογενετικών ανωμαλιών που είναι δυνατόν να ανιχνευθούν με τη μέθοδο FISH στις αιματολογικές κακοήθειες. Ενδεικτικά αναφέρουμε τη συμβολή της τεχνικής FISH στην ανίχνευση κρυπτικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών, όπως στην περίπτωση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (chronic myeloid leukemia, CML). Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι μία κακοήθης διαταραχή ενός πρώιμου προγονικού αιμοποιητικού κυττάρου, η οποία χαρακτηρίζεται από τη μετάθεση $t(9;22)(q34;q11)$, η οποία οδηγεί στη δημιουργία του χιμαιρικού χρωμοσώματος *BCR-ABL*, γνωστό ως χρωμόσωμα Philadelphia (Ph). Περίπου το 95% των ασθενών με CML είναι Ph+. Το λοιπό 5% των ασθενών εμφανίζει κρυπτικές *BCR-ABL* αναδιατάξεις, οι οποίες δεν είναι ορατές με τις συμ-

βατικές κυτταρογενετικές αναλύσεις. Η ανίχνευση αυτών των αναδιατάξεων είναι ιδιαίτερης σημασίας, καθώς έχουν συσχετιστεί με πτωχότερη πρόγνωση της νόσου.

Ανάλογα, το λέμφωμα του μανδύα το οποίο ως γνωστόν χαρακτηρίζεται από τη μετάθεση $t(11;14)(q13;q32)$ η οποία ενώνει το γονίδιο της βαρείας αλυσού της ανοσοσφαιρίνης IgG στη χρωμοσωμιακή θέση 14q32 με το γονίδιο *CCND1* στη χρωμοσωμιακή θέση 11q13 με αποτέλεσμα την υπερέκφραση από τα νεοπλασματικά κύτταρα του mRNA και της πρωτεΐνης του κυτταρικού κύκλου κυκλίνης D1. Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν την ύπαρξη λεμφωμάτων με μορφολογικά, ανοσοφαινοτυπικά και κλινικά χαρακτηριστικά λεμφώματος μανδύα τα οποία δεν εξέφραζαν την κυκλίνη D1 εξέφραζαν όμως τις κυκλίνες D2 και D3 και παρουσίαζαν με τη μέθοδο FISH τις μεταθέσεις $t(12;14)(p13;q32)$ και $t(2;12)(p12;p13)$ (20). Η παρουσία κυτταρογενετικής ετερογένειας στα νεοπλάσματα αυτού του είδους καθιστά αναγκαίο το συνδυασμό των μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών και κυτταρογενετικών τους ανωμαλιών για την τελική διάγνωση.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δυνατότητα της τεχνικής FISH στην ανίχνευση μεταθέσεων στις οποίες οι θέσεις διάσπασης (breakpoints) του γενετικού υλικού παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση διότι οι ανιχνευτές που χρησιμοποιούνται στη μέθοδο FISH είναι πολύ μεγαλύτεροι από τους ανιχνευτές και τους ιχνηθέτες (primers) που χρησιμοποιούνται κατά τη μέθοδο PCR. Οι ανιχνευτές της τεχνικής FISH είναι σε θέση για παράδειγμα να αναγνωρίσουν όλα τις θέσεις διάσπασης (breakpoints) του γονιδίου *MYC* 8q24 κατά τη μετάθεση $t(8;14)(q24;q32)$ που χαρακτηρίζει το λέμφωμα Burkitt και με αυτό τον τρόπο να αποκαλύψει μεταθέσεις που είναι μη ανιχνεύσιμες καρουτυπικά ή με τη μέθοδο της PCR (21).

Επίσης, ανιχνευτές συγχώνευσης (dual color dual fusion probe) ανιχνεύουν τη συγχώνευση του γονιδίου του υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος (RAR) 17q12 και του γονιδίου *PML* της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας στη χρωμοσωμιακή θέση 15q22 παρέχοντας ένα διαγνωστικό τεστ υψηλής ακριβείας σημαντικό τόσο για τη θεραπεία με το all-trans ρετινοϊκό οξύ και την εκτίμηση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD) όσο και για τη σημαντική διαφορική διάγνωση της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας που φέρει τη μετάθεση $t(15;17)$ από την υποποικιλία της ίδιας λευχαιμίας η οποία φέρει τη μετάθεση $t(11;17)$ και η οποία δεν απαντά στη θεραπεία με το ρετινοϊκό οξύ (19).

Νεοπλάσματα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Πρόσφατη παρατήρηση αποτελεί η συχνή παρουσία της μετάθεσης t(1;19)(q10;p10) η οποία φαίνεται να ευθύνεται για την χαρακτηριστική απώλεια του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 1 (1p) και του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 19 (19q). Ταυτόχρονη απώλεια και των δύο χρωμοσωμιακών σκελών ανευρίσκεται στο 80% των ολιγοδενδρογλοιωμάτων και κυρίως αυτών που εντοπίζονται στο μετωπιαίο, κροταφικό και ινιακό λοβό (22-24) και η διαγραφή αυτή συχνά συνοδεύεται από υπερμεθυλίωση του επαγωγέα (promoter) του γονιδίου MGMT. Αντίθετα μόνο το 10% των αστροκυτταρικών γλοιομάτων παρουσιάζουν ταυτόχρονη διαγραφή και των δύο χρωμοσωμιακών σκελών (25), η οποία ανευρίσκεται με τη μέθοδο FISH με τη χρήση LSI ανιχνευτών τύπου split signal. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ ολιγοδενδρογλοιώματος και αστροκυττώματος σε περιπτώσεις όπου η μορφολογία παρουσιάζει αλληλοκαλυπτόμενους χαρακτήρες είναι εξαιρετικά σημαντική, τόσο γιατί προγνωστικά τα ολιγοδενδρογλοιώματα έχουν καλύτερη πρόγνωση όσο και διότι απαντούν καλύτερα στη συνδυασμένη ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία (26).

Επιπρόσθετα, τα μικροκυτταρικού τύπου γλοιοβλαστώματα πολύ συχνά δημιουργούν σοβαρό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα από τα υψηλόβαθμα ολιγοδενδρογλοιώματα. Η ενίσχυση του γονιδιακού επίτοπου του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα EGFR χαρακτηρίζει τα περισσότερα γλοιοβλαστώματα (26). Η ενίσχυση αυτή ανιχνεύεται εύκολα με τον LSI ανιχνευτή του γονιδίου του EGFR με συνοδό διόρθωση του αριθμού των μετρούμενων σημάτων με τον ανιχνευτή CEP του χρωμοσώματος 7. Κατά συνέπεια η απουσία της ταυτόχρονης απώλειας των χρωμοσωμιακών σκελών 1p/19q και η παρουσία ενίσχυσης του γονιδίου του EGFR καθιστά πλέον πιθανό το ενδεχόμενο η μικροκυτταρική μορφολογία των εν λόγω γλοιακών κυττάρων να αφορά σε γλοιοβλάστωμα και όχι σε υψηλόβαθμο ολιγοδενδρογλοίωμα.

Συμπληρωματικά αναφέρουμε ότι οι αστροκυτταρικοί όγκοι εκτός από την απουσία της ταυτόχρονης διαγραφής 1p/19q χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις της p53 αλλά και απώλεια του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 17 (17p).

Νεοπλάσματα της Ουροδόχου Κύστεως

Τα περισσότερα ουροθηλιακά καρκινώματα χαρακτηρίζονται από αριθμητικές και δομικές χρωμοσωμικές

ανωμαλίες καθώς και από χρωμοσωμιακή αστάθεια με μεγάλη διακύμανση των ανωμαλιών που παρατηρούνται από κύτταρο σε κύτταρο. Με τη μέθοδο FISH δίνεται η δυνατότητα με τη χρήση ενός μείγματος ανιχνευτών που περιλαμβάνει τρεις διαφορετικούς CEP ανιχνευτές για τα κεντροσώματα 3, 7, 17 και έναν LSI ανιχνευτή για τον επίτοπο 9p21 (UroVision, Abbott Laboratories) συνδεδεμένους με 4 διαφορετικές φθορίζουσες να διαχωριστούν τα φυσιολογικά ουροθηλιακά κύτταρα τα οποία παρουσιάζουν ένα με δύο σήματα από κάθε ανιχνευτή από τα κύτταρα του ουροθηλιακού καρκινώματος που παρουσιάζουν πάνω από 2 σήματα (πολυσωμία) σε περισσότερους από 2 ανιχνευτές. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου για τα υψηλόβαθμα ουροθηλιακά καρκινώματα και το in situ καρκίνωμα της κύστεως είναι περίπου 95% (27) ενώ είναι σαφώς μικρότερη για τους χαμηλόβαθμους θηλώδεις όγκους. Σπουδαία είναι επίσης η προσφορά της μεθόδου στην ανίχνευση της υποτροπής του ουροθηλιακού καρκινώματος σε ασθενείς με αρνητικό κυστεοσκοπικό έλεγχο (28).

Νεοπλάσματα του Νεφρού

Συγκεκριμένοι ιστολογικοί υπότυποι του νεφροκυτταρικού καρκινώματος παρουσιάζουν ιδιαίτερες κυταρογενετικές ανωμαλίες. Το διαυγοκυτταρικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χαρακτηρίζεται στο 56% των περιπτώσεων από απώλεια του επίτοπου von Hippel Lindau του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 3 (3p), το θηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από τρισωμία 7 και 17 στο 90% των περιπτώσεων, το χρωμόφοβο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα από διάχυτες χρωμοσωμιακές απώλειες των χρωμοσωμάτων 10, 13, 17 και 21 στο 66% των περιπτώσεων ενώ ο καλοήθης όγκος ογκοκύττωμα δεν παρουσιάζει καμία κυταρογενετική ανωμαλία στην πλειονότητα των περιπτώσεων ενώ σε μικρό ποσοστό παρουσιάζει ανωμαλίες διαφορετικές από αυτές των τριών υποτύπων καρκινωμάτων. Εντούτοις μολοντί η μέθοδος FISH είναι εξαιρετικά ακριβής στην ανίχνευση δομικών ανωμαλιών και ενισχύσεων δεν μπορεί να ανιχνεύσει ορισμένες μεταλλάξεις οι οποίες χαρακτηρίζουν ορισμένες περιπτώσεις του διαυγοκυτταρικού νεφροκυτταρικού καρκινώματος. Η ανίχνευση των κυταρογενετικών χαρακτηριστικών του κάθε νεοπλάσματος είναι μεγάλης διανγνωστικής και προγνωστικής σημασίας για τον ασθενή (34).

Νεοπλάσματα των μαλακών μορίων

Ένα από τα μεγαλύτερα πλεονέκτημα της χρήσης

του FISH μεσόφασης έναντι των κλασικών μεθόδων καρυοτυπικής ανάλυσης, είναι η δυνατότητά του να αποκαλύψει μη ανιχνεύσιμες (cryptic) γονιδιακές μεταθέσεις. Τα χρωμοσώματα στη φάση της μεσόφασης είναι πιο αποσυσπειρωμένα από ότι στη φάση της μετάφασης κατά συνέπεια επιτρέπεται η πλέον ορατή φυσική χαρτογράφηση ευμεγεθών DNA ανιχνευτών.

Ο αριθμός των κυτταρογενετικών ανωμαλιών στα νεοπλάσματα των μαλακών μορίων είναι μεγάλος. Εξαιρετικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η δυνατότητα με τη μέθοδο FISH ανάδειξης της ενίσχυσης του γονιδίου που οδηγεί στην παραγωγή της πρωτεΐνης mdm2. Η τελευταία ασκεί αρνητικό feedback στην πρωτεΐνη p53. Τελευταίες μελέτες έχουν αποδείξει ότι το σύνολο των καλά διαφοροποιημένων λιποσαρκωμάτων όπως επίσης και το 25% των λοιπών σαρκωμάτων παρουσιάζουν ενίσχυση της πρωτεΐνης mdm2 (έως και 20 αντίγραφα ανά κύτταρο) με συνοδό παρουσία γιγαντιαίων χρωμοσωμάτων ή του τύπου του δακτυλίου (giant or ring chromosomes). Αντίθετα ενίσχυση της mdm2 δεν παρατηρείται σε καμία από τις καλοήθεις μορφές λιπωμάτων. Η διαφορική διάγνωση του καλά διαφοροποιημένου λιποσαρκώματος από το λίπωμα ιδίως σε ευμεγέθεις ενδοκοιλιακούς όγκους ή από ψευδοσαρκωμάτωδες μωσινόβλαστικές υπερπλασίες μπορεί σε μορφολογικό επίπεδο να είναι εξαιρετικά δύσκολη. Η μέθοδος FISH με την ανάδειξη της ενίσχυσης του γονιδίου mdm2 στο γονιδιακό επίτοπο 12q13 έως 15 και συνοδό υπολογισμό του λόγου του αριθμού των σημάτων του mdm2 με τον αριθμό των σημάτων του κεντροσώματος 12 (λόγος ενίσχυσης ≥ 2) παρουσιάζει μεγάλη ειδικότητα και ευαισθησία ως προς τη συγκεκριμένη διαφορική διάγνωση (29).

Το κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα χαρακτηρίζεται από δύο ειδικές μεταθέσεις t(2;13) και t(1;13) οι οποίες ανευρίσκονται στο 70% των περιπτώσεων και αφορούν στο γονίδιο FOXO1A στον επίτοπο 13q14 που συγχωνεύεται είτε με το γονίδιο PAX7 (1p36) είτε με το γονίδιο PAX3 (2q35). Η παρουσία των μεταθέσεων αυτών διαχωρίζει το κυψελιδικό από το εμβρυονικό ραβδομυοσάρκωμα και δεν χαρακτηρίζει άλλα σαρκώματα. Το κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα έχει σαφώς χειρότερη πρόγνωση από το εμβρυονικό ραβδομυοσάρκωμα (33).

Το συνοβιακό σάρκωμα αποτελεί μια από τις πλέον δύσκολες παθολογοανατομικές διαγνώσεις καθώς μιμείται μορφολογικά αρκετά νεοπλάσματα όπως τα διφασικά μεσοθηλιώματα, τα σαρκωματοειδή καρκινώματα και στην μονοφασική μορφή τον κακοήθη όγκο από τα ελυτρα των περιφερικών νέρων καθώς και αντιδραστικές μωσινόβλαστικές αλλοιώσεις ιδίως σε μι-

κρές βιοψίες. Επισημαίνεται δε ότι σε ανοσοϊστοχημικό επίπεδο το συνοβιακό σάρκωμα δεν χαρακτηρίζεται από ειδικό ανοσοφαινότυπο. Εντούτοις σε κυταρογενετικό επίπεδο χαρακτηρίζεται από την μετάθεση t(X;18)(p11.2;q11.2) η οποία οδηγεί στη ένωση του γονιδίου SYT του χρωμοσώματος 18 με τα γονίδια: SXX1 (66%) συχνότερα στη διφασική ποικιλία, SXX2 (33%) συχνότερα στη μονοφασική ποικιλία και σπάνια με το γονίδιο SXX4 του χρωμοσώματος X. Με τη μέθοδο FISH η ανίχνευση της ειδικής αυτής μετάθεσης λύνει το διαγνωστικό πρόβλημα με ειδικότητα που πλησιάζει το 100% και ευαισθησία η οποία πλησιάζει το 95% θεωρείται δε από ορισμένους μελετητές ότι ξεπερνά αυτή της RT-PCR(31, 33).

Το μυξοειδές λιποσάρκωμα χαρακτηρίζεται από τη μετάθεση t(12;16)(q13;p11) στο 95% των περιπτώσεων η οποία οδηγεί στη δημιουργία του γονιδίου DDIT3/FUS και η οποία δεν έχει βρεθεί να χαρακτηρίζει άλλο τύπο σαρκώματος (33).

Εντούτοις, δεν είναι όλες οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες ειδικές για μια συγκεκριμένη διάγνωση. Το σάρκωμα Ewing/αρχέγονος νευροεξωδερματικός όγκος χαρακτηρίζεται από τη συγχώνευση του γονιδίου EWSR1 στον επίτοπο 22q12 με αρκετά μέλη της οικογένειας των μεταγραφικών παραγόντων ETS όπως Fli-1, ERG, ETV1, ETV4, FEV και ZSG. Η συχνότερα ανιχνεύσιμη μετάθεση είναι η t(11;22)(q24;q12) που οδηγεί στη συγχώνευση του EWS με το γονίδιο Fli1 (90% των περιπτώσεων). Η μετάθεση ανιχνεύεται με απλο τρόπο με ανιχνευτές συγχώνευσης ή διάσπασης εντούτοις είναι εξαιρετικά μη ειδική καθώς επίσης χαρακτηρίζει τους δεσμοπλαστικούς στρογγυλοκυτταρικούς όγκους, το διαυγοκυτταρικό σάρκωμα, το αγγειοματώδες ινώδες ιστιοκύττωμα, το εξωσκελετικό μυξοειδές χονδροσάρκωμα και μια υποκατηγορία των μυξοειδών λιποσαρκωμάτων (32).

Ανίχνευση Ιών

Με τη μέθοδο του in situ υβριδισμού που χρησιμοποιεί σήμανση του ανιχνευτή με χρωμογόνο ουσία (CISH) είναι δυνατόν να ανιχνευθεί το RNA του ιού Ebstein Barr (EBER) η παρουσία του οποίου συμβάλλει σημαντικά στη διάγνωση ενός ευρέος φάσματος νεοπλασιών όπως το λέμφωμα Hodgkin, το λέμφωμα Burkitt, τα λεμφοεπιθηλιακά καρκινώματα του ρινοφάρυγγα και του θύμου αδένος, τα NK/T λεμφώματα της μέσης γραμμής, οι μετα-μεταμοσχευτικές λεμφοϋπερπλασίες και τα EBV σχετιζόμενα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα της παιδικής ηλικίας. Αντίστοιχα, ο JC polyoma ιός ο οποίος φαίνεται να ενοχοποιείται για την ανάπτυξη της προοδευτικής πολυεστιακής

λευκοεγκεφαλοπάθειας, ανιχνεύεται με τη μέθοδο CISH με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα στο σύνολο των περιπτώσεων.

Η ανίχνευση του γονιδιώματος του ιού προσφέρει μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία από την ανίχνευση της αντίστοιχης πρωτεΐνης με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας ως προς την παρουσία του υπό μελέτη ιού στα νεοπλασματικά κύτταρα (35).

ΣΥΝΟΨΗ

Η διαγνωστική μελέτη των κυτταρογενετικών ανωμαλιών των νεοπλασμάτων πρέπει να συνοδεύεται από μορφολογική και ανοσοφαινοτυπική εκτίμηση ώστε η ειδικότητα της τελικής διάγνωσης να διατηρείται υψηλή. Το κύριο πλεονέκτημα της μεθόδου ISH είναι ότι μπορεί πλέον να πραγματοποιηθεί σε μη-μιτωτικούς (μεσοφασικούς) πυρήνες επιτρέποντας έτσι τη μελέτη σε ιστούς αρχείου σε κύβους παραφίνης ενώ επιπρόσθετα επιτρέπει ειδικές διαγνώσεις σε μικρές βιοψίες που περιλαμβάνουν μικρό αριθμό κυττάρων πολλές φορές ανιχνεύοντας κρυπτικές στις υπόλοιπες κυτταρογενετικές μεθόδους κυτταρογενετικές ανωμαλίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Pinkel D, Gray J, Trask B et al. Cytogenetic analysis by in situ hybridization with fluorescently labeled nucleic acid probes. Cold Spring Harbor Symp. *Quant Biol*, 1986, 51:151–157.
- Petersen BL, Sorensen MC, Pedersen S, et al. Fluorescence in situ hybridization on formalin-fixed and paraffin-embedded tissue: optimizing the method. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004, 12:259–265.
- Van Stedum S, King W. Basic FISH techniques and trouble-shooting. In: Molecular Cytogenetics: Protocols and Applications. Fan Y-S, ed. Totowa NJ: Humana Press; 2002:51–63.
- Lee C, Wevrick R, Risher RB, et al. Human centromeric DNAs. *Hum Genet* 1997, 100:291–304.
- McNichol AM, Farquharson MA. In situ hybridization and its diagnostic applications in pathology. *J Pathol* 1997, 182:250–261.
- Solovei I, Walter J, Cremer C, et al. FISH on three-dimensionally preserved nuclei. In: FISH: A Practical Approach, Beatty B, Mai S, Squire J, eds. Oxford University Press, Oxford, England 2002: 119–158.
- Tibiletti MG. Interphase FISH as a new tool in tumor pathology. *Cytogenetic and Genome Research* 2007, 118:229-236.
- Antonio C, Wolff M, Elizabeth H. Hammond et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *J Clin Onc*, 2007, 25, No 1.
- Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006, 354:2103-2111.
- Cardoso F, Durbecq V, Larsimont D, et al. Correlation between complete response to anthracycline based chemotherapy and topoisomerase II-alpha gene amplification and protein overexpression in locally advanced/metastatic breast cancer. *Int J Oncol* 2004, 24:201-209.
- Villman K, Sjostrom J, Heikkila R, et al. TOP2A and HER2 gene amplification as predictors of response to anthracycline treatment in breast cancer. *Acta Oncol*, 2006, 45:590-596.
- Brunelli M, Manfrin E, Martignoni G et al. Genotypic intratumoral heterogeneity in breast carcinoma with HER2/neu amplification: evaluation according to ASCO/CAP criteria. *Am J Clin Pathol*, 2009, 131:678-82.
- Shah SS, Wang Y, Tull J et al. Effect of high copy number of HER2 associated with polysomy 17 on HER2 protein expression in invasive breast carcinoma. *Diagn Mol Pathol*, 2009, 18:30-3.
- Vanden Bempt I, Van Loo P, Drijkoningen M, et al. Polysomy 17 in breast cancer: clinicopathologic significance and impact on HER-2 testing. *J Clin Oncol*, 2008, 26:4869-74.
- Tubbs RR, Pettay JD, Roche PC, et al. Discrepancies in clinical laboratory testing of eligibility for trastuzumab therapy: apparent immunohistochemical false-positives do not get the message. *J Clin Oncol* 2001, 19:2714-2721.
- Krishnamurti U, Hammers JL, Atem FD et al. Poor prognostic significance of unamplified chromosome 17 polysomy in invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2009, 22:1044-8.
- Yeh IT, Martin MA, Robetorye RS et al. Clinical validation of an array CGH test for HER2 status in breast cancer reveals that polysomy 17 is a rare event. *Mod Pathol*, 2009, 22:1169-75.
- Moelans CB, de Weger RA, van Diest PJ. Absence of chromosome 17 polysomy in breast cancer: analysis by CEP17 chromogenic in situ hybridization and multiplex ligation-dependent probe amplification. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 18. [Epub ahead of print]
- Gersen SL, Keagle MB. The Principles of Clinical Cytogenetics, Gersen,SL, Keagle MB eds, Humana Press, Totowa, New Jersey, 2005.
- Quintanilla-Martinez L, Slotta-Huspenina J, Koch I et al. Differential diagnosis of cyclin D2+ mantle cell lymphoma based on fluorescence in situ hybridization and quantitative real-time-PCR. *Haematologica* 2009, 94:1595-8.
- Leonard, DGB. Molecular Pathology in Clinical Practice,

- Leonard, DGB ed, Springer, New York, 2007.
22. Jeuken JW, von Deimling A, Wesseling P. Molecular pathogenesis of oligodendroglial tumors. *J Neurooncol*, 2004, 70:161-181.
 23. Okamoto Y, Di Patre PL, Burkhard C, et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol*, 2004, 108:49-56.
 24. Reifenberger G, Louis DN. Oligodendroglioma: towards molecular definitions in diagnostic neuro-oncology. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003, 62:111-126.
 25. Smith JS, Alderete B, Minn Y, et al. Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype. *Oncogene*, 1999, 18:4144-4152.
 26. Smith JS, Perry A, Borell TJ, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol*, 2000, 18:636-645.
 27. Halling KC, King W, Sokolova IA, et al. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of bladder cancer. *J Urol* 2000; 164:1768-1775.
 28. Skacel M, Fahmy M, Brainard JA, et al. Multitarget fluorescence in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients with bladder cancer and atypical or negative urine cytology. *J Urol* 2003, 169:2101-2105.
 29. Erickson-Johnson MR, Seys AR, Roth CW et al. Carboxypeptidase M: a biomarker for the discrimination of well-differentiated liposarcoma from lipoma. *Mod Pathol* 2009, 22:1541-7.
 30. Tanas MR, Sthapanachai C, Nonaka D, et al. Pseudosarcomatous fibroblastic/myofibroblastic proliferation in perinephric adipose tissue adjacent to renal cell carcinoma: a lesion mimicking well-differentiated liposarcoma. *Mod Pathol* 2009, 22:1196-2000.
 31. Sun B, Sun Y, Wang J et al. The diagnostic value of SYT-SSX detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) and fluorescence in situ hybridization (FISH) for synovial sarcoma: a review and prospective study of 255 cases. *Cancer Sci* 2008, 99:1355-61.
 32. Romeo S, Dei Tos AP. Soft tissue tumors associated with EWSR1 translocation. *Virchows Arch* 2009. [Epub ahead of print]
 33. Munir R, Tanas, John R, Goldblum. Fluorescence In Situ Hybridization in the Diagnosis of Soft Tissue Neoplasms: A Review. *Adv Anat Pathol* 2009, 16:383-391.
 34. Barocas AD, Mathew S, DelPizzo JJ, et al. Renal cell carcinoma sub-typing by histopathology and fluorescence in situ hybridization on a needle-biopsy specimen. *BJU*, 2006, 99:290-295.
 35. Procop GW, Beck RC, Pettay JD, et al. JC virus chromogenic in situ hybridization in brain biopsies from patients with and without PML. *Diagn Mol Pathol* 2006, 15:70-3.

Σύγχρονη παθολογοανατομική προσέγγιση της δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος

Κ Πετράκη¹, Α Πατερέλη²

SUMMARY

PETRAKI C, PATERELI A. Up-to-date pathological approach of renal graft dysfunction. Renal graft biopsy interpretation is the gold standard for the determination of the cause of its dysfunction. The correlation of the pathological and the other clinicolaboratory finding, leads to the differential diagnosis among the various diseases of the renal graft. The most important cause of graft loss is rejection, which depending on the time of appearance, is distinguished in hyperacute, acute and chronic. The immunopathogenetic mechanism classifies rejection in cellular or T-cell mediated and humoral or antibody-mediated. Finally, according to the affected anatomic renal compartment, rejection is distinguished in tubulointestinal, vascular and glomerular, respectively. The evaluation of these three approaches provides prognostic information, guides treatment and leads to the internationally applied today Banff system of classification and moreover grading of renal graft rejection. Ischemia reperfusion injury, drug toxicity (mainly from calcineurin inhibitors), infections (bacterial, fungal and viral, mainly from polyoma-BK virus), as well as preexisting, recurrent and de novo renal diseases constitute the main remainder pathological situations in the grafted organ. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 548-561, 2010.**

Key words: renal allograft, dysfunction, rejection, biopsy, Banff classification

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η βιοψία του νεφρικού μοσχεύματος είναι ο χρυσός κανών για τον καθορισμό της αιτίας της δυσλειτουργίας του. Η συνεκτίμηση των παθολογοανατομικών με τα λοιπά κλινικοεργαστηριακά ευρήματα οδηγεί στη διαφορική διάγνωση μεταξύ των διαφόρων παθολογικών καταστάσεων ενός μοσχεύματος. Η σπουδαιότερη αιτία απώλειας ενός μοσχεύματος είναι η απόρριψη, η οποία αναλόγως του χρόνου εμφάνισέως της, διακρίνεται σε υπεροξεία, οξεία και χρόνια. Ο ανοσολογικός αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός κατατάσσει την απόρριψη σε κυτταρική ή μέσω Τ λεμφοκυττάρων εκλυόμενη και χυμική ή μέσω αντισωμάτων εκλυόμενη. Τέλος, αναλόγως του προσβεβλημένου νεφρικού ανατομικού διαμερίσματος, η απόρριψη διακρίνεται σε διαμεσοσωληνιακή, αγγειακή και σπειραματική, αντιστοίχως. Ο συνδυασμός των τριών προσεγγίσεων παρέχει προγνωστικές πληροφορίες, κατευθύνει του θεραπευτικούς χειρισμούς και οδηγεί στο διεθνώς εφαρμοζόμενο σήμερα Banff σύστημα κατατάξεως και επιπλέον βαθμολογήσεως της απορρίψεως του νεφρικού μοσχεύματος. Η ισχαιμική βλάβη λόγω καθυστερημένης επαναιμα-

¹Παθολογοανατόμος, Διευθύντρια, ²Παθολογοανατόμος, Επικουρική Ιατρός, Νεφροπαθολογοανατομικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

τύσεως, η φαρμακευτική τοξικότητα (κυρίως από αναστολείς της καλσινευρίνης), οι λοιμώξεις (βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς, κυρίως από τον ιό polyoma-BK), η υποτροπή και η εμφάνιση νέας νεφροπάθειας καθώς και προϋπάρχοντα νοσήματα αποτελούν τις κυριότερες υπόλοιπες παθολογικές καταστάσεις ενός νεφρικού μοσχεύματος. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 548-561, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: νεφρικό μόσχευμα, δυσλειτουργία, απόρριψη, βιοψία, κατάταξη Banff

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεφρική βιοψία είναι ο χρυσός κανών για τον καθορισμό της αιτίας της δυσλειτουργίας ενός μοσχεύματος, η οποία συμβαίνει στο 30%-40% των ασθενών μετά μεταμόσχευση νεφρού. Τα αίτια δυσλειτουργίας είναι πολλά και ενίοτε συνυπάρχουν [Πίνακας 1]. Ο παθολογοανατόμος καλείται, συνεκτιμώντας τα λοιπά κλινικοεργαστηριακά ευρήματα, να διαγνώσει, να παράσχει πληροφορίες για την πρόγνωση και τη θεραπεία και κυρίως να απαντήσει στο ερώτημα 'εάν υπάρχει απόρριψη'. Η βιοψία θεωρείται επαρκής για ασφαλή διάγνωση, όταν αποτελείται τουλάχιστον από

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αίτια δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος

- Απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος
- Χρόνιες αλλοιώσεις του νεφρικού μοσχεύματος, αγνώστου αιτιολογίας
- Φαρμακευτική τοξικότητα στο νεφρικό μόσχευμα
 - Νεφροτοξικότητα από αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, tacrolimus)
 - Νεφροτοξικότητα από rapamycin (rapamune, sirolimus)
 - Νεφροτοξικότητα από αντιβιοτικά (οξεία διάμεση νεφρίτις)
- Λοιμώξεις του νεφρικού μοσχεύματος
 - Ιογενείς (ιός polyoma-BK, κυτταρομεγαλοϊός [CMV], αδενοϊός, ιός Epstein Barr [EBV] – Λεμφοϋπερπλαστική νόσος του μοσχεύματος)
 - Μικρόβια
 - Μύκητες
- Ισχαιμική βλάβη λόγω καθυστερημένης επαναιματοσέως του μοσχεύματος
- Θρόμβωση της νεφρικής αρτηρίας/ φλέβας
- Στένωση της νεφρικής αρτηρίας
- Αποφρακτική/ παλινδρομική νεφροπάθεια
- Υποτροπή νεφροπάθειας στο μόσχευμα
- Ανάπτυξη νέας νεφροπάθειας στο μόσχευμα
- Προϋπάρχουσα νεφροπάθεια στο μόσχευμα (όπως αρτηριοσκλήρυνση)

δύο δείγματα και περιέχει ≥ 12 σπειράματα από τον εν τω βάθει φλοιό, ≥ 2 μεγάλες μεσολοβίδες αρτηρίες/ κλάδους τοξοειδούς αρτηρίας, καθώς και τμήμα μυελού. Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει αναφορά στην απόρριψη καθώς και στη διαφορική διάγνωση αυτής από τις άλλες κυριότερες παθολογικές καταστάσεις του νεφρικού μοσχεύματος.

Η ανοσολογική απόρριψη διακρίνεται σε υπεροξεία, οξεία και χρόνια. Η υπεροξεία απόρριψη είναι το επακόλουθο κυκλοφορούντων προσχηματισμένων αντισωμάτων και λόγω του ενδελεχούς ανοσολογικού προμεταμοσχευτικού ελέγχου, είναι σχεδόν ανύπαρκτη στη σημερινή εποχή. Η οξεία απόρριψη ορίζεται ως η ταχεία (μέσα σε ημέρες) απώλεια της λειτουργίας του μοσχεύματος, η οποία οφείλεται στην αντίδραση των T λεμφοκυττάρων (μέσω T λεμφοκυττάρων εκλυόμενη οξεία απόρριψη – ΤΛΟΑ) ή των αντισωμάτων του λήπτη έναντι των αντιγόνων του δότη (μέσω αντισωμάτων εκλυόμενη οξεία απόρριψη – ΑΟΑ). Οι δύο ανοσολογικές οδοί μπορούν να συνυπάρχουν, αλλά έχουν διακριτά παθολογοανατομικά, ανοσολογικά και κλινικά στοιχεία. Σημειωτέον, οξεία απόρριψη μπορεί να συμβεί κάθε χρονική στιγμή στη ζωή ενός μοσχεύματος. Αλληπάλληλα επεισόδια ΤΛΟΑ ή/και ΑΟΑ μπορεί να οδηγήσουν σε χρόνια απόρριψη (1-4). Εκτός από τη χρονική και αιτιοπαθογενετική προσέγγιση της απορρίψεως, μεγάλη σπουδαιότητα, όσον αφορά την πρόγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς, έχει και η μορφολογική κατάταξη, βάσει της προσβολής των τριών κυρίων ιστολογικών διαμερισμάτων του νεφρού (διαμεσοσωληναριακή, αγγειακή ή/και σπειραματική απόρριψη). Ο συνδυασμός των τριών προσεγγίσεων οδηγεί στο διεθνώς εφαρμοζόμενο σήμερα Banff σύστημα κατάταξης και επιπλέον βαθμολογήσεως της απορρίψεως του νεφρικού μοσχεύματος (5-10).

ΜΕΣΩ Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΟΞΕΙΑ ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Η ΤΛΟΑ, γνωστή και ως οξεία κυτταρική απόρριψη (T-cell-mediated acute rejection ή acute cellular rejection), είναι ο τύπος της απορρίψεως, ο οποίος

αναπτύσσεται συχνότερα μέσα στις πρώτες εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση. Τα επεισόδια ΤΛΟΑ μειώνονται σημαντικά μετά τους πρώτους έξι μήνες, αλλά μπορεί να εμφανισθούν κάθε στιγμή. Τα κλασικά κλινικά στοιχεία είναι η απότομη αύξηση της κρεατινίνης του ορού, η ολιγουρία, η αύξηση βάρους, ο πυρετός, η κακουχία και η ευαισθησία στην περιοχή του μοσχεύματος (2-4).

1. Παθολογοανατομικά ευρήματα

Μακροσκοπικά ευρήματα

Οι νεφροί επί ΤΛΟΑ είναι οιδηματώδεις, ωχροί και υπερμεγέθεις. Στις διατομές, το παρέγχυμα είναι ωχρό ή συμφορημένο με πετέχιες και εστιακά έμφρακτα. Τα μεγάλα αγγεία είναι βατά. Οξεία ρήξη του μοσχεύματος είναι πιθανή. Ο ουρητήρας του δότη εμφανίζει οίδημα, ωχρότητα και σε σοβαρές περιπτώσεις αιμορραγική νέκρωση (1-4).

Μελέτη με φωτομικροσκόπιο

Τα Τ λεμφοκύτταρα αντιδρούν στα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας στον νεφρό, προσβάλλοντας τον διάμεσο ιστό, τα σωληνάρια (45-70% διαμεσοσωληναριακή ΤΛΟΑ), τα αγγεία (30-55% αγγειακή ΤΛΟΑ) και τα σπειράματα (σπειραματική ΤΛΟΑ 2-4%), χωριστά ή σε συνδυασμό (2-4).

Τα κυριότερα και συνηθέστερα μικροσκοπικά ευρήματα στην ΤΛΟΑ είναι διήθημα ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων και μακροφάγων στον οιδηματώδη διάμεσο ιστό και στα σωληνάρια, και σε σοβαρότερες περιπτώσεις, παρόμοιο διήθημα στον έσω χιτώνα αρτηριών και σε σπειράματα. Συνοδά ευρήματα αποτελούν αλλοιώσεις των κυττάρων στόχων, όπως εξοίδηση και απώλεια των ενδοθηλίων, απόπτωση των σωληναριακών κυττάρων και οίδημα του διάμεσου ιστού. Αιμορραγία και νέκρωση παρατηρούνται σε σοβαρότερες περιπτώσεις (1-4,7,11).

Διάμεσος ιστός και σωληνάρια

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα στη διαμεσοσωληναριακή ΤΛΟΑ είναι η διήθηση του διάμεσου ιστού κυρίως από μονοπύρηνια λευκοκύτταρα, συνοδευόμενη από διάμεσο οίδημα και ενίοτε αιμορραγία, οξεία σωληναριακή βλάβη (ΟΣΒ) και διείδυση των φλεγμονωδών κυττάρων στο επιθήλιο των ουροφόρων σωληναρίων (σωληναρίτις). Η πρωιμότερη αλλοίωση είναι ήπιο περιαγγειακό μονοπυρηνικό διήθημα, το πιθανότερο μέσα στα περισωληναριακά τριχοειδή (ΠΣΤ), των οποίων το ενδοθήλιο αντιπροσωπεύει σπουδαίο στόχο της ανοσολογικής απαντήσεως. Στη συνέχεια η κατανομή της φλεγμονής εξελίσσεται σε περισωληναριακή και

διάχυτη (1-4).

Το φλεγμονώδες διήθημα αποτελείται σχεδόν αποκλειστικά από Τ λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, με μικρότερη συμμετοχή πλασματοκυττάρων, πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων (ουδετεροφίλων, ηωσινοφίλων και βασεοφίλων) και κυττάρων φυσικών φονέων. Τα περισσότερα Τ λεμφοκύτταρα είναι ενεργοποιημένα, με αυξημένο βασεόφιλο κυτταρόπλασμα, σποραδικά πυρήνια και σποραδικές μιτώσεις, ενώ παρατηρούνται λιγότερα μικρά λεμφοκύτταρα με πυκνοχρωματικούς πυρήνες και λίγο κυτταρόπλασμα. Ενώ στην πρώιμη φάση υπερτερούν τα CD4+ Τ λεμφοκύτταρα με περιαγγειακή κατανομή, στην ολοκληρωμένη ΤΛΟΑ υπερέχουν συνήθως CD8+ Τ λεμφοκύτταρα, αρκετά εκ των οποίων εκφράζουν granzyme B και perforin. Τα μακροφάγα μπορεί να αποτελούν μέχρι και το ήμισυ του φλεγμονώδους πληθυσμού. Τα Β λεμφοκύτταρα είναι σπάνια στην ΤΛΟΑ, παρατηρούνται όμως σε λίγες περιπτώσεις και συνοδεύονται από πτωχή πρόγνωση. Σε μερικά επεισόδια ΤΛΟΑ, τα οποία συμβαίνουν κυρίως μετά από αρκετούς μήνες μετά τη μεταμόσχευση, συμμετέχει εμφανής συνιστώσα πλασματοκυττάρων, χωρίς συνοδό ιογενή λοίμωξη ή λεμφοϋπερπλαστική νόσο του μοσχεύματος (ΛΝΜ - posttransplant lymphoproliferative disease). Ένα μικρό ποσοστό πολυμορφοπυρήνων μπορεί να παρατηρηθεί και δηλώνει ενεργό κατάσταση. Επί παρουσίας αφθώνων ουδετεροφίλων, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η πιθανότητα ΑΟΑ ή πνευμονοφρίτιδος. Ηωσινόφιλα είναι παρόντα στο 30% των βιοψιών και σπανίως υπερβαίνουν το 2% έως 3% του διηθήματος, εκτός από την περίπτωση ενδερτηρίτιδος, όπου μπορεί να είναι άφθονα (>10%). Τα σιτευτικά κύτταρα μπορεί να είναι αρκετά και συσχετίζονται με οίδημα (1-4,7).

Αμφότερα τα εγγύς και τα άπω σωληνάρια προσβάλλονται από σωληναρίτιδα. Μεγαλύτερη σημασία έχει η παρουσία σωληναρίτιδος στα μη ατροφικά παρά στα ατροφικά σωληνάρια. Ο συνδυασμός CD3 και PAS βοηθά στην ανάδειξη της σωληναρίτιδος, η βαρύτητα της οποίας εξαρτάται από την έκταση του διάμεσου διηθήματος. Η σωληναρίτις συνοδεύεται συνήθως από ΟΣΒ, η οποία συνίσταται από απώλεια της ψηκτροειδούς παρυφής, εκφύλιση και αναγέννηση των επιθηλιακών κυττάρων με νέκρωση και απόπτωση μεμονωμένων κυττάρων, μεγάλους πυρήνες με εμφανή πυρήνια και μιτώσεις, λέπτυνση και αποκόλληση του επιθηλίου. Στη χρώση PAS μπορεί να αναδειχθεί ρήξη των σωληναριακών βασικών μεμβρανών (ΣΒΜ), διαφυγή Tamm-Horsfall πρωτεΐνης στον διάμεσο ιστό, ενίοτε με συνοδό ανάπτυξη κοκκιωμάτων. Σωληναρίτις μπορεί να παρατηρηθεί και στη μυελώδη μοίρα. Σπανίως μπορεί να παρατηρηθούν ουδετερόφιλα

πολυμορφοπύρηννα στον αυλό σωληναρίων, εύρημα το οποίο χαρακτηρίζει κυρίως την οξεία βακτηριδιακή λοίμωξη ή την ΑΟΑ. Ηωσινόφιλα παρατηρούνται ενίοτε στους αυλούς στην ΤΛΟΑ (1-4).

Αγγεία

Η διήθηση μονοπυρήνων κάτω από το ενδοθηλίο αρτηριών και αρτηριολίων αποτελεί παθολογιομικό εύρημα για την ΤΛΟΑ (αγγειακή ΤΛΟΑ). Πολλές ονομασίες έχουν χρησιμοποιηθεί για αυτήν την αλλοίωση, όπως 'ενδοθηλίτις', αλλά ο δόκιμος όρος είναι 'ενδαρτηρίτις', διότι περιγράφει το αγγείο, το οποίο συμμετέχει (αρτηρία) και την κύρια θέση της φλεγμονής (έσω χιτώνας), παρά ότι, ενίοτε, παρατηρείται διατοιχωματική αγγειακή προσβολή. Η ενδαρτηρίτις παρατηρείται σε ποσοστό 18% έως 56% των νεφρικών βιοψιών με ΤΛΟΑ, μπορεί να αναπτυχθεί και επί ελαχίστου ή απουσίας διαμέσου διηθήματος και σωληναριίτιδος και τείνει να προσβάλλει κατά προτίμηση μεγάλες αρτηρίες (μεσολόβιες, τοξοειδείς), αν και αρτηριακοί κλάδοι όλων των μεγεθών, συμπεριλαμβανομένων των μεσολοβιδίων αρτηριών και των αρτηριολίων, μπορεί να συμμετέχουν. Τοιχωματική φλεγμονή σε αρτηριόλια (αρτηριολίτις) έχει την ίδια σημασία με την ενδαρτηριίτιδα (1-4).

Το φλεγμονώδες διήθημα (Τ λεμφοκύτταρα και μακροφάγα) προκαλεί αποκόλληση των ενδοθηλίων των αρτηριών από τον οιδηματώδη έσω χιτώννα. Ένα φλεγμονώδες κύτταρο κάτω από ενδοθηλιακό κύτταρο είναι αρκετό για τη διάγνωση της ενδαρτηριίτιδος. Μονοκύτταρα προσκολλημένα στην επιφάνεια των ενδοθηλίων είναι, προφανώς, η πρώτη φάση της αλλοιώσεως, δεν αποτελούν όμως διαγνωστικό εύρημα. Η παρουσία λεμφοκυττάρων στον πρόσθετο χιτώννα των αρτηριών δεν είναι επίσης επαρκές διαγνωστικό στοιχείο. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζονται ενεργοποιημένα με μεγάλους και βασεόφιλους πυρήνες, σπανίως είναι αποπτωτικά, απόντα ή παρουσιάζουν μιτωτική δραστηριότητα. Παρά την εμφανή ενδοθηλιακή βλάβη, σπανίως παρατηρείται θρόμβωση. Ο μέσος χιτώννας συνήθως παρουσιάζει ήπιες αλλοιώσεις και μόνον σε σοβαρές περιπτώσεις παρατηρείται διατοιχωματικό μονοπυρήνικό διήθημα με ή χωρίς εστιακή ινδοειδή νέκρωση των μυοκυττάρων, η οποία συνήθως συνοδεύει την ΑΟΑ (1-4).

Τα ΠΣΤ στην ΤΛΟΑ συνήθως περιέχουν μεγάλο αριθμό μονοπυρήνων και ενίοτε ουδετεροφίλων. Μικρές φλέβες και λεμφαγγεία επίσης μπορεί να περιέχουν χαλαρούς θρόμβους και Tamm-Horsfall πρωτεΐνη. Διήθηση μονοπυρήνων στον μέσο χιτώννα των φλεβών παρατηρείται στο 10% των βιοψιών με ΤΛΟΑ, αλλά δεν έχει διαγνωστική σημασία, καθώς

μπορεί να παρατηρηθεί και σε άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις (1-4).

Σπειράματα

Μικρός αριθμός μονοπυρήνων κυττάρων στα σπειράματα παρατηρούνται στο 10% περίπου των βιοψιών με ΤΛΟΑ, συνοδευόμενος από ήπια, εστιακή ενδοθηλιακή βλάβη. Στο 2-4% των βιοψιών, συνήθως κατά τους τέσσερις πρώτους μήνες μετά τη μεταμόσχευση, αλλά και αρκετά έτη μετά, παρατηρείται σοβαρή σπειραματική βλάβη, ονομαζόμενη σπειραματίτις ή οξεία σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος. Η αλλοίωση αυτή χαρακτηρίζεται από εστιακή ή διάχυτη, τμηματική ή ολοσπειραματική κυρίως ενδοτριχοειδική κυτταροβρίθεια, με ευμεγέθη ενδοθηλιακά κύτταρα και διήθηση από μονοπύρηννα λευκοκύτταρα και PAS+ υλικό. Ενίοτε, παρατηρείται νέκρωση και ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία εμφανίζουν αυξημένο βασεόφιλο κυτταρόπλασμα και μεγάλους αραιοχρωματικούς πυρήνες με εμφανές πυρήνιο. Τα μονοπύρηννα κύτταρα μπορεί να είναι ενεργοποιημένα. Μηνοειδείς σχηματισμοί δεν παρατηρούνται και η παρουσία θρόμβων είναι σπάνια. Οι αλλοιώσεις των σπειραμάτων συνοδεύονται σε μεγάλο ποσοστό από διαμεσοσωληναριακά ευρήματα ή/και ενδαρτηριίτιδα, μπορεί όμως να υπάρχουν και αυτοτελώς (1-4,7).

Ουρητήρας και νεφρική πύελος

Ο ουρητήρας και η νεφρική πύελος του δότου είναι επίσης στόχοι ΤΛΟΑ. Λεμφοκύτταρα διηθούν το ουροθήλιο, το οποίο συχνά αποφολιώνεται και ενίοτε εξελκώνεται. Μονοπύρηννα και πλασματοκύτταρα διηθούν τον οιδηματώδη υποβλεννογόνο χιτώννα. Οι ουρητήρες αναπτύσσουν εξεσημασμένη στένωση του αυλού, λόγω οιδήματος και αιμορραγίας. Πλήρης νέκρωση του ουρητήρος μπορεί να συμβεί επί αγγειακής συμμετοχής. Μικρές αρτηρίες του ουρητήρος μπορεί να προσβληθούν από ενδαρτηριίτιδα και ινδοειδή νέκρωση (2).

Μελέτη με μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού

Έκφραση ΜHC-τάξεως II (HLA-DR) δεν παρατηρείται φυσιολογικώς στα ουροφόρα σωληνάκια. Η εκλυόμενη από τα Τ λεμφοκύτταρα ιντερφερόνη-γ μπορεί να απορρυθμίζει τα μόρια HLA-DR. Η διάχυτη έκφραση αυτών στα ουροφόρα σωληνάκια είναι ένα επιπλέον διαγνωστικό κριτήριο ΤΛΟΑ και συμβάλλει στη διάγνωση οριακών καταστάσεων (1-4,7,11).

Ένα χαρακτηριστικό εύρημα στην ΤΛΟΑ είναι η τμηματική, γραμμική C3 εναπόθεση κατά μήκος των ΣΒΜ, η οποία υπερέχει της παρατηρούμενης σε γηγενείς βιοψίες νεφρού. Η εναπόθεση C3 είναι συχνά

έντονη και σε ατροφικά σωληνάκια. Η ινική αποτελεί τυπικό εύρημα στον διάμεσο ιστό. Στα αρτηριακά αγγεία παρατηρούνται οι συνήθεις εναποθέσεις IgM και C3, οι οποίες παρατηρούνται και στους γηγενείς νεφρούς. Στην οξεία σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος μπορεί να παρατηρηθεί κατά μήκος των σπειραματικών τριχοειδών, ινική, μικρής εντάσεως ανοσοσφαιρίνη (κυρίως IgM) και C3.

Μελέτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο γενικώς δεν χρησιμοποιείται για διαγνωστικούς σκοπούς στην ΤΛΟΑ. Παρ' όλα αυτά μπορεί να υπάρχουν ενδείξεις επί σημαντικής προσβολής των σπειραμάτων (1-4,7,11).

2. Διαφορική διάγνωση

Διαμεσοσωληναριακή φλεγμονή

Η διάμεση μονοπυρηνική φλεγμονή και η σωληναριίτις δεν είναι αποδεικτικά στοιχεία απορρίψεως, καθώς παρατηρούνται σε διάφορες παθήσεις εκτός από την ΤΛΟΑ, όπως σε λοίμωξη (ουρολοίμωξη ή συστηματική), σε ΛΝΜ, σε φαρμακευτική αλλεργική διαμεσοσωληναριακή νεφρίτιδα, σε ισχαιμία και σε απόφραξη. Επίσης, η σωληναριίτις σε ατροφικά σωληνάκια και η διάμεση φλεγμονή σε υποκαψικό φλοιό δεν είναι ενδεικτικά στοιχεία απορρίψεως (1-4,7,11).

Πυρηνικά έγκλειστα θέτουν υπόνοια ιογενούς λοιμώξεως (polyoma-BK virus, CMV, αδενοϊός) και ειδικές χρώσεις επιβεβαιώνουν τη διάγνωση. Στοιχεία συνηγορητικά λοιμώξεως από ιό polyoma-BK, είναι η προέχουσα σωληναριακή λύση και η ικανή συμμετοχή πλασματοκυττάρων στο φλεγμονώδες διήθημα. Η υπεροχή των ουδετεροφίλων έναντι των λεμφοκυττάρων στα σωληνάκια και η παρουσία ενδοαυλικών αποστημάτων είναι ενδεικτικά πυελονεφρίτιδος. Σημειωτέον, ουδετερόφιλα σε ΠΣΤ και σωληνάκια παρατηρούνται σε ΑΟΑ και σε τοξικότητα από αναστολείς της καλσινευρίνης (ΤΑΚ). Κοκκιώματα μπορεί να παρατηρηθούν επί ρήξεως σωληναρίων σε οξεία απόρριψη, αλλά πρέπει να αποκλεισθεί η κεχροειδής φυματίωση, ο αδενοϊός, η ουρολοίμωξη από E-coli και candida albicans και η φαρμακευτική κοκκιωματώδης διάμεση νεφρίτις. Συστηματικές ιογενείς λοιμώξεις, όπως CMV, EBV και HCV μπορεί επίσης να συνοδεύονται από πολλά πλασματοκύτταρα και Β λεμφοκύτταρα (1-4).

Σε αντίθεση με την ΤΛΟΑ, η ΛΝΜ χαρακτηρίζεται από μονότονο μονοπυρηνικό διήθημα από μεγάλα κυρίως Β λεμφοκύτταρα με λίγα μακροφάγα και πολυμορφοπύρρηνα. Ενίοτε παρατηρείται σωληναριίτις, τοιχωματική αγγειακή φλεγμονώδης διήθηση

και νέκρωση του διηθήματος. Η ανάδειξη EBV με *in situ* υβριδισμό είναι συνήθης. Σπανίως η διαφορική διάγνωση είναι δυσχερής, καθώς, ενίοτε, στη ΛΝΜ παρατηρείται πλούσια συμμετοχή πολυκλωνικών πλασματοκυττάρων και Τ λεμφοκυττάρων (1-4).

Όταν τα ηωσινόφιλα είναι >5% του φλεγμονώδους διηθήματος και ειδικά επί διήθησεως των σωληναρίων, η φαρμακευτική αλλεργία συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση, κυρίως εάν δεν υπάρχει διαγνωστικό στοιχείο απορρίψεως (ενδαρτηρίτις, C4d εναπόθεση) (1-2).

Όταν η ΟΣΒ επεκτείνεται σε περιοχές εκτός του φλεγμονώδους διηθήματος, άλλες αιτίες εκτός της ΤΛΟΑ περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση. Το όριο του 25% για το διάμεσο διήθημα στο Banff σύστημα, θεωρείται ασφαλές για τον αποκλεισμό της ισχαιμικής αιτιολογίας ΟΣΒ. Ακόμη και μικρότερη εκτάσεως διήθημα (10-25%) είναι ασύνηθες στην ΟΣΒ. Η σωληναριίτις, η απόπτωση των σωληναριακών κυττάρων, η έκφραση κυτταροτοξικών πρωτεϊνών από τα ενδοσωληναριακά λεμφοκύτταρα και η έκφραση HLA-DR από τα επιθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων συνηγορούν περισσότερο για ΤΛΟΑ απ' ό,τι για ΟΣΒ ή ΤΑΚ. Δέον να σημειωθεί ότι σε μεγάλο ποσοστό η οξεία απόρριψη μπορεί να συνυπάρχει με ΤΑΚ, θεωρείται όμως η κύρια αιτία της δυσλειτουργίας, οπότε και η θεραπευτική αντιμετώπισή της βελτιώνει τη λειτουργία του μοσχεύματος (1-4).

Αγγειακές αλλοιώσεις

Η ενδαρτηρίτις, η οποία είναι παθολογικό εύρημα για την ΤΛΟΑ, δεν πρέπει να συγχέεται με τη νεκρωτική αρτηρίτιδα, η οποία είναι περισσότερο χαρακτηριστική της C4d+ ΑΟΑ. Η διατοίχωματική μονοπυρηνική διήθηση θεωρείται μορφή ΤΛΟΑ, εφ' όσον δεν υπάρχει έκφραση C4d στα ΠΣΤ. Επίσης, ινδοειδής αρτηριακή νέκρωση μπορεί να παρατηρηθεί επί απουσίας ΑΟΑ, σε αρκετές περιπτώσεις ΤΛΟΑ, όταν υπάρχει ικανό μονοπυρηνικό διήθημα. Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ) μπορεί να ομοιάζει με ενδαρτηρίτιδα, καθώς μερικά μονοπύρρηνα μπορεί να ευρίσκονται στον οιδηματώδη έσω χιτώνα. Η παρουσία άλλων στοιχείων ΘΜΑ, όπως παγίδευση και κατακερματισμός ερυθρών και θρόμβοι βοηθούν στη διαφορική διάγνωση από ΤΛΟΑ, όπως βοηθά η C4d έκφραση στα ΠΣΤ, για τον αποκλεισμό της ΑΟΑ (1-4,7,11).

