

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

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

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2005
ΤΟΜΟΣ 67 ΤΕΥΧΗ 1-4

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

JANUARY-DECEMBER 2005
VOLUME 67 NUMBERS 1-4



Υψηλάντου 45 - 105 76 Αθήνα

NOSOKOMIAKA CHRONIKA
Official publication of the Scientific Society
of Evangelismos Hospital

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

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

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤ/ΚΟΥ
 ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ**

ΠΡΟΕΔΡΟΣ
 ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος
ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ
 ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα
ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ
 ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ
ΤΑΜΙΑΣ
 ΚΟΤΣΩΡΗ Αικατερίνη
ΜΕΛΗ
 ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης
 ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη
 ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δήμητρα
 ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχάλης
 ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ Παναγιώτα

ISSN 0369-5700

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΜΑΝΩΛΗΣ Αντώνης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης
 ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ Ιωάννης
 ΓΙΑΛΟΥΡΗΣ Αθανάσιος
 ΔΙΠΛΑΣ Διονύσιος
 ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα
 ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος
 ΚΟΤΣΩΡΗ Αικατερίνη
 ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ Θεόδωρος
 ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη
 ΠΕΠΠΑΣ Χρήστος
 ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνα
 ΠΛΑΤΣΟΥΚΑ Ευαγγελία
 ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δήμητρα
 ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχάλης
 ΣΤΑΜΑΤΗΣ Δημήτρης
 ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ Παναγιώτα
 ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ Βασιλική
 ΧΑΤΖΗΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Βαλσαμάκης

ΕΚΤΥΠΩΣΗ

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ
 Μ. Αυγέρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή, Αθήνα
 Τηλ.: 210.6000.643 - Fax: 210.600.22.95
 e-mail: techn@hol.gr

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 20 €
 Εταιρείες - Οργανισμοί 30 €
 Συνδρομές εξωτερικού 35 €
 Φοιτητές 10 €

Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:
 Κ.Γ. Αλεξόπουλος, Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΤΟΜΟΣ 67 ΤΕΥΧΟΣ **1-4**
 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2005

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΜΑΤΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ _____	5
ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ	
Μετάγγιση Αιμοπεταλίων. Ενδείξεις – αντενδείξεις – πρακτική	
Ε. Γρηγορίου, Μ. Μόσχου–Παραρά _____	6
ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΣΕ ΣΥΝΕΧΕΙΣ	
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ	
Ιστορική Αναδρομή – Γενικότητες – Ενδείξεις	
Συντονίστρια: Μ. Παραρά _____	18
Πλασμαφαίρεση και νευρολογικά νοσήματα	
Ε. Κούτρα _____	20
Η λιπιδιαφαίρεση στην αντιμετώπιση της βαριάς υπερλιπιδαιμίας	
Α.Γ. Γιαλούρης _____	24
“ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ” - Μέρος 2^ο	
Συντονίστρια: Β. Καψιμάλη-Βαϊσπούλου	
Τυποποίηση Β-Λεμφοϋπερπλαστικών Συνδρόμων	
Σ. Αλεξιά _____	29
Πολλαπλόν Μυέλωμα	
Α. Ψαρρά _____	32
Παροξυσμική Νυκτερινή Αιμοσφαινουρία (PNH)	
Α. Φλέβα _____	36
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	
Ιογενείς πνευμονίες	
Γ. Τσουκαλάς, Κ. Κότσιφας, Β. Φιλαδιτάκη, Γ. Τάτσης _____	39
THE LANCET _____	54

Οδηγίες για τους συγγραφείς

Στις οδηγίες που ακολουθούν ελήφθησαν υπόψη οι τελευταίες υποδείξεις (1997) της Διεθνούς Επιτροπής των Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors - ICM - JE): Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

1.ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ. Στα "Νοσοκομειακά Χρονικά" δημοσιεύονται εργασίες πάνω σε θέματα της Ιατρικής και των συναφών κλάδων καθώς και γενικότερα θέματα με ιατρικό ενδιαφέρον. Ειδικότερα:

Ανασκοπήσεις, από δύο το πολύ συγγραφείς. Περιέχουν μέχρι 20 δακτυλογραφημένες σελίδες και μέχρι 100 παραπομπές το πολύ.