Αλλοιώσεις σπειραμάτων

Η σπειραματίτις του μοσχεύματος χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλου αριθμού ενδοσπειραματικών Τ λεμφοκυττάρων και λιγότερων μακροφάγων

και έχει κατά βάσει κυτταρικό αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό, ενώ παρατηρείται και επί ΑΟΑ (C4d+). Ουδετερόφιλα παρατηρούνται μόνον σε λίγες αμιγείς ΤΛΟΑ και είναι περισσότερο χαρακτηριστικά της ΑΟΑ. Η διαφορική διάγνωση από τη χρόνια σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος στηρίζεται στις μεμβρανοϋπερπλαστικές και ισχαιμικές αλλοιώσεις στη δεύτερη κατάσταση. Η διαφορική διάγνωση από τη ΘΜΑ (όπως υποτροπιάζον ή πρωτοεμφανιζόμενο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, ΤΑΚ) είναι απαραίτητη, αφορά όμως συνήθως την ΑΟΑ. Μηνοειδείς σχηματισμοί ή εμφανείς ανοσοεναποθέσεις είναι σπανιότατες στα σπειράματα στην ΤΛΟΑ και υποδηλώνουν νεοεμφανιζόμενη ή υποτροπιάζουσα σπειραματοπάθεια (όπως IgA νεφροπάθεια, νεφρίτιδα του λύκου, οξεία μεταλοιμώδη σπειραματονεφρίτιδα) (1-4,7).

3. Κλινικοπαθολογοανατομικές συσχετίσεις

Η θεραπεία πρώτης γραμμής για την ΤΛΟΑ είναι τα στεροειδή και επί μη ανταποκρίσεως το ΟΚΤ3. Οι σπουδαιότεροι προγνωστικοί παράγοντες είναι οι αρτηριακές αλλοιώσεις. Η σοβαρότητα του διάμεσου διηθήματος δεν σχετίζεται με την έκβαση του απορριπτικού επεισοδίου. Η προγνωστική αξία της σωληναριίτιδος και της σπειραματιτίδος αμφισβητώνται (2-4).

ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΜΕΣΩ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΟΞΕΙΑ ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Η ΑΟΑ, γνωστή και ως οξεία χυμική απόρριψη (antibody-mediated acute rejection ή acute humoral rejection), έχει αναγνωρισθεί τα τελευταία έτη ως διαγνωστική κατηγορία. Η ΑΟΑ εμφανίζεται σε ασθενείς, οι οποίοι αναπτύσσουν ένα οριακό επίπεδο αντισωμάτων έναντι του δότου μετά τη μεταμόσχευση, σε αντίθεση με την υπεροξεία απόρριψη στην οποία, προϋπάρχοντα αντισώματα καταστρέφουν το μόσχευμα αμέσως μετά την επαναιμάτωση. Τα ιστολογικά ευρήματα της ΑΟΑ είναι ποικίλα και ανεπαρκή για ασφαλή διάγνωση (2,12,13).

Η κλινική εικόνα της ΑΟΑ (με ή χωρίς συνιστώσα ΤΛΟΑ) είναι συνήθως σοβαρή και οδηγεί τον ασθενή στην αιμοκάθαρση. Η κλινική διάκριση της ΑΟΑ από την ΤΛΟΑ δεν είναι αξιόπιστη. Η ΑΟΑ είναι συχνότερη τους τρεις πρώτους μήνες μετά τη μεταμόσχευση (2-4).

1. Παθολογοανατομικά ευρήματα

Μακροσκοπικά ευρήματα

Οι νεφροί είναι οιδηματώδεις και συμφορημένοι. Σε σοβαρές περιπτώσεις, παρατηρούνται εκτεταμένη αιμορραγία και νέκρωση (1-4).

Μελέτη με φωτομικροσκόπιο

Διάμεσος ιστός και σωληνάρια

Στον διάμεσο ιστό μπορεί να υπάρχει αραιό και μικρής εκτάσεως μονοπυρηνικό φλεγμονώδες διήθημα με υπεροχή μακροφάγων και πλασματοκυττάρων σε σχέση με την ΤΛΟΑ. Αθροίσεις Β λεμφοκυττάρων μπορεί να παρατηρηθούν, αλλά δεν αξιολογούνται. Διάμεση αιμορραγία είναι συχνά εμφανής και έμφραξη του φλοιού παρατηρείται σε λίγες περιπτώσεις (1-4,7,11-13).

Αλλοιώσεις ΟΣΒ είναι συνήθεις (απώλεια της ψηκτροειδούς παρυφής, λέπτυνση του κυτταροπλάσματος, απώλεια πυρήνων) και ενίοτε αποτελούν τη μόνη εκδήλωση της ΑΟΑ. Εστιακή πηκτική νέκρωση σωληναρίων παρατηρείται σε λίγες περιπτώσεις. Ουδετεροφιλική σωληναριίτις παρατηρείται συχνότερα στην ΑΟΑ απ' ό τι στην ΤΛΟΑ. Η μονοπυρηνική σωληναριίτις και η HLA-DR ανοσοέκφραση είναι ενδείξεις συνυπάρχουσας ΤΛΟΑ (1-4,7,11-13).

Αγγεία

Τα ΠΣΤ είναι συχνά διατεταμένα με χαρακτηριστική παρουσία κυρίως ουδετεροφίλων με μικρή συμμετοχή μονοπυρήνων, συνήθως μακροφάγων στους αυλούς. Ακολουθεί ενδοθηλιακή βλάβη των τριχοειδών και μικρών αρτηριών (1-4,7,11-13).

Σε λίγες περιπτώσεις, ο μέσος χιτώνας μεγαλύτερων αρτηριών παρουσιάζει νέκρωση, κατακερματισμό του έσω ελαστικού πετάλου και εναπόθεση ινιδιοειδούς με διατοιχωματικό μονοπυρηνικό και πολυμορφοπυρηνικό, κυρίως ουδετεροφιλικό διήθημα. Η αλλοίωση αυτή προσομοιάζει της νεκρωτικής αγγειίτιδος στους γηγενείς νεφρούς (όπως π.χ. επί μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδος). Αρτηριακή θρόμβωση παρατηρείται επίσης σε λίγες περιπτώσεις. Βλεννώδης πάχυνση του έσω χιτώνος με παγίδευση ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να παρατηρηθεί και χρήζει διαφορικής διαγνώσεως από ΘΜΑ (1-4,7,11).

Σπειράματα

Τα σπειραματικά τριχοειδή περιέχουν στο ήμισυ

περίπου των περιπτώσεων ουδετερόφιλα με συμμετοχή μονοκυττάρων, κυρίως μακροφάγων και ενίοτε θρόμβους ινικής. Η ενδοθηλιακή βλάβη/ νέκρωση συχνά οδηγεί σε μεσαγγειόλυση, αλλοίωση παρόμοια όλων των μορφών της ΘΜΑ (1-4,7).

Μελέτη με μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού

Έντονη διάχυτη C4d ανοσέκφραση, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, παρατηρείται στα ΠΣΤ του φλοιού και του μυελού επί ΑΟΑ, και ενίοτε παραμένει μετά την εξαφάνιση των αυτοαντισωμάτων από τον ορρό. Η χρώση είναι σαφής, γραμμική και συνεχής και μπορεί να προβάλλει με κοκκώδες πρότυπο στον αυλό. Στην αξιολόγηση εξαιρούνται ουλοποιημένες και νεκρωτικές περιοχές. Επί απώλειας των ενδοθηλίων, C4d μπορεί να εκφράζεται στις βασικές μεμβράνες. Μερικοί ασθενείς με C4d+ απόρριψη δεν έχουν ανιχνεύσιμα κυκλοφορούντα ΗΛΑ αντισώματα έναντι του δότου, πιθανόν λόγω απορροφήσεως των αντισωμάτων από το μόσχευμα ή λόγω ανεξάρτητης από τα αντισώματα ενεργοποίησης του C4. C3 παρατηρείται ενίοτε στα ΠΣΤ, ενώ ανοσοσφαιρίνες δεν ανευρίσκονται (1-4,7,11).

Όπως και στους γηγενείς νεφρούς, παρατηρείται στα ενδοθήλια και στον παχυσμένο/υαλινοποιημένο έσω χιτώνα αρτηριών και αρτηριολίων, μη διαγνωστική για ΑΟΑ, C4d εναπόθεση. Στο τοίχωμα αρτηριών μπορεί επίσης να παρατηρηθεί εναπόθεση ινικής, C3, IgG ή/και IgM (1-4,7,11-13).

C4d θετικότητα στα σπειραματικά τριχοειδή παρατηρείται στο 1/3 των περιπτώσεων με ΑΟΑ. Η αξιολόγηση είναι περισσότερο αξιόπιστη στην ανοσοϊστοχημεία, καθώς στον ανοσοφθορισμό, παρατηρείται θετικότητα στο μεσάγγειο και στις φυσιολογικές βιοψίες. Επίσης συνυπάρχει C3 και ενίοτε έντονη μεσαγγειακή IgM & IgG έκφραση (1-2,7,11). Στις ΣΒΜ μπορεί να παρατηρηθεί τμηματική C3 και C4d εναπόθεση (2-4).

Μελέτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο γενικώς δεν χρησιμοποιείται για διαγνωστικούς σκοπούς στην ΑΟΑ (1-4).

2. Διαφορική διάγνωση

Ένα από τα συχνά διαγνωστικά διλήμματα στις βιοψίες μοσχευμάτων είναι η διάκριση μεταξύ ΘΜΑ/ αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου οφειλόμενου σε υποτροπή νόσου ή ΤΑΚ και ΑΟΑ. Η παρουσία ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων στους αυλούς των ΠΣΤ και η C4d εναπόθεση στο τοίχωμά τους υποστηρίζουν

τη διάγνωση της ΑΟΑ, η οποία πρέπει να επιβεβαιωθεί από την παρουσία αντισωμάτων έναντι του δότου στον ορρό. C4d εναπόθεση στα ΠΣΤ μπορεί να παρατηρηθεί στη νεφρίτιδα του λύκου και στην ενδοκαρδίτιδα με ένα κοκκώδες ή γραμμικό πρότυπο. Κοκκώδης C4d έκφραση στα σπειράματα είναι τυπική σε ανοσοσυμπλεγματικές νόσους, όπως στη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια. Επί απουσίας C4d εναποθέσεων, ινδοειδής νέκρωση μπορεί να παρατηρηθεί σε ΤΛΟΑ (1,2,4,7,11,13).

3. Κλινικοπαθολογοανατομικές συσχετίσεις

Η συχνότερη θεραπευτική στρατηγική επί ΑΟΑ είναι η ελάττωση των τίτλων των αντισωμάτων με πλασμαφαίρεση και ανοσοκαταστολή με φάρμακα όπως το tacrolimus και το MMF (2-4,7,11). Η απώλεια του μοσχεύματος μετά ΑΟΑ+/-ΤΛΟΑ είναι συχνότερη απ' ό,τι μετά ΤΛΟΑ (2-4).

ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Χρόνια βλάβη στο νεφρικό μόσχευμα μπορεί να αναπτυχθεί λόγω απορρίψεως ή/και άλλων ανεξαρτήτων βλαπτικών παραγόντων, όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, υποτροπή νοσήματος ή νέα νεφροπάθεια στο μόσχευμα, λοιμώξεις, παχυσαρκία, φαρμακευτική νεφροτοξικότητα, απόφραξη της αποχετευτικής μούρας του ουροποιητικού συστήματος και παλινδρομική νεφροπάθεια (1-4).

Η χρόνια ενεργός απόρριψη (ΧΕΑ) ορίζεται ως η χρόνια βλάβη του νεφρικού μοσχεύματος λόγω αλληπαλλήλων κυτταρικών ή/και χυμικών ανοσολογικών απαντήσεων: χρόνια ενεργός κυτταρική ή χρόνια ενεργός μέσω Τ λεμφοκυττάρων εκλυόμενη απόρριψη (ΧΕΤΛΑ) και χρόνια ενεργός χυμική ή χρόνια ενεργός μέσω αντισωμάτων εκλυόμενη απόρριψη (ΧΕΑΑ). Επί ιστορικού αρκετών επεισοδίων οξείας απορρίψεως ή παρουσίας ειδικών αντισωμάτων έναντι του δότου, η απόδοση χρόνιας βλάβης του μοσχεύματος σε ΧΕΑ είναι ασφαλής. Επεισόδια οξείας απορρίψεως μπορεί να εμφανίζονται σε εγκατεστημένη ΧΕΑ και διαγιγνώσκονται βάσει των χαρακτηριστικών μορφολογικών και ανοσοφαινοτυπικών ευρημάτων τους (1-4).

1. Παθολογοανατομικά ευρήματα

Μακροσκοπικά ευρήματα

Οι νεφροί επί ΧΕΑ μπορεί να είναι ρικνοί ή να διατηρούν το φυσιολογικό τους μέγεθος. Στις διατομές,

το όριο φλοιώδους/μυελώδους μοίρας συνήθως δεν είναι διακριτό. Επί συνυπαρχούσης οξείας απορρίψεως, λόγω διακοπής της ανοσοκαταστολής πριν την εκτομή του νεφρικού μοσχεύματος, παρατηρούνται αιμορραγίες και οίδημα (1-4).

Μελέτη με φωτομικροσκόπιο

Τα χαρακτηριστικά μικροσκοπικά ευρήματα στη ΧΕΑ είναι η διάμεση ίνωση, η σωληναριακή ατροφία, η αποφρακτική αρτηριοπάθεια του μοσχεύματος και η σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος. Μόνον οι δυο τελευταίες αλλοιώσεις αποτελούν διαγνωστικά ευρήματα της ΧΕΑ: η αποφρακτική αρτηριοπάθεια χαρακτηρίζει τη ΧΕΤΛΑ, και η σπειραματοπάθεια τη ΧΕΑΑ αντιστοίχως (1-4,7,11).

Διάμεσος ιστός και σωληνάρια

Η διάμεση ίνωση και η σωληναριακή ατροφία είναι χαρακτηριστικά, όχι όμως διαγνωστικά ευρήματα ΧΕΑ, καθώς μπορεί να παρατηρηθούν σε οποιαδήποτε χρόνια νεφρική νόσο. Μικρού βαθμού φλεγμονώδης διήθηση του διάμεσου ιστού, ενίοτε με περιαγγειακή κατανομή και παρουσία λεμφοζιδίων, καθώς και σωληναριίτις σε ατροφικά σωληνάρια αποτελούν συχνά ευρήματα στη ΧΕΑ. Επιπρόσθετο επεισόδιο ΤΛΟΑ, χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδες διήθημα μεταξύ μη ατροφικών σωληναρίων, συνοδευόμενο από σωληναριίτιδα σε μη ατροφικά σωληνάρια. Επί πλήρως ινοποιημένου παρεγχύματος, ικανού βαθμού φλεγμονή με διήθηση των ατροφικών σωληναρίων και οίδημα του υποστρώματος θέτουν σοβαρή υπόνοια επεισοδίου οξείας απορρίψεως (1-4).

Αγγεία

Η αποφρακτική αρτηριοπάθεια του μοσχεύματος είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΧΕΤΛΑ και μπορεί να έχει ανισότιμη κατανομή στο μόσχευμα. Πάχυνση του έσω χιτώνας των αρτηριών μπορεί να παρατηρηθεί σχεδόν σε κάθε αγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακής υπερτάσεως. Η τυπική αποφρακτική αρτηριοπάθεια του μοσχεύματος χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη κύτταρα με ενίοτε αφρώδη ιστοκύτταρα στον παχυσμένο έσω χιτώνα και απουσία ελαστώσεως. Σε προχωρημένες περιπτώσεις, μυοϊνοβλάστες του έσω χιτώνας οργανώνουν έναν νέο μέσο χιτώνα γύρω από τον στενεμένο αυλό (φαινόμενο 'αγγείου μέσα σε αγγείο') (1-4).

Σπειράματα

Η σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος αναπτύσσεται στο 20-25% των επί μακρού επιβιώνοντων μοσχευμάτων και αποτελεί ισχυρό διαγνωστικό εύρημα ΧΕΑ.

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος σχετίζεται με τη ΧΕΑΑ και εμφανίζεται συνήθως πολλά έτη μετά τη μεταμόσχευση, εκτός επί εμμένουσας χυμικής απορρίψεως, οπότε αναπτύσσεται ακόμη και κατά το πρώτο έτος και αποτελεί αιτία σοβαρής πρωτεϊνουρίας. Η σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος συνοδεύεται σε μεγάλο ποσοστό (περίπου 50%) από C4d ανοσοέκφραση στα ΠΣΤ.

Τα τριχοειδικά τοιχώματα είναι παχυσμένα με συχνές διπλές μεμβράνες στις χρώσεις PAS & methenamine silver. Παρατηρείται, επίσης, αύξηση της ουσίας του μεσαγγείου με ήπια μεσαγγειακή και ενίοτε ενδοτριχοειδική κυτταροβρίθεια. Ο αριθμός των προσβεβλημένων σπειραμάτων και ο βαθμός βλάβης αυτών καθορίζουν τη σοβαρότητα αυτής της αλλοιώσεως (1-4,7).

Μελέτη με μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού

Έντονη διάχυτη C4d ανοσοέκφραση παρατηρείται στα ΠΣΤ σε ποσοστό περίπου 50% (25-80% στις διάφορες μελέτες) στη ΧΕΑ και δηλώνει ΧΕΑΑ. Η σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος συνοδεύεται σχεδόν πάντοτε από ταυτόχρονη ή ετερόχρονη (σε προηγούμενη βιοψία) C4d ανοσοέκφραση στα ΠΣΤ και συχνά από μη ειδικές ανοσοχρώσεις στα σπειράματα (όπως IgM, C3 & γραμμική IgG) (1-4).

Μελέτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Αναφέρεται πεταλιώδης υπερπλασία της μεμβράνης των ΠΣΤ, κυρίως σε βιοψίες με έντονη C4d ανοσοέκφραση στα ΠΣΤ (1,2,7,11). Στη σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος, χαρακτηριστικό εύρημα αποτελεί η διεύρυνση του υποενδοθηλιακού χώρου κατά μήκος των σπειραματικών τριχοειδών με συνοδές διαφανείς ή/και πυκνές εναποθέσεις, οι οποίες δεν πρέπει να εκλαμβάνονται ως πραγματικές ανοσοεναποθέσεις. Επί σοβαρής πρωτεϊνουρίας εμφανής είναι η απώλεια των αποφυάδων των ποδοκυττάρων (1-4).

2. Διαφορική διάγνωση

Νεφροτοξικότητα από αναστολείς της καλσινευρίνης

Η TAK αποτελεί ίσως το συχνότερο διαφοροδιαγνωστικό δίλημμα στη βιοψία ενός μοσχεύματος με χρόνια βλάβη σε έναν ασθενή υπό αγωγή με αναστολείς της καλσινευρίνης. Η παρουσία υαλινώσεως σε αρτηριόλια, ιδίως με το χαρακτηριστικό περιφερικό οζώδες πρότυπο, συνηγορεί περισσότερο για TAK παρά για ΧΕΑ. Στην TAK, δεν υπάρχουν αλλοιώσεις στις μεγαλύτερου μεγέθους αρτηρίες ή παρατηρείται ήπια ινώδης

πάχυνση του έσω χιτώνας αυτών. Αντιθέτως, στη ΧΕΑ, οι αρτηρίες παρουσιάζουν εμφανή ινώδη πάχυνση του έσω χιτώνας, ενώ τα αρτηριόλια είναι σχετικώς ανέπαφα. Στην ΤΑΚ, τα σπειράματα δεν παρουσιάζουν σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος, μπορεί, όμως, να εμφανίζουν σκλήρυνση συμπεριλαμβανομένης της εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσεως. Η αναφερόμενη ανομοιογενής, 'λωριδοειδής' ίνωση του διάμεσου ιστού στην ΤΑΚ, δεν αποτελεί διαγνωστικό εύρημα αυτής, καθώς μπορεί να παρατηρηθεί σε πολλές χρόνιες βλάβες (1-4).

Παλινδρομική νεφροπάθεια/χρόνια πυελονεφρίτις

Η κυστεοουρηθηρική παλινδρομηση δεν είναι ασυνήθης σε μεταμοσχευμένους ασθενείς και μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια εκ παλινδρομήσεως. Επεισόδια οξείας πυελονεφρίτιδος πολλές φορές δεν γίνονται αντιληπτά. Η διάμεση ίνωση και η σωληναριακή ατροφία στην παλινδρομική νεφροπάθεια, μπορεί να έχουν εστιακή κατανομή, ενώ αφοριζόμενες περιοχές ινώσεως είναι λιγότερο συχνές στη χρόνια απόρριψη. Στη χρόνια πυελονεφρίτιδα παρατηρούνται συχνά, μονοπυρηνικό φλεγμονώδες διήθημα σε ινοποιημένες περιοχές και διάσπαρτα πολυμορφοπύρρηνα στους αυλούς σωληναρίων. Παθολογικά ευρήματα δεν υπάρχουν και επί μη διαγνωστικών στοιχείων χρόνιας απορρίψεως, η διαφορική διάγνωση είναι δυσχερής (1-4).

Υπερτασική νεφροσκλήρυνση

Οι αλλοιώσεις της υπερτασικής νεφροσκλήρυνσεως μπορεί να είναι εξαιρετικά όμοιες με αυτές της ΤΑΚ καθώς και με αυτές της χρόνιας απορρίψεως. Ινώδης πάχυνση με αναδιπλασιασμό του έσω ελαστικού πετάλου είναι συχνή στις αρτηρίες επί υπερτασικής νεφροσκλήρυνσεως. Η παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων στον έσω χιτώνα ενισχύουν τη διάγνωση απορριπτικής αιτιοπαθογένειας. Κυκλοτερής υαλίνωση των αρτηριολίων είναι συχνή στην υπερτασική νεφροσκλήρυνση, ενώ η χαρακτηριστική οζώδης περιφερική κατανομή της ΤΑΚ είναι σπάνια. Ενίοτε όμως η υπερτασική νεφροσκλήρυνση δεν μπορεί να διακριθεί από τη χρόνια απόρριψη και την ΤΑΚ, κυρίως διότι συχνά παρατηρείται αλληλοεπικάλυψη αυτών των καταστάσεων. Σημειωτέον ότι οι αναστολές της καλσινευρίνης προδιαθέτουν για υπέρταση. Σημαντική επίσης είναι η σύγκριση των ευρημάτων της βιοψίας με αυτά της βιοψίας ώρα μηδέν του δότη, δια να μην εκληφθούν προϋπάρχουσες αλλοιώσεις νεφροσκλήρυνσεως στο μόσχευμα, ως αλλοιώσεις χρόνιας απορρίψεως ή/και ΤΑΚ (1-4).

Νεφροπάθεια από ιό polyoma-BK

Η διαφορική διάγνωση στηρίζεται στην ανεύρεση των χαρακτηριστικών πυρηνικών εγκλείστων του ιού και στη θετική ανοσοϊστοχημική χρώση (1-4).

Άλλες καταστάσεις

Κάθε χρόνια βλάβη στο νεφρικό μόσχευμα εμπίπτει στη διαφορική διάγνωση της χρόνιας απορρίψεως, συμπεριλαμβανομένης της υποτροπής και εκ νέου εμφανίσεως νεφροπάθειας στο μόσχευμα (όπως υποτροπιάζων σακχαρώδης διαβήτης, υποτροπιάζουσες σπειραματοπάθειες, υποτροπιάζουσα ΘΜΑ). Ειδικότερα η σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος χρήζει διαφορικής διαγνώσεως από ΘΜΑ/αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα και κρουσφαιριναιμική σπειραματονεφρίτιδα. Η συνεκτίμηση των μορφολογικών αλλοιώσεων, των ευρημάτων του ανοσοφθορισμού καθώς και των υπολοίπων κλινικοεργαστηριακών στοιχείων, οδηγεί στη σωστή διάγνωση. Επί μη εμφανούς αιτιοπαθογένειας των χρονίων αλλοιώσεων, χρησιμοποιείται ο όρος 'διάμεση ίνωση/σωληναριακή ατροφία' σε αντικατάσταση του παλαιού 'χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος' (1-4).

3. Κλινικοπαθολογοανατομικές συσχετίσεις

Η αξία των θεραπευτικών προσεγγίσεων αμφισβητείται επί χρόνιας απορρίψεως. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η χρόνια απόρριψη παρουσιάζει εξελικτική πορεία μη ανταποκρινόμενη σε θεραπευτικούς χειρισμούς. Επί σπειραματοπάθειας του μοσχεύματος, η πρωτεϊνουρία οδηγεί σε νεφρωσικό σύνδρομο και σταδιακώς σε νεφρική ανεπάρκεια (1-4).

BANFF/CSTP ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΕΩΣ ΤΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΤΟΥ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Το διεθνώς εφαρμοζόμενο σήμερα σύστημα βαθμολογήσεως της απορρίψεως του μοσχεύματος, είναι το Banff Working Classification of Renal Allograft Pathology. Το Banff σύστημα δημιουργήθηκε σε μία συνάντηση παθολογοανατόμων, νεφρολόγων και χειρουργών, στο Banff του Καναδά, στις 2-4 Αυγούστου 1991, δημοσιεύτηκε το 1993, τεκμηριώθηκε κλινικώς σε πολυάριθμες εργασίες και χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα (5). Ακολούθησαν συναντήσεις στο Banff ανά διετία, με σκοπό την τελειοποίηση της ταξινόμησεως. Για τα National Institutes of Health clinical trials,

αναπτύχθηκε μια ενημερωτική τροποποίηση (update) του Banff συστήματος, η Collaborative Clinical Trials in Transplantation (CCTT) ταξινόμηση (14). Στις 7-12 Μαρτίου 1997 έγινε η τέταρτη Banff συνάντηση, όπου έλαβαν μέρος παθολογοανατόμοι, οι οποίοι χρησιμοποιούσαν το Banff σύστημα, εκείνοι οι οποίοι χρησιμοποιούσαν την CCTT τροποποίηση και κλινικοί ερευνητές με σκοπό την εκ νέου ανασκόπηση κλινικών και πειραματικών παρατηρήσεων στην παθολογοανατομία του νεφρικού μοσχεύματος με επίκεντρο τους μηχανισμούς και τη διάγνωση της απορρίψεως. Το Banff 97 δημοσιεύτηκε το 1999 και συμπεριέλαβε δεδομένα κλινικών μελετών του Banff συστήματος, την εμπειρία από την CCTT τροποποίηση και διεθνείς consensus συζητήσεις, οι οποίες έλαβαν χώρα στο 2^ο, 3^ο και 4^ο Banff συνέδριο και σε άλλες συναντήσεις (6,7). Η Banff κατάταξη επανεκτιμήθηκε σε επόμενες συναντήσεις (5^ο έως 8^ο Banff) με αντίστοιχες δημοσιεύσεις των τροποποιήσεων (8,9). Η 9^η Banff συνδιάσκεψη για την παθολογοανατομία των μοσχευμάτων έγινε στην La Coruna της Ισπανίας στις 23-20 Ιουνίου 2007, και τα αποτελέσματα των συζητήσεων για το νεφρικό μόσχευμα δημοσιεύτηκαν το 2008 (10). Η 10^η Banff συνδιάσκεψη για την παθολογοανατομία των μοσχευμάτων έγινε στο Banff του Καναδά στις 9-14 Αυγούστου 2009. Επιμέρους updates, όσον αφορά τη βιοψία του νεφρικού μοσχεύματος, θα δημοσιευτούν προσεχώς και αναφέρονται κυρίως στην αξιολόγηση της λοιμώξεως από τον ιό polyoma-BK και της διάμεσης ινώσεως επί χρονίων αλλοιώσεων.

Στον Πίνακα 2 αναφέρονται οι διαγνωστικές κατηγορίες των βιοψιών νεφρικών μοσχευμάτων, περιλαμβανομένων και των updates του Banff 2007 (10).

Στην ΤΛΟΑ βαθμολογείται η εκτίμηση τεσσάρων στοιχείων: της σωληναρίτιδος (t) [Πίνακας 3], της εκτάσεως της διάμεσης μονοπυρηνικής διηθήσεως του μη ουλοποιημένου φλοιού (i) [Πίνακας 4], της εκτάσεως της ολικής διάμεσης φλεγμονής στον φλοιό (ti) [Πίνακας 5], της αγγειακής φλεγμονής (v) [Πίνακας 6] και της μονοπυρηνικής σπειραματίτιδος (g) [Πίνακας 7]. Το Banff αναγνωρίζει τρεις κύριες κατηγορίες ΤΛΟΑ: τύπος I (διαμεσοσωληναριακή φλεγμονή), τύπος II (ενδαρτηρίτις) και τύπος III (ινδοειδής νέκρωση αρτηριών). Το όριο για το φλεγμονώδες διήθημα για τη διάγνωση του τύπου I (διαμεσοσωληναριακής) ΤΛΟΑ είναι >25%, με προϋπόθεση να υπάρχει τουλάχιστον t2 σωληναρίτιδα. Περιπτώσεις με ≤25% διάμεσο διήθημα και t1-3 σωληναρίτιδα ή με >25% διάμεσο διήθημα και t1 σωληναρίτιδα, ταξινομούνται ως ύποπτες ή οριακές για απόρριψη. Περιπτώσεις χωρίς σωληναρίτιδα, ανεξαρτήτως του διάμεσου διηθήματος, δεν θεωρούνται ΤΛΟΑ. Θέμα αντιπαραθέσεως αποτελεί η κλινική

αξιολόγηση των υπόπτων/ οριακών αλλοιώσεων. Οι περισσότερες αυτών των περιπτώσεων αποτελούν απορρίψεις, αλλά η συνεκτίμηση των υπολοίπων κλινικοεργαστηριακών στοιχείων είναι απαραίτητη για την τελική διάγνωση [Πίνακας 2] (3,4,7,10).

Η ΧΕΤΛΑ χαρακτηρίζεται από τη χρόνια αρτηρι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Διαγνωστικές κατηγορίες βιοψιών νεφρικών μοσχευμάτων (Banff 97 – Banff 07 update)

1. Φυσιολογική βιοψία
2. Μέσω αντισωμάτων εκλυόμενες αλλοιώσεις
Εναπόθεση C4d χωρίς μορφολογική ένδειξη οξείας απορρίψεως
Οξεία μέσω αντισωμάτων εκλυόμενη απόρριψη
 - I. Οξεία σωληναριακή βλάβη & ήπια φλεγμονή, C4d +
 - II. Φλεγμονώδη κύτταρα σε περισωληναριακά &/ή σπειραματικά τριχοειδή (ptc, g>0) &/ή θρομβώσεις, C4d +
 - III. Αρτηριακή – v3, C4d +*Χρόνια ενεργός μέσω αντισωμάτων εκλυόμενη απόρριψη*
3. Borderline αλλοιώσεις: ‘Υπόνοια’ για οξεία μέσω T λεμφοκυττάρων εκλυόμενη απόρριψη: i0, i1 + t1-3 ή i2, 3 + t1
4. Μέσω T λεμφοκυττάρων εκλυόμενη απόρριψη
Οξεία μέσω T λεμφοκυττάρων εκλυόμενη απόρριψη
 - IA. Ικανή διάμεση φλεγμονή (προσβολή >25% του παρεγχύματος, i2 ή i3) και εστίες μέτριας σωληναρίτιδος (t2)
 - IB. Ικανή διάμεση φλεγμονή (προσβολή >25% του παρεγχύματος, i2 ή i3) και εστίες σοβαρής σωληναρίτιδος (t3)
 - IIA. Ήπια ή μέτρια ενδαρτηρίτις (v1)
 - IIIB. Σοβαρή ενδαρτηρίτις (v2)
 - III. ‘Διατοιχωματική’ αρτηρίτις και/ή αρτηριακή ινδοειδής νέκρωση του μέσου χιτώνας με συνοδό λεμφοκυτταρική φλεγμονή (v3)*Χρόνια ενεργός μέσω T λεμφοκυττάρων εκλυόμενη απόρριψη*
5. Διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία, μη εμφανούς αιτιολογίας
 - I. Ήπια διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία (<25% της περιοχής του φλοιού)
 - II. Μέτρια διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία (26-50% της περιοχής του φλοιού)
 - III. Ικανή διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία/απώλεια (>50% της περιοχής του φλοιού)
6. Αλλοιώσεις μη σχετιζόμενες με απόρριψη

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Ποσοτικά κριτήρια για το score της σωληναριίτιδος ("t")*

t0 – Απουσία μονοπυρήνων κυττάρων στα σωληνάκια
t1 – Εστίες με 1 έως 4 κύτταρα/εγκάρσια διατομή σωληναρίου (ή 10 σωληναρικά κύτταρα)
t2 – Εστίες με 5 έως 10 κύτταρα/εγκάρσια διατομή σωληναρίου
t3 – Εστίες με >10 κύτταρα/ εγκάρσια διατομή σωληναρίου, ή παρουσία τουλάχιστον δύο περιοχών καταστροφής της βασικής μεμβράνης των σωληναρίων συνοδευόμενη από i2/i3 φλεγμονή και t2 σωληναριίτιδα σε άλλη θέση της βιοψίας

*Εφαρμόζεται σε μη ατροφικά σωληνάκια ή σε σωληνάκια με ήπια ατροφία

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Ποσοτικά κριτήρια για το score της μονοπυρηνικής φλεγμονής του διάμεσου ιστού ("i") στο μη ουλοποιημένο παρέγχυμα

i0 – Απουσία ή ασήμαντη διάμεση φλεγμονή (<10% του μη ουλοποιημένου παρεγχύματος)
i1 – Φλεγμονή στο 10 έως 25% του μη ουλοποιημένου παρεγχύματος
i2 – Φλεγμονή στο 26 έως 50% του μη ουλοποιημένου παρεγχύματος
i3 – Φλεγμονή στο >50% του μη ουλοποιημένου παρεγχύματος

Αναφορά σε αξιοσημείωτη συμμετοχή ηωσινοφίλων, ουδετεροφίλων και πλάσματοκυττάρων

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Ποσοτικά κριτήρια για το score της μονοπυρηνικής φλεγμονής του διάμεσου ιστού ("ti") σε όλο το παρέγχυμα (ουλοποιημένο και μη)

ti0 – Απουσία ή ασήμαντη διάμεση φλεγμονή (<10% του παρεγχύματος)
ti1 – Φλεγμονή στο 10 έως 25% του παρεγχύματος
ti2 – Φλεγμονή στο 26 έως 50% του παρεγχύματος
ti3 – Φλεγμονή στο >50% του παρεγχύματος

οπάθεια του μοσχεύματος (ίνωση του έσω χιτώνος αρτηριών με μονοπυρηνική διήθηση και σχηματισμό νέου έσω χιτώνος) [Πίνακας 2] (3,4,10).

Τα διαγνωστικά κριτήρια για ΑΟΑ περιλαμβάνουν 1^{ον} ιστολογικά στοιχεία οξείας βλάβης (ουδετερόφιλα σε ΠΣΤ, ΟΣΒ, ινδοειδής νέκρωση), 2^{ον} στοιχεία ενδεικτικά αλληλεπιδράσεως αντισώματος με τον

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Ποσοτικά κριτήρια για την ενδαρτηριίτιδα ("v")*

v0 – Απουσία ενδαρτηριίτιδος
v1 – Ήπια έως μέτρια ενδαρτηριίτις σε τουλάχιστον μια εγκάρσια διατομή αρτηρίας
v2 – Σοβαρή ενδαρτηριίτις με τουλάχιστον 25% προσβολή της αυλικής περιοχής σε τουλάχιστον μια εγκάρσια διατομή αρτηρίας
v3 – Διατοχωματική αρτηριίτις και/ή αρτηριακή ινδοειδής νέκρωση του μέσου χιτώνος με λεμφοκυτταρική διήθηση

Αναφορά στον αριθμό των συμπεριλαμβανομένων και των προσβεβλημένων αρτηριών και επισήμανση εμφράκτου και διάμεσης αιμορραγίας

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Ποσοτικά κριτήρια για το score της πρώιμης σπειραματίτιδος του μοσχεύματος ("g")

g0 – Απουσία σπειραματίτιδος
g1 – Σπειραματίτις σε <25% των σπειραμάτων
g2 – Τμηματική ή ολοσπειραματική σπειραματίτις στο 25 έως 75% των σπειραμάτων
g3 – Σπειραματίτις (συνήθως ολοσπειραματική) σε >75% των σπειραμάτων

ιστό (C4d σε ΠΣΤ), και 3^{ον} κυκλοφορούντα στον ορρό αντισώματα έναντι αντιγόνων εκφραζομένων στο ενδοθήλιο του δότου (HLA, ABO). Εάν πληρούνται τα δύο από τα τρία κριτήρια, η διάγνωση είναι ύποπτη για ΑΟΑ. Αρνητική C4d χρώση ή αρνητικά ευρήματα στον ορρό δεν αποκλείουν ΑΟΑ. Η ιστολογία από μόνη της είναι ανεπαρκής να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει την ΑΟΑ (1,2,7,10,13). Βάσει των ευρημάτων του

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Ποσοτικά κριτήρια για την περισωληναρική τριχοειδίτιδα ("ptc")

ptc 0 – Απουσία σημαντικής περισωληναρικής τριχοειδίτιδος στον φλοιό, ή φλεγμονή σε <10% των ΠΣΤ*
ptc 1 – Τριχοειδίτις σε >10% των ΠΣΤ του φλοιού, με μέγιστο αριθμό 3 έως 4 φλεγμονωδών κυττάρων στον αυλό
ptc 2 – Τριχοειδίτις σε >10% των ΠΣΤ του φλοιού, με μέγιστο αριθμό 5 έως 10 φλεγμονωδών κυττάρων στον αυλό
ptc 3 – Τριχοειδίτις σε >10% των ΠΣΤ του φλοιού, με μέγιστο αριθμό >10 φλεγμονωδών κυττάρων στον αυλό

*Περισωληναρικά τριχοειδή
Αναφορά στη σύνθεση και στην έκταση της τριχοειδίτιδος (εστιακή: ≤50%, διάχυτη: >50%)

φωτομικροσκοπίου, διακρίνονται τρεις τύποι ΑΟΑ: τύπος I (ΟΣΒ), τύπος II (ουδετερόφιλα σε τριχοειδή) και τύπος III (ινιδοειδής νέκρωση αρτηριών) [Πίνακας 2]. Βιοψίες οι οποίες πληρούν τα κριτήρια για ΑΟΑ και ΤΛΟΑ τύπου I & II θεωρούνται ότι έχουν μικτή ΤΛΟΑ & ΑΟΑ. Η βαθμολόγηση της περισκληνωτικής τριχοειδίτιδος αναγράφεται στον Πίνακα 8. Αξιολογούνται τα ΠΣΤ σε εγκάρσια διατομή και ο μέγιστος αριθμός κυττάρων υπολογίζεται στους αυλούς των πιο σοβαρά προσβεβλημένων ΠΣΤ. Γίνεται αναφορά στα ποσοστά των ειδών των φλεγμονωδών κυττάρων και στην έκταση της περισκληνωτικής τριχοειδίτιδος (εστιακή: ≤50%, διάχυτη: >50%). Στην αξιολόγηση πρέπει να αποφεύγεται η μυελώδης μοίρα, όπου φλεγμονώδης διήθηση των ευθέων αγγείων συνοδεύει την ΟΣΒ, περιοχές με λεμφοκυτταρικά διηθήματα για την αποφυγή συγχύσεως με λεμφαγγειακές διηθήσεις και περιοχές πυελονεφρίτιδος και αιμορραγικών εμφράκτων (1,2,10). Η βαθμολόγηση της C4d εναποθέσεως στα ΠΣΤ αναγράφεται στον Πίνακα 9. Ως ελάχιστο δείγμα προς αξιολόγηση με ανοσοφθορισμό και ανοσοϊστοχημεία, θεωρούνται τα 5 ΜΟΠ φλοιού και/ή μυελού χωρίς ουλοποίηση ή έμφρακτο. Γίνεται αναφορά στην έκταση του προσβεβλημένου ιστού (εστιακή: 10-50% ή διάχυτη: >50%). Στον ανοσοφθορισμό αξιολογείται χρώση εντάσεως >1. Διάχυτη θετικότητα στον ανοσοφθορισμό και στην ανοσοϊστοχημεία συσχετίζεται έντονα με κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι του δότου. Εστιακή θετικότητα στην ανοσοϊστοχημεία είναι πιθανόν εφάμιλλη με διάχυτη θετικότητα στον ανοσοφθορισμό. Εστιακή θετικότητα στον ανοσοφθορισμό έχει αβέβαιη σημασία, αλλά συχνά συνοδεύεται από θετικά κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι του δότου. Η ελάχιστη (<10%) έκφραση στην ανοσοϊστοχημεία έχει άγνωστη κλινική σημασία, ενώ στον ανοσοφθορισμό δεν αξιολογείται. Προοπτικές μελέτες συσχέτισεως των C4d cut-offs με την παρουσία αυτοαντισωμάτων και τη μακρόχρονη έκβαση απαιτούνται για την ασφαλέστερη αξιολόγηση (1,2,10).

Η κατηγορία της C4d εναποθέσεως επί απουσίας μορφολογικών στοιχείων οξείας απορρίψεως, συνοδεύεται από την παρουσία αντισωμάτων έναντι του

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Scoring της C4d χρώσεως (% της βιοψίας ή 5 ΜΟΠ):

C4d0: Αρνητικό:	0%
C4d1: Ελάχιστη C4d χρώση:	1<10%
C4d2: Εστιακή C4d χρώση/θετικό:	10-50%
C4d3: Διάχυτη C4d χρώση/θετικό:	>50%

δότου (κυρίως ΑΒΟ) στον ορρό. Επί οριακής διάμεσης φλεγμονής (i1) ή ΟΣΒ, η διάγνωση είναι ακαθόριστη για ΑΟΑ. Άλλες πιθανές αιτίες ΟΣΒ (όπως ισχαιμική βλάβη και ΤΑΚ) πρέπει να αποκλεισθούν. Ο όρος ‘accommodation’ δεν είναι δόκιμος, διότι η έκβαση της λειτουργίας του μοσχεύματος μπορεί να μην είναι καλή. Στην παθολογοανατομική έκθεση πρέπει να προστίθεται σχόλιο για κλινική αξιολόγηση και παρακολούθηση [Πίνακας 2] (4,10,15).

Η ΧΕΑΑ χαρακτηρίζεται από C4d έκφραση στα ΠΣΤ, παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι του δότου και στοιχεία χρόνιας βλάβης, όπως διπλές μεμβράνες στα σπειραματικά τριχοειδή και/ή πεταλιώδη

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Ποσοτικά κριτήρια για τη διάμεση ίνωση (“ci”)

ci0 – Διάμεση ίνωση σε ≤5% του φλοιού
ci1 – Ήπια - Διάμεση ίνωση σε 6-25% του φλοιού
ci2 – Μέτρια - Διάμεση ίνωση σε 26-50% του φλοιού
ci3 – Σοβαρή - Διάμεση ίνωση σε >50% του φλοιού

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Ποσοτικά κριτήρια για την σωληναριακή ατροφία (“ct”)

ct0 – Απουσία σωληναριακής ατροφίας
ct1 – Σωληναριακή ατροφία σε ≤25% του φλοιού
ct2 – Σωληναριακή ατροφία σε 26-50% του φλοιού
ct3 – Σωληναριακή ατροφία σε >50% του φλοιού

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Ποσοτικά κριτήρια για την σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος (“cg”)

cg0 – Απουσία σπειραματοπάθειας – διπλές μεμβράνες σε <10% των περιφερικών αγγειακών αγγυλών στα σοβαρότερα προσβεβλημένα σπειράματα
cg1 – Διπλές μεμβράνες σε ≤25% των περιφερικών αγγειακών αγγυλών στα σοβαρότερα προσβεβλημένα μη σκληρυσμένα σπειράματα
cg2 – Διπλές μεμβράνες σε 26-50% των περιφερικών αγγειακών αγγυλών στα σοβαρότερα προσβεβλημένα μη σκληρυσμένα σπειράματα
cg3 – Διπλές μεμβράνες σε >50% των περιφερικών αγγειακών αγγυλών στα σοβαρότερα προσβεβλημένα μη σκληρυσμένα σπειράματα

Αναφορά στον αριθμό των σπειραμάτων και το ποσοστό των σκληρυσμένων

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Ποσοτικά κριτήρια για την αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας (“mm”)*

- mm0 – Απουσία αυξήσεως της μεσαγγειακής ουσίας
- mm1 – Προσβολή $\leq 25\%$ των μη σκληρυσμένων σπειραμάτων (τουλάχιστον μέτρια αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας)
- mm2 – Προσβολή 26-50% των μη σκληρυσμένων σπειραμάτων (τουλάχιστον μέτρια αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας)
- mm3 – Προσβολή $> 50\%$ των μη σκληρυσμένων σπειραμάτων (τουλάχιστον μέτρια αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας)

*Το κριτήριο για την μέτρια “mm” είναι το διατεταμένο μεσαγγειακό διάστημα μεταξύ γειτονικών τριχοειδών. Εάν το εύρος του διαστήματος είναι κατά μέσον όρο μεγαλύτερο των δύο μεσαγγειακών κυττάρων σε τουλάχιστον δυο σπειραματικά λόβια το “mm” είναι μετρίως αυξημένο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Ποσοτικά κριτήρια για την ινώδη πάχυνση του έσω χιτώνας (“cv”)

- cv0 – Απουσία χρονίων αγγειακών αλλοιώσεων
- cv1 – Στένωση του αγγειακού αυλού σε $\leq 25\%$ της αυλικής περιοχής από ινώδη πάχυνση του έσω χιτώνας αρτηριών +/- διάσπαση του έσω ελαστικού πετάλου ή παρουσία αφρωδών ιστοκυττάρων ή μονοπυρήνων λευκοκυττάρων
- cv2 – Σοβαρότερες αλλοιώσεις με 26-50% στένωση του αυλού
- cv3 – Σοβαρές αγγειακές αλλοιώσεις με $> 50\%$ στένωση του αυλού*

*Στο σοβαρότερο προσβεβλημένο αγγείο. Αναφορά σε χαρακτηριστικές αλλοιώσεις χρόνιας απορρίψεως (διάσπαση του ελαστικού πετάλου, φλεγμονώδη κύτταρα στην ίνωση, σχηματισμός νέου έσω χιτώνας)

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. Ποσοτικά κριτήρια για την υαλίνωση των αρτηριολίων (“ah”)

- ah0 – Απουσία PAS+ υαλίνωσης
- ah1 – Ήπια έως μέτρια PAS+ υαλίνωση σε τουλάχιστον ένα αρτηριόλιο
- ah2 – Μέτρια έως σοβαρή PAS+ υαλίνωση σε περισσότερα του ενός αρτηριόλια
- ah3 – Σοβαρή PAS+ υαλίνωση σε πολλά αρτηριόλια

Αναφορά στην αρτηριολίτιδα (αγνώστου σημασίας)

υπερπλασία της μεμβράνης των ΠΣΤ και/ή διάμεση ίνωση/σωληναριακή ατροφία και/ή ινώδη πάχυνση του έσω χιτώνας αρτηριών [Πίνακας 2] (1,2,7,10).

Στους Πίνακες 10-16 αναγράφονται οι βαθμολογήσεις των χρονίων αλλοιώσεων: της διάμεσης ινώσεως, της σωληναριακής ατροφίας, της σπειραματοπάθειας του μοσχεύματος, της αυξήσεως της μεσαγγειακής ουσίας, της ινώσεως του έσω χιτώνας των αρτηριών και της υαλίνωσης των αρτηριολίων, συμπεριλαμβανομένης και μιας εναλλακτικής ταξινόμησης για την υαλίνωση (1,2,10).

Οι βιοψίες χρόνου μηδέν (κατά τον χρόνο της μεταμοσχεύσεως) και πρωτοκόλλου προτάθηκαν από την Banff 07 και πρέπει να βαθμολογούνται όπως και οι βιοψίες επί κλινικής ενδείξεως. Η συγκριτική αξιολόγηση των βιοψιών ενός μοσχεύματος με αναφορά στις προηγούμενες, βοηθά στην κατανόηση της παθογένειας της δυσλειτουργίας και στην ορθή αντιμετώπιση (1,2,10,16,17).

Η παθολογοανατομική έκθεση βιοψίας νεφρικού μοσχεύματος με απόρριψη, δέον να περιλαμβάνει την έκταση και τον βαθμό όλων των μορφολογικών αλλοιώσεων (g, i, ti, t, v, ptc, ah, cg, ci, cv, mm) καθώς και την έκφραση C4d & HLA-DR. Μετά από συσχέτιση της χρονικής, αιτιοπαθογενετικής και μορφολογικής κατατάξεως, δίδεται συμπερασματικώς το τελικό Banff score. Επιπλέον, απαραίτητη είναι η αναφορά στη συνύπαρξη TAK και/ή λοιμώξεως (βακτηριδιακής, μυκητιασικής και ιογενούς, κυρίως από ιό polyoma-BK). Τέλος, σε ένα σχόλιο, δέον να περιλαμβάνονται πιθανές διαφορικές διαγνώσεις, κλινικοπαθολογοανατομικές συσχετίσεις, προγνωστικά στοιχεία και θεραπευτικές κατευθύνσεις.

ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Εναλλακτικό scoring για την υαλίνωση των αρτηριολίων (“aah”) – μη ενσωματωμένο σε ταξινόμηση

- aah0 – Απουσία τυπικής αρτηριολιοπάθειας από τοξικότητα των αναστολέων της καλσινευρίνης
- aah1 – Αντικατάσταση αναγεννημένων λείων μυϊκών κυττάρων από εναποθέσεις υαλίνης μόνον σε ένα αρτηριόλιο, απουσία κυκλοτερούς προσβολής
- aah2 – Αντικατάσταση αναγεννημένων λείων μυϊκών κυττάρων από εναποθέσεις υαλίνης σε περισσότερα του ενός αρτηριόλια, απουσία όμως κυκλοτερούς προσβολής
- aah3 – Αντικατάσταση αναγεννημένων λείων μυϊκών κυττάρων από εναποθέσεις υαλίνης με κυκλοτερή προσβολή, ανεξαρτήτως αριθμού προσβεβλημένων αρτηριολίων

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. D'Agati VD, Jennette JC, Silva FG. Pathology of renal transplantation. *In: Non-Neoplastic Kidney Diseases. Atlas of Nontumor Pathology.* DW King (ed), Washington, DC; American Registry of Pathology and Armed Forces Institute of Pathology, 2005, pp. 667-709.
2. Colvin RB, Nickleleit V. Renal transplant pathology. *In: Heptinstall's Pathology of the Kidney.* JC Jennette, JL Olson, MM Schwartz, FG Silva (eds), Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins, 2007, pp. 1347-1490.
3. Nadasdy T, Satoskar A, Nadasdy G. Pathology of renal transplantation. *In: Silva's diagnostic renal pathology,* XJ Zhou, Z Laszik, T Nadasdy, VD D'Agati, FG Silva (eds), Cambridge 2009, pp. 522-567.
4. Nickleleit V. The pathology of kidney transplantation. *In: Transplantation pathology,* P Ruiz (ed), Cambridge 2009, pp. 45-110.
5. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection. The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993, 44:411-422.
6. Solez K, Kavallo T, Croker B, et al. Report of the Third Banff Conference on Allograft Pathology (July 20-24, 1995) on classification and lesion scoring in renal allograft pathology. *Transplant Proc* 1996, 28:441-444.
7. Racusen LC, Solez K, Colvin RB et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999, 55:713-723.
8. Racusen LC, Halloran PF, Solez K. Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards. *Am J Transplant* 2004, 4:1562-1566.
9. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 05 meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007, 7:518-526.
10. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008, 8:753-760.
11. Colvin RB. Allograft rejection. *In: Fundamentals of renal Pathology.* AB. Fogo, JA Bruijn, AH Cohen, RB Colvin, JC Jennette (eds), Springer, China 2006, pp. 181-200.
12. Racusen LC, Haas M. Antibody-mediated rejection in renal allografts. Lessons from Pathology: *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1:415-420.
13. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003, 3:708-714.
14. Colvin RB, Cohen A, Staonz C, et al. Evaluation of the pathologic criteria for acute renal allograft rejection. Reproducibility, sensitivity and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol* 1997, 8:1930-1941.
15. Dickenmann M, Steiger J, Descoedres B, et al. The fate of C4d positive kidney allografts lacking histological signs of acute rejection. *Clin Nephrol* 2006, 65:173-179.
16. Mengel M, Bogers J, Bosmans JL, et al. Incidence of C4d stain in protocol biopsies from renal allografts: results from a multicenter trial. *Am J Transplant* 2005, 5:1050-1056.
17. Mengel M, Chapman JR, Cosio FG, et al. Protocol biopsies in renal transplantation: insights into patient management and pathogenesis. *Am J Transplant* 2007, 7:512-517.

Σύγχρονη παθολογοανατομική προσέγγιση των κακοήθων νόσων του λεμφικού ιστού

Θ Παπαδάκη

SUMMARY

PAPADAKI T. Current pathological diagnostic approach of malignant lymphoproliferative disorders. The World Health Organization (WHO) classification of the Haematopoietic and Lymphoid tissues of 2001 has been recently revised and updated. This initiative is a continuation of 2001 WHO classification that represented a major advance in terms of broad acceptance and general use during the last years by pathologists and clinicians from all over the world. The success of this classification was due to the major consensus built among all the players, based on a proposal that was biologically sound, clinically relevant and practically easy to use worldwide, in different clinical settings. The broad acceptance of the WHO 2001 classification could be attributed to its major principles, namely stratification of the neoplasms primarily according to their lineage and the definition of distinct, clinically relevant diseases, based on a multiparameter clinicopathological diagnostic approach in the context of combination of morphology, immunophenotype, genetic and molecular features, and clinical manifestations. These principles are considered a solid framework, in which the new knowledge and perspectives should be incorporated. The new knowledge generated over the last years has highlighted some aspects of the WHO 2001 classification that need revision and update. In this sense, the revised WHO 2008 classification expanded the consensus on the understanding of the malignant lymphoproliferative disorders, refined definitions of well established entities, incorporated new entities and developed new concepts and ideas related to the biology of lymphomas. However, the classification has also aspects still open, such as entities considered provisional or emerging and the role of biomarkers that will require further investigations. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 562-571, 2010.**

Key words: WHO classification 2008, malignant lymphoproliferative diseases, immunohistological and molecular diagnostic approach

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τρέχουσα ταξινόμηση των Νεοπλασμάτων των Λεμφικών και Αιμοποιητικών Ιστών του 2001, αναθεωρήθηκε πρόσφατα και ήδη στο τέλος του 2008 κυκλοφόρησε η αναθεωρημένη (4^η) έκδοση της. Η πρωτοβουλία αυτή, η οποία ήταν πλέον ιστορική και επιστημονική αναγκαιότητα, ειδικότερα υπό το φως των νέων πληροφοριών που προέκυψαν από τη βασική και κλινική έρευνα στο μεσοδιάστημα από την 3^η έκδοσή της το 2001, αποτελεί τη συνέχεια της WHO ταξινόμησης του 2001. Η τελευταία αυτή όσο και η ταξινόμηση REAL, από την οποία και μετεξελίχθηκε με μικρές

μόνο τροποποιήσεις, αποτελούν μείζονες προόδους στην Αιμοπαθολογοανατομία με την έννοια της ευρείας αποδοχής και γενικευμένης χρησιμοποίησής τους κατά την τελευταία δεκαετία από το σύνολο των παθολογοανατόμων και κλινικών απ' όλο τον κόσμο. Η επιτυχία της WHO ταξινόμησης του 2001 όσο της προηγούμενης REAL, αποδίδεται στην ευρεία συναίνεση που οικοδομήθηκε μεταξύ αιμοπαθολογοανατόμων αφενός και κλινικών αφετέρου και οφείλεται στο ότι βασίστηκε σε μια πρόταση, η οποία πληρούσε όλα τα κριτήρια μιας επιτυχημένης ταξινόμησης, όπως: επιστημονική ακρίβεια, κλινική και παθολογοανατομική αναπαραγωγιμότητα και ευκολία στη χρησιμοποίηση στην καθ' ημέρα πράξη διεθνώς και υπό διαφορετικές κλινικές συνθήκες. Οι βασικές αρχές της τρέχουσας WHO ταξινόμησης του 2001 με την έννοια: 1) της ταξινόμησης των Κακοήθων Νόσων των Αιμοποιητικών και Λεμφικών Ιστών επί τη βάση του κυττάρου προέλευσης και 2) της αναγνώρισης «διακριτών κλινικοπαθολογοανατομικών» οντοτήτων επί τη βάση μιας πολυπαραμετρικής κλινικοπαθολογοανατομικής διαγνωστικής προσέγγισης με την έννοια του συνδυασμού της μορφολογίας, του ανοσοφαινότυπου, γονότυπου και των κλινικών δεδομένων αποτέλεσαν ένα συμπαγές πλαίσιο με το μείζον πλεονέκτημα της δυνατότητας ενσωμάτωσης κάθε νέας πληροφορίας και προοπτικής. Τα νέα δεδομένα της βασικής και κλινικής έρευνας της τελευταίας δεκαετίας ανέδειξαν ορισμένες πλευρές της WHO ταξινόμησης του 2001, οι οποίες χρήζουν αναθεώρησης και επανατοποθέτησης όπως: η διαλεύκανση ορισμένων προσωρινών οντοτήτων, η ενσωμάτωση νέων «καλά καθορισμένων υποτύπων» και η αξιολόγηση νέων απόψεων και πληροφοριών. Υπ' αυτή την έννοια η αναθεωρημένη WHO Ταξινόμηση του 2008 διεύρυνε τη συναίνεση στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας των κακοήθων νόσων του λεμφικού ιστού, επαναπροσδιόρισε τα κριτήρια για ορισμένες καλά καθορισμένες οντότητες της προηγούμενης WHO Ταξινόμησης, ενσωμάτωσε νέες οντότητες και ανέπτυξε νέες απόψεις και ιδέες σχετιζόμενες με τη βιολογία των λεμφωμάτων. Εντούτοις στη νέα WHO Ταξινόμηση εξακολουθούν να παραμένουν, ανοιχτά ζητήματα, όπως οι προσωρινές (provisional) και αναδυόμενες (emerging) οντότητες όσο και ο ρόλος των βιοδεικτών (biomarkers) τα οποία χρήζουν περαιτέρω έρευνας. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 562-571, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: WHO ταξινόμηση 2008, κακοήθεις νόσοι του λεμφικού ιστού, ανοσοϊστολογική και μοριακή διαγνωστική προσέγγιση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αδρή μορφολογική αξιολόγηση (χρώση Αιματοξυλίνης-Ηωσίνης), με την έννοια της αρχιτεκτονικής ανάπτυξης όσο και κυτταρικής σύνθεσης, οφείλει πάντοτε να αποτελεί το πρώτο βήμα στη διαγνωστική προσπέλαση των Κακοήθων Νόσων του Λεμφικού Ιστού (ΚΝΛΙ) λόγω της αδιαμφισβήτητης αξίας της στη διάγνωση. Πιο συγκεκριμένα, ορισμένα νοσήματα παρουσιάζουν είτε χαρακτηριστικά «μη παθολογικά» είτε ακόμη και διαγνωστικά ιστοπαθολογικά γνωρίσματα.

Σήμερα η αδρή μορφολογική αξιολόγηση των ΚΝΛΙ συνεπικουρείται στο σύνολο των περιπτώσεων από την ανοσομορφολογική μελέτη, η οποία αποτελεί πλέον αναπόσπαστη συνιστώσα της διαγνωστικής προσέγγισης στην Αιμοπαθολογοανατομία. Το γεγονός αυτό συνδέεται άρρηκτα με την υπεροχή των «αντικειμενικών» ανοσοϊστοχημικών, συγκριτικά προς

τα «υποκειμενικά», αδρά μορφολογικά κριτήρια, όσον αφορά στην τεκμηρίωση της διάγνωσης. Η ανοσοϊστοχημική μελέτη με την έννοια της ανοσοαρχιτεκτονικής/ανοσομορφολογίας χρησιμοποιείται πλέον στη διαγνωστική ρουτίνα των ΚΝΛΙ με βασικούς στόχους: 1) την ταυτοποίηση της κυτταρικής τους προέλευσης (B/T/NK) και 2) τη διαφορική διάγνωση των καλοήθων από τις ΚΝΛΙ.

Την τελευταία δεκαετία, εξάλλου, παράλληλα με την ανοσομορφολογική μελέτη, σ' έναν αριθμό περιπτώσεων ΚΝΛΙ, αποφασιστικής σημασίας για την αρχική διάγνωση, πρόγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση είναι οι μοριακές μέθοδοι. Ορισμένες από τις τελευταίες αυτές, όπως η μοριακή κυτταρογενετική με την έννοια του φθορίζοντος in situ υβριδισμού (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH) και η μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) και οι παραλλαγές της, αποτελούν μεθοδολογίες που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική ρουτίνα των

ΚΝΛΙ, πάντοτε συγχρόνως με την αδρή μορφολογία και την ανοσομορφολογία.

Πιο συγκεκριμένα, η PCR και οι παραλλαγές της συμβάλλουν στην ανίχνευση: α) φυσιολογικών κυτταρικών διεργασιών, όπως αναδιατάξεων (rearrangements) των γονιδίων της μεταβλητής περιοχής των αντιγονικών υποδοχέων των Β-και Τ-λεμφοκυττάρων, IgH και TCR αντίστοιχα, οι οποίες αποτελούν χαρακτηριστικούς κλωνικούς μοριακούς δείκτες των νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων στα ΚΝΛΙ (οξείες λεμφοβλαστικές λευχαιμίες, λεμφώματα) (1,2) και β) «ειδικών» των νόσων μεταθέσεων (translocations) όπως η μετάθεση t(11;14) στο Λέμφωμα από το κύτταρο του Μανδύα (3). Η αξία των μεθοδολογιών αυτών στην κλινική πράξη αφορά στην ουσιαστική συμβολή τους: 1) στην τεκμηρίωση της αρχικής διάγνωσης και ομαδοποίησης των νόσων στα πλαίσια επιστημονικά ακριβών ταξινομήσεων, 2) στην πρόγνωση με την έννοια της ταυτοποίησης ειδικών προγνωστικών δεικτών όπως η μετάθεση t(2;5) στο Τ-αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα λεμφοκύτταρα (4), και 3) στην παρακολούθηση με την έννοια της ανίχνευσης ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (5).

Παρόλα αυτά θα πρέπει να επισημανθεί, ότι η PCR και οι παραλλαγές: 1) αποτελούν μη μορφολογικές μοριακές μεθόδους με το μείζον μειονέκτημα ότι ο παθολογοανατόμος δεν έχει τη δυνατότητα μικροσκοπικής των ανιχνευόμενων διαταραχών και 2) οδηγούν σε ορισμένες περιπτώσεις σε ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Το τελευταίο αυτό αναδεικνύει τους περιορισμούς της μεθόδου και κάνει προφανή την αναγκαιότητα ερμηνείας των μοριακών δεδομένων πάντοτε σε συνδυασμό με τα αδρά μορφολογικά και ανοσομορφολογικά ευρήματα.

Αντίθετα εντούτοις με την PCR, ο FISH αποτελεί μορφολογική μοριακή μέθοδο, με το αδιαμφισβήτητο πλεονέκτημα ότι ο παθολογοανατόμος έχει τη δυνατότητα ταυτοποίησης της μοριακής διαταραχής σε ιστολογικές τομές στο μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού.

Οι εφαρμογές του FISH στη μεταφραστική αιμοπαθολογοανατομία της καθ' ημέρα διαγνωστικής πράξης αφορούν: 1) στη διάγνωση: ταυτοποίηση κυτταρογενετικών διαταραχών {ελλείψεων (deletions), επαυξήσεων (gains), πολλαπλασιασμών (amplifications) και μεταθέσεων (translocations)} ιδιαίτερα ειδικών και ευαίσθητων για μια συγκεκριμένη νόσο (διαγνωστικοί δείκτες) (6), 2) στην πρόγνωση: ανίχνευση ειδικών κυτταρογενετικών διαταραχών, οι οποίες προβλέπουν την ήπια ή επιθετική βιολογική συμπεριφορά μιας ΚΝΛΙ (προγνωστικοί δείκτες) (7) και 3) στη θεραπεία: ανάδειξη κυτταρογενετικών ανωμαλιών, οι οποίες προβλέπουν ποιοι όγκοι από μια συγκεκριμένη δια-

γνωστική κατηγορία θα ανταποκριθούν στη συστηματική χημειοθεραπεία ή σε στοχευμένες θεραπείες (προβλεπτικοί δείκτες) (8).

Η ενσωμάτωση «ειδικών» των νόσων ανοσοφαινοτυπικών και μοριακών γνωρισμάτων παράλληλα με τα αδρά μορφολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ΚΝΛΙ οδήγησε για πρώτη φορά το 1994 στην αναγνώριση διακριτών κλινικοπαθολογοανατομικών οντοτήτων, επί τη βάση του συνδυασμού της μορφολογίας, του ανοσοφαινοτύπου, γονοτύπου/καρυστύπου και κλινικών γνωρισμάτων. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε και τη βάση για την δημοσίευση της ταξινόμησης REAL (Revised European-American Lymphoma Classification) το 1994 (9). Η αποδοχή της ταξινόμησης REAL από το σύνολο των αιμοπαθολογοανατόμων και κλινικών αποδίδεται στην ευρεία συναίνεση που οικοδομήθηκε μεταξύ αιμοπαθολογοανατόμων αφ' ενός και κλινικών αφ' ετέρου και οφείλεται στο ότι βασίστηκε σε μια πρόταση, η οποία πληρούσε όλα τα κριτήρια μιας επιτυχημένης ταξινόμησης όπως: επιστημονική ακρίβεια, κλινική και παθολογοανατομική αναπαραγωγιμότητα και ευκολία στη χρησιμοποίησή της στην καθ' ημέρα πράξη διεθνώς και υπό διαφορετικές κλινικές συνθήκες.

Η ταξινόμηση REAL υπό το φως των νεότερων δεδομένων της βασικής και κλινικής έρευνας, μετεξελέχθηκε με μικρές μόνο τροποποιήσεις στην ταξινόμηση WHO 2001 (Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues) (10).

Η μετεξέλιξη της WHO 2001 ταξινόμησης στην αναθεωρημένη WHO 2008 αποτελεί ιστορική και επιστημονική αναγκαιότητα, εφ' όσον ήταν μια μοναδική ευκαιρία για τη συζήτηση και ενσωμάτωση σε μια ενιαία ταξινόμηση των αναθεωρημένων απόψεων και κριτηρίων που προτάθηκαν την τελευταία δεκαετία από τις διάφορες διεθνείς ομάδες εργασίας των ΚΝΛΙ (11). Υπ' αυτή την έννοια η αναθεωρημένη WHO 2008 ταξινόμηση των ΚΝΛΙ διευρύνει τη διεθνή συναίνεση στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας τους.

Αντικείμενο της εισήγησης αυτής είναι οι καινοτομίες της αναθεωρημένης WHO 2008 ταξινόμησης στα ΚΝΛΙ, οι οποίες προέκυψαν από την αναθεώρηση των απόψεων και κριτηρίων για τα νοσήματα αυτά, ως αποτέλεσμα της σύγχρονης πολυπαραμετρικής διαγνωστικής τους προσέγγισης (11).

I. ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΗΣ WHO 2008 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΤΩΝ ΚΝΛΙ

Οι βασικές καινοτομίες που διαφοροποιούν την αναθεωρημένη WHO ταξινόμηση του 2008 σε σχέση με την προηγούμενη του 2001 δυνατόν να συνοψι-

στούν σε: Α) αναθεώρηση κριτηρίων για τις «καλά καθορισμένες» ομάδες των ΚΝΛΙ. Β) συναίνεση σε παλαιές διαφωνίες Γ) ενσωμάτωση νέων οντοτήτων Δ) ανάπτυξη νέων αντιλήψεων και απόψεων για την βιολογία των ΚΝΛΙ. Παράλληλα, Ε) ανοιχτά ζητήματα προς περαιτέρω διαλεύκανση της αναθεωρημένης WHO ταξινόμησης αποτελούν οι *προσωρινές (provisional)* και *αναδυόμενες (emerging)* οντότητες, καθώς και ο ρόλος των βιοδεικτών.

Α) Αναθεώρηση κριτηρίων για τις «καλά καθορισμένες» οντότητες των ΚΝΛΙ

Τα Β-Λεμφικά Νεοπλάσματα, τα κριτήρια των οποίων αναθεωρήθηκαν αφορούν: στη **Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ)**, **Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΠΛΛ)** και **Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom (ΜW)**.

Η **ΧΛΛ** ορίζεται πλέον ως η παρουσία $5 \times 10^9/L$ μονοκλωνικών Β-Λεμφοκυττάρων με φαινότυπο ΧΛΛ στο Περιφερικό Αίμα (ΠΑ), ενώ η διήθηση ιστών, εκτός του Μυελού των οστών, *επιτρέπει* τη διάγνωση ΧΛΛ/Λεμφώματος από μικρά κύτταρα (ΛΜΛ) με μικρότερο αριθμό άτυπων λεμφοκυττάρων στο Π.Α.

Η **ΠΛΛ**, εξακολουθεί να ορίζεται ως η παρουσία ποσοστού $>55\%$ προλεμφοκυττάρων στο Π.Α. Σημαντική εντούτοις διαφοροποίηση της ταξινόμησης του 2008, συγκριτικά προς εκείνη του 2001, αποτελεί η θέση ότι το σύνολο των περιπτώσεων ΠΛΛ στερούνται της μετάθεσης $t(11;14)$ και ότι οι περιπτώσεις ΠΛΛ (κατά προσέγγιση 20% των ΠΛΛ), οι οποίες κατά το παρελθόν ήταν θετικές στη μετάθεση αυτή, αφορούν σε Λεμφώματα από το κύτταρο του Μανδύα σε Λευχαιμική φάση.

Τα **Λεμφοπλασματοκυτταρικό Λέμφωμα (ΛΠΛ)**, εξ ορισμού στα πλαίσια της αναθεωρημένης WHO ταξινόμησης, αφορά σε Λέμφωμα από μικρά Β-λεμφοκύτταρα, λεμφοπλασμοκυττοειδή λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, το οποίο συνήθως διηθεί το μυελό των οστών (ΜΟ), τους λεμφαδένες και το σπλήνα και το οποίο *δεν πληρεί κριτήρια άλλων Β-Λεμφωμάτων από μικρά λεμφοκύτταρα με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση* όπως το Λέμφωμα από το κύτταρο της Οριακής Ζώνης, το Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα, το Λέμφωμα από το κύτταρο του Μανδύα, και η ΧΛΛ, έτσι ώστε η διάγνωση του ΛΠΛ να αποτελεί *διάγνωση εξ αποκλεισμού*. Περαιτέρω διαφοροποίηση σε σχέση με την WHO ταξινόμηση του 2001, αποτελεί η απάλειψη του όρου ΜW από την ονομασία του ΛΠΛ. Το γεγονός αυτό ερμηνεύεται μέσα στα πλαίσια του ότι η IgM παραπρωτεϊναιμία, δεν είναι πλέον διαγνωστική ΛΠΛ, εφόσον το ΛΠΛ δυνατόν σπανιότερα να χαρα-

κτηρίζεται από άλλη παραπρωτεϊνή και/ή απουσία παραπρωτεϊναιμίας, ενώ παράλληλα άλλα Β-Λεμφώματα με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση δυνατόν να συνοδεύονται από IgM παραπρωτεϊναιμία.

Τέλος η νεά WHO ταξινόμηση αναγνωρίζει ότι Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom (ΜW) δυνατόν να παρατηρηθεί σ' ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΛΠΛ και ορίζεται ως ΛΠΛ με διήθηση του μυελού των οστών και IgM μονοκλωνική γαμμοπάθεια οποιασδήποτε συγκέντρωσης.

Β) Συναίνεση σε Παλαιές Διαφωνίες

Στην WHO ταξινόμηση του 2001 το **Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα (Λ)** (Follicular Lymphoma) υποδιαιρείται σε τρεις ιστολογικούς βαθμούς κακοήθειας (grades) επί τη βάση του αριθμού των κεντροβλαστών. Βασικές καινοτομίες της νέας WHO ταξινόμησης αποτελούν: 1) η σύμπτυξη των Grades 1 και 2 σε ένα, λόγω της απουσίας ουσιαστικών κλινικοπρογνωστικών διαφορών μεταξύ τους και με κριτήριο τον αριθμό των κεντροβλαστών (<15 σε αντιπροσωπευτικά νεοπλασματικά λεμφοζίδια και με μεγέθυνση $\times 400$). 2) Η αναγκαιότητα ιστολογικής διάκρισης μεταξύ των Grades 3A και 3B του Λ, λόγω των σημαντικών μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών, μοριακών και κλινικών διαφορών μεταξύ τους, έτσι ώστε να αποτελούν διαφορετικές βιολογικά και προγνωστικά νόσους, με την έννοια της συσχέτισης του Λ Grade 3B περισσότερο προς το διάχυτο Β-λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (ΔΒΛΜΚ) απ' ότι προς το Λ Grade 3A. Υπενθυμίζεται ότι η βασική ιστολογική διαφορά μεταξύ Λ Grade 3A από το 3B, είναι *εξ' ορισμού* η παρουσία μεγάλων κεντροκυττάρων και κεντροβλαστών στο Grade 3A σε αντίθεση με την *αποκλειστική παρουσία κεντροβλαστών* στο Grade 3B και 3) η αναγνώριση της προγνωστικής αξίας του δείκτη του ρυθμού κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ki-67) στο Grade 1/2 με την έννοια της επιθετικότερης βιολογικής συμπεριφοράς ασθενών Grade 1/2 με αυξημένο ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού συγκριτικά προς ασθενείς της ίδιας κατηγορίας αλλά με χαμηλό ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού.

Γ) Ενσωμάτωση Νέων Οντοτήτων

Στην αναθεωρημένη WHO ταξινόμηση αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά η μεγάλη κατηγορία των **Διάχυτων Β-Λεμφωμάτων από Μεγάλα Κύτταρα μη περαιτέρω προσδιοριζόμενων (ΔΒΛΜΚΜΠΠ)**, η οποία και υποδιαιρέθηκε, επί τη βάση των δεδομένων της νέας τεχνολογίας και ειδικότερα των μελετών γονιδιακής έκφρασης, σε δύο μεγάλες διακριτές μοριακά και

κλινικοπρογνωστικά ομάδες: το ΔΒΛΜΚ από τα κύτταρα του βλαστικού κέντρου [*Germinal – Center B-cell like (GCB)*] όσο και ΔΒΛΜΚ από ενεργοποιημένα Β-κύτταρα του περιφερικού αίματος [*Activated B-cell –like (ABC)*]. Παρά την αρχική αισιοδοξία για την υποομαδοποίηση αυτή των ΔΒΛΜΚΜΠΠ και σε ανοσομορφολογικό επίπεδο, σήμερα είναι πλέον αποδεκτό, ότι προς το παρόν τουλάχιστον, τα δεδομένα του γονιδιακού *profil* δεν είναι ισοδύναμα με εκείνα του ανοσοφαινοτυπικού ελέγχου, έτσι ώστε να μη είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή διαγνωστική και κλινική πρακτική. Παράλληλα, εκτός από τα ΔΒΛΜΚΜΠΠ στην νέα WHO ταξινόμηση αναγνωρίστηκαν διάφοροι υπότυποι και νέες οντότητες, ειδικότερα μεταξύ των ΔΒΛΜΚ με πλασμαβλαστική/πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση όπως το ALK+ ΔΒΛΜΚ, το ΔΒΛΜΚ σχετιζόμενο με χρόνια φλεγμονή, το πλασμαβλαστικό λέμφωμα, το πλασμαβλαστικό λέμφωμα επί εδάφους πολυκεντρικής Νόσου Castleman σχετιζόμενης με τον HHV-8 και το EBV+ ΔΒΛΜΚ των ηλικιωμένων.

Στην ομάδα των περιφερικών Τ-Λεμφωμάτων η νέα ταξινόμηση αναγνώρισε δύο νέες οντότητες: το Αναπλαστικό Λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (ΑΛΜΚ) ALK+ και το Περιφερικό Τ-Λέμφωμα του Υποδόριου Ιστού τύπου Υποδοριίτιδας (ΠΤΛΥΙΤΥ).

Το ΑΛΜΚ αφορούσε στην ταξινόμηση WHO 2001, σε CD30+ περιφερικό Τ-Λέμφωμα από μεγάλα συνήθως λεμφοκύτταρα με άφθονο πρωτόπλασμα, πλειόμορφο πυρήνα με συχνή παρουσία της μετάθεσης t(2;5) και έκφρασης της ογκογόνου ALK πρωτεΐνης. Καινοτομία της αναθεωρημένης WHO 2008 ταξινόμησης συγκριτικά προς την προηγούμενη, αποτελεί η αναγνώριση δύο διακριτών υποτύπων του λεμφαδενικού ΑΛΜΚ με την έννοια του ALK+ και ALK- λεμφαδενικού ΑΛΜΚ. Παρά το γεγονός ότι το ALK+ ΑΛΜΚ αφορά σε νέα διακριτή οντότητα, το ALK- ΑΛΜΚ εντάσσεται προς το παρόν στις *προσωρινές οντότητες*. Η αναγκαιότητα διαφορικής διάγνωσης του ALK+ από το ALK- λεμφαδενικό ΑΛΜΚ, παρά την ταυτόσημη μορφολογία και ανοσοφαινότυπο, έγκειται κυρίως στην επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά του ALK- ΑΛΜΚ, (συνολική 5ετής επιβίωση του ALK+: 80% σε αντίθεση με 40% του ALK-) και στην προσβολή μεγαλύτερων ηλικιών. Τα δεδομένα αυτά σε συνδυασμό με την έκφραση διαφορετικών δευτερογενών γενετικών διαταραχών όπως αυτές ταυτοποιούνται με το συγκριτικό χρωμοσωμικό υβριδισμό [*Comparative Genomic Hybridization (CGH)*] ενισχύουν την άποψη ότι το ALK+, και ALK- λεμφαδενικό ΑΛΜΚ αφορούν σε *διακριτές βιολογικά κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες*. Το σκεπτικό αυτό ενισχύεται και από τα δεδομένα πρόσφατων μελετών σε επίπεδο γονιδιακής έκφρασης, οι οποίες

τεκμηριώνουν *διακριτό μοριακό profil* μεταξύ των δύο αυτών οντοτήτων. Τέλος, επισημαίνεται η αναγκαιότητα διάκρισης του ALK+ όσο και του ALK- λεμφαδενικού ΑΛΜΚ από τα πρωτοπαθή δερματικά ΑΛΜΚ καθώς και άλλους υποτύπους Τ- ή Β-Λεμφωμάτων με αναπλαστικούς χαρακτήρες και/ή έκφραση του CD30 αντιγόνου.

Βασική διαφοροποίηση της νέας WHO ταξινόμησης, αναφορικά με το ΠΤΛΥΙΤΥ, συγκριτικά προς την προηγούμενη, αποτελεί η αναγνώριση δύο διακριτών υποτύπων πρωτοπαθών Δερματικών Τ-Λεμφωμάτων με διήθηση του υποδόριου ιστού. Έτσι, ενώ κατά το παρελθόν στον όρο ΠΤΛΥΙΤΥ συμπεριλαμβανόταν περιπτώσεις με κυτταρική προέλευση τόσο από αβ, όσο και από γδ Τ-Λεμφοκύτταρα, σήμερα με τον όρο ΠΤΛΥΙΤΥ εννοούμε μόνο πρωτοπαθή Τ-δερματικά λεμφώματα, με αποκλειστική προσβολή του υποδόριου ιστού από κυτταροτοξικά, συνήθως Τ8+αβ Τ-Λεμφοκύτταρα. Τα Τ-λεμφώματα του υποδόριου ιστού από γδ-Τ-Λεμφοκύτταρα αποτελούν διακριτή, από τα πρωτοπαθή αβ-Τ-λεμφώματα, ομάδα πρωτοπαθών δερματικών Τ-λεμφωμάτων, τα οποία εκτός του υποδόριου ιστού δυνατόν να διηθούν το χόριο και/ή την επιδερμίδα και φέρονται στη νέα WHO ταξινόμηση ως *πρωτοπαθή δερματικά γδ Τ-λεμφώματα* (Primary Cutaneous gamma delta T-cell lymphomas). Η αναγκαιότητα διάκρισης μεταξύ ΠΤΛΥΙΤΥ και γδ+ Τ-πρωτοπαθών δερματικών Τ-λεμφωμάτων ερμηνεύεται στα πλαίσια της ριζικά διαφορετικής βιολογικής συμπεριφοράς τους, επειδή το ΠΤΛΥΙΤΥ χαρακτηρίζεται από ευνοϊκή βιολογική συμπεριφορά (διάμεση 5ετής επιβίωση: 80%), ενώ τα γδ πρωτοπαθή Τ-δερματικά λεμφώματα είναι ανθεκτικά στη συστηματική χημειοθεραπεία και/ή ακτινοβολία και έχουν πτωχή πρόγνωση (μέση επιβίωση: περίπου 15 μήνες).

Δ) Ανάπτυξη νέων αντιλήψεων για τη βιολογία των ΚΝΛΙ

Οι ουσιαστικές καινοτομίες της αναθεωρημένης WHO ταξινόμησης των ΚΝΛΙ, αναφορικά με τη Βιολογία τους, συνοψίζονται σε: 1) πρώιμες βλάβες και ευνοϊκής πρόγνωσης λεμφώματα, 2) ηλικία ως καθοριστικός παράγοντας στην αναγνώριση νέων διακριτών τύπων λεμφωμάτων, 3) συσχέτιση ειδικών τοπογραφικών εντοπίσεων προς κλινικοπαθολογοανατομικά διακριτές κατηγορίες λεμφωμάτων, 4) αλληλεπιδράσεις μεταξύ λεμφώματος και ειδικού μικροπεριβάλλοντος και 5) αναγνώριση δύο κατηγοριών ΚΝΛΙ με αλληλοεπικαλυπτόμενα γνωρίσματα μεταξύ αναγνωρισμένων ομάδων λεμφωμάτων, στα πλαίσια της WHO ταξινόμησης του 2001.

1. Πρώιμες βλάβες και ευνοϊκής πρόγνωσης Λεμφώματα

Στην ομάδα αυτή συμπεριλαμβάνονται: η μονοκλωνική Β-λεμφοκυττάρωση (ΜΒΛ), το «*in situ*» Λεμφοζιακό Λέμφωμα (ΛΛ) και το «*in situ*» Λέμφωμα από το Κύτταρο του Μανδύα (ΛΚΜ). Επισημαίνεται ότι, οι οντότητες αυτές δεν συμπεριλαμβάνονταν στην WHO ταξινόμηση του 2001. Η αξία της αναγνώρισής τους είναι τόσο θεωρητική με την έννοια της διερεύνησης των μηχανισμών της πρώιμης λευχαιμογένεσης όσο και πρακτική εφόσον από κλινικής πλευράς, οι συγκεκριμένοι ασθενείς χρήζουν συντηρητικότερης θεραπευτικής προσέγγισης ή και απλής παρακολούθησης.

Η ΜΒΛ χαρακτηρίζεται από την παρουσία αριθμού $<5 \times 10^9/L$ κλωνικών Β-λεμφοκυττάρων στο Π.Α. με φαινότυπο ΧΛΛ (Τυπικής ή άτυπης). Παράλληλα η νόσος στερείται: λεμφαδενοπάθειας, οργανομεγαλίας, κυτταροπενιών και συσχέτισης με άλλη λεμφοϋπερπλαστική, λοιμώδη ή αυτοάνοση νόσο. Η πρόγνωση της νόσου είναι συνήθως άριστη και συνιστάται απλή παρακολούθηση του ασθενούς.

Το «*in situ*» ΛΛ αφορά σε ιστοπαθολογική έννοια και ορίζεται είτε ως η παρουσία bcl-2 πρωτεΐνη θετικών Β-κυττάρων του βλαστικού κέντρου εντός ενός βλαστικού κέντρου, το οποίο, με καθαρά μορφολογικά κριτήρια, είναι αντιδραστικού χαρακτήρα, είτε ως η σύγχρονη παρουσία, σ' ένα λεμφαδένα λεμφοζιδιακών σχηματισμών με μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά γνωρίσματα ΛΛ, καθώς και λεμφοζιδιακών σχηματισμών με αντιδραστικού χαρακτήρα βλαστικά κέντρα σε μορφολογικό και ανοσοφαινοτυπικό επίπεδο. Η πρόγνωση των ασθενών στους οποίους αναγνωρίζεται «*in situ*» ΛΛ ποικίλει με την έννοια: 1) της μη ανάπτυξης ΛΛ κατά την παρακολούθηση, 2) της ανάπτυξης ΛΛ στην πορεία και 3) της σύγχρονης παρουσίας ΛΛ σε άλλους συνυπάρχοντες διογκωμένους λεμφαδένες.

Το «*in situ*» ΛΚΜ αφορά επίσης σε καθαρά ιστοπαθολογική έννοια και ορίζεται ως η αποκλειστική διήθηση από ΛΚΜ της ζώνης του μανδύα ενός ή περισσότερων λεμφοζιδίων με αντιδραστικά βλαστικά κέντρα (σε καθαρά μορφολογικό επίπεδο) με την έννοια προφανώς της θετικότητας της περιοχής αυτής στην Κυκλίνη D1 και/ή στο δείκτη CD5. Η πρόγνωση ασθενών με «*in situ*» ΛΚΜ ποικίλει με την έννοια ότι άλλοτε είναι ιδιαίτερα ευνοϊκή με μακρά επιβίωση των ασθενών χωρίς θεραπεία, είτε είναι δυσμενής, εφόσον το «*in situ*» ΛΚΜ συνυπάρχει με έκδηλη νόσο άλλων ανατομικών περιοχών. Τα δεδομένα αυτά κάνουν προφανή την αναγκαιότητα της ευρείας ανοσομορφολογικής μελέτης λεμφαδένων με «αντιδραστικούς» σε μορφολογικό επίπεδο λεμφοζιδιακούς σχηματισμούς στα πλαίσια του αποκλεισμού «*in situ*» ΛΛ όσον και

«*in situ*» ΛΚΜ.

2. Σχετιζόμενοι με την Ηλικία Διακριτοί Τύπου Λεμφωμάτων

Οι σχετιζόμενες με την ηλικία νέες διακριτές, κλινικοπαθολογοανατομικές κατηγορίες λεμφωμάτων της αναθεωρημένης WHO ταξινόμησης (οι οποίες απουσιάζουν από την προηγούμενη ταξινόμηση) είναι: 1) το Παιδιατρικό Λ, 2) το Παιδιατρικό Λεμφαδενικό Λέμφωμα από το Κύτταρο της Οριακής Ζώνης (Pediatric Nodal Marginal zone Lymphoma), 3) το παιδιατρικό EBV+ λέμφωμα και 4) το EBV+ ΔΒΛΜΚ των ηλικιωμένων. Οι οντότητες αυτές υποδηλώνουν την ύπαρξη, άγνωστων προς το παρόν, βιολογικών παραγόντων σχετιζόμενων με την ηλικία που είναι καθοριστικής σημασίας τόσο στην παθογένεση, όσο και τις κλινικές εκδηλώσεις ορισμένων ειδικών τύπων λεμφωμάτων. Η αναγκαιότητα αναγνώρισης και τεκμηρίωσης των νέων αυτών υποτύπων λεμφωμάτων ερμηνεύεται στα πλαίσια της διαφορετικής, κυρίως, κλινικής εκδήλωσης και βιολογικής συμπεριφοράς τους συγκριτικά προς τα αντίστοιχα λεμφώματα των ενηλίκων.

Το Παιδιατρικό Λ είναι σπάνιο με συχνότητα 3% έναντι 29% των ΛΛ των ενηλίκων, προσβάλλει, συχνότερα από το ΛΛ των ενηλίκων, εξωλεμφαδενικές περιοχές και είναι συνήθως Στάδιο I κατά την αρχική διάγνωση, σε αντίθεση με τη γενικευμένη νόσο του ΛΛ των ενηλίκων. Παράλληλα, και σε αντίθεση με το αντίστοιχο λέμφωμα των ενηλίκων, είναι *ιάσιμο* ακόμη και με απλή χειρουργική εξαίρεση και τα συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα. Παρά την ταυτόσημη ιστολογική εικόνα του με το ΛΛ των ενηλίκων διαφέρει από αυτό: α) *ανοσοφαινοτυπικά* με την έννοια της αρνητικότητας των λεμφωματοδών κυττάρων στην αντιαποπτωτική πρωτεΐνη bcl-2 και β) *γονοτυπικά* λόγω της απουσίας μετάθεσης t(14;18). Τα δεδομένα αυτά υπαινίσσονται διαφορετική Μοριακή Παθογένεση μεταξύ Παιδιατρικού ΛΛ και ΛΛ των Ενηλίκων.

Το Παιδιατρικό Λεμφαδενικό Λέμφωμα από το Κύτταρο της Οριακής Ζώνης (ΠΛΛΚΟΖ), παρά το ότι εξίσου σπάνιο με το αντίστοιχο των ενηλίκων, προσβάλλει συχνότερα άρρενα απ' ό τι θήλεα, είναι στην πλειονότητα των περιπτώσεων (>90%) στάδιο I σε αντίθεση με το συνήθως προχωρημένο στάδιο των ενηλίκων (Στάδιο III-IV: 41-88%) και χαρακτηρίζεται από άριστη πρόγνωση και μακρά επιβίωση συγκριτικά με το αντίστοιχο λέμφωμα των ενηλίκων (5ετής συνολική επιβίωση: 55-85%, 5ετής επιβίωση ελεύθερη νόσου: 22-29%). Μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά είναι ταυτόσημο με το ΠΛΛΚΟΖ των ενηλίκων με την έννοια έκφρασης φαινοτύπου Β-κυττάρων οριακής ζώνης: CD20+, CD79+, CD43+/-, bcl2+/- CD10- bcl6-

Κυκλίνη D1-, CD5- CD23-.

3. Ειδικές τοπογραφικές εντοπίσεις λεμφωμάτων

Η συσχέτιση ειδικών τοπογραφικών εντοπίσεων προς ειδικές νοσολογικές οντότητες, οι οποίες αφορούν σε διακριτές κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες και χρήζουν ειδικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, αποτελεί μια ουσιαστική καινοτομία της αναθεωρημένης WHO ταξινόμησης του 2008. Ετσι, σήμερα, εκτός της ομάδας των MALT Λεμφωμάτων, των πρωτοπαθών Λεμφωμάτων του Μεσοθωρακίου, των σπληνικών λεμφωμάτων και ορισμένων πρωτοπαθών δερματικών Λεμφωμάτων που αναγνωρίζονται ως διακριτές οντότητες και στην WHO ταξινόμηση του 2001, με αρκετές εν τούτοις ασάφειες, το σκεπτικό της συσχέτισης ειδικών τοπογραφικών εντοπίσεων με διακριτούς βιολογικά υποτύπους λεμφωμάτων έχει επεκταθεί και τεκμηριωθεί στη νέα ταξινόμηση. Η τελευταία αυτή παράλληλα περιλαμβάνει επιπρόσθετους υπότυπους Β- και Τ-δερματικών λεμφωμάτων, το ΔΒΛΜΚ του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος καθώς και το εξωλεμφαδενικό πρωτοπαθές ΛΛ. Η συσχέτιση ειδικών τοπογραφικών εντοπίσεων με διακριτές κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες πιθανότατα συσχετίζεται με α) ειδικούς αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς (λοιμώδεις νόσοι), β) σπάνιους οντογενετικά υποτύπους φυσιολογικών λεμφικών κυττάρων (αστεροειδή β-κύτταρα θύμου αδένου), γ) ειδικές της εντόπισης ανοσολογικές λειτουργίες (ανοσολογικές *santuarities*) και δ) αλληλεπιδράσεις μεταξύ λεμφώματος και ξενιστού (εκλεκτικοί μηχανισμοί μετανάστευσης).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα ειδικών της εντόπισης αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών με την έννοια κυρίως λοιμωδών παραγόντων αποτελούν τα MALT λεμφώματα τα οποία *εξ' ορισμού είναι πάντοτε χαμηλής κακοήθειας* και συσχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με διαφόρους αιτιολογικούς παράγοντες, χαρακτηριστικούς, τρόπον τινά, της εντόπισης. Ετσι το MALT λέμφωμα του στομάχου συσχετίζεται με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού [*Helicobacter Pylori* (Hp)], η Ανοσοϋπερπλαστική Νόσος του Λεπτού Εντέρου [Immunoproliferative Small Intestinal Disease (IPSID)] με το *Campylobacter Jejuni*, το MALT λέμφωμα του οφθαλμού με την *Chlamydia Psittaci* και το MALT λέμφωμα του δέρματος με τη *Borrelia Burgdoferi*. Το αντιπροσωπευτικότερο παράδειγμα συσχέτισης λοιμωδών παραγόντων με ειδικούς τύπους λεμφωμάτων αποτελεί η άριστη, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, πρόγνωση των MALT λεμφωμάτων του στομάχου μετά τη θεραπεία εκρίζωσης του ΗΡ. Σήμερα εντούτοις, έχει παράλληλα διευκρινιστεί ότι ασθενείς με MALT λέμφωμα στομάχου που φέρουν

την μετάθεση t(11;18) δεν θα ανταποκριθούν στην θεραπεία εκρίζωσης του ΗΡ και επιβάλλεται η άμεση έναρξη χημειοθεραπείας, ενώ παράλληλα στους συγκεκριμένους ασθενείς το MALT λέμφωμα δεν εξελίσσεται σε ΔΒΛΜΚ. Αντίθετα ασθενείς με MALT λέμφωμα στομάχου αρνητικοί στη μετάθεση t(11;18) και θετικοί στο ΗΡ θα ανταποκριθούν στη θεραπεία εκρίζωσης με άριστη πρόγνωση. Επισημαίνεται εντούτοις η αναγκαιότητα ενδοσκοπικού υπερηχοτομογραφήματος στους εν λόγω ασθενείς κατά την αρχική διάγνωση για την εκτίμηση του βάθους της διήθησης, με την έννοια ότι ασθενείς με διήθηση του μυϊκού χιτώνα, επιβάλλεται να θεραπευθούν με συνδυασμό θεραπείας εκρίζωσης του Ηρ και χημειοθεραπείας. Τέλος, τονίζεται ο αυξημένος κίνδυνος εξέλιξης του MALT λεμφώματος σε ΔΒΛΜΚ στους αρνητικούς για τη μετάθεση t(11;18) ασθενείς. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν την αναγκαιότητα πολύπλευρης διαγνωστικής προσέγγισης του MALT λεμφώματος του στομάχου με την έννοια του συνδυασμού μορφολογίας, ανοσοφαινότυπου και κυρίως γονότυπου/καρυότυπου στα πλαίσια της ανίχνευσης της μετάθεσης t(11;18), εφόσον τα t(11;18) + όσο και τα t(11;18)- MALT Λεμφώματα χαρακτηρίζονται από ταυτόσημους ιστολογικούς και ανοσοφαινοτυπικούς χαρακτήρες.

4. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ λεμφώματος και ειδικού μικροπεριβάλλοντος

Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ λεμφώματος και ειδικού μικροπεριβάλλοντος αποτελούν τα *πρωτοπαθή εξωλεμφαδενικά ΛΛ*. Τα λεμφώματα αυτά, τα οποία προσβάλλουν ενήλικες και συχνότερα παιδιά, δυνατόν να αναπτυχθούν στο Γαστρεντερικό Σύστημα, τους όρχεις, το Δέρμα, τον οφθαλμό και το Σπλήνα. Η αναγκαιότητα αναγνώρισης και τεκμηρίωσης των λεμφωμάτων αυτών συνδέεται άρρηκτα με τις *ουσιαστικές διαφορές* αναφορικά με τις κλινικοεργαστηριακές εκδηλώσεις τους, την πρόγνωση, όσο και τον ανοσοφαινότυπο/γονότυπο *συγκριτικά προς αντίστοιχα λεμφαδενικά*. Εξίσου ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι και μεταξύ των πρωτοπαθών εξωλεμφαδενικών ΛΛ υφίστανται διαφορές, κυρίως όμως ως προς τον ανοσοφαινότυπο και γονότυπο.

Το *πρωτοπαθές εξωλεμφαδενικό ΛΛ του Γαστρεντερικού Συστήματος* είναι σπανιότατο, σε αντίθεση με το αντίστοιχο ΛΛ, προσβάλλει συνήθως το 12λο και σπανιότερα τον τελικό ειλεό. Ενδοσκοπικά εμφανίζεται είτε με τη μορφή μονήρους βλάβης στο 12/λο είτε ως εκτεταμένη νόσος με τη μορφή πολυπόδων. Ιστολογικά, ανοσοφαινοτυπικά και γονοτυπικά το λέμφωμα αυτό είναι *ταυτόσημο* με το αντίστοιχο λεμφαδενικό. Εν τούτοις τα λεμφωματώδη κύτταρα του

Λλ λεμφώματος του γαστρεντερικού είναι θετικά στην α4β7 ιντεργκρίνη, σε αντίθεση με την αρνητικότητα του λεμφαδενικού Λλ. Εξάλλου το Λλ του γαστρεντερικού συστήματος είναι πάντα εντοπισμένο (στάδιο I), αντίθετα με το προχωρημένο στάδιο του λεμφαδενικού, και χαρακτηρίζεται από *άριστη πρόγνωση* (ακόμη και χωρίς θεραπεία) σε αντιδιαστολή με την ήπια βιολογική συμπεριφορά του λεμφαδενικού Λλ, το οποίο είναι μη *ιάσιμο*. Από πλευράς οντογένεσης υποστηρίζεται η άποψη ότι το φυσιολογικό αντίστοιχο του Λλ του γαστρεντερικού συστήματος είναι τα τοπικά Β-λεμφοκύτταρα των βλαστικών κέντρων, ενώ του λεμφαδενικού Λλ τα Β-λεμφοκύτταρα των βλαστικών κέντρων των λεμφαδένων.

Το *πρωτοπαθές Λεμφοζιακό Λέμφωμα του Δέρματος*, το οποίο στην αναθεωρημένη WHO φέρεται ως: *Πρωτοπαθές Δερματικό Λέμφωμα από το Βλαστικό Κέντρο* (ΠΔΛΒΚ) (Primary Cutaneous Follicle Centre Lymphoma), είναι το συχνότερο πρωτοπαθές Β-λέμφωμα του Δέρματος, προσβάλλει συνήθως την κεφαλή και τον κορμό, και πολύ σπανιότερα τα άκρα. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται συνήθως από διάχυτο και σπανιότερα οζώδες πρότυπο ανάπτυξης σε αντίθεση με το αντίστοιχο λεμφαδενικό και, παρά την ταυτόσημη κυτταρική τους σύνθεση (κεντροκύτταρα και κεντροβλάστες σε άλλοτε άλλες αναλογίες), διαφέρουν ουσιαστικά στον ανοσοφαινότυπο και γονότυπο. Έτσι, ενώ τα κύτταρα του ΠΔΛΒΚ είναι bcl6+ CD10+/- και bcl2-/+ και συνήθως αρνητικά στη μετάθεση t(14;18), τα λεμφωματώδη κύτταρα του λεμφαδενικού Λλ είναι συνήθως bcl6+ CD10+ bcl2+ και συνήθως θετικά στη μετάθεση t(14;18). Μείζονες, επίσης, είναι οι διαφορές τους και σε κλινικοπρογνωστικό επίπεδο, με την έννοια ότι το ΠΔΛΒΚ είναι στάδιο I κατά την αρχική εκδήλωση και η πρόγνωση του είναι *άριστη* (>90% πενταετής επιβίωση) ανεξαρτήτως του προτύπου ανάπτυξης και του αριθμού των μεγάλων κυττάρων, έτσι ώστε τη θεραπεία εκλογής να αποτελεί η τοπική ακτινοβολία

Το *Πρωτοπαθές Μ του Όρχεος* είναι σπάνιο στους ενήλικες, συνηθέστερο στα παιδιά και παρά την ταυτόσημη μορφολογία, με το αντίστοιχο λεμφαδενικό, *διαφέρει* από αυτό τόσο ανοσοφαινοτυπικά με την έννοια της αρνητικότητας των λεμφωματωδών κυττάρων στην αντιαποπτωτική bcl-2 πρωτεΐνη όσο και γονοτυπικά με την έννοια της απουσίας της μετάθεσης t(14;18). Η νόσος κατά την αρχική της εκδήλωση εντοπίζεται στον όρχι (Στάδιο I) και η πρόγνωση είναι ιδιαίτερα ευνοϊκή.

5. Αναγνώριση δύο κατηγοριών ΚΝΛΙ με αλληλοεπικαλυπτόμενα γνωρίσματα μεταξύ αναγνωρισμένων ομάδων λεμφωμάτων, στα πλαίσια της WHO ταξινόμησης του 2001

Στην ομάδα αυτή, η οποία συμπεριλαμβάνεται για πρώτη φορά στη νέα WHO ταξινόμηση, ανήκουν: **α)** το *αταξινόμητο Β-λέμφωμα με ενδιάμεσα γνωρίσματα μεταξύ ΔΒΛΜΚ και Burkitt Λεμφώματος* (ΒΛ) και **β)** το *αταξινόμητο Β-λέμφωμα με αλληλοεπικαλυπτόμενα γνωρίσματα μεταξύ ΔΒΛΜΚ και κλασικού λεμφώματος Hodgkin* (ΚΛΗ).

α) Το *Αταξινόμητο Β-λέμφωμα, με ενδιάμεσα γνωρίσματα μεταξύ ΔΒΛΜΚ και ΒΛ*, αφορά σε ομάδα ιδιαίτερα επιθετικών Β-λεμφωμάτων, τα οποία παρά το ότι μοιράζονται μορφολογικά, ανοφαινοτυπικά και γονοτυπικά χαρακτηριστικά τόσο με το ΔΒΛΜΚ, όσο και το ΒΛ, για βιολογικούς και κλινικοπρογνωστικούς λόγους *δεν πρέπει* να συμπεριλαμβάνονται σε καμία από τις δύο αυτές κατηγορίες. Η πλειονότητα των αταξινόμητων αυτών Β-λεμφωμάτων χαρακτηρίζεται από μορφολογικά γνωρίσματα ενδιάμεσα μεταξύ ΔΒΛΜΚ και ΒΛ, ιδιαίτερα αυξημένο ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού (K67 >95%), ανοσοφαινότυπο ΒΛ (bcl6+ CD10+ bcl2- Mum-1-) και χαρακτηρίζεται από τη *σύγχρονη παρουσία* μεταθέσεων των C-MYC και BCL-2 γονιδίων, γεγονός στο οποίο οφείλεται και το προσωνύμιο *double hit lymphoma*. Ένας μικρότερος αριθμός περιπτώσεων παρουσιάζουν μορφολογία συμβατή με ΒΛ αλλά φαινότυπο άτυπο για ΒΛ (bcl6+ CD10+ bcl2+ Mum-1 +/-) και γονότυπο επίσης μη συμβατό με ΒΛ, με την έννοια της *σύγχρονης παρουσίας* των μεταθέσεων των C-MYC και BCL-2 γονιδίων στα γενικότερα πλαίσια των *double hit* λεμφωμάτων. Η αναγκαιότητα της αναγνώρισης και τεκμηρίωσης της ομάδας αυτής του αταξινόμητου Β-λεμφώματος από τον παθολογοανατόμο και της διάκρισής του από το ΔΒΛΜΚ, όσο και το ΒΛ, συνδέεται με την *ιδιαίτερα επιθετική βιολογική συμπεριφορά και δυσμενή πρόγνωση* του, λόγω της αντοχής στα τρέχοντα χημειοθεραπευτικά σχήματα, έτσι ώστε η μέση επιβίωση να υπολογίζεται σε 4 μήνες.

β) Το *αταξινόμητο Β-λέμφωμα με αλληλοεπικαλυπτόμενα γνωρίσματα μεταξύ ΔΒΛΜΚ και ΚΛΗ* παρουσιάζει αλληλοεπικαλυπτόμενα κλινικά, ιστολογικά και/ή ανοσοφαινοτυπικά γνωρίσματα μεταξύ ΚΛΗ και ΔΒΛΜΚ, και ειδικότερα του υποτύπου του γνωστού ως: *Πρωτοπαθές Β-λέμφωμα του Μεσοθωρακίου από Μεγάλα Κύτταρα* (ΠΛΜΜΚ). Παρά το γεγονός ότι, η πλειονότητα των περιπτώσεων αφορά σε νόσο στο Μεσοθωράκιο, σ' ένα μικρό αριθμό περιπτώσεων πρόκειται για προσβολή περιφερικών λεμφαδένων ως αρχική εντόπιση της νόσου. Επιγραμματικά πρόκειται

είτε για περιπτώσεις που παρουσιάζουν ιστολογική εικόνα συμβατή με ΚΛΗ, οζώδη σκλήρυνση και φαινότυπο συμβατό με Β-Λέμφωμα [(CD20+/CD79a+, PAX5+) στο σύνολο των νεοπλασματικών κυττάρων, CD30+/-, CD15-], είτε για περιπτώσεις με ιστολογική εικόνα συμβατή με ΠΛΜΜΚ και φαινότυπο ΚΛΗ με την έννοια της απουσίας, ή εστιακής μόνο θετικότητας των νεοπλασματικών λεμφικών στοιχείων στους Β-δείκτες (CD20 / CD79 / PAX-5) και της θετικότητάς τους στους δείκτες CD30 και CD15 ή στην παρουσία του EBV. Η αναγκαιότητα της αναγνώρισης της ομάδας αυτής, του αταξινόμητου Β-λεμφώματος από τον παθολογοανατόμο, η οποία φέρεται και ως “grey-zone” και της οριοθέτησής της από το ΚΛΗ, όσο και το ΠΛΜΜΚ, ερμηνεύεται λόγω της επιθετικότερης βιολογικής συμπεριφοράς του, συγκριτικά προς το ΚΛΗ, όσο και το ΠΒΛΜΜΚ. Παρά την απουσία πλήρους συναίνεσης, η τάση η οποία υπερισχύει από πλευράς θεραπευτικής αντιμετώπισης, είναι η θεραπεία επιθετικού Β-λεμφώματος από μεγάλα κύτταρα.

Ε) Ανοιχτά Ζητήματα

Στην αναθεωρημένη WHO ταξινόμηση του 2008 συμπεριλαμβάνονται, εντούτοις και ανοιχτά ζητήματα με την έννοια, κυρίως, ορισμένων κατηγοριών λεμφωμάτων, οι οποίες προς το παρόν τουλάχιστον θεωρούνται ως *προσωρινές* (provisional) ή *αναδύμενες* (emerging), επειδή δεν έχει ακόμη διαλευκανθεί εάν αντιστοιχούν σε διακριτές οντότητες, ή ιδιότυπες ποικιλίες, ήδη γνωστών, “καλά καθορισμένων”, οντοτήτων.

Στις κατηγορίες αυτές ανήκουν μεταξύ άλλων το *Διάχυτο Β-λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα, με διήθηση του Ερυθρού Πολφού* και η πιθανή συσχέτισή του με την “*ποικιλία*” της *Λευχαιμίας από Τριχωτά Λεμφοκύτταρα* (Hairy Cell Leukemia Variant), το *πρωτοπαθές δερματικό επιθετικό επιδερμοτροπικό CD8+ κυτταροτοξικό Τ-λέμφωμα* (Primary Cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ positive cytotoxic T-cell Lymphoma) και το *Πρωτοπαθές Δερματικό CD4+ Τ-λέμφωμα από μικρά και μέσου μεγέθους κύτταρα* (Primary Cutaneous CD4+ small-medium sized T-cell lymphoma).

Το *Διάχυτο Β-λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα, με διήθηση του Ερυθρού Πολφού* (ΣΒΛΜΔΔΕΠ) (Splenic Diffuse Red Pulp Small B-cell Lymphoma), όσο και η *ποικιλία της Λευχαιμίας από Τριχωτά Λεμφοκύτταρα* [(ΠΛΤΚ) Hairy Cell Leukemia Variant] αφορούν σε *προσωρινές οντότητες* στα πλαίσια της Νέας WHO ταξινόμησης, *διακριτές* από τις “καλά καθορισμένες” οντότητες του Σπληνικού Λεμφώματος της Οριακής Ζώνης (ΣΛΟΣ), όσο και της Λευχαιμίας από Τριχωτά Λεμφοκύτταρα (HCL) της ίδιας ταξινόμησης. Η

αναγκαιότητα της διαφορικής τους διάγνωσης από το ΣΛΟΣ και την HCL ερμηνεύεται μέσα στα πλαίσια της διαφορετικής θεραπευτικής τους αντιμετώπισης: ενώ στην πλειονότητα των περιπτώσεων των ΣΛΟΣ, όσο και της HCL, σήμερα θεραπεία εκλογής αποτελεί η χορήγηση Mabthera +/- σπληνεκτομή και η χορήγηση παραγώγων των πουρινών, αντίστοιχα, στο ΣΒΛΜΔΔΕΠ και την ΠΛΤΚ, θεραπεία εκλογής αποτελεί η σπληνεκτομή. Η τελευταία αυτή παράλληλα προτείνεται και για καθαρά διαγνωστικούς λόγους για τις οντότητες αυτές, εφόσον η τεκμηρίωση της διάγνωσής τους προϋποθέτει υλικό σπληνεκτομής. Η αναγκαιότητα σπληνεκτομής ερμηνεύεται μέσα στα πλαίσια του ότι το ΣΛΟΣ χαρακτηρίζεται από μακροσκοπικό και ιστολογικό μικροοζώδες πρότυπο ανάπτυξης και δίμορφη μορφολογία των όζων, ενώ το ΣΒΛΔΔΕΠ παρουσιάζει ομοιογενή μακροσκοπική εικόνα και διάχυτη διήθηση του ερυθρού πολφού από μονόμορφο λεμφικό πληθυσμό σε ιστολογικό επίπεδο. Εξάλλου, παρά το γεγονός, ότι η HCL παρουσιάζει επίσης διάχυτη διήθηση του ερυθρού πολφού, η καθολική θετικότητα των νεοπλασματικών λεμφικών στοιχείων στην Annexin A1 (εύρημα αρνητικό στο ΣΛΟΣ, ΣΒΛΔΔΕΠ και τη HCL-V), σε συνδυασμό με την χαρακτηριστική κλινικοεργαστηριακή εικόνα της νόσου, διευκολύνει τη διαφορική διάγνωσή της από το ΣΛΟΣ, το ΣΒΛΔΔΕΠ και την HCL-V. Εντούτοις, οι *αλληλοεπικαλυπτόμενοι* μορφολογικοί, ανοσοφαινοτυπικοί, και κλινικοεργαστηριακοί χαρακτήρες μεταξύ ΣΒΔΔΕΠ και HCL-V, καθώς και η ανταπόκρισή τους στη σπληνεκτομή, ερμηνεύουν την ένταξή τους, προς το παρόν τουλάχιστον, στις *προσωρινές οντότητες* της νέας WHO ταξινόμησης.