Πρωτότυπες εργασίες, βασικής ή κλινικής έρευνας. Περιέχουν πρωτοδημοσιευόμενα στοιχεία. Απαραίτητη η στατιστική ανάλυση.

Κλινικές μελέτες, για την παρουσίαση κλινικής εμπειρίας, μέχρι 15 σελίδες το πολύ και ανάλογη βιβλιογραφία. Στατιστική ανάλυση επιθυμητή.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις, για σύντομη (6-8 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου ή εκδήλωσης ή ασυνήθους κλινικής πορείας. Η συζήτηση περιορίζεται στην υποστήριξη της παρουσίας και δεν πλατειάζει σε βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Εργαστηριακά διαγνωστικά θέματα, για παρουσίαση ειδικών τεχνικών ή μεθόδων (μέχρι 15 σελίδες).

Άρθρα σύνταξης, για σύντομο σχολιασμό επίκαιρων θεμάτων ή δημοσιευόμενων εργασιών, μετά από επιλογή του συγγραφέα από τη Συντακτική Επιτροπή. Αν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα.

Επίκαιρα θέματα, για σύντομη (μέχρι 4-5 σελίδες) αναφορά τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα, με πολύ περιορισμένη βιβλιογραφία.

Γραπτά σεμινάρια, γραπτά συμπόσια, στρογγυλά τραπέζια, κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Ειδικά θέματα, που αφορούν τις επιστήμες υγείας και δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, καθώς και γενικότερου ενδιαφέροντος που άπτονται της ιατρικής, έκτασης μέχρι 15-20 σελίδες.

Γράμματα αναγνωστών, πάντοτε ενυπόγραφα και έκτασης 1-2 σελίδων, με κρίσεις για δημοσιευόμενη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία κ.λπ. Αν αφορούν κρίσεις δημοσιευμένης εργασίας, τίθενται υπόψη του συγγραφέα, που μπορεί να απαντήσει.

2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών αφήνεται στο συγγραφέα, αρκεί να είναι ορθή και ομοιογενής. Πάντως συνιστούμε τη χρήση σωστής δημοτικής.
- Συνίσταται η αποφυγή αναγραφής μεγάλου αριθμού συγγραφέων, ιδιαίτερα στις "Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις", στις οποίες οι συγγραφείς δεν πρέπει να υπερβαίνουν τους πέντε. Όλοι οι εμφανιζόμενοι συγγραφείς

μιας εργασίας, ιδίως πρωτότυπης, οφείλουν να έχουν συμβάλει ουσιωδώς στην εκπόνησή της και συγκεκριμένα α) στη σύλληψη, το σχεδιασμό και την εκτέλεσή της, τη συλλογή και επεξεργασία αποτελεσμάτων, και β) στη συγγραφή ή/και επιμέλεια κειμένου. Εξυπακούεται ότι πρέπει να έχουν λάβει γνώση της τελικής μορφής του κειμένου και να έχουν εγκρίνει την υποβολή του προς δημοσίευση. Άλλη συμμετοχή, όπως αυτή της χρηματοδότησης, της συλλογής υλικού ή της γενικής εποπτείας της ερευνητικής ομάδας δεν δικαιολογεί την εμφάνιση ονόματος στη συγγραφική ομάδα. Γ' αυτές τις περιπτώσεις προβλέπεται η δυνατότητα γραπτής αναγνώρισης της όποιας συμβολής, η οποία βεβαίως δημοσιεύεται μαζί με το κείμενο. Η σειρά δημοσίευσης των ονομάτων των συγγραφέων συναποφασίζεται από τους ίδιους.