Το *Πρωτοπαθές Δερματικό CD8-θετικό επιθετικό Επιδερμοτροπικό κυτταροτοξικό Τ-Λέμφωμα* (Primary Cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell Lymphoma) αποτελεί ιδιαίτερα επιθετικό πρωτοπαθές Τ-δερματικό λέμφωμα. Η αναγκαιότητα διάκρισής του από τα υπόλοιπα CD8+ πρωτοπαθή δερματικά λεμφώματα συνδέεται με: α) τη χαρακτηριστική κλινική εκδήλωσή του με την έννοια κυρίως της παρουσίας γενικευμένων βλατίδων, όζων ή όγκων, με εξέλκωση και νέκρωση, β) ορισμένους ειδικούς ιστολογικούς χαρακτήρες, όπως προέχουσα διήθηση της επιδερμίδας από μέσου η μεγάλου μεγέθους νεοπλασματικά CD8+ Τ-λεμφοκύτταρα, έτσι ώστε να μιμείται νόσο Paget, καθώς και άλλοτε άλλου βαθμού νέκρωση της επιδερμίδας και γ) την ιδιαίτερα επιθετική βιολογική συμπεριφορά του, συγκριτικά με άλλα CD8+ πρωτοπαθή δερματικά λεμφώματα, με την έννοια ενδιάμεσης επιβίωσης 32 μήνες.

Το *Πρωτοπαθές Δερματικό CD4-θετικό Τ-Λέμφωμα*

από μικρού και μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα (*Primary Cutaneous CD4-positive small-medium T-cell Lymphoma*) κλινικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία μονήρους πλάκας ή οζιδίου, συνήθως στο πρόσωπο, τράχηλο και ανώτερο κορμό. Εξ ορισμού: α) στερείται πλακών τυπικών της σπογγοειδούς μυκητίασης και β) τα λεμφοματώδη κύτταρα είναι CD3+ CD4+ CD8- CD30-, με συχνή παρουσία ανώμαλου ανοσοφαινότυπου. Χαρακτηριστικό γνώρισμα του λεμφώματος, σε αντίθεση με το σύνολο σχεδόν των άλλων πρωτοπαθών δερματικών T-λεμφωμάτων, είναι η συνύπαρξη του με πολυκλωνικά πλασματοκύτταρα και B- μεγάλα ή μικρά λεμφοκύτταρα, εύρημα το οποίο δυνατόν να δημιουργήσει πρόβλημα διαφορικής διαγνωστικής από αντιδραστικές εξεργασίες. Εντούτοις η ανίχνευση κλωνικών αναδιατάξεων των γονιδίων του TCRγ τεκμηριώνει τη διάγνωση. Η αξία της τεκμηρίωσης της διάγνωσης αυτής είναι αποφασιστικής σημασίας για την πρόγνωση και θεραπεία, εφόσον ο συγκεκριμένος προσωρινός τύπος λεμφώματος χαρακτηρίζεται από ευνοϊκή πρόγνωση με την έννοια της βετούς επιβίωσης σε ποσοστό 80%.

II. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

- Οι WHO ταξινομήσεις των ΚΝΛΙ (2001/2008), όσο και η προηγηθείσα REAL ταξινόμηση, ουσιαστικά διαφέρουν από τις προηγούμενες ταξινομήσεις Λεμφωμάτων, με την έννοια ότι μέσω μιας *πολυπαραμετρικής διαγνωστικής προσέγγισης* (συνδυασμός μορφολογίας, ανοσοφαινότυπου γονότυπου, καρυότυπου και κλινικών δεδομένων), ταυτοποιούν *διακριτές (real) κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες*.
- Η ενσωμάτωση νέων οντοτήτων στην αναθεωρημένη WHO ταξινόμηση του 2008 των ΚΝΛΙ, προϋποθέτει πάντοτε *διευρυμένη ανοσοϊστοχημική μελέτη και σε ορισμένες περιπτώσεις γενετικές πληροφορίες* (γονότυπος/καρυότυπος).
- Οι *καινοτομίες* της νέας WHO ταξινόμησης του 2008 των ΚΝΛΙ, συγκριτικά με την προηγούμενη του 2001, συνοψίζονται σε: α) αναθεώρηση κριτηρίων για “καλά καθορισμένες” οντότητες, β) συναίνεση σε παλαιές διαφωνίες, γ) ενσωμάτωση νέων οντοτήτων και δ) ανάπτυξη νέων αντιλήψεων για τη βιολογία των ΚΝΛΙ, συμπεριλαμβανομένης και της έννοιας της πλαστικότητας (plasticity) των λεμφικών πληθυσμών.
- Οι *προκλήσεις/προοπτικές* της νέας WHO ταξινόμησης αφορούν: 1) στη διαλεύκανση των *ανοιχτών*

ζητημάτων της ταξινόμησης, με την έννοια των προσωρινών, ή αναδυόμενων, οντοτήτων, 2) στην προέκταση του ρόλου των *βιοδεικτών* στην πρόγνωση των ΚΝΛΙ και 3) στην αξιοποίηση των νέων πληροφοριών που προέκυψαν από τις μελέτες γονιδιακής έκφρασης, ως προς την ταυτοποίηση νέων υποτύπων λεμφωμάτων και τη δυνητική κλινικοπρογνωστική και θεραπευτική αξία της ανίχνευσης ειδικών μοριακών παθογενετικών οδών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arber DA. Molecular diagnostic approach to non- Hodgkin's lymphoma. *J Mol Diagn* 2000, 2:178-190.
2. Gong JZ, Zheng S, Chiarle R, et al. Detection of immunoglobulin light chain rearrangements by polymerase chain reaction: an improved method for detection of clonal B-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Path* 1999, 155:355-363.
3. Rimokh R, Berger E, Delsol G, et al. Detection of the chromosomal translocation t(11; 14) by polymerase chain reaction in mantle cell lymphomas. *Blood* 1994, 83:1871-1875.
4. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ lymphoma: clinicopathologic findings and outcome. *Blood* 1999, 93:2697-2706.
5. Van Dongen JJ, et al. Standardized RT- PCR analysis of fusion genes transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for the detection of minimal residual disease. *Leukemia* 1999, 12:1901-
6. Cook JR. Paraffin section interphase in situ hybridization in the diagnosis and classification of non- Hodgkin's lymphomas. *Diagn Mol Path* 2004, 13:197-206.
7. Liu H, Ruskon-Fourmestrau A, Lavergne-Slove A, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa- associated lymphoid tissue lymphoma to helicobacter pylori eradication therapy. *Lancet* 2001, 357:39- 40.
8. Piva R, Pellegrino E, Mattioli M, et al. Functional validation of the anaplastic lymphoma kinase signature identifies CEBPB and BCL2A1 as clinical target genes. *J Clin Invest* 2006, 116:3171-3182.
9. Harris NL, Jaffe EL, Banks PM, et al. A revised European American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994, 84:1361-1392.
10. Jaffe EL, Harris NL, Stein H, et al. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours, Lyon, France: IAPC Press, 2001.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon, France: IAPC Press, 2008.

ΣΤΗ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Clostridium difficile - Πολυανθεκτική Φυματίωση

Α Αργυροπούλου¹, Ζ Ψαρουδάκη², Σ Κωστούρου³

SUMMARY

ARGYROPOULOU A, PSAROUDAKI Z, KOSTOUROU S. Clostridium difficile – Multidrug-resistant Tuberculosis. In recent years, Clostridium difficile infections (CDI) have been increasing in incidence and severity. The emergence of a new hyper virulent strain of C. difficile has been implicated in several nosocomial outbreaks of CDI in North America and Europe. Another recent issue is the alarming increase in the global incidence of multidrug and extensive drug-resistant tuberculosis. Resistance to anti-tuberculosis has become a major health problem. Prompt and precise diagnosis is an important aspect of effective management and implementation of control measures in both infections. During the last years, several new and accurate molecular diagnostic tests are introduced in laboratory diagnosis, for rapid detection of hyper virulent C. difficile strains and M. tuberculosis resistance genes. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 572-584, 2010.**

Key words: Clostridium difficile, binary toxin, CDI, multidrug-resistant, tuberculosis, MDR-TB, XDR-TB

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια, το Clostridium difficile, προκαλεί νόσο με αυξημένη συχνότητα και βαρύτητα. Έχουν περιγραφεί πολλές νοσοκομειακές επιδημίες σε Αμερική και Ευρώπη, που αποδίδονται κυρίως στην ανάδυση υπερλοιμογόνου στελέχους. Παράλληλα, η εμφάνιση πολυανθεκτικών και εξαιρετικά ανθεκτικών περιπτώσεων φυματίωσης έχει σημάνει παγκόσμιο συναγερμό. Η ανθεκτικότητα στα αντιφυματικά φάρμακα αποτελεί ένα πρόβλημα που διογκώνεται με πολύ γρήγορους ρυθμούς. Η γρήγορη και έγκυρη διάγνωση και των δύο νοσημάτων είναι απαραίτητη για τη θεραπεία και τον περιορισμό της μετάδοσης. Στη διαγνωστική, τα τελευταία χρόνια, χρησιμοποιούνται νεώτερες μοριακές μέθοδοι για την ταχεία ανίχνευση λοιμογόνων στελεχών C. difficile και γονιδίων του M. tuberculosis που σχετίζονται με την αντοχή στα αντιφυματικά φάρμακα. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 572-584, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: C. difficile, δυαδική τοξίνη, CDI, πολυανθεκτική φυματίωση, MDR-TB, XDR-TB

¹Αν. Διευθύντρια, Βιοπαθολόγος-Κλινικός Μικροβιολόγος, ²Επιμελήτρια Α', Βιοπαθολόγος, ³Νοσηλεύτρια Επιτήρησης Λοιμώξεων, Μικροβιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

1. ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Εισαγωγή

Το *Clostridium difficile*, το πιο συχνό αίτιο διάρροιας που σχετίζεται με αντιβιοτικά συγκαταλέγεται μεταξύ των σημαντικότερων μικροβιακών αιτιών που προκαλούν λοιμώξεις που σχετίζονται με τους χώρους παροχής ιατρικής φροντίδας.

Το *C. difficile* είναι ένα θετικό κατά Gram σπορογόνο, υποχρεωτικά αναερόβιο βακτηρίδιο, το οποίο ασκεί λοιμογόνο δράση μέσω παραγωγής τοξινών. Είναι ευρύτατα διαδεδομένο στο περιβάλλον και στα κόπρανα κατοικίδιων και άγριων ζώων. Στον άνθρωπο ανευρίσκεται στα κόπρανα υγιών νεογνών και βρεφών και σπανιότερα ενηλίκων. Στους χώρους παροχής ιατρικής φροντίδας, ιδιαίτερα στα νοσοκομεία, οι ενήλικες ασθενείς αποικίζονται ιδιαίτερα συχνά (16-35%) με το ποσοστό αυτό να αυξάνεται ανάλογα με το χρόνο νοσηλείας (1,2). Κύριο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη λοίμωξης αποτελεί η χορήγηση αντιβιοτικών.

Το *C. difficile* περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1935 σε κόπρανα φυσιολογικών νεογνών και θεωρήθηκε μικροοργανισμός της φυσιολογικής χλωρίδας. Έλαβε το όνομα «κλωστηρίδιο το δύσκολο» επειδή η απομόνωση και διατήρησή του στο εργαστήριο ήταν ιδιαίτερα δύσκολη. Η παθογένος του δράση αναγνωρίστηκε μετά από 40 περίπου χρόνια, όταν αποδείχτηκε ότι ήταν το μικροβιακό αίτιο της διάρροιας και της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας μετά από χορήγηση κλινταμυκίνης. Μέχρι το 2002 θεωρούνταν νοσοκομειακό παθογόνο το οποίο σπάνια προκαλούσε μικρής κλίμακας επιδημίες εύκολα ελεγχόμενες. Τα επόμενα χρόνια, τα δεδομένα άλλαξαν δραματικά και το *C. difficile* άρχισε να προκαλεί με μεγαλύτερη συχνότητα σοβαρότερες ή και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, πολλές φορές ανθεκτικές στη θεραπεία. Το 2005, περιγράφηκε για πρώτη φορά ένα νέο υπερλοιμογόνο στέλεχος *C. difficile* (NAP1/BI/027), από νοσοκομειακές επιδημίες με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, σε Καναδά, ΗΠΑ, Ολλανδία και Μ. Βρετανία (1-5).

Νόσος από *C. difficile* (*C. difficile*-associated infection, CDI)

Το *C. difficile* προκαλεί νόσο (*C. difficile*-associated infection, CDI) με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που κυμαίνονται από ήπια διάρροια μέχρι ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα, τοξικό megacolon, διάτρηση εντέρου και σήψη. Οι περισσότερες περιπτώσεις

σχετίζονται με χώρους παροχής ιατρικής φροντίδας (Healthcare Facilities Associated, HCF-CDI) με έναρξη των συμπτωμάτων σε 48 ή περισσότερες ώρες από την εισαγωγή και μέχρι 4 εβδομάδες μετά την έξοδο από την υγειονομική μονάδα. Τα τελευταία χρόνια έχουν εμφανιστεί και περιστατικά που σχετίζονται με την κοινότητα (Community Associated CDI, CA-CDI), σε ασθενείς χωρίς ιστορικό νοσηλείας κατά τον τελευταίο χρόνο ούτε κανέναν από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, όπως η λήψη αντιβιοτικών. Ο τρόπος μετάδοσης του *C. difficile* στην κοινότητα, δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Η ανάδυση της CA-CDI φαίνεται να σχετίζεται με την αύξηση των ασυμπτωματικών φορέων στην κοινότητα, ενώ μελετάται ευρέως και η σημασία της φορείας των ζώων της διατροφικής αλυσίδας (6-8).

Παθογένεση

Η παθογένεση της CDI είναι αρκετά σύνθετη. Δεν είναι απόλυτα σαφές γιατί κάποια άτομα μετά τον αποικισμό τους με *C. difficile* εκδηλώνουν λοίμωξη ενώ άλλα παραμένουν ασυμπτωματικοί φορείς. Φαίνεται ότι στην εξέλιξη ή μη σε ενεργό CDI εμπλέκονται και γενετικοί παράγοντες του ξενιστή, ενώ η βαρύτητα της λοίμωξης επηρεάζεται από την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου όπως ανοσοκαταστολή και υποκείμενα νοσημάτα.

Το πρώτο στάδιο στην παθογένεια της CDI είναι η έκθεση του ατόμου στους σπόρους του κλωστηριδίου από εξωγενείς ή ενδογενείς πηγές και ο αποικισμός του εντέρου. Οι σπόροι, σε αντίθεση με τη βλαστική μορφή που είναι ευαίσθητη στο οξύνο, αντέχουν στον αέρα, στο όξινο PH του στομάχου, στις υψηλές θερμοκρασίες, στη ξηρασία και στα συνήθη απολυμαντικά. Επιβιώνουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα (έως και μήνες) σε συνθήκες περιβάλλοντος συντελώντας στη διασπορά και μετάδοση του *C. difficile*. Η μόλυνση γίνεται με την κοπρανοστοματική οδό. Ο αποικισμός του εντέρου επιτυγχάνεται κυρίως από τους σπόρους, οι οποίοι, στον εντερικό αυλό, μετατρέπονται σε βλαστικές μορφές και προσκολλώνται στα κύτταρα με ειδικές συγκολλητίνες (9,10).

Το δεύτερο στάδιο στην παθογένεια της CDI είναι ο πολλαπλασιασμός του κλωστηριδίου, η παραγωγή λυτικών ενζύμων όπως υαλουρονιδάσης και κολλαγενάσης και κυρίως η παραγωγή τοξινών όταν οι συνθήκες είναι ευνοϊκές (9a). Το *C. difficile* δεν διεισδύει στον βλεννογόνο του εντέρου, αλλά ασκεί την παθογένος του δράση μέσω παραγωγής εξωτοξινών, που είναι και οι κύριοι παράγοντες λοιμογονικότητας. Η βλαστική

μορφή παράγει δύο κυρίως τοξίνες την τοξίνη Α και την τοξίνη Β (11).

Η τοξίνη Α του *C. difficile* (TcdA), είναι εντεροτοξίνη MB 308-kDa και η τοξίνη Β (TcdB) κυτταροτοξίνη MB 269-kDa. Κωδικοποιούνται από τους γόνους *tcdA* και *tcdB* αντίστοιχα. Οι γόνοι παραγωγής των δύο τοξινών εδράζονται στο χρωμόσωμα, σε μια περιοχή 19,6 Kb, τον τόπο παθογονικότητας (Paloc), ο οποίος φέρει επιπλέον τρεις άλλους γόνους ρύθμισης της παραγωγής και έκφρασης των τοξινών, τους γόνους *tcdC*, *tcdD* και *tcdE*. Ο γόνος *tcdC* δρα ανασταλτικά, ο *tcdD* ευδοτικώς ενώ ο *tcdE* καθορίζει την παραγωγή πρωτεΐνης που θεωρείται ότι διευκολύνει την απελευθέρωση των τοξινών Α και Β (2,11).

Η τοξίνη Α συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς επιφάνειας, εισέρχεται με ενδοκύτωση στα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου και προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση με άθροιση μονοκυττάρων, πολυμορφοπυρήνων και TNFα. Με την επακόλουθη διεύρυνση της επιφάνειας επαφής των εντεροκυττάρων, δίνεται η δυνατότητα εισόδου στα κύτταρα της τοξίνης Β. Η τοξίνη Β προκαλεί, μέσω γλυκοζυλίωσης και αδρανοποίησης διαφόρων πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού (Rho, Rac, Cdc42), καταστροφή της αρχιτεκτονικής του κυττάρου, παραμόρφωση της κυτταρικής μεμβράνης, απόπτωση και θάνατο των εντερικών κυττάρων. Η παρατηρούμενη διάρροια οφείλεται στην αυξημένη απώλεια υγρών από την χαλάρωση των μεσοκυττάρων δεσμών και την καταστροφή του εντερικού βλεννογόνου (2).

Η TcdB θεωρείται ότι είναι κατά 10 φορές πιο κυτταροτοξική από την Α, η έκταση της βλάβης όμως που προκαλεί εξαρτάται από τη βλάβη που προκαλεί η TcdA. Συνεπώς φαίνεται ότι οι τοξίνες λειτουργούν συνεργικά στην καταστροφή του βλεννογόνου. Η παρουσία της TcdA δε θεωρείται πάντα προϋπόθεση για την έναρξη της βλάβης. Αν και τα περισσότερα εντεροπαθογόνα στελέχη παράγουν συγχρόνως και τις δύο τοξίνες, σοβαρή νόσο μπορεί να προκαλούν στελέχη τα οποία παράγουν μόνο τοξίνη Α (TcdA+TcdB-) (11% των λοιμώξεων) είτε μόνο τοξίνη Β (TcdA-TcdB+) (7% των λοιμώξεων) (12,13).

Από το 1988 έχει περιγραφεί η παραγωγή μιας επιπλέον τοξίνης της «δυσδικής» τοξίνης (actin-specific ADP-ribosyl-transferase/binary *C. difficile* Toxin- CDT). Ο γόνος που καθορίζει την παραγωγή της εδράζεται εκτός του τόπου Paloc και αποτελείται από τον ενζυματικό γόνο *cdtA* και τον γόνο σύνδεσης *cdtB*. Ο ακριβής ρόλος της στην παθογένεια της νόσου δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί. Λειτουργεί μάλλον συνεργικά με τις άλλες τοξίνες γιατί τα στελέχη CDT+/TcdA-

/TcdB- δεν είναι τοξικά. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ CDT και βαρύτητας της CDI. Η παρουσία της CDT συνδέεται με σοβαρότερη λοίμωξη και ανευρίσκεται σε ποσοστό από 1,6% έως 20,8%. Ο ρόλος της στην παθογένεια της CDI υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι παράγεται και από συγκεκριμένο υπερτοξικό στέλεχος του *C. difficile* το NAP1/BI/027 που συνδέεται με πρόκληση σοβαρών επιδημιών (10).

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου είναι η λήψη αντιβιοτικών, η μεγάλη ηλικία και η μακροχρόνια νοσηλεία σε χώρο παροχής φροντίδας υγείας. Οι κυριότεροι λοιποί προδιαθεσικοί παράγοντες θα αναφερθούν μόνο.

1. Τα αντιβιοτικά ευνοούν την ανάπτυξη του *C. difficile* μέσω επηρεασμού της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου (14). Το αν θα προκληθεί λοίμωξη ή όχι, εξαρτάται από το βαθμό καταστολής της χλωρίδας, από την συγκέντρωση του αντιβιοτικού στον εντερικό αυλό και από την ανάπτυξη αντοχής των στελεχών του κλωστηριδίου. Συχνότερα CDI προκαλούν τα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος και συνήθως οι κεφαλοσπορίνες 2^{ης} και 3^{ης} γενιάς, οι καρβαπενέμες, οι φλουοροκινολόνες και η κλινδαμυκίνη. Μεταξύ τους, η χρήση κλινδαμυκίνης παρουσιάζει τον υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης CDI ενώ οι κεφαλοσπορίνες εμπλέκονται συχνότερα στην εμφάνιση CDI λόγω της ευρείας χρήσης τους. Η CDI μετά από χορήγηση φλουοροκινολόνων αποτελεί επιδημιολογική εξέλιξη των τελευταίων ετών και συνδέεται με το στέλεχος NAP1/BI/027. Λιγότερο συχνά CDI προκαλούν οι μακρολίδες, η αμπικιλίνη με η χωρίς αναστολείς και σπανιότερα η τεϊκοπλανίνη και οι τετρακυκλίνες. Μόνο οι αμινογλυκοσίδες δεν έχουν συσχετιστεί με λοίμωξη. Η βανκομυκίνη, η οποία χρησιμοποιείται στη θεραπεία της CDI, μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη όταν χορηγείται ενδοφλεβίως για διάστημα μεγαλύτερο των 5 ημερών. Ακόμα και μία μόνο δόση αντιβιοτικού (π.χ. χημειοπροφύλαξη) μπορεί να προκαλέσει CDI, συνήθως όμως η χορήγηση περισσότερων του ενός αντιβιοτικών και η παρατεταμένη έκθεση συνοδεύονται με κίνδυνο πρόκλησης νόσου έως και 6 φορές μεγαλύτερο. (5) Η λήψη αντιβιοτικών τους τελευταίους 3 μήνες θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου γιατί η αποκατάσταση της εντερικής χλωρίδας γίνεται περίπου στους 3 μήνες μετά τη διακοπή των αντιβιοτικών. Παρόλο που αποτελούν τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης CDI, σε ένα 30% των

ασθενών δεν υπάρχει ιστορικό έκθεσης σε αντιβιοτικά (15-18).

2. Η νοσηλεία σε νοσοκομείο τους προηγούμενους 3 μήνες, ιδιαίτερα για μακρό χρονικό διάστημα, αποτελεί το δεύτερο κύριο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης CDI. Η νοσοκομειακή διασπορά του *C. difficile* και η μετάδοση της CDI από άρρωστο σε άρρωστο, έχει τεκμηριωθεί με μοριακές μεθόδους (1). Οι σπόροι του κλωστηριδίου αποικίζουν συχνά το νοσοκομειακό περιβάλλον και ο πληθυσμός των νοσηλευόμενων παρουσιάζει μεγαλύτερα ποσοστά αποικισμού σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Έρευνες έχουν δείξει ότι ο αποικισμός του εντέρου μετά από παραμονή στο νοσοκομείο για 2 εβδομάδες φτάνει το 13% και ξεπερνά το 50% για παραμονή πάνω από 4 εβδομάδες. Στο σύνολό τους, οι νοσηλευόμενοι ασθενείς μολύνονται με *C. difficile* σε ποσοστό 20% με 30%. Η μετάδοση φαίνεται να είναι χρονοεξαρτώμενη με ρυθμό μετάδοσης περίπου 8% την εβδομάδα. Στα δωμάτια συμπτωματικών αρρώστων με CDI ανευρίσκονται σπόροι σε ποσοστό 49%. Σημαντική πηγή διασποράς αποτελούν και οι ασυμπτωματικοί φορείς, ενήλικες και παιδιά, στα δωμάτια των οποίων ανευρίσκονται σπόροι σε ποσοστό 29%. Στα χέρια του προσωπικού με ή χωρίς γάντια ανευρίσκονται σπόροι σε ποσοστό που φτάνει το 59%. Από τα παραπάνω, φαίνεται ότι τα χέρια του προσωπικού υγείας παίζουν σημαντικό ρόλο στη μετάδοση του κλωστηριδίου σε άλλους αρρώστους, στον ιατρικό εξοπλισμό και στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Σημαντικό επιπλέον παράγοντα αποτελεί η πίεση του περιβάλλοντος, δηλαδή η επιβάρυνση του από σπόρους του *C. difficile*. Το άμεσο περιβάλλον του αρρώστου και κυρίως οι επιφάνειες που αγγίζει συχνά αποικίζονται ευκολότερα. Ο βαθμός αποικισμού ενός χώρου είναι ανάλογος του αριθμού των αρρώστων με ενεργό CDI και θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου (19). Ο βαθμός επιβάρυνσης των επιφανειών με σπόρους, αυξάνει ανάλογα με τον αριθμό των ασθενών που παρουσιάζουν διάρροια στο θάλαμο ή στο τμήμα. Η επιβάρυνση του περιβάλλοντος με σπόρους αυξάνει επίσης με τη χρήση μη σποροκτόνων απολυμαντικών τα οποία ασκούν πίεση στο *C. difficile* με αποτέλεσμα την αντιδραστική υπερπαραγωγή σπόρων.

Επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου αποτελεί η νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, όπου συνυπάρχουν πολλοί επιπλέον παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη CDI, όπως βαρύ υποκείμενο νόσημα, χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών, προληπτική χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs), τοποθέτηση ρινογαστρικών σωλήνων για μα-

κρό χρονικό διάστημα, και συχνή χρήση ναρκωτικών αναλγητικών που ευνοούν την ανάπτυξη παραλυτικού ειλεού (20).

3. Ο κίνδυνος για εκδήλωση CDI αυξάνει προοδευτικά με την αύξηση της ηλικίας, πιθανότατα γιατί παράλληλα αυξάνει και η πιθανότητα έκθεσης σε αντιβιοτικά, ύπαρξης υποκείμενων νοσημάτων η ανοσοκαταστολής. Ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών έχουν 20 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν CDI (3,5).

Εκτός των αντιβιοτικών και η χρήση άλλων φαρμάκων ευνοεί την ανάπτυξη CDI: 1) Τα αντινεοπλασματικά επειδή προκαλούν βλάβες στα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου που έχουν γρήγορο κυτταρικό κύκλο (5). 2) Οι αναστολείς των H2 υποδοχέων της ισταμίνης και οι PPIs, που μέσω αλκαλοποίησης του PH του στομάχου, επιτρέπουν τον αποικισμό του από βλαστικές μορφές του κλωστηριδίου. Οι ασθενείς που λαμβάνουν PPIs έχουν 3πλάσιες πιθανότητες να εκδηλώσουν CDI. 3) Τα ναρκωτικά αναλγητικά, που επηρεάζουν τον περισταλτισμό του ΓΕΣ και ευνοείται η ανάπτυξη επικίνδυνων επιπλοκών, όπως τοξικού megacolon και παραλυτικού ειλεού

Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι: 1) Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, επειδή, εκτός από την φλεγμονή και τη διαταραχή της χλωρίδας, συχνά χορηγούνται κινολόνες, που συνδέονται με πρόκληση CDI. Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn εμφανίζουν 2 με 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν CDI και μάλιστα επαναλαμβανόμενα επεισόδια (3,21). 2) Διάφορες επεμβατικές πράξεις στο ΓΕΣ όπως: χειρουργείο, υποκλυσμοί, τοποθέτηση σωλήνων για μεγάλο χρονικό διάστημα, εντερική στίσιση κλπ μέσω μηχανισμού αλκαλοποίησης του PH του στομάχου ή μετάδοσης σπόρων *C. difficile* εξαιτίας μη άσηπτης τεχνικής (5). 3) Χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. κολεκτομή) κατά τις τελευταίες 8 εβδομάδες, οι επεμβάσεις σε καρδιά-θώρακα, με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας μέσω πλημμελούς αιμάτωσης του ΓΕΣ συστήματος και επηρεασμού της λειτουργίας του βλεννογόνιου φραγμού (3,5).

Νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα

Την τελευταία δεκαετία παρατηρήθηκαν δραματικές αλλαγές στην επιδημιολογία της CDI. Από το 2002 έως το 2006 τα περιστατικά CDI αυξήθηκαν σε συχνότητα και βαρύτητα, ήταν πολλές φορές ανθεκτικά στη θεραπεία, προκαλούσαν νοσοκομειακές επιδημίες και αφορούσαν ηλικιακές ομάδες όπως παιδιά και υγιείς ενήλικες, που παλαιότερα είχαν χαμηλότερο κίνδυνο

νόσου. Το επιδημικό στέλεχος, που απομονώθηκε στις διάφορες χώρες, ήταν το ίδιο και φαινόταν να είναι ιδιαίτερα λοιμογόνο, πιθανώς λόγω αυξημένης παραγωγής τοξινών (22).

Οι πρώτες αναφορές γι' αυτήν την αλλαγή έγιναν το 2002 από το Quebec του Καναδά και στη συνέχεια ακολούθησαν η Βόρεια Αμερική, η Αγγλία και άλλες χώρες της Δυτικής και Βόρειας Ευρώπης (22).

Κατά την επιδημία στον Καναδά, τα περιστατικά CDI/100.000 πληθυσμού κατά το 2003 τετραπλασιάστηκαν, σε σχέση με το 1991. Η συχνότητα της νόσου στα άτομα άνω των 65 ετών δεκαπλασιάστηκε. Το διάστημα 2003-2004, στον νοσηλευόμενο πληθυσμό, η επίπτωση της CDI άγγιξε το 5% σε σχέση με το 1% της προηγούμενης δεκαετίας. Το 10% των ασθενών με CDI χρειάστηκε εισαγωγή σε ΜΕΘ, το 2,5% επείγουσα κολεκτομή και η θνητότητα έφθασε το 16% (22).

Στις ΗΠΑ, το 2005, ταυτόχρονα με την επιδημία του Καναδά, το κέντρο ελέγχου λοιμώξεων CDC αναφέρει αύξηση της συχνότητας και βαρύτητας των περιπτώσεων CDI και οκτώ επιδημίες σε νοσοκομεία σε έξι πολιτείες (22).

Ανάλογες αναφορές έγιναν και από διάφορα κράτη της Ευρώπης. Οι πρώτες επιδημίες από το νέο λοιμογόνο στέλεχος περιγράφηκαν σε νοσοκομεία (75 σε Αγγλία και 16 σε Ολλανδία) και χώρους παροχής υγείας (13 σε Βέλγιο και 9 σε Γαλλία) (22). Μέχρι σήμερα, ανάλογα μεμονωμένα περιστατικά ή επιδημίες, έχουν αναφερθεί από 16 τουλάχιστον ευρωπαϊκές χώρες (23).

Η αύξηση της συχνότητας της CDI μπορεί, εν μέρει, να αποδοθεί στη βελτίωση των συστημάτων επιτήρησης και αναφοράς της λοίμωξης στα διάφορα κράτη, αλλά κυρίως αποδίδεται στην ανάδυση του εξαιρετικά λοιμογόνου στελέχους NAP1/BI/027, toxinoype III. Η ονομασία περιγράφει τα χαρακτηριστικά του στελέχους, σύμφωνα με 4 τυποποιητικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται ευρέως στη μοριακή επιδημιολογία: α) την ηλεκτροφόρηση παλλόμενου πεδίου (North American PFGE 1) - τύπος NAP1 β) την ανάλυση με περιοριστικές ενδονουκλεάσες - ομάδα BI γ) την PCR ριβοτυπία - ριβότυπος 027 και δ) την τοξινοτυπία - τοξινότυπος III.

Τα χαρακτηριστικά του επιδημικού στελέχους NAP1/BI/027/III είναι (2,22):

1. Παράγει τοξίνες A και B σε αυξημένες ποσότητες, γιατί παρουσιάζει έλλειμμα χαρακτηριστικό 18bp στον ρυθμιστικό γόνιο *tcdC* του τύπου παθογονικότητας (Paloc), που ρυθμίζει ανασταλτικά την παραγωγή τοξινών. Πιο συγκεκριμένα, παράγει 16 φορές περισσότερη τοξίνη A και 23 φορές πε-

ρισσότερη τοξίνη B σε σχέση με τα λοιπά στελέχη *C. difficile*,

2. Παράγει δυαδική τοξίνη.
3. Υπερπαραγάγει συνεχώς σπόρους και ως εκ τούτου χαρακτηρίζεται από υψηλή μεταδοτικότητα και προκαλεί επιδημίες, που δύσκολα ελέγχονται.
4. Εμφανίζει αντοχή στις φλουροκινολόνες μοξιφλοξασίνη και γκατιφλοξασίνη
5. Προκαλεί βαριά κλινική νόσο με υποτροπές, σοβαρές επιπλοκές και υψηλή θνητότητα

Στέλεχος ριβοτύπου 027 απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1984 και ήταν ευαίσθητο στις κινολόνες και στην ερυθρομυκίνη. Αντιθέτως το στέλεχος NAP1/BI/027 εμφανίζει αντοχή στις φλουροκινολόνες και στην ερυθρομυκίνη. Η επικράτησή του έχει συσχετιστεί με την εκτεταμένη χρήση των φλουροκινολονών και κεφαλοσπορινών στο νοσοκομειακό χώρο τα προηγούμενα χρόνια. Οι κινολόνες μέσω της δράσης τους στην αναερόβια χλωρίδα του εντέρου, συντελούν σε υποβοήθηση του αποικισμού του εντέρου και της παραγωγής τοξινών και σπόρων από το *C. difficile*.

Από την περιγραφή και τη μελέτη του ριβοτύπου 027 μέχρι σήμερα, σε πολλά Ευρωπαϊκά κράτη έχουν οργανωθεί προγράμματα επιτήρησης της CDI, παράλληλα με δίκτυα τυποποίησης και επιτήρησης της αντοχής των στελεχών *C. difficile*. Σύμφωνα με τελευταία δεδομένα από την Αγγλία, το διάστημα 2008-09, παρατηρήθηκε μεγάλη ελάττωση του επιπολασμού του στελέχους NAP1/BI ριβοτύπου 027 και ελάττωση της αποδιδόμενης θνητότητας, σε σχέση με το διάστημα 2007-08. Παρατηρήθηκε επίσης «ανάδυση» άλλων ριβοτύπων, όπως των 106, 001, 002 κλπ μεταξύ των οποίων και του 078, ο οποίος έχει περιγραφεί το 2008 και από την Ολλανδία, σε ανθρώπους και ζώα (24,25). Το ECDC, το Νοέμβριο του 2008, σε πολυκεντρική μελέτη με δεδομένα από 69 νοσοκομεία 28 Ευρωπαϊκών κρατών, αναφέρει σαν επικρατούντες τους ριβοτύπους 001, 002, 012, 014, 015, 018, 027 και 078 (26).

Διάγνωση

Η ακριβής και ταχεία διάγνωση της CDI είναι κρίσιμης σημασίας για την γρήγορη έναρξη της θεραπείας προς αποφυγή επιπλοκών, για την έγκαιρη αναγνώριση πιθανών επιδημιών αλλά και για τον περιορισμό της διασποράς με την εφαρμογή των καταλλήλων προφυλακτικών μέτρων.

Η κλινική διάγνωση γίνεται με βάση το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τα ενδοσκοπικά ευρήματα. Κατά την ενδοσκόπηση αναζητούνται οι χαρακτηριστικές

ψευδομεμβράνες, οι οποίες όμως δεν είναι πάντα παρούσες. Οι βλάβες συχνότερα εντοπίζονται στο ορθό και στο σιγμοειδές, αλλά στο 25% των περιπτώσεων το ορθό είναι ελεύθερο αλλοιώσεων. Η κολονοσκόπηση κρίνεται προτιμητέα γιατί οι βλάβες μπορεί να εντοπίζονται και πέρα από το σιγμοειδές Σε ένα 10%, όπου οι βλάβες εντοπίζονται αποκλειστικά στο δεξί κόλον, ο ασθενής δυνατόν να μην εκδηλώνει διάρροια και να μην ανευρίσκονται ψευδομεμβράνες. Η βιοψία του εντερικού βλεννογόνου έχει χαρακτηριστικές αλλοιώσεις. Επειδή η διάγνωση της ΨΜΚ με ενδοσκόπηση επιτυγχάνεται σε ποσοστό 50-55%, συνήθως γίνεται σε συνδυασμό με μικροβιολογικές μεθόδους. Η ενδοσκόπηση συστήνεται όταν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία και αρνητικός εργαστηριακός έλεγχος ή σε περίπτωση «σιωπηρής» CDI. Δεν ενδείκνυται όταν υπάρχει κλασική κλινική εικόνα CDI και εργαστηριακή επιβεβαίωση γιατί υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης τοξικού megacolon ή και διάτρησης του εντέρου. (3,5)

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης είναι μικροβιολογική (2,27).

Κατά τη γενική εξέταση των κοπράνων μακροσκοπικά τα κόπρανα είναι διαρροϊκά η ημιδιαρροϊκά και ενίοτε βλεννοαιματηρά. Μικροσκοπικά αναζητούνται πυοσφαίρια, τα οποία ανευρίσκονται στο 50% των περιπτώσεων (2).

Οι ειδικές μικροβιολογικές διαγνωστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες: 1) σε αυτές που ανιχνεύουν στοιχεία του *C. difficile*: το κοινό αντιγόνο Glutamate dehydrogenase (GDH) και τις τοξίνες και 2) στις μεθόδους που ανιχνεύουν το ίδιο το κλωστηριδίο, όπως είναι η καλλιέργεια (27).

Η απλή καλλιέργεια κοπράνων παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία για την ανίχνευση του *C. difficile*, αλλά χαμηλή ειδικότητα για CDI γιατί επιβεβαιώνει απλώς την παρουσία του κλωστηριδίου, χωρίς να μπορεί να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ λοίμωξης και αποικισμού, ούτε τεκμηρίωση ενεργού CDI. Ανιχνεύει όλα τα στελέχη (και όσα υπάρχουν σε κόπρανα υγιών ατόμων χωρίς να προκαλούν νόσο) και όχι ειδικά τα τοξινοπαραγωγά στελέχη. Η ευαισθησία της μεθόδου βελτιώνεται όταν επιλέγεται το δείγμα και γίνεται μόνο σε διαρροϊκά κόπρανα συμπτωματικών αρρώστων. Αντιθέτως, η τοξινογόνος καλλιέργεια (toxigenic culture) κατά την οποία ελέγχεται η παραγωγή τοξινών στα απομονωθέντα στελέχη *C. difficile*, είναι η πλέον ευαίσθητη και ειδική μέθοδος και αποτελεί την μέθοδο αναφοράς (Gold standard) για τη διάγνωση της CDI. Είναι μέθοδος χρονοβόρα (χρόνος εξαγωγής αποτε-

λέσματος 72-96 ώρες) και πολυέξοδη και συνήθως γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα εργαστήρια. Η καλλιέργεια κοπράνων δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας, παραμένει όμως αναγκαία στην διερεύνηση της CDI για επιδημιολογικούς σκοπούς σε περιπτώσεις επιδημιών η όταν παρατηρείται μεταβολή στη βαρύτητα των λοιμώξεων. Μόνο με την απομόνωση των υπευθύνων στελεχών είναι δυνατή η τυποποίηση για να διαπιστωθεί αν υπάρχει σύνδεση με συγκεκριμένο στέλεχος *C. difficile*, όπως επίσης και ο έλεγχος ευαισθησίας (27).

Η αναζήτηση του αντιγόνου GDH γίνεται σε δείγμα κοπράνων με συγκολλητινοαντίδραση latex. Επειδή το GDH υπάρχει σε όλα ανεξαιρέτως τα στελέχη, δεν ανιχνεύονται ειδικά τα στελέχη που παράγουν τοξίνη. Για την βελτίωση της διάγνωσης της CDI, σε ορισμένες χώρες, ακολουθείται πρωτόκολλο 2 βημάτων. Γίνεται κατ' αρχήν έλεγχος διαλογής με αναζήτηση του GDH, και στη συνέχεια στα θετικά μόνο δείγματα ο τελικός έλεγχος για αναζήτηση τοξινών με τις λοιπές μεθόδους. Με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο έχει μειωθεί σημαντικά το κόστος του ελέγχου και η καλλιέργεια γίνεται μόνο στο 10% των δειγμάτων (28).

Δεδομένου ότι μόνο η ανίχνευση των τοξινών επιβεβαιώνει λοίμωξη, για τη διάγνωση της CDI απαιτείται και συστήνεται η χρήση εργαστηριακών μεθόδων που ανιχνεύουν τις τοξίνες του κλωστηριδίου (την A την B ή και τις δύο μαζί A+B) στα κόπρανα και στα στελέχη *C. difficile* που απομονώνονται από την καλλιέργεια (2).

Η ύπαρξη τοξίνης A και η σύγχρονη παρουσία των τοξινών A+B ανιχνεύονται με μέθοδο ανοσοχρωματογραφίας και ELISA, με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Είναι μέθοδοι ταχείας ανίχνευσης και δίνουν αποτελέσματα εντός 20-40 min. Παρουσιάζουν υψηλή ειδικότητα, αλλά χαμηλή ευαισθησία (κατώτερο όριο ανίχνευσης 100pg - 1000 pg τοξίνης). Τα ψευδώς αρνητικά δείγματα φτάνουν το 40% με το ποσοστό αυτό να αγγίζει το 50% σε πληθυσμούς με χαμηλή επίπτωση της CDI. Στη βιβλιογραφία, υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις για το αν και κατά πόσο η εξέταση πολλών δειγμάτων κοπράνων αυξάνει την αξιοπιστία της μεθόδου ή είναι ανταποδοτική (27).

Η αναζήτηση της τοξίνης B, γίνεται με μέθοδο κυτταροτοξικότητας και αδρανοποίησης (cytotoxicity assays neutralization assay/CCNA), σε ειδικές κυτταρικές σειρές, κατά την οποία η κυτταροτοξίνη B προκαλεί χαρακτηριστικές αλλοιώσεις. Η μέθοδος παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία (κατώτερο όριο ανίχνευσης 10pg τοξίνης) και είναι σχετικά γρήγορη (απάντηση σε 6 με 48 ώρες ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο σκεύασμα).

Παρουσιάζει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα γιατί η τοξίνη είναι ασταθής σε συνθήκες περιβάλλοντος και αποσυντίθεται όταν δεν γίνεται σωστή συλλογή, αποστολή και φύλαξη των κοπράνων. Για περαιτέρω βελτίωση της ευαισθησίας της μεθόδου CCNA, συστήνεται, στην περίπτωση αρνητικής απάντησης σε ασθενή με κλινική εικόνα CDI, η εξέταση νέου δείγματος κοπράνων μετά 24 ώρες.

Στην καθημερινή πράξη γίνεται άμεση ανίχνευση της τοξίνης A και των δύο τοξινών A+B, ενώ η τοξίνη B ανιχνεύεται έμμεσα από τα αποτελέσματα των πρώτων δοκιμασιών: το θετικό αποτέλεσμα για την A+B τοξίνη σε συνδυασμό με το αρνητικό για την A υποδηλώνει παραγωγή μόνο της B τοξίνης.

Η εργαστηριακή ανίχνευση των τοξινών πρέπει να γίνεται μόνο σε διαρροϊκά δείγματα και σε ασθενείς πάνω των 2 ετών. Δεν συστήνεται έλεγχος των κοπράνων μετά την διακοπή των συμπτωμάτων για καθοδήγηση της θεραπείας, γιατί η αποβολή των τοξινών συνεχίζεται για εβδομάδες (27).

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί και μοριακές τεχνικές για τη διάγνωση της CDI με την ανίχνευση γόνων παραγωγής των τοξινών. Εκτός από τις in house μεθόδους των εργαστηρίων αναφοράς, σήμερα υπάρχουν τουλάχιστον δύο εμπορικά διαθέσιμοι μέθοδοι αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (real time PCR). Κατά τις μεθόδους αυτές ανιχνεύεται ο γόνος παραγωγής της τοξίνης B μόνος ή σε συνδυασμό με άλλους γόνους παθογονικότητας και στόχος τους είναι η έγκαιρη ανίχνευση των παθογόνων στελεχών που παράγουν τοξίνη B και του επιδημικού στελέχους. Οι μέθοδοι αυτές χαρακτηρίζονται από ταχύτητα, μεγάλη ακρίβεια και ειδικότητα, αλλά ακόμα δεν συστήνονται ως μόνη μέθοδος ρουτίνας για τη διάγνωση της CDI (2,27).

Παράλληλα με την έγκαιρη διάγνωση, πρωταρχικής σημασίας είναι η εγκατάσταση αποδοτικού και στοχευμένου προγράμματος ελέγχου λοιμώξεων στους χώρους παροχής υγείας (22).

2. ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Εισαγωγή

Η φυματίωση (TB), νόσος τόσο παλιά, όσο και το ανθρώπινο γένος, εξακολουθεί να είναι ακόμα και σήμερα παγκόσμιο υγειονομικό πρόβλημα. Κάθε χρόνο, καταγράφονται 9 περίπου εκατομμύρια νέα κρούσματα και 2 εκατομμύρια θάνατοι (29). Προκαλείται από το *Mycobacterium tuberculosis*, που ανήκει στην ομάδα *Mycobacterium tuberculosis complex* του

γένους των μυκοβακτηριδίων

Από την δεκαετία του 1980, με την εμφάνιση της HIV λοίμωξης, παρατηρήθηκε αύξηση των κρουσμάτων TB. Δεδομένου ότι η συλλοίμωξη με τον ιό HIV αυξάνει κατά πολύ τον κίνδυνο ανάπτυξης ενεργού TB, στις περιοχές με αυξημένη επίπτωση της HIV λοίμωξης, η επιδημιολογία της TB αντικατόπτριζε την επιδημία του AIDS (30). Ακόμα και σήμερα, περίπου 1 στις 14 νέες περιπτώσεις TB εμφανίζεται σε HIV οροθετικά άτομα και οι περισσότερες (85%) συμβαίνουν σε περιοχές της Αφρικής (31).

Η αντοχή των μυκοβακτηριδίων στα αντιφυματικά φάρμακα αποτελεί την τρίτη κύρια συνιστώσα μαζί με την φτώχεια και την HIV επιδημία της αναδυόμενης παγκοσμίως TB επιδημίας (32).

Η φυματίωση, ανάλογα με την αντοχή του υπεύθυνου στελέχους μυκοβακτηριδίου μπορεί να είναι ανθεκτική, πολυανθεκτική ή εξαιρετικά ανθεκτική (32).

Η ανθεκτική φυματίωση (DR-TB, drug-resistant tuberculosis) προκαλείται από στέλεχος *M. tuberculosis* ανθεκτικό σε ένα από τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα.

Ως πολυανθεκτική φυματίωση (MDR-TB, multidrug-resistant tuberculosis) ορίζεται η νόσος που προκαλείται από στέλεχος *M. tuberculosis* ανθεκτικά τουλάχιστον στα δύο πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη. Περιπτώσεις πολυανθεκτικής φυματίωσης έχουν αναφερθεί σε διάφορες περιοχές του κόσμου από τις αρχές της δεκαετίας του 1990.

Κατά την εξαιρετικά ανθεκτική TB (XDR-TB, extensive drug-resistant tuberculosis), εκτός από τα πρωτεύοντα αντιφυματικά ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη υπάρχει επιπλέον αντοχή στις φλουροκινολόνες και τουλάχιστον σε ένα από τα τρία ενδοφλεβίως χορηγούμενα δευτερεύοντα σκευάσματα: καπρεομυκίνη, καναμυκίνη ή αμικασίνη. Τα πρώτα περιστατικά XDR-TB περιγράφηκαν το 2006, στη Ν. Αφρική (33).

Στο άρθρο αυτό θα αναλυθεί το μέγεθος του προβλήματος η μοριακή βάση και οι νεώτερες εξελίξεις στην εργαστηριακή διάγνωση της αντοχής του *M. tuberculosis*.

Μυκοβακτηριδιακή αντοχή

Η μυκοβακτηριδιακή αντοχή οφείλεται στην ύπαρξη ανθεκτικών μυκοβακτηριδίων τα οποία υπάρχουν πριν από τη χορήγηση οποιασδήποτε αγωγής μέσα σε έναν πληθυσμό μυκοβακτηριδίων (ενδογενής αντοχή άγριου τύπου (wild type)). Για παράδειγμα, σε πληθυσμό 10⁵ μυκοβακτηριδίων υπάρχει ένα μυκοβακτηρίδιο

ανθεκτικό στην ισονιαζίδη και σε πληθυσμό 10^6 ένα μυκοβακτηρίδιο ανθεκτικό στη στρεπτομυκίνη. Είναι γνωστό ότι σε ένα σπήλαιο υπάρχουν 10^7 - 10^{10} μυκοβακτηρίδια. Επομένως είναι φυσικό σε αυτό τον πληθυσμό να υπάρχουν και αρκετά ανθεκτικά μυκοβακτηρίδια, τα οποία σε περίπτωση μονοθεραπείας θα επικρατήσουν και θα πολλαπλασιαστούν (34,35). Η θεραπεία με 3 ή περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα επιβάλλεται για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης αντοχής.

Φυσική αντοχή είναι η αντοχή που έχει ένα μυκοβακτηρίδιο χωρίς να έρθει σε επαφή με ένα συγκεκριμένο φάρμακο. Είναι ειδική αντοχή του είδους. Για παράδειγμα το *M. bovis* παρουσιάζει φυσική αντοχή στην πυραζιναμίδη.

Πρωτοπαθής αντοχή (primary drug-resistance) είναι η αντοχή στα αντιφυματικά φάρμακα που εμφανίζεται σε ασθενή που δεν έχει λάβει αντιφυματική αγωγή στο παρελθόν.

Κατά την «πρωτοπαθή αντοχή» υπάρχει εξαρχής λοίμωξη του ασθενούς με ανθεκτικό στέλεχος *M. tuberculosis*. Μπορεί να παρατηρηθεί επίσης εξωγενής επαναλοίμωξη με ανθεκτικό στέλεχος σε άτομα στα οποία είχε προηγηθεί επιτυχής θεραπεία και εκκρίωση της TB. Αυτό μπορεί να συμβεί συχνότερα σε HIV θετικούς ασθενείς με μεγάλη ανοσοκαταστολή (32).

Δευτεροπαθής ή επίκτητη αντοχή (acquired drug-resistance) είναι η αντοχή που παρουσιάζεται σε ασθενείς που έχουν πάρει στο παρελθόν αντιφυματική αγωγή. Στις περιπτώσεις δευτεροπαθούς αντοχής υπάρχει ιστορικό προηγηθείσας «ανεπαρκούς» αντιφυματικής αγωγής.

Το μέγεθος του προβλήματος

Η αντοχή του *M. tuberculosis* στα αντιφυματικά φάρμακα εμφανίστηκε πολύ νωρίς, τη δεκαετία του 1940, κατά την περίοδο χορήγησης μονοθεραπείας με στρεπτομυκίνη. Προς αποφυγή της επιλογής ανθεκτικών στελεχών χρησιμοποιήθηκαν από τότε θεραπευτικά σχήματα με περισσότερα από δύο αντιφυματικά φάρμακα.

Παρά την υιοθέτηση αυτής της θεραπευτικής τακτικής στα μέσα της δεκαετίας του 1990, εμφανίστηκαν τα πρώτα μεμονωμένα περιστατικά, αλλά και συρροές κρουσμάτων από πολυανθεκτικά στελέχη *M. tuberculosis*, σε διάφορα κράτη ανά τον κόσμο, όπως ΗΠΑ, Αργεντινή, Ιταλία, Ισπανία και Ρωσία (32).

Την ίδια χρονική περίοδο, στις περιοχές με αυξημένη επίπτωση της HIV λοίμωξης και στις χώρες της Αφρικής νοτίως της Σαχάρας υπήρχε σημαντική

αύξηση των κρουσμάτων TB. Στις πτωχές αυτές περιοχές, συνυπήρχε μεγάλη έλλειψη υποδομών για τη διάγνωση και θεραπεία της φυματώσεως, και συνεπώς οι κατάλληλες συνθήκες για τη δημιουργία και την ανάδυση επιπλέον ανθεκτικότητας (30).

Τα περιστατικά MDR-TB χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερο διάστημα μεταδοτικότητας και υψηλότερη θνησιμότητα. Η θεραπεία τους είναι μεγαλύτερης διάρκειας, δυσκολότερη και επιφέρει σημαντική οικονομική επιβάρυνση στα συστήματα υγείας.

Αν και τα περισσότερα κρούσματα συμβαίνουν στην Ασία (Ινδία και Κίνα), η επίπτωση της MDR-TB έχει αυξηθεί και στα Ανατολικά κυρίως Ευρωπαϊκά κράτη. Η αύξηση της επίπτωσης της MDR-TB στις περιοχές αυτές, κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται σε ανεπαρκή θεραπευτικά σχήματα, κακή ποιότητα των αντιφυματικών σκευασμάτων, μη συμμόρφωση και πρόωρη διακοπή της θεραπείας. Από το 1999 μέχρι το 2002, στη Ρωσία, τα κράτη της Βαλτικής και σε άλλες χώρες της Ανατολικής Ευρώπης η μέση αναλογία MDR-TB μεταξύ των νέων περιπτώσεων, ξεπέρασε το 6,5% (32,36). Στην Ελλάδα, το 2002, το ποσοστό των MDR στελεχών ήταν 5,9% (37).

Το 2007, συγκεντρώθηκαν από το ECDC/WHO, τα δεδομένα αντοχής των στελεχών TB από 28 Ευρωπαϊκές χώρες. Το συνολικό ποσοστό των περιστατικών MDR-TB ήταν 4%. Το ποσοστό αντοχής μεταξύ νέων περιπτώσεων ήταν υψηλό στις χώρες της Βαλτικής (7-17%). Στις εκτός της Ευρωπαϊκής Ένωσης περιοχές τα ποσοστά πρωτοπαθούς αντοχής κυμαινόταν μεταξύ 6.4% στη Γεωργία και 30,9% στο Ουζμπεκιστάν (38).

Το 2008-2009, σύμφωνα με δεδομένα του WHO, εκτιμάται ότι τα νέα περιστατικά MDR-TB φθάνουν το μισό εκατομμύριο ετησίως. Δεδομένου ότι συνήθως απαιτείται θεραπεία διάρκειας δύο ή περισσότερων χρόνων, ο επιπολασμός της MDR-TB μπορεί να είναι τριπλάσιος της επίπτωσης και ο αληθινός αριθμός των περιπτώσεων MDR-TB στον κόσμο σήμερα μπορεί να αγγίζει ή να ξεπερνά το ένα εκατομμύριο.

Τα πρώτα περιστατικά XDR-TB περιγράφηκαν το 2006, στην επαρχία KwaZulu-Natal της Ν. Αφρικής και σήμαναν παγκόσμιο συναγερμό. Για τη διερεύνηση των κρουσμάτων μελετήθηκαν προοπτικά (13) 1539 ασθενείς με κλινική υποψία φυματώσεως, Θετικές καλλιέργειες είχαν 542 ασθενείς: οι 221 MDR-TB (41%) και οι 53 XDR-TB. Οι 44 από τους 53 ασθενείς με XDR-TB ήταν HIV-οροθετικοί. Οι μισοί ασθενείς είχαν στο ιστορικό τους εισαγωγή στο νοσοκομείο κατά τα προηγούμενα δύο χρόνια, ενώ μεταξύ τους υπήρχαν και δύο λειτουργοί υγείας στο νοσοκομείο που υπήρ-

ξαν τα κρούσματα. Περισσότεροι από τους μισούς δεν είχαν στο παρελθόν λάβει αντιφυματική αγωγή. Πολλοί εμφάνιζαν αντοχή και στα έξι αντιφυματικά φάρμακα που είχαν ελεγχθεί (ισονιαζίδιο, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη, στρεπτομυκίνη, σιπροφλοξασίνη και καναμυκίνη). Κατά τη γονοτυπική μελέτη τα 39 από τα 46 στελέχη που ελέγχθησαν ανήκαν σε συναφή κλώνο, γεγονός που συνηγορούσε με νοσοκομειακή μετάδοση. Η θνητότητα ήταν εξαιρετικά υψηλή (52 από τους 53 ασθενείς κατέληξαν) (39).

Η εμφάνιση των XDR στελεχών φαίνεται ότι ήταν αποτέλεσμα κακής διαχείρισης των MDR περιστατικών. Σήμερα, εκτιμάται ότι μόνο το 3% των περιπτώσεων MDR-TB θεραπεύεται σύμφωνα με τα πρότυπα του WHO.

Η XDR-TB χαρακτηρίζεται από φτωχή πρόγνωση και μεγάλη θνητότητα. Συσχετίζεται συχνά με HIV οροθετικότητα και ενίοτε με νοσοκομειακή εξάπλωση. Αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, γιατί έχει υψηλά ποσοστά θνησιμότητας και γιατί τα αντιφυματικά δεύτερης και τρίτης γραμμής είναι λιγότερο ισχυρά και λιγότερο ανεκτά από τα πρωτεύοντα (40).

Σε αναδρομική μελέτη επιτήρησης, το 2006, το CDC (Centers for Disease Control and Prevention) η IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) και ο WHO επεξεργάστηκαν τα δεδομένα αντοχής 17.490 στελεχών *M. tuberculosis* που ήταν καταχωρημένα σε διεθνές δίκτυο και είχαν απομονωθεί τα έτη 2000-2004 από 14 εθνικά εργαστήρια αναφοράς από τις πέντε ηπείρους. Κατά τον έλεγχο αυτό τα ποσοστά αντοχής που ευρέθηκαν ήταν 20% MDR ενώ υπήρχε και ένα ποσοστό της τάξης του 2% XDR στελεχών.

Το 2008 οι περιπτώσεις XDR-TB έφθασαν τις 40.000 παγκοσμίως, ενώ τα τελευταία δεδομένα του WHO (9/2009) αναφέρουν ότι τα περιστατικά XDR-TB ανέρχονται σε 50.000/έτος και έχουν περιγραφεί από 57 κράτη παγκοσμίως. Τα περισσότερα κρούσματα συμβαίνουν στη Νοτιοανατολική Ασία, Ανατολική Ευρώπη και χώρες της Πρώην Σοβιετικής Ένωσης (41).

Μοριακή βάση της αντοχής του *M. tuberculosis*

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στη διερεύνηση της μοριακής βάσης της αντοχής του *M. tuberculosis*. Η αντοχή είναι χρωμοσωμιακή και οφείλεται σε συγκεκριμένες μεταλλάξεις, που συμβαίνουν σε διάφορες γονιδιακές περιοχές και είναι ξεχωριστές για κάθε φάρμακο, όπως φαίνεται από

τον πίνακα (32).

Η ριφαμπικίνη είναι φάρμακο επιλογής για τα σύντομα θεραπευτικά σχήματα και η εμφάνιση αντοχής περιπλέκει και παρατείνει την θεραπεία. Η δράση της κατά του *M. tuberculosis* γίνεται με σύνδεση και αναστολή της δράσης της RNA πολυμεράσης. Η αντοχή στη ριφαμπικίνη οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *rpo B*, που κωδικοποιεί την β-υποομάδα της RNA πολυμεράσης που αποτελεί το στόχο του φαρμάκου.

Η αντοχή στην ισονιαζίδιο οφείλεται σε μεταλλάξεις ή διαγραφή των γονιδίων *katG*, *kasA*, *inhA* και *ahp C*. Η αλλαγή του γονιδίου της καταλάσης (*katG*) ευθύνεται για το 10-25 % των περιπτώσεων αντοχής στην ισονιαζίδιο.

Ο γόνος *inhA*, κωδικοποιεί την πρωτεΐνη enoyl-acyl carrier protein reductase (enoyl-acyl-reductase) που υπεισέρχεται στη σύνθεση του μυκολικού οξέος, σημαντικού συστατικού του κυτταρικού τοιχώματος των μυκοβακτηριδίων. Η μετάλλαξη του γόνου καθιστά το ένζυμο *inhA* 17 φορές πιο ανθεκτικό στην αναστολή του από την ισονιαζίδιο σε σχέση με τα άγρια στελέχη. Πιθανολογείται ότι η ισονιαζίδιο ενεργοποιείται από την καταλάση και μετά συνδέεται με την πρωτεΐνη *inhA* για να αναστείλει τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος. Οι μεταλλάξεις του γόνου *inhA* εμποδίζουν τη σύνδεση της ισονιαζίδιο και έχουν σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση αντοχής.

Η πυραζιναμίδιο είναι πρόδρομη ουσία, που μετατρέπεται στην ενεργό μορφή πυραζινοϊκό οξύ, με τη δράση του ενζύμου πυραζιναμιδάση. Στα ανθεκτικά στελέχη έχουν παρατηρηθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο *rhxA*, που κωδικοποιεί την πυραζιναμιδάση, που ελέγχει τη δραστηριότητα της πυραζιναμίδιο.

Η αντοχή στη στρεπτομυκίνη οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια *rpsL* και *rrs*, που κωδικοποιούν την πρωτεϊνοσύνθεση του μυκοβακτηριδίου.

Η αντοχή στην εθαμβουτόλη αποδίδεται σε μετάλλαξη του γονιδίου *embB*, που δρα στη βιοσύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος.

Για την αντοχή στις κινολόνες έχουν μέχρι στιγμής ενοχοποιηθεί μεταλλάξεις στα γονίδια *gyr A* και *gyr B*, που δρουν στην DNA γύραση.

Η αντοχή στην καπρεομυκίνη οφείλεται σε μεταλλάξεις του γόνου *rrs* που κωδικοποιεί την πρωτεϊνοσύνθεση και του γονιδίου *tly A* που κωδικοποιεί την μεθυλτρανσφεράση του RNA

Κατά την αντοχή στις αμινογλυκοσίδες αμικασίνη και καναμυκίνη γίνεται μετάλλαξη του γόνου *rrs* της πρωτεϊνοσύνθεσης.

Στην αναζήτηση των μεταλλαγμένων αυτών γό-

ΠΙΝΑΚΑΣ. Γονίδια αντοχής στα αντιφυματικά (32)

Φάρμακο	Γονίδιο Gene Locus	Λειτουργία γονιδίου	Ποσοστό % αντοχής
Ισονιαζίδη	<i>kat G</i> ,	Catalase – Peroxidase	40-100%
	<i>inh A</i>	Enoyl-ACP-Reductase	~25%
	<i>ahp C-promoter</i>	Alkyl-Hydroxid-Peroxidase	~10%
	<i>kas A</i>	Reductase b-ketacyl Acyl Carrier Protein Synthetase	
ΡΙφαμπικίνη	<i>rpoB</i>	β-Subunit of RNA-Polymerase	>90%
Πυραζιναμίδη	<i>pncA</i>	Pyrazinamidase	~95%
Στρεπτομυκίνη	<i>rps L</i>	Ribosomal Protein S 12	~60%
	<i>rrs</i>	16S rRNA	~20%
Εθαμβουτόλη	<i>emb B</i>	Arabinosyl-Transferase	~80-90%
Κινολόνες	<i>gyr A</i>	DNA gyrase A	~80-90%
	<i>gyr B</i>	DNA gyrase B	
Καπρεομυκίνη	<i>rrs</i>	16S rRNA	~90%
	<i>tly A</i>	RNA Methyltransferase	
Αμικασίνη	<i>rrs</i>	16S rRNA	~60%
Καναμυκίνη			~20%

ων, που σχετίζονται με την ανάπτυξη αντοχής, στηρίζονται και οι γρήγορες μοριακές τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί τελευταία.

Διάγνωση

Αν και η αρχική διάγνωση της φυματίωσης βασίζεται συνήθως στη κλινική εξέταση, η τελική διάγνωση τίθεται εργαστηριακά με την απομόνωση και ταυτοποίηση του *M. tuberculosis*. Ο συνήθης εργαστηριακός έλεγχος των κλινικών υλικών περιλαμβάνει εμπλουτισμό του δείγματος, μικροσκοπική εξέταση για την παρουσία οξεάντοχων βακίλων, καλλιέργεια σε στερεά ή υγρά θρεπτικά υλικά, ταυτοποίηση του στελέχους και έλεγχος ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα (35).

Το *M. tuberculosis* χαρακτηρίζεται από βραδεία ανάπτυξη, με αποτέλεσμα η κλασική διαδικασία απομόνωσης, ταυτοποίησης και ευαισθησίας να είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα. Για την ταχύτερη εξαγωγή αποτελεσμάτων (απομόνωση, ταυτοποίηση του είδους και έλεγχος ευαισθησίας των μυκοβακτηριδίων στα αντιφυματικά φάρμακα), αναπτύχθηκαν πολλές τεχνικές και συστήματα καλλιέργειών. Τα αυτοματοποιημένα συστήματα που χρησιμοποιούν υγρά θρεπτικά υλικά ανιχνεύουν ανάπτυξη μυκοβακτηριδίων στο μισό χρόνο από ότι οι κλασικές καλλιέργειες σε στερεά θρεπτικά υλικά με σημαντική ελάττωση του απαιτούμενου διαγνωστικού χρόνου. Εκτός από τις καλλιεργητικές τεχνικές, τα τελευταία 15 έτη, έχουν

αναπτυχθεί και αρκετές μοριακές μέθοδοι για την ανίχνευση και την ταυτοποίηση του *M. tuberculosis* στα κλινικά υλικά. Η ανάπτυξη και εφαρμογή των μοριακών αυτών μεθόδων συνετέλεσε σε επιπλέον μείωση του χρόνου εξαγωγής αποτελεσμάτων.

Η χορήγηση αντιφυματικής αγωγής γίνεται εμπειρικά με την κλινική ένδειξη ή την αρχική εργαστηριακή διάγνωση (μικροσκοπική ή μοριακή). Κατά την απομόνωση για πρώτη φορά του υπεύθυνου στελέχους *M. tuberculosis* γίνεται απαραίτητα και δοκιμασία ευαισθησίας, κατά κανόνα στα πρωτεύοντα αντιφυματικά, και, αναλόγως του αποτελέσματος, παραμένει ή τροποποιείται το θεραπευτικό σχήμα. Επανάληψη της δοκιμασίας ευαισθησίας γίνεται σε στέλεχος από επόμενη απομόνωση, στις περιπτώσεις που η καλλιέργεια παραμένει θετική μετά από 3 μήνες ή αν δεν υπάρχει ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία.

Μεταξύ των διαφόρων μεθόδων προσδιορισμού της ευαισθησίας, η μέθοδος των αναλογιών αποτελεί σήμερα τη μέθοδο αναφοράς (gold standard). Είναι η μόνη μέθοδος η οποία “αποδίδει” εργαστηριακά την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία, σε συνδυασμό με την κριτική συγκέντρωση του φαρμάκου και την αναλογία των μυκοβακτηριδίων που είναι ανθεκτικά στο φάρμακο. Τα αποτελέσματα με τη μέθοδο των αναλογιών σε στερεά θρεπτικά υλικά δίδονται σε 3-4 εβδομάδες από την απομόνωση του *M. tuberculosis* σε καθαρή μορφή και σε επαρκή ποσότητα μυκοβακτηριδίων. Αυτό σημαίνει ότι από την παραλαβή του

δείγματος έως ότου δοθεί η απάντηση απαιτούνται τουλάχιστον 2 μήνες. Οι νεότερες μέθοδοι με χρησιμοποίηση των συστημάτων ταχείας ανίχνευσης μυκοβακτηριδίων (BACTEC TB 460 και BACTEC MGIT της BD ή MB/BacT της Organon) μπορούν να δώσουν τα αποτελέσματα της δοκιμασίας ευαισθησίας σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα, που ανάλογα με το εναιώρημα του μυκοβακτηριδίου μπορεί να είναι ακόμη και 5 ημέρες. Κατά τη μέθοδο της ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας, με τη χρήση ταινιών E-test τα αποτελέσματα απαιτούν 5 με 10 ημέρες.

Για τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα, οι δοκιμασίες ευαισθησίας έχουν έγκριση του WHO και όλες τις προϋποθέσεις εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου των αποτελεσμάτων. Δεν ισχύει όμως και το ίδιο για τα δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα, τα οποία είναι απαραίτητα κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με MDR-TB. Έχουν εφαρμοστεί διάφορες μέθοδοι, αλλά καμία μέχρι σήμερα δεν έχει διεθνή αποδοχή. Απαιτείται προτυποποίηση των μεθόδων, ώστε τα δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα να μπορούν διεθνώς να ελέγχονται επιτυχώς και να χρησιμοποιούνται ασφαλώς στη θεραπευτική.

Με τις κλασικές μεθόδους ευαισθησίας στα αντιφυματικά, ακόμα και στην καλύτερη των περιπτώσεων απαιτούνται αρκετές ημέρες για να δοθεί αποτέλεσμα. Στις περιοχές όπου ο επιπολασμός της MDR-TB είναι υψηλός, η ταχεία ανίχνευση της αντοχής είναι ιδιαίτερα σημαντική για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής και για την εφαρμογή μέτρων ελέγχου της διασποράς και η ανάγκη προσφυγής σε γρήγορες διαγνωστικές μεθόδους επιτακτική. Ο WHO έχει εκδώσει οδηγία για την ανάγκη προσφυγής σε προκαταρκτικό έλεγχο διαλογής με ταχείες μοριακές δοκιμασίες (molecular line probe assays) για τη διάγνωση και την ανίχνευση της μυκοβακτηριδιακής αντοχής, ιδίως στις περιοχές όπου δεν υπάρχει δυνατότητα κλασικής διαγνωστικής προσέγγισης (42).

Η σύγχρονη γνώση της γενετικής βάσης της αντοχής στα αντιφυματικά, επέτρεψε την ανάπτυξη μοριακών μεθόδων ανίχνευσης της αντοχής του *M. tuberculosis* στα αντιφυματικά φάρμακα, είτε στο στέλεχος που έχει απομονωθεί από την καλλιέργεια, είτε στο κλινικό δείγμα. Όλες σχεδόν οι μοριακές μέθοδοι ανιχνεύουν την μεταλλαγή του γόνου *rpoB* της ριφαμπικίνης, που θεωρείται αντιπροσωπευτικός δείκτης MDR αντοχής, δεδομένου ότι τα περισσότερα ανθεκτικά στην ριφαμπικίνη στελέχη είναι επίσης ανθεκτικά και στην ισονιαζίδη. Σε πολλές περιπτώσεις, η ανίχνευση αντοχής στη ριφαμπικίνη και μόνο αρκεί για την έναρξη αγωγής με δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα. Εκτός από τον γόνο *rpoB*, είναι δυνατόν επίσης να

ανιχνευτούν οι γόνιοι αντοχής της ισονιαζίδης, των φλουοροκινολονών, της αμικασίνης-καπρεομυκίνης και της εθαμβουτόλης (43,44).

Η ταχύτερη μέθοδος είναι η ανίχνευση γονιδίων αντοχής απευθείας στο κλινικό δείγμα με real time PCR. Πρόσφατα, έχει εγκριθεί από το FDA και έχει κυκλοφορήσει και στην Ελλάδα μοριακή μέθοδος με κλειστό σύστημα real time PCR, κατά την οποία γίνεται ταυτοποίηση του *M. tuberculosis complex* και ανίχνευσης της αντοχής στη ριφαμπικίνη, σε στελέχη ή απευθείας σε κλινικό υλικό. Η αντίδραση γίνεται μεμονωμένα, σε κλειστή κασέτα αντίδρασης, που αυτοματοποιεί όλα τα βήματα της διαδικασίας και η εξαγωγή αποτελέσματος απαιτεί δύο περίπου ώρες (45).

Συμπερασματικά ο περιορισμός εξάπλωσης των MDR μπορεί να γίνει με τη γρήγορη ταυτοποίηση των ανθεκτικών στελεχών και τη χορήγηση του συνδυασμού κατάλληλων αντιφυματικών φαρμάκων. Απαραίτητη προϋπόθεση αυτού είναι η δυνατότητα του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου να εφαρμόζει την κατάλληλη μεθοδολογία αναγνώρισης των ανθεκτικών στελεχών, όσο το δυνατόν ταχύτερα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Johnson EA, Summanen P, Finegold SM. "Clostridium" In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller M.A. Manual of Clinical Microbiology 9th Edition, ASM PRESS, 2007, p. 889-910
2. Μαλάμου-Λαδά Ε, Νόσος του εντέρου από *C difficile*, *Εφαρ Κλιν Μικροβιολ Εργ Διαγν* 2006, Περίοδος Β', 11(4):160-168.
3. Hookman P, Barkin J. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(13):1554-1580.
4. Bartlett J. Historical perspectives on studies of Clostridium difficile and *C. difficile* infection. *CID* 2008; 46: S4-11.
5. Efron P, Mazuski J. Clostridium difficile colitis. *Surg Clin N Am* 2009; 89:483-500.
6. McDonald L, et al. Recommendations for surveillance of Clostridium difficile-Associated Disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:140-145.
7. Bauer MP, Goorhuis A, Koster T et al. The changing epidemiology of Clostridium difficile-associated diarrhoea. *Neth J Med* 2008; 66(5):207-211
8. Kuijper EJ, van Dissel JT. Spectrum of Clostridium difficile infection outside health care facilities. *CMAJ* 2008; 179(8):747-8
9. McFee R, Abdelsayed G. Clostridium difficile. *Dis Mon* 2009; 55:439-470
10. Deneve C, Janoir C, Poilane I, et al. New trends in Clostridium difficile virulence and pathogenesis. *Inter-*

- national journal of Antimicrobial agents*, 2009; 33(S1): S24-S28
11. Voth DE, Ballard JD. Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:247-63.
 12. Drudy D, Fanning S, Kyne L. Toxin A-negative, toxin B-positive Clostridium difficile. *International Journal of Infectious diseases* 2007; 11:5-10.
 13. Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM et al. Toxin B is essential for virulence of Clostridium difficile. *Nature* 2009; 458:1176-1179.
 14. Sullivan A, Edlund S, Nord C. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet infectious Disease* 2001; 1:101-114.
 15. Blondeau J. What have we learned about antimicrobial use and the risks for Clostridium difficile-associated diarrhea? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 63:238-242.
 16. Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, et al. Antimicrobial - associated risk factors for Clostridium difficile infection. *Clinical Infectious Disease* 2008; 46(suppl 1):19-31.
 17. Garey KW, Dao-Tran TK, Jiang ZD, et al. A clinical risk index for clostridium difficile infection in hospitalized patients receiving broad-spectrum antibiotics. *Journal of Hospital infection* 2008; 70:142-147
 18. Dial S, Kezouh A, Dascal A, Larkun A, Suissa S. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of Clostridium difficile infection. *CMAJ* 2008; 179(8):767-72
 19. Dubberke E, Reske KA, Olsen MA, et al. Evaluation of Clostridium difficile-associated disease pressure as risk factor for C. difficile-associated disease. *Arch Intern Med* 2007; 167:1092-1097
 20. Riddle D, Dubberke E. Clostridium difficile infection in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin N Am* 2009; 23:727-743.
 21. Ananthakrishnan A, Mazen I, Binion D. Clostridium difficile and Inflammatory Bowel Disease. *Med Clin N Am* 2010; 135-153.
 22. Thomas LaMont J. Epidemiology, microbiology, and pathophysiology of Clostridium difficile infection Up to date (serial online) 2009:17.3
 23. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS et al. Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008 EUROSURVEILLANCE, 13(7-9):1-7
 24. Department of Health and Health Protection Agency. C. difficile Ribotyping network for England and Northern Ireland: 2008-2009 Report.
 25. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, et al. Emergence of Clostridium difficile infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1162.
 26. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB et al. On Behalf of the ECDIS Study Group and Local Coordinators. First results of the European Clostridium difficile infection survey (ECDIS). European Congress on Clinical Microbiology and Infectious diseases, Helsinki, Finland, 2009. Abstract O68.
 27. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(12):1053-1066.
 28. Fenner L, Widmer AF, Goy G et al. Rapid and reliable diagnostic algorithm for detection of Clostridium difficile. *J Clin Microbiol* 2008; 46(1):328-330.
 29. World Health Organization. The WHO Global Laboratory Initiative. <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>
 30. Raviglione MC, Harries AD, Msiska R et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS* 1997; 11(Suppl B):S115-123.
 31. Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ et al. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet*. 2006; 367(9514):926-937.
 32. Schluger NW. Epidemiology and molecular mechanisms of drug-resistant tuberculosis Up to date (serial online) 2009: 17.2
 33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs – worldwide, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:301–305
 34. Μαρίνης Ε, Βογιατζάκης Ε, Βρυώνη Γ. «Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία», Αθήνα 2006.
 35. Φαρουδάκη Ζ. Νεότερες εργαστηριακές τεχνικές στη διάγνωση και στον έλεγχο της φυματίωσης. *Νοσοκομειακά χρονικά*, 2006, 68(Συμπλ. 3):371-377.
 36. Wright A, Zignol M, Van Deun A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet* 2009; 373(9678):1861-73.
 37. Kanavaki S, Mantadakis E, Nikolaou S et al. Resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates in different populations in Greece during 1993-2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(5):559-564
 38. ECDC/WHO-Euro Surveillance report: Tuberculosis surveillance in Europe (2007) Comprehensive official report on the TB situation in Europe www.ecdc.europa.eu, www.euro.who.int
 39. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368(9574):1575-1580
 40. Heysell SK, Friedland G Epidemiology of extensively drug-resistant tuberculosis Up to date (serial online) 2009: 17.2
 41. Report WHO/HTM/TB/2008.394. (World Health Organization Antituberculosis drug resistance in the world, Report No.4, 2008.

42. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): Policy Statement. Geneva, WHO, 27 June 2008; http://www.who.int/tb/dots/laboratory/lpa_policy.pdf, accessed 6 September 2009.
43. Ling DI, Zwering AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008; 32(5):1165-1174.
44. Hillemann D, Rüscher-Gerdes S, Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2009; 47(6):1767-1772.
45. Helb D, Jones M, Story E et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin-resistance using on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol* 2010; 48(1):229-237

Η Ρομποτική Χειρουργική στο χώρο της ουρολογίας

ΑΚ Παπαδόπουλος¹, ΔΕ Μαλόβρουβας²

SUMMARY

PAPADOPOULOS KA, MALOVROUVAS ED. Robotic Surgery in Urology. Urology is one of the specialties of medicine which have evolved rapidly along with the evolution of technology and robotic surgery is a shining example where urology plays a key role in the last 10 years. The daVinci® (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) is currently the only commercially available, and the most advanced and established robotic-assisted laparoscopic system. The applications of robotics in urology are many, such as radical prostatectomy, radical cystectomy, simple or radical nephrectomy – nephroureterectomy, pyeloplasty, adrenalectomy and surgical repair of female pelvic floor diseases. Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy is a great example of robotic surgery, which in the USA, in number of operations has exceeded the corresponding open, with growing numbers worldwide. Advantages and disadvantages of robotic surgery, as well as applications in urology, are being presented in this review. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 585-596, 2010.**

Key words: robotic surgery, robotic radical prostatectomy, cystectomy, nephrectomy, pyeloplasty, adrenalectomy, female pelvic floor diseases.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ουρολογία είναι μια από τις ειδικότητες της ιατρικής που εξελίχθηκε ραγδαία, παράλληλα με την εξέλιξη της τεχνολογίας. Φωτεινό παράδειγμα, αποτελεί η ρομποτική χειρουργική, στο οποίο η ουρολογία, τα τελευταία 10 χρόνια, διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο. Το daVinci® (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) είναι σήμερα το μόνο εμπορικά διαθέσιμο, και το πλέον καθιερωμένο και εξελιγμένο σύστημα ρομποτικά υποβοηθούμενης λαπαροσκοπικής χειρουργικής. Οι εφαρμογές της ρομποτικής στην ουρολογία είναι πολλές, όπως: στη ριζική προστατεκτομή, στη ριζική κυστεκτομή, στην απλή ή ριζική νεφρεκτομή-νεφροουρητηρεκτομή, στην πυελοπλαστική, στην επινεφριδεκτομή, καθώς και στη χειρουργική των παθήσεων του γυναικείου πυελικού εδάφους. Η ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική ριζική προστατεκτομή αποτελεί σημαντικό παράδειγμα ρομποτικής χειρουργικής, όπου στις ΗΠΑ σε αριθμό επεμβάσεων έχει ξεπεράσει τις αντίστοιχες ανοικτές, με ολοένα αυξανόμενο αριθμό παγκοσμίως. Τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της ρομποτικής χειρουργικής, καθώς και οι

¹Χειρουργός Ουρολόγος, FEBU, Honorary Clinical Fellow in Uro-oncology, Addenbrooke's Cambridge University Hospital, Cambridge UK,

²Χειρουργός Ουρολόγος PhD FEBU, Διευθυντής, Ουρολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

εφαρμογές της στην ουρολογία παρουσιάζονται στην παρούσα ανασκόπηση. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 585-596, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: ρομποτική χειρουργική, ρομποτική ριζική προστατεκτομή, νεφρεκτομή, πυελοπλαστική, επινεφριδεκτομή, παθήσεις γυναικείου πυελικού εδάφους.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ρομπότ χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία εδώ και σχεδόν μισό αιώνα και δεν θα μπορούσε να απουσιάσει η χρήση τους από τη μοντέρνα ιατρική πρακτική. Ως ρομπότ ορίζεται ένα μηχανικό σύνολο που περιλαμβάνει δύο μέρη: Το υπολογιστικό σύστημα (computerized system) και το μηχανικό σώμα (motorized part), το οποίο συνήθως αποτελεί ένα βραχίονα.

Ιστορική αναδρομή

Από τις πρώτες αναφορές ρομποτικού συστήματος, το 1989, ήταν το *PROBOT*, που αφορούσε ένα υπό κλινική δοκιμή σύστημα στην ουρολογία, για τη διουρηθρική προστατεκτομή [1]. Η πρώτη ρομποτικά υποβοηθούμενη επέμβαση πραγματοποιήθηκε το 1992 με το σύστημα *ROBODOC* στην Καλιφόρνια των ΗΠΑ και αφορούσε αντικατάσταση ισχύου [2].

Η πρώτη εμπορικά διαθέσιμη ρομποτική υποβοήθηση, *AESOP™*, εμφανίζεται ένα χρόνο αργότερα (1993) από την Computer Motion και αφορούσε ένα ρομποτικό βραχίονα συγκράτησης της τηλεσκοπικής κάμερας σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις. Η ίδια εταιρία μέχρι το 1998 εμφανίζει το *ZEUS™*, ένα σύστημα με τρεις βραχίονες που ελέγχεται με χειριστήρια (joysticks) και χρησιμοποιείται για την πρώτη ρομποτικά υποβοηθούμενη επέμβαση στις ΗΠΑ, ενώ το 1999 με το ίδιο σύστημα πραγματοποιείται η πρώτη ρομποτική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης στο Λονδίνο.

Το *DA VINCI^R* (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) είναι το πρώτο προηγμένο ρομποτικό σύστημα λαπαροσκοπικής υποβοήθησης, εμφανίζεται το 1997, και λαμβάνει άδεια από τον FDA (Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ) για χρήση με τηλεχειρισμό σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις.

Από τότε έως σήμερα και φτάνοντας στην 3^η γενιά εξέλιξής του, αποτελεί το πιο εξελιγμένο και σχεδόν το μόνο εμπορικά διαθέσιμο ρομποτικό σύστημα.

Ρομποτικό Σύστημα daVinci[®]

Το σύστημα daVinci[®] χρησιμοποιείται για τη ρο-

μποτική υποβοήθηση λαπαροσκοπικών επεμβάσεων από το 1997. Το 2009 υπάρχουν πάνω από 1900 συστήματα daVinci[®] σε λειτουργία, παγκοσμίως και 5 από αυτά στην Αθήνα.

Αποτελείται από δύο τμήματα:

Α) Την κονσόλα τηλεχειρισμού, όπου υπάρχουν τα χειριστήρια και πεντάλ ελέγχου και το σύστημα τρισδιάστατης εικόνας μέσω ειδικής οθόνης - διόπτρας. Η κονσόλα συνδέεται ενσύρματα ή ασύρματα με το κυρίως σώμα.

Β) Το κυρίως σώμα με 3 ή 4 ρομποτικούς βραχίονες (αναλόγως του αν είναι 1^{ης} γενιάς daVinci[®] ή μεταγενέστερο), στους οποίους προσαρμόζονται ειδικά λαπαροσκοπικά εργαλεία ρομποτικής τεχνολογίας EndoWrist[®].

Ο χειριστής μέσω του ειδικού συστήματος οθόνης - διόπτρας και της ειδικής διπλής τηλεσκοπικής ρομποτικής κάμερας, "βλέπει" τρισδιάστατα. Με τα χειριστήρια και τα πεντάλ μετακινεί τα ειδικά ρομποτικά εργαλεία, μέσω των βραχιόνων, εντός της σωματικής κοιλότητας, με υποκλιμακούμενη κίνηση. Το προηγμένο ρομποτικό σύστημα φιλτράρει το φυσικό τρόπο των χεριών, υποκλιμακώνει και ακολουθεί με ακρίβεια, ώστε μεγάλες κινήσεις στα χειριστήρια απαιτούνται για μικρές και λεπτές κινήσεις ακριβείας των ρομποτικών εργαλείων.

Ο πρώτος ρομποτικός βραχίονας στηρίζει και χειρίζεται τη ρομποτική κάμερα, ενώ στους υπόλοιπους 2 ή 3 βραχίονες προσαρμόζονται τα ειδικά ρομποτικά εργαλεία με τεχνολογία EndoWrist[®] επιτρέποντας συνολικά 7 βαθμούς ελευθερίας κίνησης, μιμούμενα την κίνηση του ανθρώπινου χεριού.

Η κάμερα και τα ρομποτικά εργαλεία εισάγονται στο ανθρώπινο σώμα μέσω ειδικών τροκάρ (θύρες). Επικουρικά, πλέον του 1^{ου} χειρουργού, ένας ή δύο χειρουργοί βοηθοί δύναται να χειρίζονται και άλλα συμβατικά λαπαροσκοπικά εργαλεία, όπως: clip applicators, βελονοκάτοχα, λαβίδες και συσκευές αναρρόφησης - πλύσης.

Πλεονεκτήματα

Περιορισμοί στις δυνατότητες της συμβατικής λαπαροσκοπικής χειρουργικής, όπως δισδιάστατη

όραση, περιορισμένοι βαθμοί ελευθερίας κίνησης των εργαλείων, κόπωση κατά τη διάρκεια πολύωρων σύνθετων επεμβάσεων και δυσκολία στη συρραφή, ώθησαν την τεχνολογία στη ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική χειρουργική.

Το σύστημα daVinci® σε σχέση με την κλασική λαπαροσκοπική χειρουργική προσφέρει τα εξής πλεονεκτήματα:

- α) Τρισδιάστατη, σταθερή “real time” εικόνα, υψηλής ευκρίνειας, με μεγέθυνση 10-15 φορές. Η αντίληψη του βάθους προσδίδει στο χειρουργό μεγαλύτερη ακρίβεια και επιδεξιότητα σε σχέση με την κλασική λαπαροσκοπία.
 - β) Ρομποτικά εργαλεία τεχνολογίας EndoWrist® με 7 βαθμούς ελευθερίας κίνησης, μιμούμενη το ανθρώπινο χέρι, ενώ τα συμβατικά λαπαροσκοπικά εργαλεία επιτρέπουν 2 ή 3 βαθμούς ελευθερίας. Επιπλέον τα ρομποτικά εργαλεία επιτρέπουν πλήρη περιστροφική κίνηση, κάτι που δεν μπορεί να επιτευχθεί με τα κλασικά εργαλεία.
 - γ) Σταθερές και μεγάλης ακρίβειας κινήσεις, εξάλειψη του φυσικού τρόμου των χεριών, λόγω της υποκλιμάκωσης της κίνησης (μεγάλες κινήσεις των χειριστηρίων αντιστοιχούν σε μικρές κινήσεις των εργαλείων).
 - δ) Ικανότητα εκτέλεσης πολύπλοκων και σύνθετων επεμβάσεων, οι οποίες είναι δύσκολο να εκτελεστούν λαπαροσκοπικά, ιδίως από χειρουργούς με μικρή λαπαροσκοπική εμπειρία, όπως, επεμβάσεις παρασκευής, διατομής και συρραφής δομών, ιστών και οργάνων στην πύελο.
 - ε) Μειωμένη καμπύλη εκμάθησης, λόγω της τρισδιάστατης (3D) εικόνας και της τεχνολογίας EndoWrist® που μιμείται την ανθρώπινη κίνηση. Η καμπύλη εκμάθησης είναι πολύ συντομότερη από αυτήν αντίστοιχων λαπαροσκοπικών επεμβάσεων.
- στ) Καλύτερη εργονομία, λιγότερη κόπωση, ιδιαίτερα σε πολύπλοκες και πολύωρες επεμβάσεις. Ο χειρουργός κάθεται σε απόσταση από το χειρουργικό πεδίο.
- ζ) Δυνατότητες τηλεχειρουργικής (telesurgery) και εκπαίδευσης εξ αποστάσεως (telementoring).
- Σε σχέση με τις αντίστοιχες ανοικτές επεμβάσεις τα πλεονεκτήματα είναι αυτά της τεχνικής ελάχιστης επεμβατικότητας:
- α) μικρότερο χειρουργικό τραύμα
 - β) μικρότερη τομή
 - γ) λιγότερος πόνος
 - δ) μικρότερη απώλεια αίματος

- ε) καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα, απουσία μεγάλης ουλής
- στ) ταχύτερη ανάρρωση σε σχέση με την αντίστοιχη ανοικτή χειρουργική προσπέλαση.
- ζ) λιγότερες επιπλοκές από το τραύμα, όπως μετεγχειρητική κήλη και διαπύση.

Μειονεκτήματα

Τα μειονεκτήματα του συστήματος daVinci® είναι τα εξής:

- α) Το κόστος αγοράς και το λειτουργικό κόστος του συστήματος daVinci® αποτελεί τροχοπέδη, στη μεγαλύτερη και ταχύτερη εξάπλωση αυτής της νέας τεχνολογίας. Το κόστος αγοράς ενός καινούργιου συστήματος είναι (1.2-1.5 εκατ. €), το κόστος συντήρησης (100.000-150.000 €/έτος) και αναλωσίμων (1000-2000 € ανά επέμβαση).
- β) Η πλήρης εξάλειψη της απτικής αίσθησης του χειρουργού κατά τη διάρκεια της επέμβασης (η οποία ήδη είναι μειωμένη στη λαπαροσκοπική χειρουργική) έχει βρεθεί ότι ξεπερνάται μετά από εξοικείωση λίγων επεμβάσεων και αντισταθμίζεται με την εξαιρετική μεγέθυνση της εικόνας.
- γ) Η ανάγκη εκπαίδευσης ολόκληρης της ρομποτικής ομάδας σε σωστά δομημένα προγράμματα [3].
- δ) Κατά την καμπύλη εκμάθησης οι χρόνοι επέμβασης είναι παρατεταμένοι, σε σχέση με τους χρόνους αντίστοιχων ανοικτών επεμβάσεων.
- ε) Παρά την ολοένα μεγαλύτερη εξάπλωση της νέας αυτής τεχνολογίας, δεν υπάρχουν (ή αναμένονται) αποτελέσματα στα επόμενα χρόνια), προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν μακροπρόθεσμα (άνω της δεκαετίας) ογκολογικά αποτελέσματα.

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑ

Στο χρονικό διάστημα από το 2000 έως και σήμερα, το ρομποτικό σύστημα daVinci®, εξαπλώθηκε ταχύτατα, και σχεδόν όλες οι επεμβάσεις, απλές ή σύνθετες, έχουν περιγραφεί και δύναται να πραγματοποιηθούν ρομποτικά. Η ουρολογία ήταν η ειδικότητα που σε μεγαλύτερο ποσοστό βρήκε εφαρμογή και εξελίχθηκε η νέα αυτή τεχνολογία, κυρίως στις ΗΠΑ, ενώ στην Ευρώπη αναπτύχθηκε σε βραδύτερους ρυθμούς, λόγω της υψηλής κατάρτισης των Ευρωπαϊκών ουρολόγων στη Λαπαροσκοπική Χειρουργική, αλλά και του υψηλού κόστους του συστήματος.

Οι κυριότερες εφαρμογές στην ουρολογία περιγράφονται παρακάτω:

Ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική Ριζική Προστατεκτομή (ΡΡΠ)

Η ολοένα μεγαλύτερη χρησιμοποίηση του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στον έλεγχο (screening) για τον προστατικό καρκίνο, έχει οδηγήσει στην αυξημένη διάγνωση της νόσου και μάλιστα σε πρωιμότερο στάδιο, αυτό της τοπικά εντοπισμένης νόσου [4]. Η Ανοικτή οπισθοβική Ριζική Προστατεκτομή (ΑΡΠ) περιγράφηκε και συστηματοποιήθηκε από τον Walsh το 1982 [5]. Έκτοτε υιοθετήθηκε από την ουρολογική οικογένεια και με μικρές παραλλαγές – τροποποιήσεις αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη χειρουργική αντιμετώπιση του τοπικά εντοπισμένου προστατικού καρκίνου (στάδιο cT1-cT2), ασθενών με προσδόκιμο επιβίωσης μεγαλύτερο των 10 ετών [6]. Παρόλα αυτά εξακολουθεί να συνοδεύεται από σημαντική περιεγχειρητική νοσηρότητα (απώλεια αίματος, χρόνος νοσηλείας), βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές (στυτική δυσλειτουργία, ακράτεια ούρων κ.α.). Στο πλαίσιο της προσπάθειας βελτίωσης της χειρουργικής τεχνικής εμφανίστηκαν και κερδίζουν ολοένα και περισσότερο έδαφος, τεχνικές ελάχιστης επεμβατικότητας, όπως: η κλασική λαπαροσκοπική Ριζική Προστατεκτομή (ΑΡΠ) και η Ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική Ριζική Προστατεκτομή (ΡΡΠ).

Στη διάρκεια των 10 τελευταίων ετών, η ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική χειρουργική έγινε η συχνότερη χειρουργική τεχνική αντιμετώπισης του τοπικά εντοπισμένου προστατικού καρκίνου στις ΗΠΑ (> 60% των ριζικών προστατεκτομών το 2007), με εκτιμήσεις που αναφέρουν πάνω από 70.000 ΡΡΠ για το 2009 (>70%) [7]. Η κλασική λαπαροσκοπική Ριζική Προστατεκτομή (ΑΡΠ), όχι άδικα, θεωρείται από τις δυσκολότερες τεχνικά επεμβάσεις [8]. Η ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική χειρουργική παρουσιάζει θεωρητικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τη κλασική λαπαροσκοπική, ιδίως σε χειρουργούς με μικρή ή καμία λαπαροσκοπική εμπειρία, καθώς απαιτεί σαφώς μικρότερη καμπύλη εκμάθησης [9]. Οι Ahlering και συν. αναφέρουν ότι χειρουργοί με εμπειρία στην Ανοικτή Ριζική Προστατεκτομή (ΑΡΠ), αλλά όχι στην ΑΡΠ, μπορούν να εκτελέσουν τη ρομποτικά υποβοηθούμενη επέμβαση, στον ίδιο βαθμό τεχνικής ικανότητας με αυτή χειρουργού με εμπειρία μεγαλύτερη των 100 λαπαροσκοπικών ριζικών προστατεκτομών [9]. Η νέα αυτή τεχνολογία προσφέρει εξαιρετική τρισδιάστατη όραση, κινήσεις ακριβείας και σε συνδυασμό με τη χρήση μονοπολικής ή διπολικής διαθερμίας και των ειδικών ρομποτικών εργαλείων,

επιτρέπει την πραγματοποίηση της επέμβασης με εξαιρετική ακρίβεια και ασφάλεια.

Η πρώτη ΡΡΠ πραγματοποιήθηκε το 2000 στη Φρανκφούρτη από τους Binder και συν [10] και την ίδια χρονιά στη Γαλλία από τους Abbou και συν [11]. Η μέθοδος όμως γνώρισε μεγάλη απόδοχή αφού τυποποιήθηκε από τους Menon και συν. οι οποίοι την περιέγραψαν ως the Vattikuti Institute Prostatectomy (VIP) [12]. Σήμερα πολλά κέντρα χρησιμοποιούν την τεχνική αυτή, ενώ όπως είναι φυσικό, υπάρχουν και παραλλαγές ή και διαφορετικές τεχνικές [13].

Η επέμβαση δύναται να πραγματοποιηθεί με διαπεριτοναϊκή προσπέλαση (προτιμάται από τους περισσότερους, καθώς προσφέρει μεγαλύτερο χώρο και δυνατότητα για ευρύτερο λαγόνιο λεμφαδενικό καθαρισμό) ή εξωπεριτοναϊκή (λιγότερες επιπλοκές από την κοιλιά όπως παροδικός μετεγχειρητικός ειλεός). Η διατομή της ενδοπυελικής περιτονίας, η απολίνωση του Σαντορινείου περιπροστατικού φλεβικού πλέγματος, η διατήρηση των αγγειονευρωδών δεματίων της στύσης (εφόσον ενδείκνυται) με τεχνική χωρίς τη χρήση διαθερμίας “athermal technique”, η παρασκευή - διατομή του κυστικού αυχένα και της ουρήθρας και η πραγματοποίηση της ουρηθροκυστικής αναστόμωσης με συνεχή υδατοστεγή ραφή, με την κατάλληλη εκπαίδευση πραγματοποιούνται πολύ πιο εύκολα από την αντίστοιχη λαπαροσκοπική μέθοδο.

Στην ογκολογική χειρουργική πρωταρχική σημασία στην αξιολόγηση μιας νέας τεχνικής, όπως η ΡΡΠ, έχει ο έλεγχος της καρκινικής νόσου, ενώ ιδιαίτερη σημασία έχουν και τα περιεγχειρητικά αποτελέσματα – νοσηρότητα και οι βραχυπρόθεσμες και οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές. Όπως προαναφέρθηκε, δοκιμασμένη στο χρόνο και επέμβαση εκλογής για τη χειρουργική θεραπεία του εντοπισμένου προστατικού καρκίνου, αποτελεί η ΑΡΠ και με αυτή πρέπει να συγκριθούν τόσο η ΑΡΠ όσο και η ΡΡΠ και ιδανικά για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σε μεγάλες, πολυκεντρικές, τυχαίοποιημένες, προοπτικές μελέτες. Οι μελέτες αυτές απουσιάζουν για διάφορους λόγους, όπως: απροθυμία των ασθενών για τυχαίοποιημένη θεραπεία, τα κέντρα που διαθέτουν νέες τεχνολογίες τις προωθούν, και πάντα υπάρχει η πίεση από το marketing των εταιριών που προσφέρουν τις νέες τεχνολογίες [14]. Αντίθετα υπάρχουν αρκετές αναφορές από μεμονωμένα ινστιτούτα, ορισμένα από αυτά παρουσιάζουν αρκετά μεγάλες σειρές, με αποτελέσματα που συγκρίνονται αντίστοιχα με τις μεγάλες κλασικές ανοικτές σειρές [15].

Περιεγχειρητικά αποτελέσματα

Οι Badani και συν. αναφέρουν Μέση Τιμή (ΜΤ),

όσον αφορά στη διάρκεια (χρόνος) επέμβασης της ΡΡΠ, 131 min για τις πρώτες 200 επεμβάσεις και αντίστοιχα 97 min για τις τελευταίες 200, πράγμα που δείχνει βελτίωση του εγχειρητικού χρόνου όσο αυξάνει η εμπειρία του χειρουργού [15]. Στις μεγάλες σειρές ΡΡΠ που είναι διαθέσιμες από διάφορα κέντρα [16-19], η ΜΤ διάρκειας της επέμβασης ποικίλει από 130 έως 282 min, ενώ σε συγκριτικές μελέτες με την ΑΡΠ φαίνεται ότι ο εγχειρητικός χρόνος της ΡΡΠ είναι μεγαλύτερος [20-24], ιδίως στην αρχική φάση της καμπύλης εκμάθησης μετά την οποία οι χρόνοι ταυτίζονται [21].

Σε μη συγκριτικές μελέτες η ΜΤ της εκτιμώμενης απώλειας αίματος στη ΡΡΠ είναι 50-273ml (απόλυτη τιμή 25-1500ml) [16-19,25], ενώ το ποσοστό μεταγγίσεων κυμαίνεται από 0,4% έως 2,3% [16,18,19].

Η ΜΤ του χρόνου νοσηλείας είναι 1 έως 1,4 ημέρες [16-19,25], ενώ η διάρκεια παραμονής του ουροκαθετήρα κυμαίνεται από 5,9 έως 6,9 ημέρες [16,19].

Το ποσοστό άμεσων περιεγχειρητικών επιπλοκών κυμαίνεται από 1 έως 15% (με πιο συχνές τις ήπιες επιπλοκές όπως: παροδικός μετεγχειρητικός ειλός, διαφυγή ούρων από την αναστόμωση και πιο σπάνια οι πιο σοβαρές, όπως: λεμφοκήλη, μετεγχειρητική αιμορραγία, εν τω βάθη φλεβική θρόμβωση, κάκωση ορθού, πνευμονική εμβολή).

Στη συστηματική ανασκόπηση από *Ficarra και συν.* [26] βρέθηκε ότι η διάρκεια της επέμβασης της ΡΡΠ είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με την ΑΡΠ κατά την αρχική φάση της καμπύλης εκμάθησης, ενώ μειώνεται με την αποκτούμενη εμπειρία, η απώλεια αίματος και ο αριθμός των μεταγγίσεων είναι σημαντικά μικρότεροι στη ΡΡΠ, η διάρκεια νοσηλείας διαφέρει αναλόγως του συστήματος υγείας και των πρακτικών που εφαρμόζονται, αλλά μπορεί να είναι μικρότερη σε σχέση με την ΑΡΠ, ενώ ο χρόνος παραμονής του ουροκαθετήρα μπορεί να είναι μικρότερος των 7-10 ημερών, που συνηθίζεται στην ΑΡΠ. Αντίθετα, οι περιεγχειρητικές επιπλοκές δεν εμφανίζουν σημαντικές διαφορές.

Λειτουργικά αποτελέσματα

Η εκτίμηση των λειτουργικών αποτελεσμάτων (εγκράτεια, στυτική λειτουργία) ιδανικά εκτιμάται με έγκυρα (validated) ερωτηματολόγια. Η πρακτική όμως διαφέρει ανάμεσα στα διάφορα ινστιτούτα, όπως διαφέρουν και οι επιμέρους τεχνικές που βοηθούν α) στην επίτευξη της εγκράτειας, γρηγορότερα, όπως η ανασύσταση των δομών στήριξης του ραβδοσφιγκτήρα κατά Rocco [27] ή β) της διατήρησης των αγγειοενωμένων δεματίων της στύσης, με την τεχνική διατήρησης του πέπλου της Αφροδίτης (Aphrodite's

veil) [17].

Τα δεδομένα από κέντρα μεγάλων σειρών αναφέρουν ποσοστά εγκράτειας από 84-97% στο έτος και ποσοστά διατήρησης της στύσης 70-80% στο έτος (σε ασθενείς με φυσιολογική σεξουαλική λειτουργία προεγχειρητικά και αμφοτερόπλευρη διατήρηση των αγγειοενωμένων δεματίων) [16-19,28], που συγκρίνονται ή ξεπερνούν αυτά των αντίστοιχων ανοικτών σειρών [26]. Ειδικότερα η ταχύτερη αποκατάσταση της εγκράτειας και της στυτικής λειτουργίας (στο τρίμηνο) επιβεβαιώνεται σε συγκριτικές μελέτες μεταξύ ΡΡΠ και ΑΡΠ [21].

Ογκολογικά αποτελέσματα

Τα μακροχρόνια ογκολογικά αποτελέσματα (άνω της δεκαετίας) της ΡΡΠ αναμένονται να δημοσιευθούν τα προσεχή χρόνια με μεγάλο ενδιαφέρον. Θα μπορεί έτσι να εκτιμηθεί το ποσοστό της βιοχημικής υποτροπής, της ανάγκης για επικουρική θεραπεία και της θνητότητας. Μέχρι τότε εκτιμώνται τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα από το ποσοστό των συνολικών (καθώς και των ειδικών για το κάθε στάδιο – stage specific) θετικών χειρουργικών ορίων (ΘΧΟ).

Τα ποσοστά ΘΧΟ της ΑΡΠ κυμαίνονται από 11 – 37% και της ΡΡΠ από 9,6 -26% [17,16,29-32]. Στη συστηματική ανασκόπηση από *Ficarra και συν.* [26] τα ποσοστά ΘΧΟ είναι παρόμοια ανάμεσα στην ΑΡΠ και στη ΡΡΠ, στα αρχικά στάδια εκμάθησης, ενώ η ΡΡΠ υπερτερεί μετά την απόκτηση εμπειρίας. Σε μια απ' τις μεγαλύτερες σειρές 2766 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΡΡΠ [15] με μέγιστη παρακολούθηση 5 έτη, το 7,3% των ασθενών παρουσίασε βιοχημική υποτροπή, ενώ η πενταετής ελεύθερη βιοχημικής υποτροπής επιβίωση ήταν 84%, που είναι παρόμοια με τα ποσοστά υποτροπής μεγάλων ανοικτών σειρών.

Παρουσιάζει όμως ενδιαφέρον, ότι σε άρθρο των *Hu και συν.* [33], σε ασθενείς όπου εφαρμόστηκαν τεχνικές ελάχιστης επεμβατικότητας για τη χειρουργική αντιμετώπιση του προστατικού καρκίνου (στις ΗΠΑ από το 2003 έως το 2005), παρατηρήθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά επικουρικής θεραπείας σε σχέση με την ΑΡΠ, ενώ συγκεκριμένα για τη ΡΡΠ, το ποσοστό επικουρικής θεραπείας στους πρώτους 6 μήνες μετά την επέμβαση ήταν 3,6 φορές μεγαλύτερο. Το τελευταίο αντικατοπτρίζει την ανάγκη υπερπήδησης της καμπύλης εκμάθησης, ώστε να επιτυγχάνονται τα ιδανικά αποτελέσματα.

Ανάρρωση

Περιορισμένες μελέτες εκτίμησης της ποιότητας ζωής ασθενών μετά τη ΡΡΠ εμφανίζουν μεγαλύτερα "scores" στη φυσική δραστηριότητα και γρηγορότερη

επάνοδο στην προ της επέμβασης φυσική κατάσταση [34].

Ικανοποίηση – απογοήτευση

Σε πρόσφατη δημοσίευση από τους *Schroeck και συν.* [35] που συγκρίνει αποτελέσματα ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΑΡΠ και ΡΡΠ, εμφανίζονται μεγαλύτερα ποσοστά απογοήτευσης και μη ικανοποίησης μεταξύ των ασθενών της ΡΡΠ. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται, όχι με βάση τις θεωρητικές δυνατότητες και τα πλεονεκτήματα της ρομποτικής χειρουργικής, αλλά με βάση τα πραγματικά ρεαλιστικά αποτελέσματα του κέντρου και του χειρουργού, στον οποίον προσφεύγουν.

Συμπέρασμα

Η ΡΡΠ σε σύγκριση με την ΑΡΠ έχει τουλάχιστον παρόμοια λειτουργικά, καθώς και βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα. Σαφής υπεροχή εμφανίζεται όσον αφορά στη νοσηρότητα, την απώλεια αίματος και την ταχύτερη αποκατάσταση (ανάρρωση), ενώ παρατηρείται ταχύτερη αποκατάσταση της εγκράτειας και της στυτικής λειτουργίας.

Μακροχρόνιες συγκριτικές προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες θα καθορίσουν το ρόλο της ρομποτικά υποβοηθούμενης λαπαροσκοπικής προστατεκτομής στη χειρουργική αντιμετώπιση του τοπικά εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη.

Ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική Ριζική Κυστεκτομή (ΡΡΚ)

Η Ανοικτή Ριζική Κυστεκτομή (ΑΡΚ) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής του τοπικά εντοπισμένου μυοδιηθητικού καρκινώματος από μεταβατικό επιθήλιο της ουροδόχου κύστης [36]. Η επέμβαση τεχνικά παραμένει σημαντικά απαιτητική, καθώς ταυτόχρονα περιλαμβάνει εκτεταμένο ή τυπικό πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό και εκτροπή ούρων ή ορθότοπη αντικατάσταση με νεοκύστη από τμήμα εντέρου. Συνοδεύεται από περιεγχειρητικές επιπλοκές, συχνά σημαντική απώλεια αίματος διεγχειρητικά, παρατεταμένη νοσηλεία (15-20 ημέρες), ενώ σε σύγχρονες σειρές η θνητότητα αγγίζει το 1-2% και η μετεγχειρητική νοσηρότητα φτάνει το 25% [37].

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται τάση στροφής προς τεχνικές ελάχιστης επεμβατικότητας, με σκοπό τη μείωση της νοσηρότητας της ριζικής κυστεκτομής, όπως η κλασική λαπαροσκοπική Ριζική Κυστεκτομή (ΑΡΚ)[38] και πιο πρόσφατα, η Ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική Ριζική Κυστεκτομή (ΡΡΚ) [39].

Η ΑΡΚ εκτελείται σε περιορισμένα κέντρα παγκοσμίως, εξειδικευμένα στη λαπαροσκοπική χειρουργική, λόγω του ότι αποτελεί μια τεχνικά δύσκολη και πολύωρη επέμβαση [8]. Απαιτεί μεγάλη καμπύλη εκμάθησης και τεχνική κατάρτιση, που μπορεί να επιτευχθεί μόνο από ουρολόγους αφοσιωμένους στη λαπαροσκοπική χειρουργική, σε κέντρα με υψηλό αριθμό επεμβάσεων.

Η εμφάνιση της ΡΡΚ έδωσε ελπίδες ότι μπορεί να γεφυρώσει το χάσμα ανάμεσα στην ανοικτή και τη λαπαροσκοπική τεχνική.

Περίπου 500 ΡΡΚ έχουν αναφερθεί μέχρι το τέλος του 2009[40], με πληθώρα παραλλαγής της τεχνικής, όπως εκτεταμένος ή τυπικός λεμφαδενικός καθαρισμός και εκτροπής ούρων ή ορθότοπη αντικατάσταση με νεοκύστη από διάφορα τμήματα εντέρου [41]. Η δημιουργία της νεοκύστης έχει περιγραφεί τόσο με πλήρη ενδοσωματική τεχνική [42] ή εξωσωματική [39] (στην οποία μετά τη ρομποτική κυστεκτομή και λεμφαδεκτομή γίνεται μικρή λαπαροτομή, 5-7cm, δημιουργείται η νεοκύστη από έντερο – συνήθως τελικός ειλεός, καθώς και η ουρητηροειλεϊκή αναστόμωση, στη συνέχεια συρράπτεται το τραύμα και αποκαθίσταται το πνευμοπεριτόναιο, για να γίνει και πάλι ρομποτικά η ουρηθρονεοκυστική αναστόμωση).

Η εξωσωματική δημιουργία της νεοκύστης έχει πλέον επικρατήσει ως τεχνική, καθώς έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά το συνολικό χρόνο της επέμβασης σε 6-8h [39], σε σχέση με 10-12h της πλήρους ενδοσωματικής τεχνικής. Ο εκτεταμένος ή τυπικός λεμφαδενικός καθαρισμός δύναται να γίνει ρομποτικά με ασφάλεια [43].

Ενδείξεις

Η ΡΡΚ όπως και η ΑΡΚ έχουν τις ίδιες ενδείξεις με την ΑΡΚ (τοπικά εντοπισμένος μυοδιηθητικός καρκίνος ουροδόχου κύστεως) με τη διαφορά ότι καλό είναι να αποφεύγονται σε ασθενείς με μεγάλη καρκινική μάζα, ογκώδεις λεμφαδένες, και πιθανή εξωκυστική νόσο, ενώ σχετικές αντενδείξεις αποτελούν ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στην κοιλιά και προηγηθείσας ακτινοθεραπείας [44].

Αποτελέσματα

Δεν υπάρχουν μεγάλες συγκριτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν τα περιεγχειρητικά, λειτουργικά, άμεσα μετεγχειρητικά, καθώς και τα ογκολογικά αποτελέσματα ανάμεσα στη ΡΡΚ και ΑΡΚ. Σε σειρές που αναφέρονται και μετά την αρχική καμπύλη εκμάθησης, η διάρκεια της ΡΡΚ (με εξωσωματική δημιουργία της νεοκύστης) είναι 6-10 ώρες (ΑΡΚ 3,5-8,5 ώρες), ενώ η διεγχειρητική απώλεια αίματος είναι

σημαντικά μικρότερη (PPK 200-500ml) σε σχέση με την ανοικτή (APK 300-1200ml) [45]. Επίσης μικρότερη είναι η ανάγκη μεταγγίσεων και ο χρόνος νοσηλείας [43,45,46]. Οι άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές αγγίζουν το 20% [47] και τα βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα λειτουργικά αποτελέσματα εμφανίζουν παρόμοιο ποσοστό [43,44,46].

Τα βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα της PPK είναι ενθαρρυντικά. Σε σειρές PPK με μέγιστο χρόνο παρακολούθησης 3.5 έτη, η ολική και η ελεύθερη υποτροπής επιβίωση ήταν 95% και 90% αντίστοιχα, και φαίνεται να μην έχουν διαφορές σε σχέση με την APK [47].

Συμπέρασμα

Τα πλεονεκτήματα της PPK σε σχέση με

- α) την APK είναι: μικρότερη απώλεια αίματος, μικρότερη τομή, ταχύτερη αποκατάσταση, μεγέθυνση του χειρουργικού πεδίου, ενώ η περιεγχειρητική και μετεγχειρητική νοσηρότητα δεν παρουσιάζει διαφορές [44],
- β) την APK: μικρότερη καμπύλη εκμάθησης [45], καλύτερη και σταθερή τρισδιάστατη εικόνα, πιο εύκολη δημιουργία των αναστομών, λόγω της εξαιρετικής σταθερότητας και ακρίβειας των ρομποτικών βραχιόνων, καλύτερη εργονομία και λιγότερη κόπωση όσον αφορά τον χειρουργό.

Σήμερα, από την πλειοψηφία των "ρομποτικών" χειρουργών, προτιμάται η εξωπεριτοναϊκή δημιουργία της ορθότοπης νεο-ειλεοκύστης, ώστε ο εγχειρητικός χρόνος να μειωθεί, ενώ ασφαλής είναι ο εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός. Η PPK συνδυάζει τα προτερήματα της τεχνικής ελάχιστης επεμβατικότητας, με μικρότερη απώλεια αίματος, λιγότερες μεταγγίσεις, μικρότερο χρόνο νοσηλείας, ταχύτερη ανάρρωση, ενώ οι άμεσες βραχυπρόθεσμες -μεσοπρόθεσμες επιπλοκές, τα λειτουργικά και ογκολογικά αποτελέσματα δεν παρουσιάζουν διαφορές σε σχέση με την ανοικτή χειρουργική.

Νέες, μεγάλες, πολυκεντρικές προοπτικές και τυχοποιημένες μελέτες σύγκρισης της APK και της PPK, είναι απαραίτητες, ώστε να καθορισθεί ο πραγματικός ρόλος και τα πιθανά πλεονεκτήματα της ρομποτικής υποβοηθούμενης λαπαροσκοπικής ριζικής κυστεκτομής στην αντιμετώπιση του μυοδιηθητικού ουροθηλιακού καρκινώματος της ουροδόχου κύστεως.

Ρομποτικά υποβοηθούμενη Λαπαροσκοπική Νεφρεκτομή ΡΑΝ (ριζική ή απλή)

Η συμβατική λαπαροσκοπική χειρουργική έχει

εφαρμοστεί με μεγάλη επιτυχία, εδώ και αρκετά χρόνια, στις καλοήθεις και κακοήθεις χειρουργικές παθήσεις του νεφρού [48] και σε εξειδικευμένα κέντρα αποτελεί την επέμβαση εκλογής στη νεφρεκτομή του μη λειτουργικού νεφρού, καθώς και για καρκινώματα σταδίου T1 και T2, όταν η μερική νεφρεκτομή δεν μπορεί να εφαρμοστεί [49].

Η ΡΑΝ είναι μια εφικτή και ασφαλής τεχνική ελάχιστης επεμβατικότητας. Αντιγράφει τις τεχνικές της κλασικής Λαπαροσκοπικής Νεφρεκτομής (ΑΝ) (με ενδοπεριτοναϊκή ή έξωπεριτοναϊκή προσπέλαση) και έχει τις ίδιες ενδείξεις [50,51].

Πλεονεκτήματα - μειονεκτήματα

Τα θεωρητικά πλεονεκτήματα της ρομποτικής σε σχέση με τη συμβατική ΑΝ είναι η μείωση του χρόνου της επέμβασης, η μεγαλύτερη ακρίβεια και σταθερότητα στην απολίνωση των αγγείων της πύλης και η καλύτερη εργονομία [51]. Σε εξειδικευμένα κέντρα η ΡΑΝ έχει βρει μεγάλη εφαρμογή στην απλή νεφρεκτομή ζώντα δότη για μεταμόσχευση νεφρού [52].

Τα πλεονεκτήματα της ΡΑΝ σε σχέση με την Ανοικτή Νεφρεκτομή (ΑΝ) είναι: μικρότερη απώλεια αίματος διεγχειρητικά, μικρότερο τραύμα, λιγότερος μετεγχειρητικός πόνος, μικρότερος χρόνος νοσηλείας, ταχύτερη ανάρρωση [51].

Τα μειονεκτήματα σε σχέση με την ΑΝ είναι τα ίδια με αυτά της συμβατικής λαπαροσκοπικής: η δυσχερής επέμβαση σε όγκους σταδίου T3 (ή σε όγκους κοντά στην πύλη), ο παρατεταμένος χρόνος επέμβασης (έχουν περιγραφεί καθαρός χειρουργικός χρόνος 150min και συνολικός 290min) και επιπλέον το υψηλότερο κόστος της ρομποτικά υποβοηθούμενης επέμβασης [51].

Δεν υπάρχουν μεγάλες συγκριτικές τυχοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν τη ΡΑΝ, τη ΑΝ και την ΑΝ. Τα μακροπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα της ριζικής ΑΝ είναι ίδια με αυτά της ανοικτής, ενώ τα αντίστοιχα της ριζικής ΡΑΝ μένουν να μελετηθούν [52].

Συμπέρασμα

Η ΡΑΝ είναι μια εφικτή και ασφαλής τεχνική ελάχιστης επεμβατικότητας για τις καλοήθεις και κακοήθεις χειρουργικές παθήσεις του νεφρού και δύναται να πραγματοποιηθεί τόσο με εξωπεριτοναϊκή όσο και ενδοπεριτοναϊκή προσπέλαση. Μεγαλύτερες σειρές και συγκριτικές μελέτες είναι απαραίτητες στον καθορισμό του ρόλου της ρομποτικής υποβοήθησης στη νεφρεκτομή.

Ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική Μερική Νεφρεκτομή (PMN)

Η Ανοικτή Μερική Νεφρεκτομή (AMN) είναι πλέον η επέμβαση εκλογής για τους μικρούς όγκους του νεφρού [54].

Η Λαπαροσκοπική Μερική Νεφρεκτομή (LMN) είναι μια τεχνικά δύσκολη επέμβαση και εκτελείται σε ορισμένα μόνο κέντρα, εξειδικευμένα στη λαπαροσκοπική χειρουργική [8].

Η ρομποτική χειρουργική, λόγω της καλύτερης εργονομίας, 3D εικόνας και υψηλής τεχνολογίας εργαλεία, φαίνεται αρκετά ελπιδοφόρα, ώστε να γεφυρώσει αυτό το χάσμα.

Τα πλεονεκτήματά της σε σχέση με την AMN είναι αυτά της τεχνικής ελάχιστης επεμβατικότητας που αναφέρθηκαν στη ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική νεφρεκτομή (μικρότερη απώλεια αίματος διεγχειρητικά, μικρότερο τραύμα, λιγότερος μετεγχειρητικός πόνος, μικρότερος χρόνος νοσηλείας, ταχύτερη ανάρρωση), ενώ σε πολυκεντρική συγκριτική μελέτη ανάμεσα στις PMN και LMN των *Benway και συν.* η ρομποτική τεχνική παρουσιάζει πλεονεκτήματα όπως: μικρότερη απώλεια αίματος, μικρότερος χρόνος θερμής ισχαιμίας και μικρότερος χρόνος νοσηλείας [55].

Τα μειονεκτήματά της σε σχέση με την AMN είναι η μεγαλύτερη διάρκεια επέμβασης, η μεγαλύτερη διάρκεια της θερμής ισχαιμίας, (δύσκολα επιτυγχάνεται η τεχνική με ψυχρή ισχαιμία) και το κόστος [53].

Πρόσφατες μελέτες παρουσιάζουν παρόμοια, βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα, λειτουργικά και ογκολογικά αποτελέσματα, ανάμεσα στη ρομποτική, τη λαπαροσκοπική και την ανοικτή μερική νεφρεκτομή [56]. Στον αντίποδα δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν τα μακροπρόθεσμα ογκολογικά και λειτουργικά αποτελέσματα (όπως το ποσοστό διατήρησης της νεφρικής λειτουργίας) [57].

Αντενδείξεις της PMN και της LMN αποτελούν μεμονωμένες περιπτώσεις, όπως ο μονήρης νεφρός, η νεφρική ανεπάρκεια και οι πολλαπλοί όγκοι, όπου η AMN θεωρείται η επέμβαση εκλογής [57].

Συμπερασματικά, η PMN έρχεται να γεφυρώσει το χάσμα ανάμεσα στη LMN και την AMN. Η AMN παραμένει η επέμβαση εκλογής.

Ρομποτικά υποβοηθούμενη Λαπαροσκοπική Νεφροουρητηρεκτομή (ΡΛΝΟ)

Η Ανοικτή Νεφροουρητηρεκτομή (ΑΝΟ) είναι η

μέθοδος εκλογής, αντιμετώπισης του ουροθηλιακού καρκινώματος της αποχετευτικής μοίρας του ανώτερου ουροποιητικού. Από το 1991 που περιγράφηκε η πρώτη Λαπαροσκοπική Νεφροουρητηρεκτομή (ΛΝΟ), αρκετά εξειδικευμένα στη λαπαροσκοπία κέντρα την υιοθέτησαν, ως τεχνική ελάχιστης επεμβατικότητας, με καλά αποτελέσματα [58].

Η μεγαλύτερη δυσκολία της ΛΝΟ βρίσκεται στη διαχείριση (εκτομή) του cuff της κύστεως, πλησίον της κυστεουρητηρικής συμβολής [59], ενώ η ρομποτική υποβοήθηση μπορεί να έχει δυνητικά πλεονεκτήματα, λόγω της ευκολότερης παρασκευής ιστών και τοποθέτησης ραφών [60].

Η ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική νεφροουρητηρεκτομή αποτελεί ασφαλή μέθοδο με όλα τα πλεονεκτήματα της τεχνικής ελάχιστης επεμβατικότητας, όπως: μικρότερη απώλεια αίματος, μικρότερο τραύμα, γρηγορότερη αποκατάσταση και μικρότερος χρόνος νοσηλείας, ενώ τα πιθανά πλεονεκτήματά της σε σχέση με τη ΛΝΟ, καθώς και τα ογκολογικά αποτελέσματα, μένει να μελετηθούν σε μεγαλύτερες σειρές.

Ρομποτικά υποβοηθούμενη Λαπαροσκοπική Πυελοπλαστική (ΡΛΠυ)

Η πυελοπλαστική όπως και η επινεφριδεκτομή είναι οι χαρακτηριστικές επεμβάσεις στην ουρολογία, όπου η λαπαροσκοπική προσπέλαση έχει σαφή πλεονεκτήματα σε σχέση με την ανοικτή. Και στις δύο περιπτώσεις η επέμβαση δύναται να γίνει με ασφάλεια, χωρίς το τραύμα της ανοικτής προσπέλασης και με αποτελέσματα συγκρίσιμα των ανοικτών τεχνικών. Μεγάλο πλεονέκτημα η κατά πολύ μικρότερη νοσηρότητα της ελάχιστα επεμβατικής τεχνικής.

Η ΡΛΠυ εισήχθη με την ελπίδα να ελαττώσει το βαθμό δυσκολίας στην εκτέλεση μιας σύνθετης λαπαροσκοπικής επέμβασης [61], ειδικά σε χειρουργούς με μικρή ή καμία λαπαροσκοπική εμπειρία.

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από τους *Braga και συν* [62] μεταξύ ΡΛΠυ και συμβατικής Λαπαροσκοπικής Πυελοπλαστικής (ΛΠυ). το συμπέρασμα ήταν ότι παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση στο χρόνο νοσηλείας (περίπου 12 ώρες λιγότερο στη ΡΛΠυ), ενώ η διάρκεια της επέμβασης (MT 180min), τα ποσοστά επιτυχίας (>90%) και τα ποσοστά επιπλοκών (<2%) ήταν παρόμοια.

Ρομποτικά υποβοηθούμενη Λαπαροσκοπική Επινεφριδεκτομή (ΡΛΕπ)

Η Λαπαροσκοπική Επινεφριδεκτομή (ΛΕπ) αποτελεί μέθοδο εκλογής στα εξειδικευμένα στη λαπαροσκοπική χειρουργική, κέντρα [63]. Είναι μια ασφαλής επέμβαση με μικρότερη νοσηρότητα, σε σχέση με την ανοικτή μέθοδο, και ΜΟ νοσηλείας 3 ημέρες. Τα ποσοστά μετατροπής της σε ανοικτή είναι 5-10% και συνήθως οφείλεται σε αιμορραγία διεγχειρητικά [63].

Σε μια προοπτική μελέτη μεταξύ της Ρομποτικά υποβοηθούμενης λαπαροσκοπικής Επινεφριδεκτομής (ΡΕπ) και της κλασικής ΛΕπ, οι *Morino και συν.* [64] αναφέρουν ποσοστό μετατροπής της ρομποτικής σε ανοικτή, 40% και αυτό οφειλόταν σε κακή τοποθέτηση των τροκάρ. Οι *Krane και συν.* περιγράφουν την τεχνική τους σε 4 βήματα με καλά αποτελέσματα, χωρίς την ανάγκη μετατροπής και με διάρκεια νοσηλείας 0-3 ημέρες [65].

Συμπερασματικά, η ΡΕπ βρίσκεται ακόμα στα αρχικά στάδια, με πολύ μικρές σειρές, είναι μια εφικτή μέθοδος τεχνικά, με καλά αποτελέσματα σε χειρουργούς με μεγάλη ρομποτική εμπειρία.

Η ρομποτική στη χειρουργική του γυναικείου πυελικού εδάφους

Οι Παθήσεις του Γυναικείου Πυελικού Εδάφους (ΠΓΠΕ) είναι μια κατάσταση που αφορά ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών. Εκτιμάται ότι, στη διάρκεια ζωής των γυναικών, το 11% παρουσιάζουν ΠΓΠΕ σε βαθμό που θα χρειαστεί χειρουργική παρέμβαση [66].

Οι παθήσεις αυτές περιλαμβάνουν την Ακράτεια Ούρων από Προσπάθεια (ΑΟΠ) και την Πρόπτωση Πυελικών Οργάνων (ΠΠΟ).

Η ΑΟΠ εδώ και δεκαετίες αντιμετωπιζόταν με την ανοικτή κολποανάρτηση κατά *Burch*, η οποία είναι η επέμβαση εκλογής, με πολύ καλά μακροχρόνια αποτελέσματα. Τα τελευταία χρόνια, η εμφάνιση τεχνικών ελάχιστης επεμβατικότητας με τη χρήση διακολπικών ταινιών (*transvaginal tapes*) έχει επικρατήσει, με μεγάλα πλεονεκτήματα την πολύ μικρότερη νοσηρότητα, τον ελάχιστο χρόνο νοσηλείας, η επέμβαση είναι τεχνικά απλή, χωρίς απαιτήσεις για γενική αναισθησία και με συγκρίσιμα με την *Burch* μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα [67].

Η ΠΠΟ αντιμετωπίζεται επιτυχώς με τεχνικές ανοικτής χειρουργικής όπως η ιεροκολποπηξία (η οποία αποτελεί εδώ και χρόνια τη θεραπεία εκλογής) με πολύ καλά μακροχρόνια αποτελέσματα, με σημαντικό όμως μειονέκτημα τη νοσηρότητα της ανοικτής

προσπέλασης. Η λαπαροσκοπική προσπέλαση έχει αποδειχθεί εξίσου αποτελεσματική με σαφή πλεονεκτήματα, ελάχιστη απώλεια αίματος, μικρότερο τραύμα, μικρότερο χρόνο νοσηλείας, ταχύτερη αποκατάσταση. Μειονέκτημα όμως αποτελεί ο βαθμός δυσκολίας εκτέλεσης της επέμβασης λαπαροσκοπικά (κατά την καμπύλη εκμάθησης) και οι παρατεταμένοι χειρουργικοί χρόνοι [68]. Τα τελευταία χρόνια, κερδίζουν συνεχώς έδαφος, νέες τεχνικές ελάχιστης επεμβατικότητας, με τη χρήση πλεγμάτων που τοποθετούνται διακολπικά, με καλά αποτελέσματα, που φαίνεται να προτιμούνται από τις διακοιλιακές επεμβάσεις [69]. Σχετική ένδειξη διακοιλιακής επιδιόρθωσης της ΠΠΟ αποτελεί η προηγούμενη αποτυχία της διακολπικής προσπέλασης, ενώ τα μακροχρόνια αποτελέσματα της διακοιλιακής ιεροκολποπηξίας φαίνεται ότι είναι καλύτερα από αυτά της διακολπικής.

Πρόσφατα η ρομποτική χειρουργική έχει δώσει τη δυνατότητα θεραπευτικής αντιμετώπισης των ΠΓΠΕ με διακοιλιακές τεχνικές ελάχιστης επεμβατικότητας με θεωρητικά ωφέλη, λόγω της τεχνολογικής ανωτερότητας της ρομποτικά υποβοηθούμενης λαπαροσκοπικής επέμβασης, σε σχέση με τη συμβατική λαπαροσκοπική, όπου εκτός της παρασκευής δομών στον περιορισμένο χώρο της πυέλου, απαιτείται και ικανότητα στην λαπαροσκοπική τοποθέτηση ραφών ή πλεγμάτων. Επεμβάσεις όπως η κολποανάρτηση κατά *Burch* και η ιεροκολποπηξία μπορούν να πραγματοποιηθούν ρομποτικά με ασφάλεια, αλλά τα δεδομένα είναι λίγα και όχι συγκριτικά [70,71]. Περισσότερες προοπτικές συγκριτικές μελέτες χρειάζονται για την αξιολόγηση της ρομποτικής χειρουργικής στις επεμβάσεις του γυναικείου πυελικού εδάφους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική χειρουργική είναι μια νέα τεχνολογία που έχει βρει σημαντικές εφαρμογές σε πολλές χειρουργικές ειδικότητες και ιδιαίτερα στο χώρο της ουρολογίας. Παρουσιάζει τα προτερήματα των χειρουργικών τεχνικών ελάχιστης επεμβατικότητας, όπως και η λαπαροσκοπική χειρουργική, ενώ σε σχέση με την κλασική λαπαροσκοπική παρουσιάζει πλεονεκτήματα, όπως μεγαλύτερη ακρίβεια και επιδεξιότητα στις κινήσεις των εργαλείων και καλύτερη εργονομία. Σχεδόν όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις δύνανται να πραγματοποιηθούν με ρομποτική υποβοήθηση, ανάμεσα σ' αυτές η ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική ριζική προστατεκτομή, της οποίας τα βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα λειτουργικά και ογκολογικά αποτελέσματα είναι τουλάχιστον εξίσου

καλά, σε σχέση με την ανοικτή ριζική προστατεκτομή, ενώ σαφής υπεροχή παρουσιάζεται στην περιεγχειρητική και άμεση μετεγχειρητική νοσηρότητα και αποκατάσταση.

Το κύριο μειονέκτημα της νέας μεθόδου, το οποίο και αποτελεί τροχοπέδη στη μεγαλύτερη και ταχύτερη εξάπλωσή της, είναι το κόστος αγοράς του συστήματος, το λειτουργικό κόστος και η ανάγκη εκπαίδευσης του χειρουργού σε σωστά δομημένα προγράμματα. Στις υπόλοιπες εφαρμογές της, ιδίως στα ογκολογικά χειρουργεία, μακροχρόνιες συγκριτικές προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες είναι απαραίτητες, ώστε να καθοριστεί ο ακριβής ρόλος της ρομποτικής χειρουργικής στην ουρολογία.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. http://pegasus.me.jhu.edu/~rwebster/index_files/pub_files/chapter.pdf
2. http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_2005_Groups/04/index.html; accessed Aug 18:2005.
3. Kaul SA, Peabody JO, Shah N, et al. Establishing a robotic prostatectomy programme: The impact of mentoring using a structured approach. *BJU Int* 2006, 97:1143-4.
4. Schröder FH, Carter HB, Wolters T, et al. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. *Eur Urol* 2008, 53:468-477.
5. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into aetiology and prevention. *J Urol* 1982, 128:492-497.
6. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008, 53:68-80.
7. Altamar H, Herrell D. The current status of robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Current Opinion in Urology* 2010, 20:56-59.
8. Guillonnet B, Abbou CC, Doublet JD, et al. Proposal for a European scoring system for laparoscopic operations in urology. *Eur Urol* 2001, 40:2-6.
9. Ahlering TE, Skarecky D, Lee D, et al. Successful transfer of open surgical skills to a laparoscopic environment using a robotic interface: Initial experience with laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2003, 170:1738-41.
10. Binder J, Kramer W. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001, 87:408-410.
11. Abbou C, Hoznek A, Salomon L, et al. Remote laparoscopic radical prostatectomy carried out with a robot. Report of a case [in French]. *Prog Urol* 2000, 10:520-523.
12. Menon M, Tewari A, Peabody JO, et al. Vattikuti Institute prostatectomy, a technique of robotic radical prostatectomy for management of localized carcinoma of the prostate: experience of over 1100 cases. *Urol Clin North Am* 2004, 31:701-717.
13. Παπαδόπουλος Α, Τσιριόπουλος Ι, Μαζάρης Ε. Ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική ριζική προστατεκτομή - Η τεχνική δυο κέντρων του Ηνωμένου Βασιλείου. *Ελληνική Ουρολογία* 2010 [υπό δημοσίευση].
14. Brandina R, Berger A, Kamoi K, et al. Critical appraisal of robotic-assisted radical prostatectomy. *Current Opinion in Urology* 2009, 19:290-296.
15. Badani K, Kaul S, Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. *Cancer* 2007, 110:1951-1958.
16. Patel V, Thaly R, Shah K. Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. *BJU Int* 2007, 99:1109-1112.
17. Menon M, Shrivastava A, Kaul S, et al. Vattikuti Institute prostatectomy: contemporary technique and analysis of results. *Eur Urol* 2007, 51:648-657.
18. Joseph JV, Rosenbaum R, Madeb R, et al. Robotic extraperitoneal radical prostatectomy: an alternative approach. *J Urol* 2006, 175:945-950.
19. Zorn KC, Gofrit ON, Orvieto MA, et al. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: functional and pathologic outcomes with interfascial nerve preservation. *Eur Urol* 2007, 51:755-763.
20. Menon M, Tewari A, Baize B, et al. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. *Urology* 2002, 60:864-868.
21. Tewari A, Srivastava A, Menon M, members of the VIP team. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int* 2003, 92:205-210.
22. Fracalanza S, Ficarra V, Caverri S, et al. Is robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy less invasive than retropubic radical prostatectomy? Results from a prospective, unrandomized, comparative study. *BJU Int* 2008; 101:1145-1149.
23. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int* 2009; 103:448-453.
24. Ahlering TE, Woo D, Eichel L, et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. *Urology* 2004, 63:819-822.
25. Borin JF, Skarecky DW, Narula N, et al. Impact of urethral stump length on continence and positive surgical margins in robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Urology* 2007, 70:173-178.
26. Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies European Urology 2009; 55:1003-1250
27. Rocco F, Carmignani L, Acquati P, et al. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence

- time after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2006, 175:2201-6.
28. Mottrie A, Van Migem P, De Naeyer G, et al. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: oncologic and functional results of 184 cases. *Eur Urol* 2007, 2:746-751.
 29. Han M, Partin A, Pound C, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001, 28:555-565.
 30. Porter C, Kodama K, Gibbons R, et al. Twenty-five-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006, 176:569-574.
 31. Chun F, Graefen M, Zacharias M, et al. Anatomic radical retropubic prostatectomy: long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* 2006, 24:273-280.
 32. Atug F, Castle E, Srivastav S, et al. Positive surgical margins in robotic-assisted radical prostatectomy: impact of learning curve on oncologic outcomes. *Eur Urol* 2006, 49:866-872.
 33. Hu J, Wang Q, Pashos C, et al. Utilization and outcomes of minimally invasive radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2008, 26:2278-2284.
 34. Miller J, Smith A, Kouba E, et al. Pruthi. Prospective evaluation of short-term impact and recovery of health related quality of life in men undergoing robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy versus open radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178:54-59.
 35. Schroeck F, Krupski T, Sun L, et al. Satisfaction and Regret after Open Retropubic or Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy, *European Urology* 2008, 54:709-970.
 36. Stenzl A, Cowan N, De Santis M, et al. EAU Guidelines on Bladder Cancer update March 2008.
 37. Wein, Kavoussi, Novic, et al. Management of Invasive and Metastatic Bladder Cancer, Campbell-Walsh Urology 9th ed vol 3 pp 2468-2478.
 38. Gill I, Kaouk J, Meraney A, et al. Laparoscopic radical cystectomy and continent orthotopic ileal neobladder performed completely intracorporeally: the initial experience. *J Urol* 2002, 168:13-8.
 39. Menon M, Hemal A, Tewari, et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int* 2003, 92:232-236.
 40. Smith A, Nielsen M, Wallen E, et al. Current status of robot-assisted radical cystectomy. *Current opinion in urology* 2010, 20:60-64.
 41. Pruthi R, Wallen E. Robotic assisted laparoscopic radical cystoprostatectomy: operative and pathological outcomes. *J Urol* 2007, 178:814-818.
 42. Beecken W, Wolfram M, Engl T, et al. Robotic assisted laparoscopic radical cystectomy and intra-abdominal formation of an orthotopic ileal neobladder. *European Urology* 2003, 44:337-339.
 43. Wang G, Barocas D, Raman J, et al. Robotic vs open radical cystectomy: prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological efficacy. *BJU Int* 2007, 101:89-93.
 44. Haber PG, Crouzet S, Gill I. Laparoscopic and robotic assisted radical Cystectomy for bladder cancer: A critical analysis. *European Urology* 2008, 54:54-64.
 45. Hemal A. Role of robot-assisted surgery for bladder cancer. *Current opinion in Urology* 2009, 19:69-75.
 46. Dasgupta P, Rimington P, Murphy D, et al. Robotic assisted radical cystectomy: to medium-term oncologic and functional outcomes. *Int J Clin Pract* 2008, 62:1709-1714.
 47. Dasgupta P, Rimington P, Murphy D, et al. Robotic assisted radical Cystectomy. *BJU Int* 2008, 101:1489-1490
 48. Gill I, Meraney AM, Schweizer DK, et al. Laparoscopic radical nephrectomy in 100 patients: a single center experience from the United States. *Cancer* 2001, 92:1843-55.
 49. Permpngkosol S, Chan DY, Link RE et al. Long-term survival analysis after laparoscopic radical Nephrectomy. *J Urol* 2005, 174:122-5.
 50. Murphy D, Dasgupta P. Robotic approaches to renal cancer. *Curr Opin Urol* 2007, 17:327-330.
 51. Rogers C, Laungani R, Krane LS, Bhandari A, et al. Robotic Nephrectomy for the treatment of benign and malignant disease. *BJUI* 2008, 102:1660-1665.
 52. Horgan S, Benedetti E, Moser F. Robotic assisted donor Nephrectomy for kidney transplantation. *Am J Surg* 2004, 188:45S-51S.
 53. Heuer R, Gill I, Guazzoni G, et al. A critical analysis of the actual role of minimally invasive surgery and active surveillance for kidney cancer. *Eur Urol* 2009. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.10.023
 54. Liungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. EAU Guidelines on Renal Carcinoma. 2008.
 55. Benway B, Bhayani S, Rogers C, et al. Robot assisted partial Nephrectomy vs Laparoscopic partial Nephrectomy for renal tumors: A multi institutional analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 2009, 182:866-873.
 56. Hsieh TC, Jarrett T, Pinto P. Current status of nephron-sparing robotic partial Nephrectomy. *Curr Op Urol* 2010, 20:65-69.
 57. Rogers C, Patard JJ. The motion: Robotic partial Nephrectomy is better than open partial Nephrectomy. *Eur Urol* 2009, 56:568-570.
 58. Clayman R, Kavoussi L, Fiingsenshaw R, et al. Laparoscopic Nephroureterectomy: initial clinical case report. *J Laparoendosc Surg* 1991, 1:343-9.
 59. Gill I, Soble J, Miller S, et al. A novel technique for management of the en block bladder cuff and distal ureter during laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol* 1999,

- 161:430-4.
60. Nanigian D, Smith W, Ellison L. Robot-assisted laparoscopic nephroureterectomy. *J Endourol* 2006, 20:463-5.
61. Sung G, Gill I, Hsu T. Robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty: a pilot study. *Urology* 1999, 53:1099-103.
62. Braga L, Pace K, DeMaria J, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Robotic-Assisted versus Conventional Laparoscopic Pyeloplasty for Patients with Ureteropelvic Junction Obstruction: Effect on Operative Time, Length of Hospital Stay, Postoperative Complications, and Success Rate. *Eur Urol* 2009, 56:848-858.
63. Janetschek G. Surgical options in adrenalectomy: laparoscopic versus open surgery. *Curr Opin Urol* 1999, 9:213-8.
64. Morino M, Beninca G, Giraudo G, et al. Robot-assisted vs laparoscopic adrenalectomy. *Surg Endosc* 2004, 18:1742-6.
65. Krane L, Shrivastava A, Eun D, et al. A four-step technique of robotic right adrenalectomy: initial experience. *BJUI* 2008, 101:1289-1292.
66. Olsen A, Smith V, Bergstrom J, et al. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapsed and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997, 89:501-6.
67. Nilsson CG, Kuuva N, Falconer C, et al. Long term results of the tension-free vaginal tape (TVT) procedure for the surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Int urogynecol J Pelvic floor Dysfunct* 2001, 12:S5-8.
68. Ankardal M, Ekerydh A, Crafoord K, et al. A randomized trial comparing open Burch colposuspension using sutures with laparoscopic colposuspension using mesh and staples in women with stress urinary incontinence. *BJOG* 2004, 111:974-81.
69. Benson JT, Lucente V, McClellan E. Vaginal vs abdominal reconstructive surgery for the treatment of pelvic support defects: a prospective randomized study with long-term outcome evaluation. *Am J Obstet gynecol* 1996, 175:1418-22.
70. Di Marco DS, Chow GK, Gettman MT, et al. Robotic-assisted laparoscopic sacrocolpopexy for treatment of vaginal vault prolapse. *Urology* 2004, 63:373-6.
71. Daneshgari F, Paraiso M, Kaouk J, et al. Robotic and laparoscopic female pelvic floor reconstruction. *BJUI* 2006, 98(suppl 1):62-68.

ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ

Συντονιστής: Χ Γαρνάβος

Εισαγωγή

Ας αναλογισθούμε για λίγο το όχι και τόσο μακρινό παρελθόν: Παιδιά με σκολίωση καθηλώνονταν στο κρεβάτι με σκελετική έλξη για δύο ή και περισσότερα χρόνια και μετά «φορούσαν» γύψινους ολόσωμους νάρθηκες μέχρι την ενηλικίωση. Δύσκολα κατάγματα αντιμετωπιζόνταν συντηρητικά, με πολύμηνη ενδο-νοσοκομειακή νοσηλεία και ανυπολόγιστες συνέπειες για την ζωή των ασθενών και των οικογενειών τους. Η ενδομυελική ήλωση ήταν μία ενδιαφέρουσα προοπτική αλλά οι χειρουργοί ήταν ιδιαίτερα επιφυλακτικοί στο να την εφαρμόσουν. Μία μικρή ρήξη μηνίσκου απαιτούσε αρθροτομή του γόνατος, με σημαντική επίπτωση επιπλοκών και μεγάλο χρόνο αποκατάστασης. Αρθροπλαστικές μεγάλων αρθρώσεων ήταν χειρουργεία για απελπισμένους ασθενείς.

Τα τελευταία χρόνια έχει συμβεί τεράστια πρόοδος στην Ορθοπαιδική και Τραυματολογία με την ανάπτυξη χειρουργικών τεχνικών ελάχιστης παρεμβατικότητας, καθώς τα κλινικά αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με αυτές τις τεχνικές έχουν ελάχιστη απώλεια αίματος, μικρές χειρουργικές τομές, μικρή διάρκεια νοσοκομειακής νοσηλείας και βραχύτερο χρόνο αποκατάστασης. Η οστεοσύνθεση των καταγμάτων άλλαξε παντελώς με την ανάπτυξη της ενδομυελικής ήλωσης αλλά και μοντέρων τεχνικών χρήσης της πλάκας και της εξωτερικής οστεοσύνθεσης. Αναπτύχθηκε η αρθροσκοπική χειρουργική για πολύπλοκες διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές. Οι αρθροπλαστικές εξελίχθηκαν και, εκτός του ισχίου και του γόνατος, επεκτάθηκαν και σε πιο μικρές αρθρώσεις, όπως του ώμου, του αγκώνα, της

ποδοκνημικής και σε αρθρώσεις της άκρας χείρας. Οι χειρουργικές τεχνικές ελάχιστης παρεμβατικότητας είναι πλέον ευρύτατα διαδεδομένες, κατασκευάστηκαν βιολογικά εμφυτεύματα και μπήκαν οι βάσεις για θεραπευτικές παρεμβάσεις στον γενετικό κώδικα.

Αναπόφευκτα οι κατασκευαστές των σύγχρονων υλικών, τόσο απαραίτητων για την εφαρμογή των μοντέρνων χειρουργικών τεχνικών (υλικά οστεοσύνθεσης, ακτινοσκοπικά μηχανήματα, αρθροσκοπικοί πύργοι, αξονικοί και μαγνητικοί τομογράφοι κ.λπ.), έχουν συμβάλει σημαντικά στην εξέλιξη και βελτίωση των υπηρεσιών υγείας. Ο ενισχυμένος αυτός ρόλος της βιομηχανίας καταδεικνύεται από την όλο και μεγαλύτερη ανάμιξη στην εκπαίδευση των λειτουργών υγείας, στην έρευνα και στην διαμόρφωση των εξελίξεων.

Αποτολμώντας κάποιες προβλέψεις για το μέλλον, μπορούμε να πούμε ότι η Ορθοπαιδική και Τραυματολογία του μέλλοντος θα εξελίσσονται διαρκώς, με ολοένα μεγαλύτερη εξάρτηση από την τεχνολογία και την εμβιομηχανική. Οι τεχνικές ελάχιστης παρεμβατικότητας θα αναπτυχθούν περαιτέρω και η νοσοκομειακή νοσηλεία θα μειωθεί στο ελάχιστο. Καθώς όλο και περισσότεροι ασθενείς θα επιζητούν την ορθοπαιδική παρέμβαση για να διατηρήσουν καλή ποιότητα ζωής, οι Ορθοπαιδικοί θα πρέπει να συμβάλλουν με τη γνώση και την εμπειρία τους στη διαρκή ανάπτυξη και εφαρμογή νέων στρατηγικών αντιμετώπισης προβλημάτων, εκπαίδευσης και έρευνας με σκοπό την περαιτέρω βελτίωση της ποιότητας φροντίδας του μυοσκελετικού συστήματος.

Ορθοπαιδικές επεμβάσεις ελάχιστης παρεμβατικότητας

Α Μπαρμπιτσιώτη¹, Χ Γαρνάβος², Β Λάκκα³, Ι Ακριβός⁴

SUMMARY

BARMPITSIOTI A, GARNAVOS C, LAKKA V, AKRIVOS I. Minimal invasive surgery in orthopaedic.

*The development of technology and the patients' needs led to the evolution of minimal invasive surgery. Minimal invasive surgery implies small incision and less soft tissue damages, reducing the rate of infection, the pain and hospitalization time and offers the advantage of better and faster recovery. In Orthopaedic the minimal invasive surgery is the current trend. The introduction of the new technology and instruments, the better understanding of bone and joint anatomy and bone healing biology made MIS the procedure of choice. The initial principles for stable, rigid and anatomical osteosynthesis had been changed from the new concept of biological osteosynthesis. The joint procedures can be performed arthroscopically, through a small hole. The arthroscopy, fracture treatment (external fixation, intramedullary nailing, minimal invasive plate osteosynthesis, MIPO), total hip and knee arthroplasty are some of the orthopaedic procedures which can be performed using minimal invasive techniques. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 598-604, 2010.***

Key words: minimal invasive surgery, arthroscopy, intramedullary nailing, fracture treatment.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υλικοτεχνική ανάπτυξη και οι απαιτήσεις των ασθενών οδήγησαν στην εξέλιξη των χειρουργικών τεχνικών, στον περιορισμό του χειρουργικού τραύματος και ως εκ τούτου στην ελάχιστη παρεμβατική χειρουργική (Minimal Invasive Surgery - MIS). Ο όρος της ελάχιστης χειρουργικής παρεμβατικότητας αναφέρεται όχι μόνο στη μικρότερη χειρουργική τομή αλλά κυρίως στη μικρότερη δυνατή καταστροφή των ιστών μειώνοντας έτσι το ποσοστό φλεγμονής, πόνου, νοσηλείας και παρέχοντας το πλεονέκτημα καλύτερου αισθητικού αποτελέσματος και γρηγορότερης αποκατάστασης. Η χειρουργική της ελαχίστης παρεμβατικότητας έχει θέση και στην Ορθοπαιδική. Σε αυτό συνέβαλαν τόσο η βελτίωση των χρησιμοποιούμενων βιολογικών και τεχνικών μέσων όσο και η κατανόηση της βιολογίας οστών και αρθρώσεων και της πύρωσης των καταγμάτων. Έτσι από τη σταθερή και ανατομική οστεοσύνθεση με τις εκτεταμένες προσπελάσεις περάσαμε στη βιολογική οστεοσύνθεση και στην χειρουργική της μικρότερης παρέμβασης και προσπέλασης και από την εκτεταμένη διάνοιξη των αρθρώσεων στην προσπέλασή τους μέσω μικρών τομών με την αρθροσκόπηση. Η αρθροσκόπηση, η θεραπεία των καταγμάτων (εξωτερική οστεοσύνθεση, ενδομυελική ήλωση, πλάκες, MIPO), η αρθροπλαστική ισχίου- γόνατος είναι μερικές από τις ορθοπαιδικές επεμβάσεις που μπορούν να

¹Επικουρική Επιμελήτρια Β', ²Επιμελητής Α', ³Επικουρική Επιμελήτρια Β', ⁴Διευθυντής, Β' Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

πραγματοποιηθούν ακολουθώντας τις αρχές της χειρουργικής της ελάχιστης παρεμβατικότητας.
Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 598-604, 2010.

Λέξεις κλειδιά: χειρουργική ελάχιστης παρεμβατικότητας, αρθροσκόπηση, ενδομυελική ήλωση, θεραπεία καταγμάτων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια η ραγδαία υλικοτεχνική εξέλιξη, η χρήση νέων τεχνικών μέσων και οι απαιτήσεις των ασθενών για γρηγορότερη αποκατάσταση και καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα, οδήγησαν στη βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών και στην ελάχιστη παρεμβατική χειρουργική (minimal invasive surgery - MIS). Οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορούν να επιτευχθούν μέσω μικρότερου χειρουργικού τραύματος, με σεβασμό στους παρακείμενους ιστούς και με τη χρήση κατάλληλων εργαλείων και τεχνικών μέσων. Η αποφυγή καταστροφής ιστών σε μεγάλη έκταση έχει σαν αποτέλεσμα τη μικρότερη διεγχειρητική αιμορραγία, τη μείωση των φλεγμονών και του μετεγχειρητικού πόνου, και την αμεσότερη μετεγχειρητική αποκατάσταση. (1-2) Ακόμα παρέχει και κοινωνικοοικονομικό όφελος λόγω της μικρότερης νοσοκομειακής νοσηλείας και της ταχύτερης επιστροφής των ασθενών στις πρότερές τους δραστηριότητες. Οι επεμβάσεις αυτές χρειάζονται καλή γνώση της ανατομίας, και χρήση κατάλληλων εργαλείων, γιατί λόγω της μικρής τομής υπάρχει κίνδυνος για τραυματισμό ευγενών στοιχείων και πιθανότητα μεγαλύτερης διάρκειας της επέμβασης.

Οι επεμβάσεις ελάχιστης παρεμβατικότητας είναι λοιπόν η τρέχουσα τάση της χειρουργικής, καλύπτοντας ένα ευρύ φάσμα με επέκταση σε όλες τις ειδικότητες. Ειδικότερα στην Ορθοπαιδική η «key-hole» χειρουργική άρχισε να εφαρμόζεται αρκετά νωρίς όταν ο Takagi Kenji το 1918 με τη χρήση αρθροσκοπίου εξέτασε ένα πτωματικό γόνατο. (1) Στη συνέχεια η χειρουργική της ελάχιστης παρεμβατικότητας άρχισε να επεκτείνεται και στη θεραπεία των καταγμάτων. Από την εποχή του Ιπποκράτη (3) και τη συντηρητική θεραπεία των καταγμάτων περάσαμε στις αρχές της ΑΟ (Arbeitsgemeinschaft fur Osteosynthesefragen) και στην ανατομική και σταθερή οστεοσύνθεση με τις εκτεταμένες προσπελάσεις και αποκολλήσεις παρακείμενων ιστών και εν συνεχεία στη βιολογική οστεοσύνθεση και στα νέα υλικά και τεχνικές σταθεροποίησης, όπως η ενδομυελική ήλωση, η εξωτερική οστεοσύνθεση, οι πλάκες βιολογικής οστεοσύνθεσης (MIPO, minimal invasive plate osteosynthesis). (4-6) Στην πλειονότητα των ορθοπαιδικών επεμβάσεων

όπως αρθροπλαστική ισχίου-γόνατος, χειρουργική της σπονδυλικής στήλης, ακόμα και μικροχειρουργική, εφαρμόζεται η minimal invasive surgery. (7-10)

Τελευταία και η βοηθούμενη με computer χειρουργική (computer assisted surgery) αρχίζει να κερδίζει έδαφος στην ορθοπαιδική. (11)

ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

Αρθροσκόπηση

Η χειρουργική της ελάχιστης παρεμβατικότητας στην Ορθοπαιδική, ξεκίνησε με τη χρήση του αρθροσκοπίου και την πρώτη αρθροσκόπηση γόνατος το 1918. (1) Με τη βοήθεια ειδικά σχεδιασμένης συσκευής, του αρθροσκοπίου, και ειδικών εργαλείων είναι δυνατή η προσπέλαση των αρθρώσεων, διαμέσου 2-3 μικρών τομών - οπών (keyhole), χωρίς να γίνεται ευρεία διάνοιξή τους. Μια μικροκάμερα εισάγεται από τις μικρές αυτές οπές και το εσωτερικό της άρθρωσης, υπό μεγέθυνση, προβάλλεται στην οθόνη - monitor. Με τα ειδικά σχεδιασμένα χειρουργικά εργαλεία είναι εφικτή η διενέργεια μεγάλου εύρους διαγνωστικών και θεραπευτικών επεμβάσεων. (7)

Αρχικά η αρθροσκόπηση ήταν κυρίως διαγνωστική τεχνική, όμως στην πορεία εξελίχθηκε και σε επεμβατική - θεραπευτική μέθοδο με κύρια εφαρμογή στο γόνατο. Απαραίτητη θεωρείται η εκπαίδευση του χειρουργού και η εξοικείωση του με τον εξοπλισμό και τα εργαλεία.

Την τελευταία δεκαετία η βελτίωση του αρθροσκοπικού εξοπλισμού, η ανάπτυξη των χειρουργικών τεχνικών και η εξοικείωση των χειρουργών με την τεχνική, βοήθησαν στην εφαρμογή της και στις άλλες αρθρώσεις καθώς και στην επέκταση του θεραπευτικού πλέον φάσματος της μεθόδου.

Τα πλεονεκτήματα (7) της μεθόδου είναι:

- μικρές τομές και καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα
- μείωση της πιθανότητας φλεγμονής και επιπλοκών
- μείωση της διεγχειρητικής αιμορραγίας και της ανάγκης για μετάγγιση αίματος
- έχει μεγάλη διαγνωστική αξία (97%)
- μείωση του μετεγχειρητικού πόνου

- μείωση της νοσηρότητας
- ορισμένες επεμβάσεις μπορούν να γίνουν με τοπική ή περιοχική αναισθησία χωρίς να κρίνεται απαραίτητη η παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο
- γρηγορότερη αποκατάσταση και ταχύτερη επάνοδος των ασθενών στις πρότερες τους δραστηριότητες
- μείωση του χρόνου και του κόστους νοσηλείας

Η αρθροσκόπηση μπορεί να εφαρμοστεί και εφαρμόζεται σε όλες τις αρθρώσεις: γόνατο, ώμος, ισχίο, αγκώνας, καρπός, ποδοκνημική. Στις αρθροσκοπικές επεμβάσεις περιλαμβάνονται: αποκατάσταση κάκωσης μηνίσκων και χιαστών συνδέσμων γόνατος, αφαίρεση ξένων - ελεύθερων σωμάτων, αποκατάσταση κάκωσης χόνδρου - εμφύτευση χονδροκυττάρων, θυλακοτομές για αντιμετώπιση δυσκαμψίας, υμενεκτομές, αποκατάσταση τενοντίου πετάλου στον ώμο, θεραπεία εξάρθρημάτων και ασταθειών, αντιμετώπιση ενδοαρθρικών καταγμάτων. (7,12-15)

Ακόμα οι ενδοσκοπικές μέθοδοι έχουν θέση και στη μικροχειρουργική αφού η λήψη νευρικών μοσχευμάτων και κρημνών είναι πλέον εφικτή με την τεχνική αυτή, με όλα τα πλεονεκτήματα που αναφέρθηκαν και για τις αρθροσκοπήσεις. (10,16,17)

Αντιμετώπιση Καταγμάτων

Η αντιμετώπιση των καταγμάτων έχει αρχικά περιγραφεί από τον Ιπποκράτη. (3) Η θεραπεία ήταν συντηρητική με νάρθηκοποίηση και ακινησία. Αναφορές για τη χειρουργική αντιμετώπιση των καταγμάτων γίνεται στο τέλος του 18^{ου} και αρχές του 19^{ου} αιώνα. Η εξωτερική οστεοσύνθεση χρησιμοποιήθηκε το 1851, η οστεοσύνθεση με πλάκα - βίδες το 1885, και ο Rush στη Μινεσότα και ο Kuntscher στη Γερμανία ήταν οι πατέρες της ενδομυελικής ήλωσης. (5) Το 1958 η ΑΟ καθιέρωσε τη σταθερή και ανατομική οστεοσύνθεση με πλάκες - βίδες (stable and rigid fixation). (5-6) Οι πλάκες DCP (Dynamic compression plates) χρησιμοποιούνται για την επίτευξη της σταθεροποίησης των καταγμάτων. Τα κατεαγότα έχουν ανατομική ανάταξη - επαφή και η πώρωση είναι πρωτογενής. Η εκτεταμένη προσπέλαση όμως που χρειάζεται για την ανάταξη και την εφαρμογή της μεθόδου ενέχει και κινδύνους. Η εκτεταμένη αποκόλληση των μαλακών μορίων και των καταγματικών οστικών τεμαχίων καταστρέφουν την οστική αιμάτωση, αυξάνουν τον κίνδυνο φλεγμονών, την ανάπτυξη καθυστερημένης πώρωσης ή ακόμα και ψευδάρθρωσης, καθώς επίσης αποδυναμώνεται το οστό με αύξηση του κινδύνου για επανακάταγμα σε περίπτωση αφαίρεσης των υλικών. (2,5,6) Όλα αυτά όπως και η καλύτερη γνώση της βιολογίας του οστού

και της πώρωσης, η υλικοτεχνική εξέλιξη και οι απαιτήσεις των ασθενών οδήγησαν στην επανεξέταση του τρόπου και τύπου οστεοσύνθεσης και ένας καινούργιος όρος κερδίζει συνεχώς έδαφος. Έτσι έχουμε τον όρο «βιολογική οστεοσύνθεση» (biological osteosynthesis) να εισάγεται το 1985 και αναφέρεται στην ανάταξη και σταθεροποίηση των καταγμάτων με τρόπο ώστε να μη διαταράσσεται η βιολογία των παρακείμενων ιστών και του περιοστέου. (5,6) Τα καινούργια υλικά που σχεδιάζονται και χρησιμοποιούνται βασίζονται στη φιλοσοφία αυτή, και περιλαμβάνουν: την εξωτερική οστεοσύνθεση, την ενδομυελική ήλωση και τις ελάχιστης παρεμβατικότητας πλάκες (MIPO- Minimal Invasive Plate Osteosynthesis). (5,6,18) Η χρήση της ακτινοσκόπησης στο χειρουργείο επιτρέπει τον έλεγχο της ανάταξης. Ακόμα η τοποθέτηση του ασθενούς στο Ορθοπαιδικό χειρουργικό τραπέζι με την εφαρμογή της έλξης όπου αυτή χρειάζεται επιτρέπει την έμμεση ανάταξη του κατάγματος. Με τον τρόπο αυτό η χειρουργική με ελάχιστη παρεμβατικότητα (MIS) εφαρμόζεται και στην αντιμετώπιση των καταγμάτων. Η μικρή προσπέλαση - τομή, η ανάταξη με έμμεσο τρόπο και η αποφυγή καταστροφής του περιβάλλοντος του οστού διατηρεί την αιμάτωση αυξάνοντας και ευοδώνοντας την πώρωση. Μειώνεται η πιθανότητα φλεγμονής, πόνου και ακινητοποίησης του ασθενούς όπως και νοσηλείας του. Αρχίζει σχετικά άμεσα πρόγραμμα κινητοποίησης με σκοπό ταχύτερη αποκατάσταση, καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα και γρηγορότερη επάνοδο στις καθημερινές δραστηριότητες.

Ενδομυελική ήλωση

Οι πρώτες αναφορές για τη χρήση κάποιας μορφής ενδομυελικής ήλωσης γίνονται το 1883. Το 1912 ο Groves παρουσιάζει την εμπειρία του αντιμετωπίζοντας ένα κάταγμα μηριαίου με μια εύκολη τεχνική και με μικρή προσπέλαση. Ο Rush και ο Kuntscher όμως είναι αυτοί που έκαναν ευρέως γνωστή τη μέθοδο. (5) Η τεχνική της μεθόδου επιτρέπει τη σταθεροποίηση και ανάταξη του κατάγματος με μία «μεταλλική ράβδο» που τοποθετείται ενδομυελικά. Το χειρουργικό τραύμα εισόδου του ήλου είναι πολύ μικρό όπως και η κάκωση των παρακείμενων μαλακών μορίων. Όμως το reaming του ενδομυελικού καναλιού έχει αρνητική επίπτωση στην οστική αιμάτωση, και αυξάνει τον κίνδυνο για εμβολικά επεισόδια ειδικά στους πολυτραυματίες. Από τότε τα υλικά έχουν βελτιωθεί και τροποποιηθεί ελαχιστοποιώντας τα μειονεκτήματα. Καινούργιας τεχνολογίας ενδομυελικοί ήλοι έχουν κατασκευαστεί σεβόμενοι την ανατομία και βιολογία του οστού. Με τους unreamed ήλους είναι δυνατή η αντιμετώπιση και

ανοικτών καταγμάτων τύπου I ή και II κατά Gustilo. Υπάρχουν ορθόδρομοι και ανάστροφοι ήλιοι, ανάλογα με τη θέση του κατάγματος και τη χρησιμοποιούμενη είσοδό τους. (4-5,19)

Έτσι με τον ασθενή τοποθετημένο στο ορθοπαιδικό χειρουργικό τραπέζι με τη χρήση έλξης και κατάλληλων χειρισμών καθώς και με τη βοήθεια της ακτινοσκόπησης γίνεται η έμμεση ανάταξη του κατάγματος. Με τομή λίγων μόνο εκατοστών γίνεται η είσοδος και τοποθέτηση του υλικού. Τα κατάγματα της διάφυσης των μακρών οστών όπως και τα διατροχαντήρια και υποτροχαντήρια κατάγματα του ισχίου αντιμετωπίζονται κύρια με ενδομυελική ήλωση. (19,20) Τελευταία γίνεται αναφορά και εφαρμόζεται η τεχνική αυτή σε κατάγματα άνω πέρατος κνήμης με επέκταση στην άρθρωση όπως και κάτω πέρατος μηριαίου και κνήμης. (21,22) Η μέθοδος έχει θέση και στο βραχιόνιο οστού. (23,24) Ανάμεσα στους χρησιμοποιούμενους ήλους του βραχιονίου υπάρχει και ο Garnavos nail, επινόηση και κατασκευή του συναδέλφου κ. Γαρνάβου. (25)

Πλεονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν η μικρή τομή - προσπέλαση, η μη καταστροφή των παρακείμενων μαλακών μορίων και του περιosteού, η ελαχιστοποίηση της διεγχειρητικής αιμορραγίας και ο περιορισμός της μετάγγισης, η μείωση του πόνου και των φλεγμονών, ο περιορισμός του χρόνου νοσηλείας και ακινητοποίησης του ασθενούς, η άμεση κινητοποίηση του ασθενούς, και η ταχύτερη επιστροφή του στις καθημερινές δραστηριότητες.

Εξωτερική οστεοσύνθεση

Η χρήση της εξωτερικής οστεοσύνθεσης υπάρχει σαν ιδέα και αναφέρεται από την εποχή του Ιπποκράτη. (3) Και η τεχνική αυτή έχει τα πλεονεκτήματα της ελάχιστης παρεμβατικής χειρουργικής αφού το χειρουργικό τραύμα είναι το μικρότερο δυνατό, και δεν γίνεται αποκόλληση μαλακών μορίων. Συνήθως εφαρμόζεται σε κατάγματα τύπου III κατά Gustilo, με την εκτεταμένη καταστροφή των παρακείμενων ιστών. Η εξωτερική οστεοσύνθεση έχει το μειονέκτημα της εμφάνισης φλεγμονής στο σημείο των βελόνων καθώς και της καθυστερημένης πώρωσης. (3) Ο Ilizarov δημιούργησε και χρησιμοποίησε πρώτος το κυκλικό πλαίσιο εξωτερικής οστεοσύνθεσης παρέχοντας τη δυνατότητα της τρισδιάστατης ανασυγκρότησης και επεκτείνοντας το φάσμα εφαρμογής του τύπου αυτού του συστήματος. (3) Πέρα από την κλασική μέθοδο και σύστημα Ilizarov υπάρχουν και τα υβριδία (external fixator) τα οποία αποτελούν τροποποιήσεις του συστήματος Ilizarov και περιλαμβάνονται στις χειρουργικές επεμβάσεις ελάχιστης παρεμβατικότητας.

Πλάκες - βίδες

Η πλάκα - βίδες είναι το κατεξοχήν υλικό που χρησιμοποιείται για τη σταθεροποίηση των καταγμάτων. Η Ομάδα της ΑΟ εισήγαγε τις αρχές της σταθερής ανατομικής οστεοσύνθεσης. Οι πλάκες DCP (Dynamic compression plate) που έκαναν την εμφάνισή τους το 1969, επιτυγχάνουν ανατομική και σταθερή ανάταξη. Η πλάκα έρχεται εξολοκλήρου σε επαφή με το οστό και οι βίδες είναι bicortical. (4-6) Όμως εκτεταμένη προσπέλαση και αποκόλληση των οστικών τεμαχίων και των παρακείμενων μαλακών μορίων είναι απαραίτητη για την τοποθέτησή τους επηρεάζοντας την οστική αιμάτωση και εμβιομηχανική. Η LC - DCP (Limited contact- dynamic compression plate) ή περιορισμένης επαφής δυναμικές συμπιεστικές πλάκες εμφανίζονται μειώνοντας την επιφάνεια οστικής επαφής της πλάκας και παρέχοντας κάποιου είδους προστασία οστικής αιμάτωσης. Τα τελευταία χρόνια με την εισαγωγή της θεωρίας - νέας τάσης για «βιολογική οστεοσύνθεση» εμφανίστηκαν οι νέες ελάχιστης παρεμβατικότητας πλάκες οστεοσύνθεσης - MIPO (Minimal Invasive Plate Osteosynthesis). Με τις LCP (Locking Combination Plate - πλάκες κλειδούμενες) και τις κλειδούμενες βίδες, οι βίδες σταθεροποιούνται στον ένα φλοιό αφού το κλειδώμα στην πλάκα υποκαθιστά τη σταθεροποίηση-κλειδώμα του δεύτερου απέναντι φλοιού, είναι εφικτή όμως και η τοποθέτηση απλών βιδών. Το ελάχιστης παρεμβατικότητας σύστημα σταθεροποίησης LISS (Less Invasive Stabilising System) είναι πλάκα, όμως ουσιαστικά συμπεριφέρεται σαν internal fixator. (4-6) Η τοποθέτηση και σταθεροποίηση των υλικών αυτών γίνεται διαμέσου μικρών τομών σε υγιές οστού- περιβάλλον, κεντρικά και περιφερικά του κατάγματος, χωρίς τη διατάραξη της ανατομίας και βιολογίας της περιοχής του κατάγματος. Οι τεχνικές αυτές είναι πλέον ευρέως αποδεκτές και μελέτες αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά τους. (26,27) Πλεονεκτούν δε στη σταθεροποίηση οστεοπωρωτικών οστών και συντριπτικών και ενδάρθρικών καταγμάτων.

Αξίζει να αναφερθεί ότι και η διαδερμική σταθεροποίηση του κατάγματος κάτω από ακτινοσκοπικό έλεγχο συγκαταλέγεται στη MIS τεχνική. Με τομή χιλιοστών και αφού γίνει η ανάταξη γίνεται οστεοσύνθεση με βελόνες ή και βίδες. Μπορεί να γίνει και με τοπική αναισθησία, ο ασθενής δε χρειάζεται νοσοκομειακή νοσηλεία και επιστρέφει άμεσα στις καθημερινές δραστηριότητές του.

Αρθροπλαστική

Οι αρθροπλαστικές, από τις κυριότερες ορθοπαι-

δικές επεμβάσεις, δεν θα μπορούσαν να διαφύγουν της εφαρμογής της MIS τεχνικής. (2) Τόσο το ισχίο όσο και το γόνατο αλλά και οι άλλες αρθρώσεις μπορούν πλέον να αντικατασταθούν μέσω μικρότερης τομής και κατ' επέκταση μικρότερου χειρουργικού τραύματος των μαλακών μοριών. Σα αυτό βοήθησε και ο σχεδιασμός των νέων υλικών και των εργαλείων. Για το ισχίο διάφορες τεχνικές έχουν περιγραφεί όπως η προσπέλαση με δύο μικρές τομές καθώς και με μία. Όλες όμως έχουν σα στόχο την αποφυγή εκτεταμένης κακοποίησης παρακείμενων ιστών και διατομής τενόντων και μυών, μείωση της διεγχειρητικής αιμορραγίας, φλεγμονών και πόνου και καλύτερη αποκατάσταση. (28,29) Στο ισχίο και η ολική αρθροπλαστική επιφανείας που άρχισε να χρησιμοποιείται όπου υπάρχει ένδειξη αποτελεί χειρουργική ελάχιστης παρεμβατικότητας. (30) Ο Walde T, (29) το 2009 δημοσίευσε έρευνα κατά την οποία οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου με τη χειρουργική της ελάχιστης παρεμβατικότητας εκφράζουν την ικανοποίησή τους από τη μέθοδο και τη γρήγορη αποκατάστασή τους.

Και η MIS αρθροπλαστική γόνατος αρχίζει και γίνεται αποδεκτή τα τελευταία χρόνια. Η μονοδιαμερισματική αρθροπλαστική γόνατος στην οποία αντικαθίσταται η έσω ή η έξω επιφάνεια (κόνδυλος) του γόνατος είναι ένα παράδειγμα. (31) Όμως και η παραδοσιακή – κανονική ολική αρθροπλαστική γόνατος μπορεί πλέον να πραγματοποιηθεί με μικρότερες τομές και περιορισμένη αρθροτομή. Με τη βελτίωση των υλικών και των εργαλείων με μικρότερη τομή (<12 εκ.), αποφυγή εκτεταμένης προσπέλασης των παρακείμενων μαλακών μοριών (μυών - τενόντων), και της επιγονατίδας, παρασκευάζοντας τα οστά (μηρό - κνήμη) in situ, τοποθετείται το υλικό της αρθροπλαστικής. (32,33) Φαίνεται ότι η μέθοδος αυτή και για το γόνατο επιτρέπει γρηγορότερη και καλύτερη αποκατάσταση. Τελευταία έχει αρχίσει και εφαρμόζεται σε ορισμένα κέντρα και η καθοδηγούμενη με υπολογιστή αρθροπλαστική γόνατος, προσφέροντας μεγαλύτερη ακρίβεια στην αξονική ευθυγράμμιση και στον καθορισμό του μεγέθους του οστού που πρέπει να αφαιρεθεί όπως και στη σωστότερη τοποθέτηση της πρόθεσης. (34,35)

Σπονδυλική στήλη

Με ελάχιστη πλέον παρεμβατικότητα γίνεται και η χειρουργική της σπονδυλικής στήλης. Με τη βοήθεια της ενδοσκοπικής μπορεί να γίνει μικροδισκεκτομή, κάτω από ακτινοσκοπικό έλεγχο γίνεται η κυφοπλαστική, ακόμα και οι σπονδυλοδεσίες ακολουθούν τις

αρχές της ελάχιστης παρεμβατικότητας. (8,36) Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι το μικρό ποσοστό επιπλοκών, το μικρό χειρουργικό τραύμα, η μείωση αιμορραγίας, η μικρότερη νοσοκομειακή νοσηλεία, και η επάνοδος των ασθενών στην καθημερινότητά τους σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Computer - Assisted Surgery

Τελευταία γίνεται λόγος και αρχίζει να εφαρμόζεται η υποβοηθούμενη με υπολογιστή χειρουργική (Computer - Assisted Surgery). (11,33-35) Με τον τρόπο αυτό και διαμέσου μικρών τομών, διευκολύνεται η σωστή, γρήγορη και ακριβής ανάταξη και τοποθέτηση του υλικού με μικρότερη έκθεση στην ακτινοβολία, αποφεύγοντας την κακοποίηση των παρακείμενων ιστών και μειώνοντας το χειρουργικό χρόνο. Προσφέρει πληροφορίες για την αξονική οστική σταθερότητα και την τοποθέτηση των υλικών. Οι αξονικές διαταραχές διορθώνονται εύκολα, γρήγορα και με ακρίβεια. Η υποβοηθούμενη με υπολογιστή χειρουργική γίνεται όλο και πιο δημοφιλής, αναπτύσσονται ευκολότερα software και οι χειρουργοί αρχίζουν και εξοικειώνονται και με τον τρόπο αυτό της χειρουργικής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ορθοπαιδική χειρουργική της ελάχιστης παρεμβατικότητας έχει πολλά πλεονεκτήματα. Με μικρότερες τομές και αποφεύγοντας εκτεταμένους τραυματισμούς, μπορεί να πραγματοποιηθεί η πλειονότητα των επεμβάσεων. Περιορίζει τις διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές και προσφέρει καλύτερη και ταχύτερη αποκατάσταση. Μειώνεται ο μέσος χρόνος και το κόστος νοσηλείας των ασθενών και δίνεται η δυνατότητα γρηγορότερης επάνοδου στις καθημερινές και δραστηριότητές τους. Ακόμα πλεονεκτεί και στο καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα του τραύματος. Όλα αυτά καθιστούν τις ορθοπαιδικές επεμβάσεις ελάχιστης παρεμβατικότητας την τρέχουσα χειρουργική αφού ακολουθούν την τεχνολογική εξέλιξη της εποχής και ικανοποιούν τις σύγχρονες ανάγκες των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Scuderi GR, Tria AJ. Minimal invasive Orthopaedic surgery. In MIS of the Hip and the Knee, Springer New York, 2004
2. Zeng B. Minimally invasive surgery in fracture management. *Chin Medic Journal*, 2008, 121(15);1349-1351.
3. Βαρβαρούσης Α. Ο Ιπποκράτης και η ορθοπαιδική.

- Ιστορία της Ορθοπαιδικής από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα- Η εξέλιξη της Ελληνικής Ορθοπαιδικής. Ed. Παρισιάνος, Αθήνα 2001, pp: 47- 76.
4. Wood G. General principles of fracture treatment. In *Campell's Operative Orthopaedics*. Mosby, Elsevier Science, Ed. 10th, Vol. 3, Cp. 50, 2003, pp: 2669-2723.
 5. Broos P, Sermon A. From unstable internal fixation to biological osteosynthesis. *Acta Chir Belg*, 2004, 104; 396-400.
 6. Miclau T, Martin R. The evolution of modern plate osteosynthesis. *Injury*, 1997, 28(Suppl 1): A3- 6.
 7. Philips Barry. General principles of arthroscopy. In *Campell's Operative Orthopaedics*. Mosby, Elsevier Science, Ed. 10th, 2003, Vol. 3, pp: 2497-2665.
 8. Oppenheimer JH, DeCastro I, McDonnell DE. Minimally invasive spine technology and minimally invasive spine surgery: a historical review. *Neurosurg Focus*, 2009 27(3): E9.
 9. Huo, M Parvizi J, Bal S, et al. What's New in Total Hip Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90:2043-2055.
 10. Lin CH, Mardini S, Levin SL Endoscopically assisted sural nerve harvest for upper extremity posttraumatic nerve defects: an evaluation of functional outcomes. *Plast Reconstr Surg*, 2007, 119(2):616-26.
 11. Koh JL. The future of computer-assisted surgery (CAS) in sports medicine. *Sports Med Arthrosc*, 2008, 16(2):108-10.
 12. Störke C, Kopf S, Petersen W, et al. Meniscal repair. *Arthroscopy*, 2009, 25(9):1033-44.
 13. Lo YP, Hsu KY, Chen LH, et al. Simultaneous arthroscopic reconstruction of the anterior and posterior cruciate ligament using hamstring and quadriceps tendon autografts. *J Trauma*, 2009, 66(3):780-8.
 14. Redfern J, Burks R. 2009 survey results: surgeons practice patterns regarding arthroscopic surgery. *Arthroscopy*, 2009, 25(12):1447-52.
 15. Cheatham SA, Mair SD. Arthroscopic technique for the evaluation and treatment of posterior shoulder instability. *Orthopedics*, 2009, 32(3):194.
 16. Xu W, Lu J. Full-length ulnar nerve harvest by means of endoscopy for contralateral C7 nerve root transfer in the treatment of brachial plexus injuries. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 118(3):689-93
 17. Chung KC, Cederna PS. Endoscopic harvest of temporoparietal fascial free flaps for coverage of hand wounds. *J Hand Surg Am*, 2002, 27(3):525-33.
 18. Niemeyer P, Sudkamp NP. Principles and clinical application of the locking compression plate (LCP). *Acta Chir Orthop Traum Cechosl*, 2001, 73, 221-228.
 19. Ricci WM, Gallagher B, Haidukewych GJ. Intramedullary nailing of femoral shaft fractures: current concepts. *J Am Acad Orthop Surg*, 2009, 17(5):296-305. Review.
 20. Lefavre KA, Guy P, Chan H, et al. Long-term follow-up of tibial shaft fractures treated with intramedullary nailing. *J Orthop Trauma*, 2008, 22(8):525-9.
 21. Γαρνάβος Χ, Λασσανιάνος Ν, Παπαγιαννάκος Κ, και συν. Η χρήση της ενδομελικής ήλωσης στα εξωαρθρικά κατάγματα της εγγύς κνημιαίας μετάφυσης. Προφορική ανακοίνωση, 64ο Πανελλήνιο Ορθοπαιδικό Συνέδριο, Αθήνα, 8-11 Οκτωβρίου 2008.
 22. Γαρνάβος Χ, Λασσανιάνος Ν, Μπαρμπιτσιώτη Α, και συν. Η χρήση της ενδομελικής ήλωσης στα κατάγματα της περιφερικής κνημιαίας μετάφυσης. Προφορική ανακοίνωση, 64ο Πανελλήνιο Ορθοπαιδικό Συνέδριο, Αθήνα, 8- 11 Οκτωβρίου 2008.
 23. Sosef N, van Leerdam R, Ott P, et al. Minimal invasive fixation of proximal humeral fractures with an intramedullary nail: good results in elderly patients. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2009
 24. Gradl G, Dietze A, Käab M, et al. Is locking nailing of humeral head fractures superior to locking plate fixation? *Clin Orthop Relat Res*, 2009, 467(11):2986-93.
 25. Garnavos C, Lasanianos N, Kanakaris NK, et al. A new modular nail for the diaphyseal fractures of the humerus. *Injury*, 2009, 40(6):604-10.
 26. Musahl V, Tarkin I, Kobbe P. New trends and techniques in open reduction and internal fixation of fractures of the tibial plateau. *J Bone Joint Surg (Br)*, 2009, 91-B, 426-33.
 27. Ronga M, Shanmugam C, Longo UG. Minimally invasive osteosynthesis of distal tibial fractures using locking plates. *Orthop Clin N Am*, 2009, 40:499-504.
 28. Bernasek TL, Lee WS, Lee HJ, et al. Minimally invasive primary THA: anterolateral intermuscular approach versus lateral transmuscular approach. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2010.
 29. Walde TA, Blattgerste D, Sehmisch S, et al. Early results and patient satisfaction after total hip arthroplasty using a minimally invasive anterolateral approach. *Hip Int*, 2009, 19(4):367-71.
 30. Grigoris P, Roberts P, Panousis K, et al. The evolution of hip resurfacing arthroplasty. *Orthop Clin North Am*, 2005, 36(2):125-34.
 31. Saccomanni Bernadino. Unicompartmental knee arthroplasty: a review of literature. *Clin Rheumatol* 2010.
 32. Cook JL, Cushner FD, Scuderi GR. Minimal-incision total knee arthroplasty. *J Knee Surg*, 2006, 9(1):46-51.
 33. Tsuji S, Tomita T, Fujii M, et al. Is Minimally Invasive Surgery-Total Knee Arthroplasty Truly Less Invasive Than Standard Total Knee Arthroplasty? A Quantitative Evaluation. *J Arthroplasty*, 2009.
 34. Bonutti PM, Dethmers D, Ulrich SD, et al. Computer navigation-assisted versus minimally invasive TKA: benefits and drawbacks. *Clin Orthop Relat Res*, 2008, 466(11):2756-62.
 35. Kim TK, Chang CB, Kang YG, et al. Execution accuracy of bone resection and implant fixation in computer as-

- sisted minimally invasive total knee arthroplasty. *Knee*, 2010, 17(1):23-8.
36. Takayasu M. Less invasive surgery for cervical spine. *Brain Nerve*, 2009, 61(6):637-44.
37. Citak M, Kendoff D, Gardner MJ, et al. Rotational stability of femoral osteosynthesis in femoral fractures - navigated measurements. *Technol Health Care*, 2009, 17(1):25-32.

Χρόνιος ιδιοπαθής φυσιολογικής πίεσης υδροκέφαλος των ενηλίκων: Διαφορική διάγνωση από νόσο Parkinson και Άνοια

A Ταβερναράκης

SUMMARY

TAVERNARAKIS A. Chronic idiopathic normal pressure hydrocephalus: differential diagnosis from Parkinson disease and dementia. Chronic Idiopathic normal pressure Hydrocephalus (CINPH) is a fairly common disease of neurology and neurosurgery. Unlike the secondary chronic hydrocephalus, it occurs primarily in old age and presents a classical clinical picture (abnormal gait, abnormal urination and cognitive defects). The treatment is by surgery (ventriculo-peritoneal shunt) and has good results. The main condition nevertheless is safe, informed and early diagnosis. The investigation is mainly based on brain imaging with CT and magnetic resonance which shows dilatation of the ventricular system with a proportionally mild cortical atrophy, pathological periventricular lesions and of course excludes other reasons of hydrocephaly. The diagnosis still is based on clinical grounds. The main indication for surgery is the clinical picture. The differential diagnosis with other neurological entities such as Parkinson's disease and dementia are necessary and at times very difficult, because these diseases may either coexist or mimic the CINPH. Good cooperation between neurologists and neurosurgeons is necessary. Any false positive diagnosis leads to an unnecessary surgical operation with unpleasant consequences for the patient. Key elements of good prognosis is the supremacy of the gait disorders compared to cognitive and urological disorders and the short time from onset of symptoms until diagnosis. *Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 605-613, 2010.*

Key words: chronic idiopathic normal pressure hydrocephalus, dementia, Parkinson's disease, ventriculo-peritoneal shunt.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Χρόνιος Ιδιοπαθής Φυσιολογικής Πίεσης Υδροκέφαλος (ΧΙΦΠΥ) είναι μια αρκετά συχνή πάθηση της νευρολογίας και νευροχειρουργικής. Αντίθετα με τον Χρόνιο Δευτεροπαθή Φυσιολογικής Πίεσης Υδροκέφαλο συναντάται κυρίως στις μεγάλες ηλικίες και παρουσιάζει κλασική κλινική εικόνα (διαταραχές βάδισης, διαταραχές ούρησης και ανοϊκές εκδηλώσεις). Η θεραπεία είναι χειρουργική (καλιοπεριτοναϊκή παράκαμψη) με καλά αποτελέσματα. Βασική όμως προϋπόθεση είναι η σίγουρη, τεκμηριωμένη και έγκαιρη διάγνωση. Ο παρακλινικός έλεγχος βασίζεται κυρίως στην απεικόνιση του εγκεφάλου με αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου η οποία δείχνει τη διάταση του κοιλιακού συστήματος με αναλογικά ήπια φλοιώδη ατροφία, τις παθολογικές

εστίες παρακοιλιακά και φυσικά τον αποκλεισμό άλλης αιτιολογίας του υδροκεφάλου. Η διάγνωση όμως παραμένει κλινική. Η ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση τίθεται με βασικό κριτήριο την κλινική εικόνα. Η διαφορική διάγνωση από άλλες νευρολογικές οντότητες όπως η νόσος Πάρκινσον και η Άνοια είναι απαραίτητη και αρκετές φορές πολύ δύσκολη, διότι τα νοσήματα αυτά μπορεί, είτε να συνυπάρχουν είτε να μιμούνται τον ΧΙΦΠΥ. Η καλή συνεργασία νευρολόγων και νευροχειρουργών είναι αναγκαία. Οποιαδήποτε λανθασμένη θετική διάγνωση οδηγεί σε μία περιττή χειρουργική πράξη με δυσάρεστες συνέπειες για τον ασθενή. Βασικά στοιχεία καλής πρόγνωσης είναι η υπεροχή των διαταραχών της βάδισης έναντι των γνωσιακών και ουρολογικών διαταραχών και ο μικρός χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 605-613, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: χρόνιος ιδιοπαθής υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, άνοια, νόσος Πάρκινσον, καλιοπεριτοναϊκή παράκαμψη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο Χρόνιος Φυσιολογικής Πίεσης Υδροκέφαλος του ενήλικα (1), παρουσιάζεται χωρίς κλινικές εκδηλώσεις ενδοκράνιας υπέρτασης. Διακρίνουμε δύο κλινικές οντότητες.

- Χρόνιος δευτεροπαθής υδροκέφαλος. Στην περίπτωση αυτή υπάρχει στο ιστορικό του ασθενή μια πιθανή αιτιολογία όπως μηνιγγίτιδα, υπαραχνοειδής αιμορραγία, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, νευροχειρουργικές επεμβάσεις, ενδοκρανικοί ή ενδοραχιαίοι όγκοι και στένωση του αγωγού Sylvius. Στις περιπτώσεις αυτές η καλιοπεριτοναϊκή παράκαμψη έχει θετικά αποτελέσματα σε περισσότερο από 65% των περιπτώσεων, σε αντίθεση με το χρόνιο ιδιοπαθή υδροκέφαλο όπου το ποσοστό είναι <45% (secondary normal pressure hydrocephalus).
- Χρόνιος ιδιοπαθής φυσιολογικής πίεσης υδροκέφαλος (πρωτοπαθής), στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει εμφανής αιτιολογία (idiopathic normal pressure hydrocephalus).

Χρόνιος Ιδιοπαθής Φυσιολογικής Πίεσης Υδροκέφαλος (ΧΙΦΠΥ)

Το 1965 περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους ADAMS-HAKIM το σύνδρομο υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης (2) με τη γνωστή κλασική κλινική τριάδα: Διαταραχές κινητικότητας, γνωσιακές και ψυχιατρικές διαταραχές, διαταραχές σφιγκτήρων. Απεικονιστικά, έχουμε μία διάταση του κοιλιακού συστήματος, ενώ η αφαίρεση ποσότητας εγκεφαλονωτιαίου υγρού επιφέρει μία σαφή βελτίωση της κλινικής εικόνας. Ο επιπολασμός του ΥΦΠ είναι περίπου 0,5-1% στον πληθυσμό άνω των 65 ετών με μικρή υπεροχή στους άνδρες (3). Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι 66 έτη (± 13

έτη). Σήμερα υπάρχει η αγγειακή ή υδροδυναμική θεωρία βάσει της οποίας η σύσπαση των ενδοκρανιακών αγγείων μεταφέρει μία παλμικότητα στη κυκλοφορία του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και άρα οι αλλοιώσεις των αγγείων θα μπορούσαν να προκαλέσουν υδροκέφαλο (4). Υπέρ της άποψης αυτής είναι η μεγάλη συχνότητα των αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΧΙΦΠΥ. Η καλιοπεριτοναϊκή παράκαμψη στο ήμισυ των περιπτώσεων δίνει θετικά αποτελέσματα. Λόγω της δυνατότητας για τη θετική αντιμετώπιση του ΧΙΦΠΥ είναι κατανοητή η έγκαιρη και σίγουρη διάγνωση. Επίσης, η διαφορική διάγνωση από άλλες κλινικές οντότητες (Πάρκινσον, Άνοια), οι εκδηλώσεις των οποίων θα μπορούσαν να θέσουν εσφαλμένα τη διάγνωση του ΧΙΦΠΥ και ως εκ τούτου μία περιττή χειρουργική πράξη, είναι πρωταρχικής σημασίας. Θα περιγράψουμε την κλινική εικόνα, τις διαγνωστικές μεθόδους και κυρίως τη διαφορική διάγνωση από τις άλλες νευρολογικές οντότητες.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η εγκατάσταση των συμπτωμάτων στο ΧΙΦΠΥ είναι ύπουλη και προοδευτική. Είναι πολύ δύσκολο να προσδιορισθεί ο χρόνος εξέλιξης της νόσου πριν τη διάγνωση. Ο χρόνος αυτός είναι κατά κανόνα μεγαλύτερος από ότι στον δευτεροπαθή υδροκέφαλο (2 έναντι 1 έτη). Η λεπτομερής λήψη του ιστορικού είναι απαραίτητη. Σπανίως, η εξέλιξη μπορεί να είναι με εξάρσεις και υφέσεις. Μερικές φορές η κλινική εικόνα εγκαθίσταται ύστερα από ένα γεγονός (κάταγμα μηριαίου, γενική αναισθησία) το οποίο λειτουργεί ως εκλυτικός παράγοντας. Στα 2/3 των περιπτώσεων η αρχική κλινική εικόνα είναι μονοσυμπτωματική (κυρίως διαταραχές βάδισης). Σπανίως στην αρχή μπορούμε να έχουμε 2 συμπτώματα και πολύ σπανιότερα την

κλασική τριάδα (5,6).

Διαταραχές βάδισης

Παρουσιάζονται στο 90% των περιπτώσεων και είναι το βασικό συστατικό του ΥΦΠ. Η επικράτηση έναντι των άλλων εκδηλώσεων είναι σημείο καλής πρόγνωσης (7). Αν λείπουν είναι πολύ δύσκολη η τεκμηρίωση της διαγνώσης. Ο όρος απραξία βάδισης είναι διαδεδομένος. Η βάδιση είναι αργή, αργότερα λίαν δυσχερής μέχρι σημείου να παραμένει κατάκοιτος ο ασθενής. Ο ασθενής δεν δύναται να επιταχύνει τη βάδισή του, ακόμη και ενθαρυνόμενος από το περιβάλλον του. Η όρθια στάση είναι δυσχερής αλλά δυνατή, χωρίς κυρτότητα του κορμού όπως στη νόσο Πάρκινσον. Υπάρχει μία τάση προς οπισθώθηση. Η βάδιση γίνεται με μικρά βήματα αλλά με διαφορετικό μήκος από βήμα σε βήμα, με διεύρυνση της βάσης στήριξης και είναι διστακτική. Οι συνοδευτικές κινήσεις των άκρων διατηρούνται. Τα πόδια είναι κολλημένα στο έδαφος. Οι πτώσεις είναι συχνές. Οι διαταραχές της βάδισης συνοδεύονται συχνά από μία γενικότερη μείωση της κινητικότητας και παγωμένο προσώπιο ομοιάζοντας μία τυπική πακιστανική συνδρομή (8).

Γνωσιακές και ψυχικές διαταραχές

Παρουσιάζονται σε ποσοστό 80%. Και όταν επικρατούν στην κλινική εικόνα είναι σημείο κακής πρόγνωσης. Επίσης, η εμφάνιση των διαταραχών αυτών στα αρχικά στάδια της νόσου και όταν επικρατούν στα προχωρημένα στάδια οφείλει να θέσει αμφιβολίες για τη σωστή διάγνωση. Αρχικά εμφανίζεται μία βραδύτητα, αδιαφορία, διαταραχές της προσφάτου μνήμης, διαταραχές προσανατολισμού στο τόπο και χρόνο και εν συνεχεία διαταραχές συγκέντρωσης και κρίσης. Εν συνεχεία και προοδευτικά όλες οι ανώτερες λειτουργίες επηρεάζονται (κρίση, φασίες, πραξίες, γνωσίες) και ο ασθενής τελικά παρουσιάζει μία βαριά ανοικτή συνδρομή και είναι κατάκοιτος. Στη νευρολογική εξέταση υπάρχουν σημεία μετωπιαίας συνδρομής (grasping) (5).

Διαταραχές σφιγκτήρων

Αφορά κυρίως την ούρηση και είναι, στην αρχή τουλάχιστον, του τύπου επιτακτικών ουρήσεων. Αργότερα εμφανίζονται απώλειες ούρων ανά περιόδους μέχρι την πλήρη ακράτεια ούρων. Παρατηρούνται σε ποσοστό 75% στην πλήρη εξέλιξη της νόσου αλλά μόνο 20% στα αρχικά στάδια (5). Σπανίως αλλά αποδεδειγμένα, μερικές μορφές του Φυσιολογικής Πίεσης

Υδροκεφάλου μπορούν να εξελιχθούν επί μακρόν μόνο με διαταραχές ούρων, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε διαγνωστικά λάθη (αδένωμα προστάτη).

Λοιπές εκδηλώσεις (άτυπες)

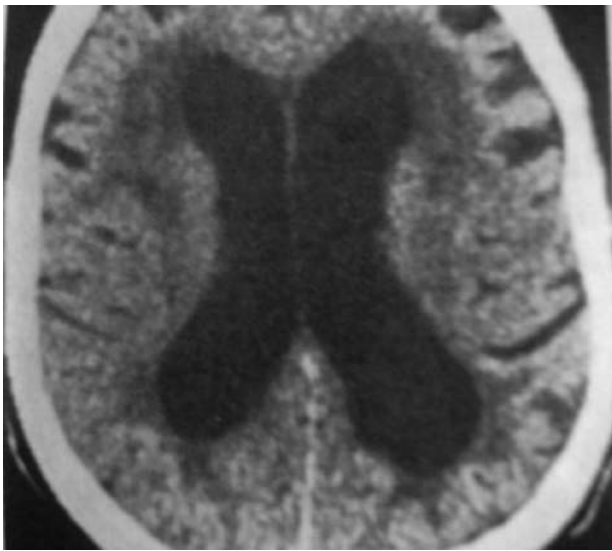
Σπανίως, επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγίες, ενδοκρινολογικές διαταραχές, τετραπυραμιδική συνδρομή. Για μερικούς συγγραφείς αυτές οι εκδηλώσεις συνιστούν την εξέλιξη του ΧΙΦΠΥ προς τον Υδροκέφαλο με ενδοκράνια υπέρταση. (6)

Οσφυονωτιαία παρακέντηση

Η βελτίωση της κλινικής εικόνας μετά από εκκενωτική οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) (≥ 30 ml) είναι γρήγορη και εντυπωσιακή, μερικές φορές αρκετά μεγάλης διάρκειας, επιβεβαιώνει τη διάγνωση και αποτελεί κριτήριο για καλό αποτέλεσμα της επικήμενης καλιοπεριτοναϊκή παράκαμψης (5). Φυσικά το κριτήριο αυτό δεν είναι απόλυτο. Το 40% των ασθενών που πληρούν τα υπόλοιπα κριτήρια του ΧΙΦΠΥ δεν έχουν θετική ανταπόκριση στην ΟΝΠ, αλλά μπορούν να έχουν θετικό αποτέλεσμα στην παράκαμψη (9). Η αποτυχία της δοκιμασίας της ΟΝΠ δεν αποτελεί από μόνη της κριτήριο αποκλεισμού. Όταν η πίεση του ΕΝΥ είναι μεγαλύτερη από 15 mmHg στην ΟΝΠ η διάγνωση του ΧΙΦΠΥ είναι πολύ πιθανή.(10).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

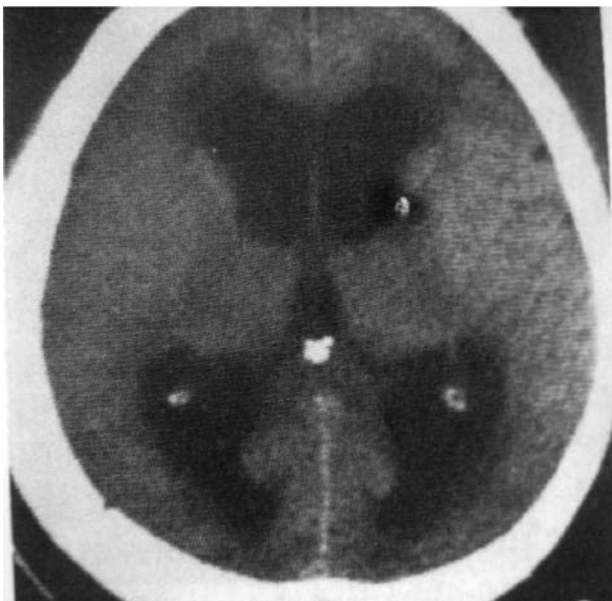
Μόνο για τον ΧΙΦΠΥ τίθεται στην πράξη πραγματικά πρόβλημα διάγνωσης. Στο δευτεροπαθή χρόνιο υδροκέφαλο η εμφανής αιτιολογία δεν αφήνει αμφιβολία για τη διάγνωση. Η διάγνωση του ΧΙΦΠΥ βασίζεται στο ιστορικό του ασθενή, στην κλασική κλινική τριάδα σε συνδυασμό με τα απεικονιστικά ευρήματα (Αξονική, Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου). Η διάγνωση είναι πολύ πιθανή εάν η κλασική κλινική τριάδα είναι παρούσα και το ιστορικό αναδεικνύει ότι οι διαταραχές βάδισης και ούρησης προηγούνται των γνωσιακών λειτουργιών. Ακόμα και στην πλήρη μορφή οι γνωσιακές διαταραχές είναι σε δεύτερο πλάνο. Η Αξονική τομογραφία εγκεφάλου δείχνει διάταση των πλαγίων κοιλιών και της τρίτης κοιλίας και λιγότερο της τετάρτης (ΕΙΚΟΝΑ 1, 2). Η παρουσία στην αξονική τομογραφία διάτασης των αυλακών, αρκετά συνήθης, δεν αποκλείει τη διάγνωση όταν η κλινική εικόνα είναι τυπική. Αυτή η διάταση δεν σημαίνει απαραίτητα ατροφία εγκεφάλου, σε περιπτώσεις ΧΙΦΠΥ υποδηλεί μία περιφερική δυσκολία στην κυκλοφορία του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) (ΕΙΚΟΝΑ 3). Παρατηρούνται επίσης



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου: Υδροκέφαλος.



Εικόνα 3. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου: Υδροκέφαλος και ψευδοκυστική διάταση των αυλάκων.

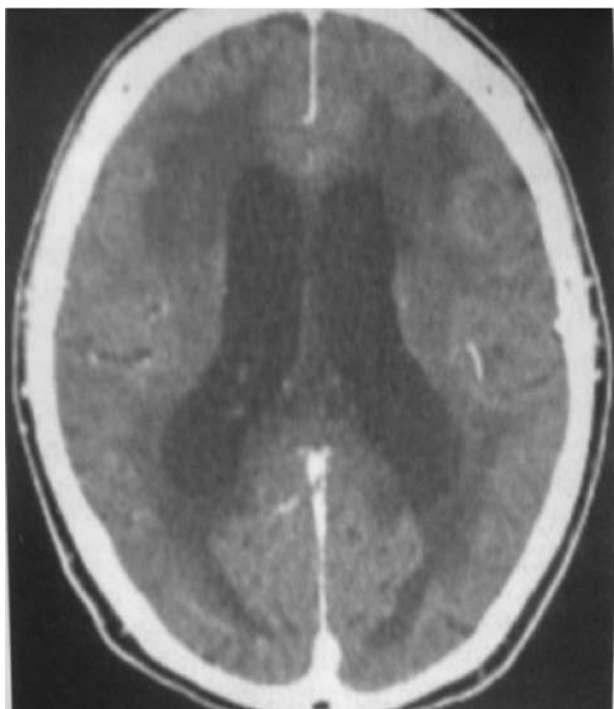


Εικόνα 2. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου: Υδροκέφαλος.

ανωμαλίες (ΕΙΚΟΝΑ 4) της λευκής ουσίας υπό μορφή υποόπυκνης απεικόνισης περικολιακά και μπροστά από τα κέρατα, κυρίως τα μετωπιαία. (Υπάρχουν σε 50% των ασθενών και συνήθως εξαφανίζονται μετά από την καλιοπεριτοναϊκή παράκαμψη), είναι σαφώς καλύτερα ορατές με τη μαγνητική τομογραφία και υποδηλούν μία διαεπενδυματική διάχυση. Αντιθέτως, οι λοιπές ανωμαλίες της λευκής ουσίας (υπόπυκνες εστίες) υποδηλώνουν αλλοιώσεις της λευκής ουσίας

χωρίς σχέση με τον υδροκέφαλο και φυσικά η παρουσία τους είναι σημείο κακής πρόγνωσης (6,11). Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (ΕΙΚΟΝΑ 5, 8) συμπληρώνει την αξονική τομογραφία, αποκλείοντας κυρίως παθολογίες οι οποίες μπορούν να μην είναι ορατές στην αξονική, όπως στενώσεις του αγωγού Sylvius, κύστες της μεγάλης δεξαμενής, ενδοκοιλιακούς όγκους, ακουστικό νευρίνωμα, ανωμαλίες Chiari (5). Η μαγνητική τομογραφία αναδεικνύει πολύ καλύτερα από την αξονική τις ανωμαλίες της λευκής ουσίας διαχωρίζοντας καλύτερα τις περικολιακές υποόπυκνες εστίες συμβατές με τον υδροκέφαλο, με τις αντίστοιχες εν τω βάθει στη λευκή ουσία αρτηριοσκληρυντικής αιτιολογίας. Επίσης, είναι απαραίτητη η μαγνητική τομογραφία σπονδυλικής στήλης για αποκλεισμό ενδοραχιαίων όγκων (6). Η βελτίωση της κλινικής εικόνας μετά από εκκενωτική οσφυονωτιαία παρακέντηση αποτελεί κριτήριο για τη διάγνωση του ΧΙΦΠΥ και έδειξη για τη χειρουργική αντιμετώπιση.

Στις αμφίβολες περιπτώσεις, πραγματοποιείται ο υδροδυναμικός έλεγχος με τη δοκιμασία έγχυσης (infusion test). Πρόκειται για τη μέτρηση της αντίστα-



Εικόνα 4. Αξονική εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό. Υδροκέφαλος με υπόπυκνη απεικόνιση της λευκής ουσίας περικοιλιακά. (κυρίως μετωπιαία κέρατα).

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Πέρα από τη θετική διάγνωση έχει μεγάλο ενδιαφέρον η διαφορική διάγνωση από άλλες κλινικές οντότητες των οποίων η κλινική εικόνα μιμείται αυτήν του ΧΙΦΠΥ. Αυτό έχει μεγάλη σημασία διότι μία ψευδώς θετική διάγνωση ΧΙΦΠΥ οδηγεί σε μία αχρείαστη χειρουργική πράξη με όλες τις συνέπειες που αυτό επιφέρει.

Ευθύς εξ αρχής να τονίσουμε, ότι η διάγνωση του ΧΙΦΠΥ είναι καθαρά κλινική. Ασθενείς με απεικονιστικά ευρήματα στην αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου απολύτως συμβατά με υδροκέφαλο δεν θεωρείται ότι φέρουν το σύνδρομο του ΧΙΦΠΥ εάν είναι ασυμπτωματικοί και φυσικά δεν τίθεται θέμα χειρουργικής αντιμετώπισης (Σχήμα 6, 7). Άνδρας 65 ετών με αξονική τομογραφία τυπικής εικόνας υδροκέφαλου και χωρίς κλινικές εκδηλώσεις.

Οι 2 κύριες νευρολογικές οντότητες με τις οποίες θα ασχοληθούμε είναι η νόσος PARKINSON και η ANOIA (νόσος Alzheimer, υποφλοιώδεις άνοιες).

Νόσος Parkinson (ΝΠ)

Η κλασική κλινική τριάδα της ΝΠ (τρόμος ηρεμίας, κινητικές διαταραχές, υπομιμία προσώπου), όταν είναι πλήρης, δεν αφήνει πολλά περιθώρια για τη διαφορική διάγνωση από τον ΧΙΦΠΥ, ακόμη και εάν συνυπάρχει διάταση του κοιλιακού συστήματος. Η διαφορική

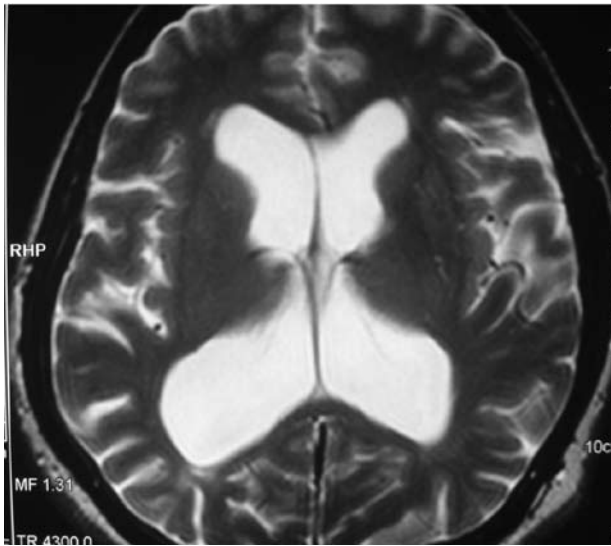


Εικόνα 5. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου Υδροκέφαλος.

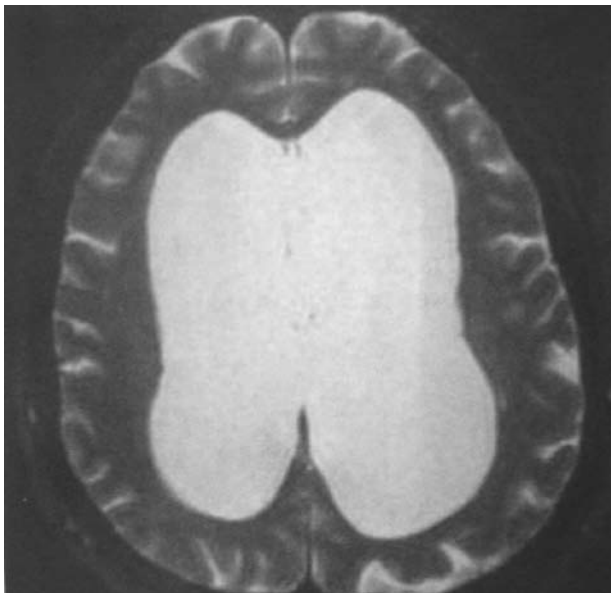


Εικόνα 6. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου: Υδροκέφαλος σε ασθενή χωρίς σημειολογία ΙΥΦΠ.

σης στη ροή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μετά από έγχυση φυσιολογικού ορού ενδοραχιαία. (10).



Εικόνα 7. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου: Διάταση του κοιλιακού συστήματος σε ασθενή χωρίς κλινική εικόνα ΙΥΦΠ.



Εικόνα 8. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου: Υδροκέφαλος.

διάγνωση τίθεται κυρίως όταν ο ΧΙΦΠΥ εκδηλώνεται μόνο με τις κινητικές διαταραχές, γεγονός αρκετά σύνηθες στα πρώτα στάδια της νόσου. Σε αρκετές περιπτώσεις ΧΙΦΠΥ παρατηρείται μία παρκινσονική συνδρομή, συνήθως ατελής, αλλά όπως και στην παρκινσονική αγγειακή συνδρομή, αποδίδεται περισσότερο

σε υποκείμενη νόσο ΝΠ. Σπανίως, η παρκινσονική συνδρομή είναι εκδήλωση του ΧΙΦΠΥ. (12)

Οι διαταραχές βάδισης του ΧΙΦΠΥ έχουν μερικά χαρακτηριστικά τα οποία τις διαφοροποιούν από αυτές της ΝΠ: Τα βήματα είναι μικρά αλλά διαφορετικού μεγέθους, τα πόδια είναι απομακρυσμένα, οι συνοδευτικές κινήσεις των άνω άκρων διατηρούνται, η όρθια θέση είναι δυνατή, υπάρχει οπισθώθηση. Η βάδιση δεν βελτιώνεται από την όραση. Η απάντηση στη χορήγηση levodopa είναι μερική ή μηδαμινή. (13). Η εκκενωτική οσφυονωτιαία παρακέντηση βελτιώνει τις κινητικές διαταραχές. Αντιθέτως, στη νόσο ΝΠ υπάρχει ένα σερνόμενο βάδισμα με μικρά ίσα βήματα, με σκυφτή στάση και με μειωμένες συνοδευτικές κινήσεις των άκρων. Φυσικά δεν υπάρχει βελτίωση της κλινικής εικόνας μετά από εκκενωτική οσφυονωτιαία παρακέντηση στη ΝΠ. Φυσικά στη ΝΠ ο απεικονιστικός έλεγχος δεν δείχνει διάταση του κοιλιακού συστήματος, άρα στη ΝΠ δεν τίθεται θέμα διαφορικής διάγνωσης με ΧΙΦΠΥ. Αντιθέτως, σε περιπτώσεις στις οποίες έχουμε απεικονιστική εικόνα υδροκέφαλου η παρουσία μίας παρκινσονικής συνδρομής θέτει το ερώτημα εάν πρόκειται για παρκινσονική συνδρομή ως εκδήλωση του ΧΙΦΠΥ (σπανίως), η για υποκείμενη ΝΠ σε συνδυασμό με τη διάγνωση του ΧΙΦΠΥ. (14)

Φλοιώδης Άνοια (Νόσος Alzheimer)

Η νόσος Alzheimer (NA), συχνά στον απεικονιστικό έλεγχο (αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου) μπορεί να δείξει μία διάταση του κοιλιακού συστήματος συνοδευόμενη από μία φλοιώδη ατροφία. Στη NA η απώλεια της εγκεφαλικής ουσίας οδηγεί σε μία παθητική διάταση του κοιλιακού συστήματος. Όταν η ατροφία είναι έντονη και επιπλέον δεν υπάρχουν ανωμαλίες, κυρίως περικοιλιακά, της λευκής ουσίας, τότε η διάγνωση της NA είναι σχετικά προφανής, εφόσον φυσικά υπάρχουν διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών. Αντιθέτως, σε περιπτώσεις ΧΙΦΠΥ η διάταση του κοιλιακού συστήματος δεν συνοδεύεται από φλοιώδη ατροφία ή συνοδεύεται από μία μικρού βαθμού ατροφία. Επίσης, κυρίως στη μαγνητική τομογραφία, αναδεικνύονται οι εστίες υψηλής έντασης παρακοιλιακά, χαρακτηριστικό του ΧΙΦΠΥ ιδίως όταν δεν συνυπάρχει φλοιώδης ατροφία. Δεν τίθεται διαγνωστικό πρόβλημα σε περιπτώσεις στις οποίες τα ευρήματα στον απεικονιστικό έλεγχο είναι σαφή. Στην πλειονότητα όμως των περιπτώσεων τα δεδομένα δεν είναι ξεκάθαρα. Επίσης, στα άτομα τρίτης ηλικίας οι δύο παθολογίες μπορεί να συνυπάρχουν. Στις περιπτώσεις λοιπόν αυτές καθίσταται απολύτως αναγκαία για την ακριβή διάγνωση η κλινική εικόνα. Τονίζουμε ακόμα μία

φορά ότι η διάγνωση του ΧΙΦΠΥ δεν μπορεί να τεθεί μόνο με τα απεικονιστικά ευρήματα. Η κλινική εικόνα είναι αυτή που θέτει τη διάγνωση και θέτει την ένδειξη ή όχι της καλιοπεριτοναϊκής παράκαμψης.

Αυτό που χαρακτηρίζει την ανοϊκή συνδρομή είναι οι διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών (17) (διαταραχές μνήμης, αποπροσανατολισμός σε χρόνο, τόπο, αφασία, απραξία, αγνωσία, διαταραχές των εκτελεστικών ικανοτήτων), οι ψυχιατρικές εκδηλώσεις, οι διαταραχές συμπεριφοράς. Αντιθέτως, οι διαταραχές της βάδισης (15) δεν αποτελούν μέρος της σημειολογίας της ΝΑ στα αρχικά στάδια της νόσου, συναντώνται σε 30-50% των περιπτώσεων μετά από αρκετά έτη εξέλιξης ανεξάρτητα από την ηλικία. Οι δυσκολίες της βάδισης έχουν τα χαρακτηριστικά της απραξίας βάδισης όπως στον ΧΙΦΠΥ. Συχνή είναι η εξωπυραμιδική συνδρομή υπό μορφή υπερτονίας (16). Σπανίως, έχουμε πυραμιδική ή παρεγκεφαλιδική συνδρομή. Οι διαταραχές ούρησης εμφανίζονται σε προχωρημένα στάδια και οφείλονται κυρίως σε αδιαφορία ή σε μηχανισμό άρσης αναστολών. Στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων τα προβλήματα μνήμης αποτελούν την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Ο απεικονιστικός έλεγχος δεν έχει ειδικά ευρήματα, υπάρχει μία ατροφία λόγω απώλεια φαιάς ουσίας και διάταση του κοιλιακού συστήματος. Στα πρώτα στάδια του ΧΙΦΠΥ δύσκολα μπορεί να τεθεί πρόβλημα διάγνωσης με τη ΝΑ, λόγω του ότι στον ΧΙΦΠΥ οι γνωσιακές διαταραχές σπανίως εμφανίζονται, σε αντίθεση με τη ΝΑ στην οποία οι διαταραχές βάδισης δεν υπάρχουν στα πρώτα στάδια. Φυσικά στην πράξη, στις περισσότερες των περιπτώσεων οι ασθενείς εξετάζονται σε στάδια πιο προχωρημένα, στα οποία οι διαταραχές βάδισης και οι διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών μπορεί να συνυπάρχουν και επομένως η ακριβής διάγνωση είναι πολύ δύσκολη. Στις περιπτώσεις αυτές εκτός της κλινικής εικόνας, μεγάλο ρόλο έχει η ακριβής και λεπτομερής λήψη του ιστορικού του ασθενή. Συνήθως το ιστορικό, η κλινική εικόνα και η απεικόνιση του εγκεφάλου δίνουν τη λύση. Η εκκενωτική ΟΝΠ επιβεβαιώνει σε περιπτώσεις ΧΙΦΠΥ. Σε αμφίβολες περιπτώσεις η μέτρηση της αντίστασης στη ροή του ΕΝΥ με τη δοκιμασία της έκχυσης βοηθάει στην τελική διάγνωση. Γενικά, υπέρ της διάγνωσης της ΝΑ είναι: η ολική και μη αναστρέψιμη επιδείνωση όλων των ανωτέρω λειτουργιών, η απουσία ή η αργοπορημένη εμφάνιση των διαταραχών βάδισης, όπως και των διαταραχών ούρησης, η παρουσία έντονης φλοιώδους ατροφίας στον απεικονιστικό έλεγχο και η απουσία εστιών παρακοιλιακά.

ΥΠΟΦΛΟΙΩΔΕΙΣ ΑΝΟΙΕΣ

Ο ΧΙΦΠΥ ανήκει στις κατηγορίες των νόσων οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν υποφλοιώδη άνοια. Οι άλλες οντότητες είναι κυρίως: Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση (ΠΥΠ), Νόσος Huntington (NH), Νόσος Πάρκινσον (ΝΠ), Σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΕΠ), και η αγγειακή άνοια. Για τη ΝΠ ήδη αναφερθήκαμε. Για τις NH, ΣΕΠ, ΠΥΠ δεν θα επιμείνουμε διότι η διάγνωση είναι προφανής. (Όταν η διάταση του κοιλιακού συστήματος και οι διαταραχές βάδισης εμφανίζονται, οι λοιπές εκδηλώσεις των νοσημάτων αυτών δεν αφήνουν αμφιβολίες για τη σωστή διάγνωση). Αντιθέτως, θα αναφερθούμε λίγο στις αγγειακού τύπου άνοιες οι οποίες αποτελούν μακράν τη συνηθέστερη αιτία των υποφλοιωδών ανοιών.

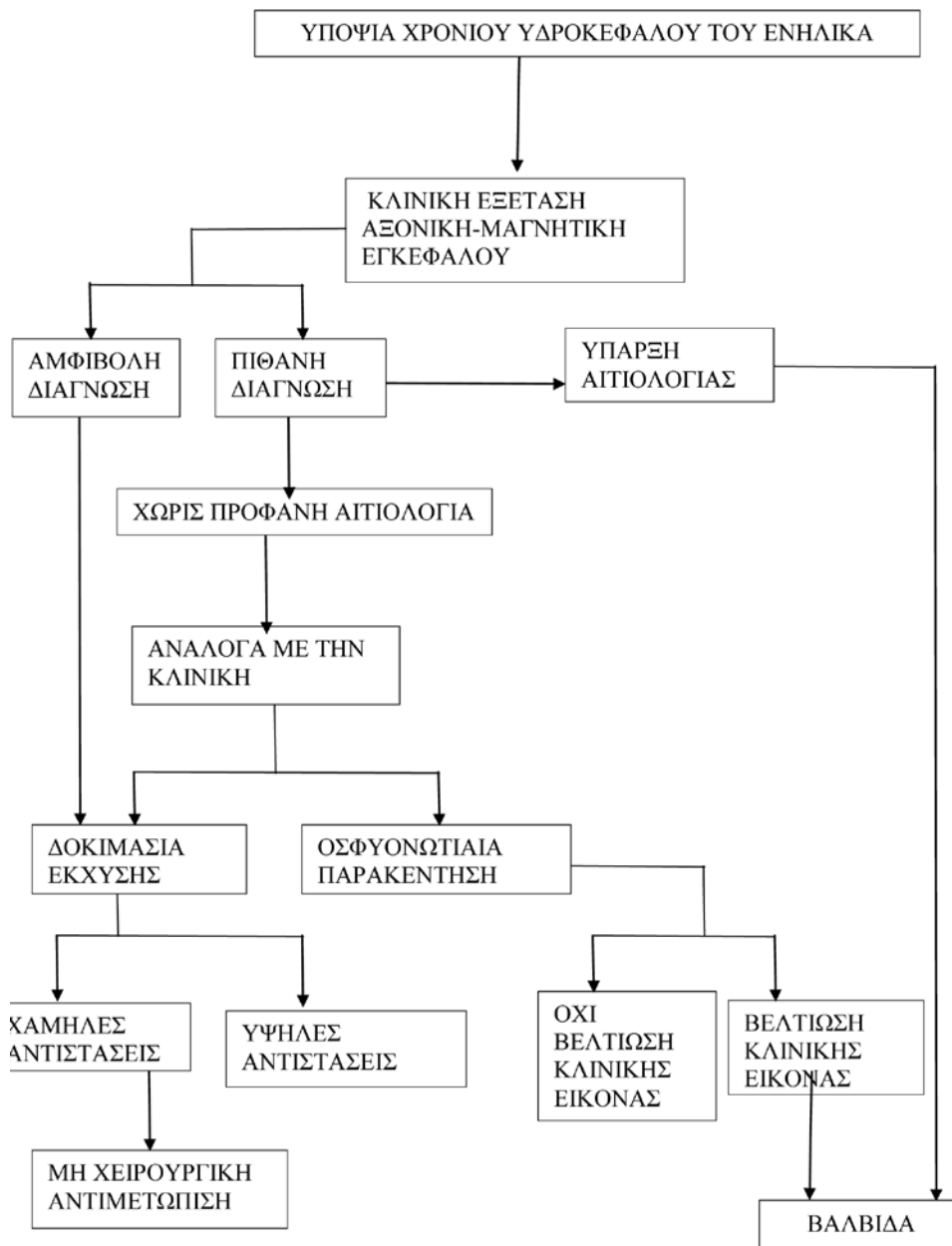
Η αγγειακές άνοιες είναι η συνηθέστερη άνοια μετά τη νόσο ALHZEIMER. Δεν θα αναφέρουμε τους διάφορους τύπους των αγγειακών ανοιών. Η κλινική εικόνα των αγγειακών ανοιών διαφέρει από αυτήν της νόσου Alzheimer στα εξής: Οι αφασικές διαταραχές δεν είναι ούτε τυπικές, ούτε εμφανίζονται στα πρώτα στάδια. Κύριο χαρακτηριστικό των αγγειακών ανοιών είναι, από την αρχή της νόσου, η βραδύτητα των γνωσιακών λειτουργιών, οι διαταραχές των εκτελεστικών λειτουργιών, ενώ οι διαταραχές της μνήμης αφορούν τα πρόσφατα και τα παλαιά ενθύμια. Οι ασθενείς με αγγειακή άνοια εμφανίζουν γρηγορότερα συγκινησιακή συμπεριφορά και ψευδοπρομηκική συνδρομή. Στις αγγειακές άνοιες πολύ λίγα σημεία ανήκουν στην κλινική τριάδα: αφασία, αγνωσία, απραξία. (18)

Σε σχέση με τον ΧΙΦΠΥ η συγκινησιακή συμπεριφορά, οι ψευδοπρομηκικές εκδηλώσεις, η πρώιμη εμφάνιση των γνωσιακών διαταραχών και το αγγειακό ιστορικό του ασθενή, βοηθούν τη διάγνωση της αγγειακής άνοιας. Η παρουσία στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου παθολογικών εστιών στην εν τώ βάθει λευκή ουσία και στα βασικά γάγγλια είναι στοιχείο υπέρ της αγγειακής άνοιας. Πρέπει να τονίσουμε ότι σε πολλές περιπτώσεις ο ΧΙΦΠΥ συνυπάρχει με την ισχαιμική λευκοεγκεφαλοπάθεια. Όταν λοιπόν η κλινική εικόνα του ασθενή είναι τυπική για ΧΙΦΠΥ, η παρουσία στον απεικονιστικό έλεγχο μικροισχαιμικών αλλοιώσεων δεν αποκλείει την καλιοπεριτοναϊκή παράκαμψη (19).

ΚΑΤΕΥΝΘΗΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ (5) (Σχήμα 1)

ΥΠΟΨΙΑ ΧΡΟΝΙΟΥ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΤΟΥ ΕΝΗΛΙΚΑ: με βάση την κλινική εικόνα (κλασική τριάδα) και τον απεικονιστικό έλεγχο (αξονική, μαγνητική) έχουμε:

1. ΠΙΘΑΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ



Σχήμα 1.

2. ΑΜΦΙΒΟΛΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

1. Α. Σε περιπτώσεις γνωστής και σαφούς αιτιολογίας: ΧΡΟΝΙΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ. Εδώ η ένδειξη της χειρουργικής επέμβασης (παρακάμψη) αποτελεί μονόδρομο.

Β. Σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει αιτιολογία: ΧΡΟΝΙΟΣ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ. Σύσταση να πραγματοποιείται

η εκκενωτική ΟΝΠ. Αν η είναι θετική, η χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται. Αν όχι, πρέπει να γίνεται η δοκιμασία έκχυσης και σε περιπτώσεις θετικού αποτελέσματος να γίνεται χειρουργική αντιμετώπιση. Στις περιπτώσεις στις οποίες οι δύο δοκιμασίες είναι αρνητικές η διάγνωση καθίσταται αμφίβολη και φυσικά δεν υπάρχει ένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης.

2. Όταν επικρατούν στην κλινική εικόνα οι διαταραχές

των γνωσιακών λειτουργιών ή όταν ο απεικονιστικός έλεγχος δεν είναι παθογνωμικός, η δοκιμασία της έκχυσης είναι απαραίτητη και μόνο σε περιπτώσεις θετικού αποτελέσματος μπορεί να συζητηθεί η ένδειξη της καλιοπεριτοναϊκής παράκαμψης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο χρόνιος υδροκέφαλος ιδιοπαθής φυσιολογικής πίεσης (ΧΙΦΠΥ) παρουσιάζει ακόμη και σήμερα πολλά ερωτήματα. Ο μηχανισμός είναι αβέβαιος, και η τεκμηριωμένη διάγνωση παραμένει πολύ δύσκολη. Οι παρακλινικές εξετάσεις οι οποίες βοηθούν στη διάγνωση παραμένουν οι ίδιες εδώ και πολλά έτη. Πιστεύουμε ότι κλινική εικόνα αποτελεί βασικό εργαλείο για τη σωστή διάγνωση. Η διαφορική διάγνωση κυρίως με τη ΝΠ και ΝΑ έχει μεγάλη σημασία. Οι ασθενείς με ΧΙΦΠΥ βελτιώνονται με την καλιοπεριτοναϊκή παράκαμψη, αλλά σε περιπτώσεις μη σωστής διάγνωσης η χειρουργική αυτή πράξη μπορεί να επιφέρει σοβαρές παρενέργειες. Η άριστη συνεργασία μεταξύ νευρολόγων και νευροχειρουργών είναι απαραίτητη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bret P, Guyotat J, Chazal J. Is normal pressure hydrocephalus a valid concept in 2002 ? A reappraisal in five questions and proposal for a new designation of syndrome as chronic hydrocephalus. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:9-12.
2. Adams RD, Fischer CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occults hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med* 1965; 273:117-26.
3. Barnett GH, Hahn JF, Palmer J. Normal pressure hydrocephalus in children and young adultes. *Neurosurgery* 1987; 20:904-7.
4. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev* 2004; 27:145-67.
5. Caire F, Guere EM, Fischer Lokou D, Durand A, Martel Boncoeur MP, Faure PA, Moreau J. Hydrocephalie de l'enfant et de l'adulte. *E.M.C. Paris* 2009; 17:160-C-40.
6. Bret P, Chazal J, Lemaire JJ, Guyotat J, Ricci AC. Hydrocephalie chronique de l'adulte (Hydrocephalie a pression normale). *E.M.C. Paris* 2002; 17:154-B-10.
7. Graft Radfort NR, Godersky JC. Normal pressure hydrocephalus. Onset of gait abnormality before dementia predicts good surgical outcome. *Arch Neurol* 1986; 43:940-942.
8. Clough CG. A case of normal pressure hydrocephalus presenting as levodopa responsive Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987 50 234.
9. Bret P, Chazal J. L hydrocephalie chronique de l'adulte. *Neurosurgery* 1990; 36(suppl 1):1-159.
10. Katzman R, Hussey F. A simple constant infusion manometric test for measurement of CSF absorption I. Rationale and method. *Neurology* 1970; 20:534-44.
11. LeMay M, Hochberg FH. Ventricular differences between hydrostatic hydrocephalus and hydrocephalus ex vacuo by computed tomography. *Neuroradiology* 1979; 17:191-5.
12. Krauss JK, Regel JP, Drost DW, Orszagh M, Borremas JJ, Vach W. Movement disorders in adulte hydrocephalus *Mov Disord* 1977b; 12:53-60.
13. Stolze H, Kutzt JP, Drucke H, Johnk K, Deuschl G. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and parkinson s disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:289-297.
14. Fenelon G. Syndromes parkinsoniens secondaires *Rev. Neurol. Paris* 2003; 159(5):349-358.
15. Della Salla S, Spinnler H, Venneri A. Walking difficulties in patients with Alzheimer s disease might originate from gait ataxia. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:196-201.
16. Kurlan R, Richard IH, Papka M, Marchal F. Movement disorders in Alzheimer s disease more rigidity of definition is needed *Mov Disord* 2000; 15:24-9.
17. Delacourte A, Campion D, Davous P. Maladie d'Alzheimer *E.M.C. Paris* 2007; 17:056-A-15.
18. Ali Cherif A, Pelletier J, Dalecky A. Demences sous corticales *E.M.C. Paris* 1995;17:056-A-20.
19. Tullberg M, Jensen S, Wikkelso D. Normal Pressure Hydrocephalus : vascular white matter changes on MR images must not exlude patients from shunt surgery *Am J Neuroradiol* 2001; 22:1665-1673.

Ιδιοπαθής υδροκέφαλος (Φυσιολογικής Πίεσης Υδροκέφαλος)

Γ Στράντζαλης¹, Λ Σταυρινού²

SUMMARY

STRANJALIS G, STAVRINOU L. Idiopathic Hydrocephalus. Idiopathic hydrocephalus is a degenerative disease of the CSF drainage that mainly affects the elderly. Patients with idiopathic hydrocephalus present with short-term memory loss, gait disturbance and incontinence. A significant percentage of the elderly who present with hydrocephalus will have a co-existence of neuro-degenerative disease (dementia or extrapyramidal syndrome). This overlapping of pathological mechanisms should be overcome by using extensive diagnostic tools. Imaging and CSF dynamic studies, such as intracranial pressure and outflow resistance measurements, as well as temporary CSF drainage, are mandatory in order to confirm diagnosis. Idiopathic hydrocephalus is the only curable type of dementia. Therapy is achieved by implantation of a shunt system which is composed of two silicone microtubes and a valve which controls the CSF pressure and flow. Surgical complications are rare and manageable in most of the cases. **Nosokomiaka Chronika, 72, Supplement, 614-622, 2010.**

Key words: hydrocephalus - idiopathic - normal pressure - dementia.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ιδιοπαθής υδροκέφαλος είναι μία εκφυλιστική νόσος του αποχετευτικού συστήματος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού που παρουσιάζεται, κατά κανόνα, στην τρίτη ηλικία. Εκδηλώνεται με δυσχέρεια βάρδισης, διαταραχές πρόσφατης μνήμης και ακράτεια ούρων. Πολλάκις, η διάγνωση του συγγέεται με άλλα αγγειακά (νόσος της λευκή ουσίας) ή νευρο-εκφυλιστικά νοσήματα (άνοιες ή τα εξωπυραμιδικά σύνδρομα), γεγονός που καθιστά απαραίτητο τον ενδεδειγμένο διαγνωστικό έλεγχο. Η απεικονιστική εξέταση (αξονική ή μαγνητική τομογραφία) και ο δυναμικός παρακλινικός έλεγχος (μέτρηση πίεσης και αντίστασης ENY, καθώς και εκκενωτική παρακέντηση) είναι απαραίτητοι προκειμένου να διαφοροποιηθεί η πάθηση αυτή από άλλες εκφυλιστικές παθήσεις του εγκεφάλου, οι κυριότερες των οποίων είναι οι νόσοι των Alzheimer και Parkinson. Ο ιδιοπαθής υδροκέφαλος φαίνεται ότι είναι το μόνο θεραπεύσιμο είδος άνοιας. Η θεραπεία είναι χειρουργική και παρουσιάζει χαμηλό ποσοστό επιπλοκών, οι οποίες στην πλειοψηφία τους αντιμετωπίζονται με επιτυχία. **Νοσοκ. Χρονικά, 72, Συμπλήρωμα, 614-622, 2010.**

Λέξεις κλειδιά: υδροκέφαλος, ιδιοπαθής, φυσιολογικής πίεσης, άνοια

¹Επίκουρος Καθηγητής, ²Ειδικευόμενος Νευροχειρουργός, Νευροχειρουργική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΣ - ΓΕΝΙΚΑ

Ορισμός Υδροκεφάλου:

Ο όρος «Υδροκέφαλος» υπονοεί την παθολογική συλλογή εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) μέσα στις φυσιολογικές κοιλότητες («κοιλίες» ή «κοιλιακό σύστημα») του εγκεφάλου. Πρώτος ο Ιπποκράτης ανέφερε τον όρο «υδροκέφαλο» στα νεογέννητα και βρέφη που παρουσίαζαν διόγκωση της κεφαλής.

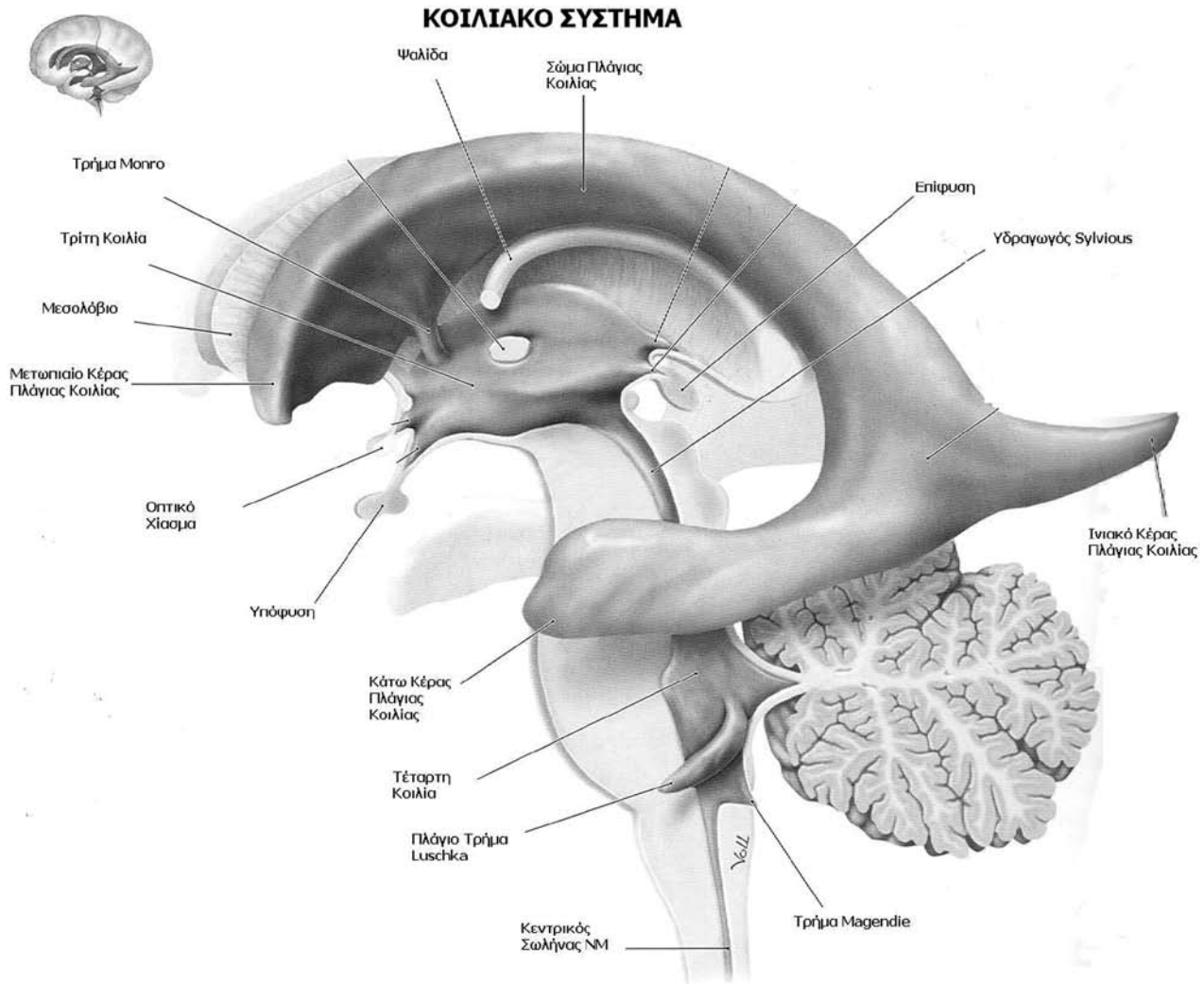
Ανατομία Κοιλιακού Συστήματος Εγκεφάλου:

Ο εγκέφαλος καλύπτεται από δύο μεμβράνες: (α) τη σκληρά (αρκετά παχιά και αδιαφανής) και κάτω

θεν αυτής (β) την αραχνοειδή (λεπτή και διαφανής). Κάτωθεν της αραχνοειδούς μήνιγγας, εντός του υπαραχνοειδούς χώρου, κυκλοφορεί το ΕΝΥ.

Το κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου αποτελείται από τις δύο πλάγιες κοιλίες που βρίσκονται στο βάθος των ημισφαιρίων, την τρίτη κοιλία που κείται στο μέσον και κάτωθεν των δύο ημισφαιρίων (μεταξύ των δύο οπτικών θαλάμων) και την τετάρτη κοιλία που αποτελεί τη συνέχεια της προηγούμενης και βρίσκεται στο κατώτερο εγκεφαλικό στέλεχος (γέφυρα και προμήκης μυελός) και έμπροσθεν της παρεγκεφαλίδας (εικόνα 1).

Οι πλάγιες κοιλίες επικοινωνούν δια του τρήματος του Μονρο με την τρίτη κοιλία, ενώ η τελευταία μέσω ενός λεπτού πόρου, (υδραγωγός Sylvius) ο οποίος διαπερνά κεντρικά το ανώτερο εγκεφαλικό στέλεχος



Εικόνα 1. Ανατομία κοιλιακού συστήματος.

(μεσεγκεφάλος), καταλήγει στην τετάρτη κοιλία από όπου το ENY προωθείται (με τη βοήθεια του παλμικού κύματος των αρτηριών του εγκεφάλου) προς τον υπαραχνοειδή χώρο στη βάση του εγκεφάλου.

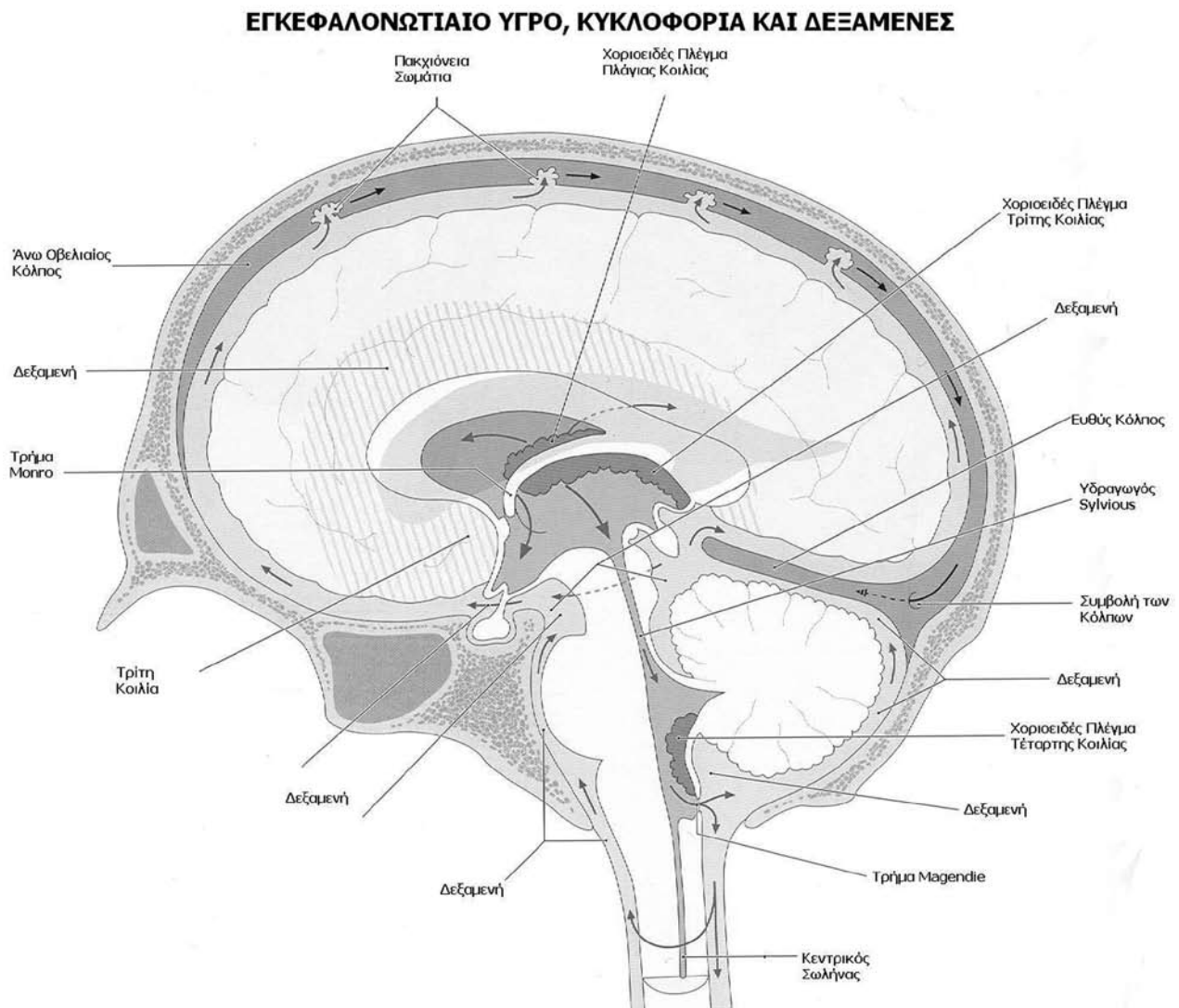
Εντός του υπαραχνοειδούς χώρου το ENY ακολουθεί δύο ανεξάρτητες πορείες:

- α) είτε ανέρχεται (κινούμενο εντός του υπαραχνοειδούς χώρου περιβρέχοντας όλη την εξωτερική επιφάνεια του εγκεφάλου), προς το φλεβικό σύστημα της κορυφής του εγκεφάλου (άνω οβελιαίος κόλπος) δια μέσου του οποίου (με τη βοήθεια μικρών ηθμών, των Πακχιονίων σωματίων) αποχετεύεται (επιστρέφει) στη φλεβική κυκλοφορία,
- β) είτε ρέει προς τη σπονδυλική στήλη που εμπεριέχει τον νωτιαίο μυελό (εικόνα 2).

Φυσιολογία ENY:

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ENY παράγεται μέσα στο κοιλιακό σύστημα από τα χοριοειδή πλέγματα («ανθοκραμβοειδείς» σχηματισμοί από κυβικό επιθήλιο) που αποτελούν συνέχεια του επενδύματος των κοιλιών και διαθέτουν πλούσια αγγείωση. Τα χοριοειδή πλέγματα λειτουργούν ως ηθμός (φίλτρα) των κυτταρικών στοιχείων και των λοιπών μεγαλομοριακών σχηματισμών του αίματος. Το τελικό προϊόν (κατά 99% ύδωρ), δηλ το ENY, περιέχει ηλεκτρολύτες (K, Na, Ca, Cl), γλυκόζη και μικρή ποσότητα λευκώματος (<0.5 g/L).

Η κύρια λειτουργία του ENY είναι η προστασία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού («απορρόφηση



Εικόνα 2. Σχηματική εικόνα κυκλοφορίας του ENY.

κραδασμών») από την επαφή τους στο εσωτερικό σκληρό τοίχωμα του κρανίου και της σπονδυλικής στήλης, τόσο κατά τις κινήσεις του σώματος μας, όσο και μετά από ελαφρά ατυχήματα. Επιπλέον, το ENY ρυθμίζει τη μεταφορά ορισμένων θρεπτικών ουσιών προς το νευρικό σύστημα, ενώ παράλληλα απαλλάσσει («ξεπλένει») τον νευρικό ιστό από τα προϊόντα του μεταβολισμού του.

Ο φυσιολογικός εγκέφαλος, καθημερινά, παράγει μισό λίτρο ENY (20 ml/ώρα), ενώ η πίεση του υγρού κυμαίνεται από 0-18 cm H₂O (ή 0-15 mmHg), ανάλογα με τη στάση του σώματος και τη δραστηριότητα του ατόμου.

Ο συνολικός όγκος του κυκλοφορούντος ENY είναι 150 ml (κοιλιακό σύστημα = 30 ml και υπαραχνοειδής χώρος = 120 ml).

Τέλος, το γεγονός ότι ο εγκέφαλος (με μάζα 1300-1400 gr.), επιπλέει εντός του ENY, έχει ως αποτέλεσμα να έχει λειτουργικό βάρος μόνον 50 gr.

Παθολογική Ανατομία και Φυσιολογία Υδροκεφάλου:

Οποιοδήποτε κώλυμα («έμφραξη») κατά μήκος του κοιλιακού συστήματος ή του υπαραχνοειδούς χώρου θα προκαλέσει παθολογική συλλογή του ENY, δηλ. υδροκέφαλο.

Η έμφραξη, κατά κανόνα, οφείλεται σε συλλογή αίματος (αυτόματη αιμορραγία, κάκωση, νευροχειρουργική επέμβαση κ.λπ.) ή πύου (μηνιγγίτιδα), ή σε όγκο ή συγγενή διαμαρτία-στένωση ή, τέλος όπως στην περίπτωση του ιδιοπαθούς υδροκεφάλου, σε εκφύλιση των φυσιολογικών διόδων αποχέτευσης, εξαιτίας της γήρανσης.

Η παθολογική αυτή συλλογή προκαλεί αύξηση της πίεσης στην ενδοκράνια κοιλότητα (ενδοκράνια υπέρταση) με συνέπεια τη συμπίεση του εγκεφάλου. Η συμπίεση αυτή, δεδομένης της ενδοτικότητας-ελαστικότητας του εγκεφαλικού παρεγχύματος, προκαλεί διαταραχή της νευρωνικής λειτουργίας και μείωση της αιμάτωσής του. Εφόσον η παθολογική συλλογή του ENY είναι βαθμιαία, η επιπλέον ποσότητα του ENY είναι δυνατόν να ανέλθει στα 100-150 ml πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων («χρόνιος υδροκέφαλος»). Αντιθέτως, σε καταστάσεις οξείας έμφραξης («οξύς υδροκέφαλος») συλλογή πέραν των 50 ml εκδηλώνεται με βαριά νευρολογική εικόνα.

Ταξινόμηση Υδροκεφάλου:

Αναλόγως με την εξέλιξη του ο υδροκέφαλος υποδιαιρείται σε οξύ ή χρόνια.

Τα είδη του υδροκεφάλου είναι τα ακόλουθα:

- 1) Πρωτοπαθής ή Ιδιοπαθής (κατά κανόνα στην τρίτη ηλικία)
- 2) Δευτεροπαθής εξαιτίας
 - α) αιμορραγίας (υπαραχνοειδούς ή ενδοεγκεφαλικής)
 - β) κάκωσης
 - γ) μηνιγγίτιδας
 - δ) όγκου ή κύστης
 - ε) ενδοκράνιας επέμβασης
 - ς) στένωσης αποχετευτικών αγωγών (υδραγωγού Sylvius)
 - ζ) υπερπαραγωγής υγρού (θήλωμα χοριοειδούς πλέγματος)
- 3) Συγγενής (ανωμαλία διάπλασης στην εμβρυική ή νεογνο-βρεφική περίοδο)

Επιδημιολογία:

Στη Σουηδία υποβάλλονται σε επέμβαση για υδροκέφαλο περί τους 4-5 ενήλικες ανά 100,000 κατοίκους ετησίως, ενώ το 1/3 από αυτούς πάσχει από ιδιοπαθή υδροκέφαλο (1).

Στη Νευροχειρουργική Κλινική του Ευαγγελισμού κατά την τελευταία 12ετία υποβλήθηκαν σε επέμβαση όλων των ειδών υδροκεφάλου 686 ασθενείς (σύνολο επεμβάσεων και επανεπεμβάσεων = 946). Ποσοστό 35% (241 ασθενείς) αφορούσαν άτομα με ιδιοπαθή υδροκέφαλο.

Κλινική Εικόνα Υδροκεφάλου:

Στις περιπτώσεις που η αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης είναι οξεία ή υποξεία (εξελίσσεται δηλαδή σε ώρες, μέρες ή λίγες εβδομάδες) παρατηρείται επίμονος-ισχυρός πονοκέφαλος, ναυτία-έμετοι, μείωση όρασης εξαιτίας οιδήματος οπτικών νεύρων, δυσχέρεια στάσης-βάδισης (αστασία-αβασία), σύγχυση, υπνηλία ή και κωματώδης κατάσταση.

Αντιθέτως, σε χρόνια συλλογή το πλεόνασμα του υγρού απορροφάται από τον ίδιο τον εγκέφαλο («χρόνιο οίδημα λευκής ουσίας») με αποτέλεσμα να παρουσιάζονται συμπτώματα με βαθμιαία επιδείνωση όπως οι νοητικές διαταραχές, η δυσχέρεια στη βάδιση και η ακράτεια ούρων.

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΣ

Ορισμός:

Το σύνδρομο του ιδιοπαθούς υδροκεφάλου αναφέρεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία από τους

Hakim και Adams το 1965 (2,3), οι οποίοι περιέγραψαν την κλινική συμπτωματολογία («τριάδα» Hakim) των διαταραχών βάδισης-μνήμης και ακράτειας ούρων σε συνδυασμό με τη διάταση του κοιλιακού συστήματος και την έλλειψη αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Οι ίδιοι ανέφεραν τη θεαματική βελτίωση της νευρολογικής εικόνας μετά από παροχέτευση του ENY.

Στην τελευταία διεθνή διάσκεψη για τον ιδιοπαθή υδροκέφαλο ανακοινώθηκε ότι η συχνότητα και ο επιπολασμός της νόσου δεν είναι γνωστά (4). Επιπλέον, η ταξινόμηση διατηρήθηκε σε δύο συγκεκριμένες ομάδες, τον Ιδιοπαθή και τον Δευτεροπαθή (γνωστής αιτιολογίας) Φυσιολογικής Πίεσης Υδροκέφαλο (4).

Τέλος, ανακοινώθηκαν οδηγίες που αφορούν στην ειδικότητα, ευαισθησία, θετική και αρνητική προγνωστική τιμή για τα διαγνωστικά κριτήρια, τις λειτουργικές δοκιμασίες, τη χειρουργική θεραπεία και την έκβαση (4).

Επιδημιολογία:

Ο επιπολασμός του ιδιοπαθούς υδροκέφαλου δεν είναι γνωστός. Σε μελέτη σε πληθυσμό άνω των 65 ετών διαπιστώθηκε σε ποσοστό 0.4%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για τα ανοίκα σύνδρομα (Alzheimer, Lewi, αγγειακή μορφή, κ.α.) και Parkinson ήταν 1-2% και 0.7% (5,6).

Στη Νευροχειρουργική Κλινική του Ευαγγελισμού κατά την τελευταία 12ετία υποβλήθηκαν σε επέμβαση για ιδιοπαθή υδροκέφαλο 241 ασθενείς.

Παθοφυσιολογία:

Σε ορισμένα άτομα, κατά τη διαδικασία της γήρανσης του εγκέφαλου οι φυσιολογικές δίοδοι αποχέτευσης (Πακχιόνια σωμάτια) του ENY προς τη φλεβική κυκλοφορία (άνω οβελιαίος κόλπος) φράζουν με αποτέλεσμα τη συλλογή ENY μέσα στις κοιλίες και τη «χρόνια» συμπίεση του εγκέφαλου (7).

Θα μπορούσε να ειπωθεί ότι ο όρος υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης είναι αντιφατικός δεδομένου ότι η πίεση του ENY παρουσιάζει παθολογικές αποκλίσεις κατά τη διάρκεια του 24ωρου πλην όμως από μελέτες φαίνεται ότι κατά το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα κυμαίνεται μέσα σε φυσιολογικά όρια (0-18 cm H₂O).

Κλινική Διάγνωση Ιδιοπαθούς Υδροκέφαλου:

Η εμφάνιση των νευρολογικών συμπτωμάτων είναι βαθμιαία και πολλακώς ακολουθεί μία διαδικασία ετών

χωρίς οι πάσχοντες ή οι συγγενείς τους να αναζητούν ιατρική βοήθεια (3,6).

Συνήθως παρατηρείται ελαφρά αστάθεια-αβεβαιότητα κατά τη βάδιση που σταδιακά εξελίσσεται σε «αργή» βάδιση ή δυσχέρεια στην ισορροπία κυρίως στην έναρξη της ορθοστάτησης ή στις στροφές κατά τη βάδιση. Σε ένα επόμενο στάδιο, η αστάθεια είναι εμφανής και ο πάσχων αναφέρει πτώσεις ή δεν δύναται να ανυψώσει το κάτω άκρο από το έδαφος («μαγνητικό βάδισμα»). Κατά την κλινική επισκόπηση της βάδισης, στο αρχικό στάδιο, διαπιστώνεται ελαφρά αστάθεια ή βραδύτητα στη βάδιση ή στην αναστροφή, ενώ σε βαρύτερες καταστάσεις ο ασθενής βαδίζει σαν να έχει μαγνήτες στα υποδήματα, με μικρά βήματα, ή αδυνατεί πλήρως να βαδίσει ή να ορθοστατήσει (αστασία-αβασία). Συχνά η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει άλλες νευρολογικές καταστάσεις (πυραμιδική διαταραχή, εξωπυραμιδική, παρεγκεφαλιδική ή περιφερική διαταραχή) (3,8-11).

Σε ότι αφορά στη διαταραχή της ούρησης, στο αρχικό στάδιο παρατηρείται επιτακτική ούρηση και επίγνωση της ακράτειας. Ο πάσχων χαρακτηριστικά αναφέρει «δεν προλαβαίνω». Σε βαρύτερες καταστάσεις αναφέρεται συνεχής ακράτεια και χρήση πανών ή καθετήρα. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει άλλες νευρολογικές (ανοϊκά σύνδρομα, βλάβη νωτιαίου μυελού ή ιππουρίδας) ή ουρολογικές παθήσεις (12).

Οι νοητικές διαταραχές αρχικά είναι ήπιες και περιγράφονται από τους συγγενείς ως επεισόδια λήθης ή δυσλειτουργία της πρόσφατης μνήμης («αμνησία»), έλλειψη ενδιαφέροντος στην καθημερινή δραστηριότητα με ή χωρίς μειωμένο θυμικό. Στο επόμενο στάδιο παρατηρείται βαριά ανοϊκή συνδρομή με σύγχυση και παντελή έλλειψη επικοινωνίας. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει οπωσδήποτε τα διάφορα είδη άνοιας (π.χ. νόσος Alzheimer) και τις ψυχιατρικές παθήσεις. Ο ιδιοπαθής υδροκέφαλος αρχικά προκαλεί διαταραχή στις εκτελεστικές λειτουργίες (μετωπιαίοι λοβοί) και αργότερα παρουσιάζονται γενικευμένες νοητικές δυσλειτουργίες (3,8-11).

Συχνά, η «τριάδα» των συμπτωμάτων που αφορούν τη μνήμη-βάδιση-ούρηση εμφανίζεται ως «μονάδα» ή «δυάδα» (ένα ή δύο συμπτώματα). Γενικά, οι περιπτώσεις που παρουσιάζονται με δυσχέρεια στη βάδιση έχουν καλύτερη πρόγνωση (3,8).

Τα ανωτέρω συμπτώματα κατά κανόνα εμφανίζονται μετά τα 65 έτη. Πολλές φορές, το περιβάλλον αποδίδει τα προβλήματα αυτά στην ηλικία ή σε «πρόωρο γήρας» και δεν αναζητά έγκαιρη και έγκυρη ειδική ιατρική γνώμη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αντιμετώπιση αρκετών ασθενών σε προχωρημένο στάδιο της πάθησης, με συνέπεια τη μειωμένη πιθανότητα

νότητα επιτυχούς θεραπείας.

Τέλος, θα πρέπει να επισημανθεί ότι, με δεδομένη την εκδήλωση της πάθησης αυτής στην τρίτη ηλικία, θα πρέπει πάντοτε στη διαφορική διάγνωση αλλά και στην πρόγνωση να λαμβάνεται υπ' όψιν η συνολική κατάσταση υγείας και οι συνυπάρχουσες παθήσεις που προδιαθέτουν στην εμφάνιση αναλόγων συμπτωμάτων από το νευρικό σύστημα (3,8,9).

Παρακλινός Έλεγχος:

Η εργαστηριακή διάγνωση του ιδιοπαθούς υδροκεφάλου, που συνήθως εμφανίζεται μετά τα 65, γίνεται με την αξονική ή τη μαγνητική τομογραφία, η οποία απεικονίζει τη διάταση των κοιλιών και το περικοιλιακό οίδημα της λευκής ουσίας (εικόνα 3α και 3β). Επιπλέον, ο υπολογισμός του δείκτη Evans (13), (η απόσταση των μετωπιαίων κεράτων δια του πλάτους του εγκεφάλου στο ύψος της τρίτης κοιλίας) εφόσον είναι μεγαλύτερος του 0.3 υποδηλώνει διάταση του κοιλιακού συστήματος.

Σήμερα διαθέτουμε και λειτουργικές διαγνωστικές εξετάσεις όπως: (α) η εκκένωση 40-50 ml ENY με οσφυονωτιαία παρακέντηση και η μέτρηση της πίεσης του, (β) η 24ωρη συνεχής μέτρηση της ενδοκράνιας πίεσης, (γ) η μέτρηση της αντίστασης του ENY με οσφυονωτιαία παρακέντηση, (δ) ολιγοήμερη παροχέτευση του ENY, (ε) η κινηματογραφική καταγραφή της βάδισης και (ς) η ηλεκτρονική ανάλυση της βάδισης.

Η θετική ανταπόκριση στην εκκένωση 40-50 ml ENY προσφέρει μία επιπλέον επιβεβαίωση σε ότι αφορά στο καλό χειρουργικό αποτέλεσμα. Παρ' όλα αυτά, με δεδομένη τη χαμηλή ευαισθησία της (26-61%), η εκκενωτική οσφυονωτιαία παρακέντηση δεν πρέπει

να χρησιμοποιείται ως κριτήριο αποκλεισμού από τη χειρουργική θεραπεία (14-16).

Σε ότι αφορά στη μέτρηση της αντίστασης του ENY, θα πρέπει να επισημανθεί ότι η ροή του υφίσταται μία φυσιολογική επιβράδυνση εξαιτίας της ηλικίας. Οι μελέτες έδειξαν ότι η δοκιμασία αυτή παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία (57-100%) σε σχέση με την εκκένωση ENY και αντίστοιχη (75-92%) θετική προγνωστική τιμή (17-21).

Η ολιγοήμερη (2-3 μέρες) εξωτερική τεχνητή συλλογή του ENY (παροχέτευση περίπου 300 ml) είναι μία εξέταση προσομοίωσης με υψηλή ευαισθησία (50-100%) και θετική προγνωστική τιμή (80-100%) (14,16,22)

Τέλος, ο νευροψυχολογικός έλεγχος συμβάλλει στην καλύτερη αξιολόγηση της μνήμης και των λοιπών νοητικών λειτουργιών (15,23-26).

Παρά την πληθώρα των παρακλινικών βοηθημάτων διάγνωσης, η επιλογή των ασθενών που αναμένεται να παρουσιάσουν βελτίωση των νευρολογικών προβλημάτων τους, ορισμένες φορές, παραμένει δυσχερής (3).

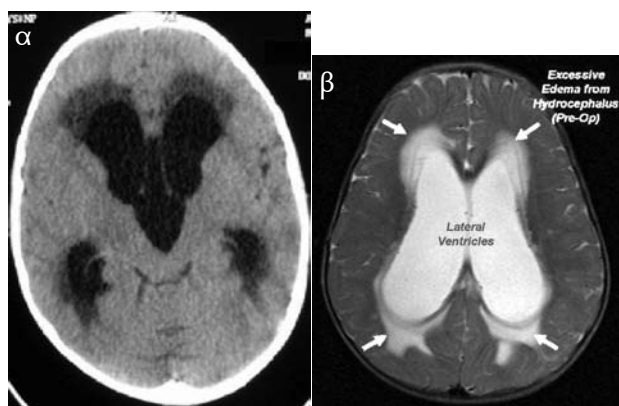
Θεραπευτική Αντιμετώπιση:

Όταν τεθεί η διάγνωση του υδροκεφάλου, προτείνεται η επέμβαση παράκαμψης (shunt) του ENY με τοποθέτηση, κάτωθεν του δέρματος, συστήματος σωληνίσκων σιλικόνης με παρεμβολή μικρής βαλβίδας που ρυθμίζει την αποχέτευση του υγρού αναλόγως της πίεσής του.

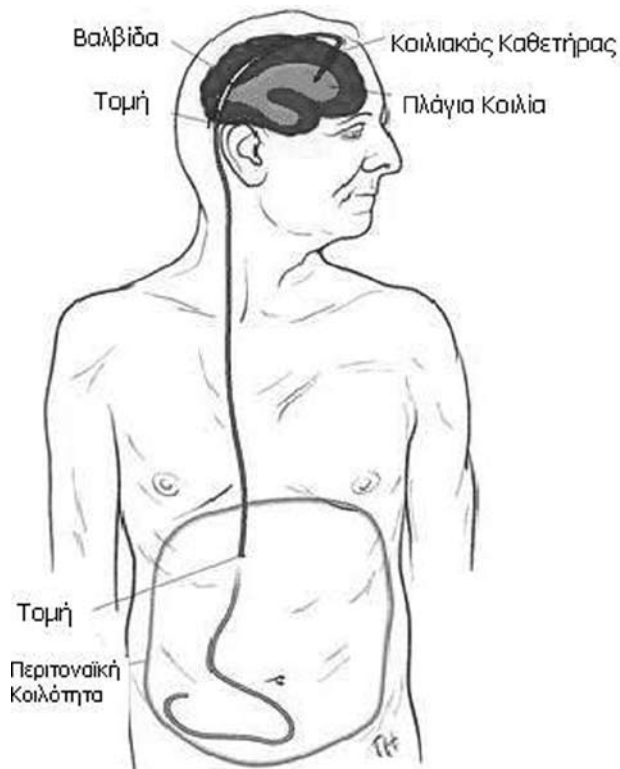
Οι πρώτες προσπάθειες χειρουργικής παράκαμψης του ENY έγιναν στις αρχές του 20^{ου} αιώνα με απλά ελαστικά σωληνάκια ή διάνοιξη διόδων εντός του κοιλιακού συστήματος και θερμοπηξία των χοριοειδών πλεγμάτων με τη χρήση ενδοσκοπίου (27,28).

Η κατασκευή του πρώτου συστήματος παράκαμψης ENY από σωληνάκια και βαλβίδα σιλικόνης έγινε το 1952, ενώ η πρώτη επέμβαση σε ασθενείς έγινε το 1958 (2,3). Έκτοτε οι βαλβίδες υπέστησαν πολλαπλές εξελίξεις. Σήμερα χρησιμοποιούνται βαλβίδες που η πίεση τους προγραμματίζεται με φορητό εξωτερικό εξοπλισμό υπερήχων, χωρίς να απαιτείται η χειρουργική αντικατάστασή τους.

Το σύστημα σωληνίσκων τοποθετείται με παρακέντηση εντός της κοιλίας του εγκεφάλου (κεντρικός σωληνίσκος) και καταλήγει μετά από υποδόρια πορεία στην περιτοναϊκή κοιλότητα (περιφερικός), η οποία έχει την ιδιότητα να απορροφά το ENY (εικόνα 4). Εναλλακτικά, ο περιφερικός σωληνίσκος τοποθετείται εντός της έσω σφαγίτιδας φλέβας. Η διάρκεια της επέμβασης είναι 30-45 min.



Εικόνα 3. Αξονική και μαγνητική τομογραφία υδροκεφάλου με περικοιλιακό οίδημα.



Εικόνα 4. Σχηματική παράσταση τοποθέτησης εμφυτεύματος παράκαμψης ENY

Όταν ακολουθούνται τα ορθά κριτήρια επιλογής των ασθενών, η επέμβαση είναι λίαν αποτελεσματική και η βελτίωση της μνήμης και βάδισης ιδιαίτερα θεαματική (3,29-39).

Οι κυριότερες επιπλοκές, μετά από επέμβαση τοποθέτησης συστήματος παράκαμψης ENY, είναι οι ακόλουθες: (α) έμφραξη ή μειωμένη παροχέτευση, (β) επιμόλυνση, (γ) υπερβολική παροχέτευση με αποτέλεσμα τον πονοκέφαλο ή την υποσκληριδία συλλογή και (δ) αιμάτωμα (29-39).

Η έμφραξη συμβαίνει σε ποσοστό 5-10% και αντιμετωπίζεται με επανεπέμβαση (30,32,33,35), ενώ η επιμόλυνση παρουσιάζει διακυμάνσεις (1-15%) σύμφωνα με διεθνείς δημοσιεύσεις (29-34). Η αντιμετώπιση της παρουσιάζει δυσκολίες δεδομένου ότι απαιτεί χειρουργική αφαίρεση του συστήματος και αρκετές εβδομάδες αντιβιοτικής αγωγής προτού γίνει η επανατοποθέτηση του. Τέλος, η μειωμένη ή υπερβολική παροχέτευση (2-5%) αντιμετωπίζεται με εξωτερική τροποποίηση της πίεσης λειτουργίας της βαλβίδας (μείωση ή αύξηση αντίστοιχα) με χρήση ειδικού φορητού εξοπλισμού υπερήχων.

Την τελευταία δεκαετία χρησιμοποιούνται, όλο και

περισσότερο, οι προγραμματιζόμενες ή ρυθμιζόμενες βαλβίδες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δυνατότητα νέων ρυθμίσεων της πίεσης της βαλβίδας χωρίς νέα επέμβαση για τοποθέτηση βαλβίδας που λειτουργεί με χαμηλότερη πίεση (3,36-39).

Σε ό,τι αφορά στην επιλογή του εμφυτεύματος, (βαλβίδας) συστήνεται προγραμματιζόμενη με λειτουργία αντισιφωνίου προκειμένου να αποφεύγεται η μετεγχειρητική επιπλοκή της υπερβολικής αροχέτευσης, όταν το άτομο κάθεται ή ορθοστατεί (3,36,37).

Πρόγνωση-Εκβαση:

Η πρόγνωση-έκβαση διαχωρίζεται σε βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη. Με δεδομένο ότι πρόκειται για μία νόσο της τρίτης ηλικίας, η βραχυπρόθεσμη εξαρτάται από τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, ενώ η μακρόχρονη έκβαση επηρεάζεται από τις συνυπάρχουσες νόσους της φθοράς, τόσον του εγκεφάλου (π.χ. άνοιες, εξωπυραμιδικά σύνδρομα, αγγειακή νόσος) όσον και των άλλων οργάνων (κυρίως εξωεγκεφαλικές αγγειακές και καρδιογενείς).

Στην παρούσα φάση δεν υπάρχουν μελέτες κατηγορίας I (Class I) σχετικά με το βέβαιη διάγνωση και το όφελος (βεβαιότητα έκβασης) της χειρουργικής θεραπείας (40-42). Οι κατηγορίας 2 (Class II) μελέτες έχουν οδηγήσει στη σύνταξη (από διεθνή επιτροπή) συστάσεων (Guidelines or Recommendations) που επιτρέπουν με σχετική βεβαιότητα την ορθή αντιμετώπιση των ασθενών με ιδιοπαθή υδροκέφαλο (40-42).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο ιδιοπαθής υδροκέφαλος ή υδροκέφαλος της τρίτης ηλικίας εκδηλώνεται με δυσχέρεια βάδισης, διαταραχές πρόσφατης μνήμης και ακράτεια ούρων και η αρχική διάγνωση (διάταση κοιλιακού συστήματος) τίθεται με απεικονιστικό έλεγχο.

Οι λειτουργικές εξετάσεις που αφορούν στη ροή και πίεση το ENY είναι απαραίτητες, προκειμένου να διαφοροποιηθεί η πάθηση αυτή από άλλες εκφυλιστικές παθήσεις του εγκεφάλου, οι κυριότερες των οποίων είναι οι νόσοι των Alzheimer και Parkinson.

Ο ιδιοπαθής υδροκέφαλος φαίνεται ότι είναι το μόνο θεραπεύσιμο είδος άνοιας. Η θεραπεία είναι χειρουργική. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές παρουσιάζονται σε χαμηλό ποσοστό και στην πλειοψηφία τους αντιμετωπίζονται με επιτυχία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tisell M, Hoglund M, Wikkelso C. National and regional

- incidence of surgery for adult hydrocephalus in Sweden. *Acta Neurol Scand*, 2005, 112:72-5.
2. Hakim S, Adams RD, The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci*, 1965, 2:307-27.
 3. Adams RD, et al. Symptomatic Occult Hydrocephalus with «Normal» Cerebrospinal-Fluid Pressure. A Treatable Syndrome. *N Engl J Med*, 1965, 273:117-26.
 4. INPH Guidelines Study Group. Guidelines for the diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurg*, 2005, 57:S21:1-52.
 5. Trenkwalder C, Schwarz J, Gebhard J, et al. Starnberg trial on epidemiology of Parkinsonism and hypertension in the elderly. Prevalence of Parkinson's disease and related disorders assessed by a door-to-door survey of inhabitants older than 65 years. *Arch Neurol*, 1995, 52:1017-22.
 6. Malm J, Eklund A. Idiopathic Normal Hydrocephalus. *Pract Neurol*, 2006, 6:14-27.
 7. Bech RA, Waldemar G, Gjerris F et al. Shunting effects in patients with idiopathic hydrocephalus: correlation with cerebral and leptomeningeal biopsy findings. *Acta Neurochir*, 1999, 141:633-9.
 8. Boon A, Tans JTJ, Egeler-Peerdeman SM et al. Dutch NPH Study: The role of cerebrovascular disease. *J Neurosurg*, 1999, 90:221-6.
 9. Bret P, Guoyat J, Chazal J. Is normal pressure hydrocephalus a valid concept in 2002? A reappraisal in five questions and proposal for a new designation of syndrome as "chronic hydrocephalus". *J Neurol Neurosurg Psych*, 2002, 73:9-12.
 10. Knitson E, Lying-Tunell U. Gait apraxia in NPH. Patterns of movement and muscle activation. *Neurol*, 1985, 35:155-160.
 11. Krauss J, Regel JP, Droste DW et al. Movement disorders in adult hydrocephalus. *Mov Disord*, 1997, 12:53-60.
 12. Jonas S, Brown J. Neurogenic bladder in NPH. *Urol*, 1975, 5:44-50.
 13. Evans WA. An encephalographic ratio for estimating ventricular and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry*, 1942, 47:931-7.
 14. Haan J, Thomeer RT. Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 1988, 22:388-91.
 15. Malm J, et al. The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with the idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Arch Neurol*, 1995, 52:783-9.
 16. Walchenbach R, et al. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psych*, 2002, 72:503-6.
 17. Boon AJ, et al. Dutch normal-pressure hydrocephalus study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *J Neurosurg*, 1997, 87:687-93.
 18. Borgeesen SE, Gjerris F, Sorensen SC. Intracranial pressure and conductance to outflow of cerebrospinal fluid in normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg*, 1979, 50:489-93.
 19. Kahlon B, Sundbarg G, Rehncrona S. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psych*, 2002, 73:721-6.
 20. Marmarou A, Shulman K, Rosende RM. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg*, 1978, 48:332-44.
 21. Meier U, Bartels P. The importance of the intrathecal infusion test in the diagnostic of normal-pressure hydrocephalus. *Eur Neurol*, 2001, 46:178-86.
 22. Williams MA, Razumovsky AY, Hanley DF. Comparison of Pcsf monitoring and controlled CSF drainage diagnose normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl*, 1998, 71:328-30.
 23. Boon AJ, Tans JT, Egeler-Peederma SM et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: randomized comparison of low- and medium-pressure shunts. *J Neurosurg*, 1998, 88:490-5.
 24. Larsson A, et al. Clinical parameters in 74 consecutive patients shunt operated for normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*, 1991, 84:475-82.
 25. Raftopoulos C, et al. Cognitive recovery in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a prospective study. *Neurosurgery*, 1994, 35:397-405.
 26. Savolainen S, et al. Five-year outcome of normal pressure hydrocephalus with or without a shunt: predictive value of the clinical signs, neuropsychological evaluation and infusion test. *Acta Neurochir (Wien)*, 2002, 144:515-23.
 27. Dandy WE. The diagnosis and treatment of hydrocephalus resulting from strictures of the aqueduct of Sylvius. *Surg Gynecol Obstet*, 1920, 31:340-58.
 28. White JC, Michelsen JJ. Treatment of obstructive hydrocephalus in adults. *Surg Gynecol Obstet*, 1942, 74:44-109.
 29. Benzel EC, Pelletier AL, Levy PG. Communicating hydrocephalus in adults: prediction of outcome after ventricular shunting procedures. *Neurosurgery*, 1990, 26:655-60.
 30. Black PM. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Results of shunting in 62 patients. *J Neurosurg*, 1980, 52:371-7.
 31. Burnett MG, Sonnad SS, Stein SC. Screening tests for normal-pressure hydrocephalus: sensitivity, specificity, and cost. *J Neurosurg*, 2006, 105:823-9.
 32. Malm J, Kristensen B, Stegmayr B, et al. Three-year survival and functional outcome of patients with idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Neurology*, 2000, 55:576-8.

33. Marmarou, A, et al. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg*, 2005, 102:987-97.
34. McQuarrie IG, Saint-Louis L, Scherer PB. Treatment of normal pressure hydrocephalus with low versus medium pressure cerebrospinal fluid shunts. *Neurosurgery*, 1984, 15:484-8.
35. Petersen RC, Mokri B, Laws ER Jr. Surgical treatment of idiopathic hydrocephalus in elderly patients. *Neurology*, 1985, 35:307-11.
36. Reinprecht A, Czech T, Dietrich W. Clinical experience with a new pressure-adjustable shunt valve. *Acta Neurochir (Wien)*, 1995, 134:119-24.
37. Yamashita N, Kamiya K, Yamada K. Experience with a programmable valve shunt system. *J Neurosurg*, 1999, 91:26-31.
38. Weiner HL, Constantini S, Cohen H, et al. Current treatment of normal-pressure hydrocephalus: comparison of flow-regulated and differential-pressure shunt valves. *Neurosurgery*, 1995, 37:877-4
39. Zernack G. and Romner B. Adjustable valves in normal-pressure hydrocephalus: a retrospective study of 218 patients. *Neurosurgery*, 2002, 51:1392-402.
40. Pickard, JD, Spiegelhalter D, Czosnyka M. Health economics and the search for shunt-responsive symptomatic hydrocephalus in the elderly. *J Neurosurg*, 2006, 105:811-4.
41. Stein SC, Burnett MG, Sonnad SS. Shunts in normal-pressure hydrocephalus: do we place too many or too few? *J Neurosurg*, 2006, 105:815-22.
42. Vanneste J, et al. Shunting normal-pressure hydrocephalus: do the benefits outweigh the risks? A multicenter study and literature review. *Neurology*, 1992, 42:54-59.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πρωτόκολλο μελέτης υδροκεφάλου και λοιπών διαταραχών κυκλοφορίας του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Νευροχειρουργική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ευαγγελισμός

- Οι ασθενείς που νοσηλεύονται στην Κλινική μας με τα ανωτέρω προβλήματα υποβάλλονται σε ειδικό ενδεδειγμένο έλεγχο προ της επέμβασης παράκαμψης του ΕΝΥ (τοποθέτηση βαλβίδας υδροκεφάλου).
- Προϋπόθεση για να υποβληθούν στον έλεγχο αυτόν είναι η ηλεκτρονική καταγραφή του λεπτομερούς ιστορικού και της κλινικής εικόνας.
- Ο έλεγχος αυτός αποτελείται από διαγνωστικές εξετάσεις και λειτουργικές (προσομοιωτικές ή προγνωστικές) δοκιμασίες οι οποίες είναι οι εξής:
 - (1) αξονική ή μαγνητική τομογραφία
 - (2) νευρο-ψυχολογικός έλεγχος (σε επιλεγμένες περιπτώσεις)
 - (3) κινηματογράφηση βάρδισης (σε επιλεγμένες περιπτώσεις)
 - (4) η μελέτη ροής ΕΝΥ μέσω ειδικών ακολουθιών μαγνητικής τομογραφίας
 - (5) δοκιμαστική (προσομοιωτική) εκκενωτική σφυρονωτιαία παροχέτευση ΕΝΥ (40-50 ml)
 - (6) μελέτη αντίστασης ροής ΕΝΥ (CSF outflow resistance) με χρήση ειδικού λογισμικού
 - (7) 24ωρη συνεχής καταγραφή ενδοκράνιας πίεσης