- Όλες οι εργασίες αποστέλλονται για κρίση σε δύο ανεξάρτητους κριτές και επί διαφωνίας σε τρίτον. Τα ονόματα των κριτών και των συγγραφέων είναι απόρρητα. Η τελική απόφαση για δημοσίευση και ο χρόνος της ανήκει στη Συντακτική Επιτροπή.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή δημοσιευθεί σε περίληψη (π.χ. πρακτικά συνεδρίων) ή έχει δημοσιευθεί αλλού, αλλά παρουσιάζεται με πρόσθετα ή νεότερα στοιχεία, αυτό υποσημειώνεται στη σελίδα του τίτλου. Θεωρούμε ηθική δέσμευση των συγγραφέων να μην υποβάλλουν εργασία αυτούσια δημοσιευμένη αλλού. Η τελευταία δεν γίνεται δεκτή προς δημοσίευση, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις κατά την κρίση της Συντακτικής Επιτροπής και με σχετική σημείωση. Η δημοσίευση μιας εργασίας σε ξενόγλωσσο περιοδικό δεν αποκλείει τη δημοσίευσή της στην ελληνική γλώσσα στο παρόν περιοδικό, στο σύνολό της ή μέρος αυτής, φυσικά μετά από τη σχετική διαδικασία κρίσης.
- Πειραματικές κλινικές εργασίες (φάση 1, 2, 3) σε ανθρώπους πρέπει να συνοδεύονται από έγγραφη δήλωση ότι η έρευνα έγινε σύμφωνα με τους διεθνείς δεοντολογικούς κανόνες και τη νομοθεσία (συγκατάθεση ασθενών, έγκριση από επιτροπή δεοντολογίας ή φαρμάκων, έγκριση φαρμάκου από τον ΕΟΦ κ.λπ.).
- Οι εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία αντίτυπα. Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντή του τμήματος από το οποίο προέρχεται. Το τυχόν αντίθετο αφορά στις σχέσεις των ενδιαφερομένων και η Συντακτική Επιτροπή (η οποία κρίνει εργασίες και όχι διαπρωσοπικές σχέσεις) δεν έχει καμιά ανάμειξη.
- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα. Για τις μονάδες, ενθαρρύνουμε τη χρήση του διεθνούς *Système International* (SI) - βλ. ΙΑΤΡΙΚΗ 1980, 37:139.

OWNER - PUBLISHER

SCIENTIFIC SOCIETY OF EVANGELISMOS HOSPITAL
45, Ipsilantou Str., 106 76 Athens, GREECE
Tel.: 210 7201744, 210 7205102, Fax: 210 7253912
e-mail: sseh@evangelismos-hosp.gr - info@sseh.gr
site: www.sseh.gr - www.sseh.org

BOARD OF THE SCIENTIFIC SOCIETY**PRESIDENT**

ALEXOPOULOS Constantine

VICE PRESIDENT

THEODOROPOULOU Stavroula

SECRETARY

VASLAMATZIS Michael

TREASURER

KOTSORI Aekaterini

MEMBERS

APOSTOLOU Theofanis

PARARA Myrsini

RONTOGIANNI Dimitra

SAMARKOS Michael

STASINOPOULOU Panayiota

ISSN 0369-5700**EDITOR IN CHIEF**

ALEXOPOULOS Constantine

VICE EDITOR IN CHIEF

MANOLIS Antonis

ASSOCIATE EDITOR

VASLAMATZIS Michael

EDITORIAL BOARD

APOSTOLOU Theofanis

DIPLAS Dionysios

FILADITAKI Vassiliki

GIALOURIS Athanasios

CHATZIKONSTANTINOOU Valsamakis

KARAKASIS Dimitrios

KOTSORI Aekaterini

MAVROMATIS Theodore

PARARA Myrsini

PEPPAS Christos

PETRAKI Konstantina

PLATSOUKA Evangelia

RONTOGIANNI Dimitra

SAMARKOS Michael

STAMATIS Dimitrios

STASINOPOULOU Panayiota

THEODOROPOULOU Stavroula

VLACHOGIANNAKOS Ioannis

PRODUCTION

TECHNOGRAMMA

12, Markou Avgeri str.

GR-153 43 Ag. Paraskevi

Tel.: +30 210.6000.643 - Fax: +30 210.600.22.95

e-mail: techn@hol.gr

Annual subscription in Greece 20 €

Societies - Organisations 30 €

Annual subscription for other countries 35 €

Students 10 €

NOSOKOMIAKA CHRONIKA

VOLUME 67, NUMBERS **1-4**
JANUARY-DECEMBER 2005

CONTENTS

A QUICK LOOK AT NOSOKOMIAKA CHRONIKA _____	5
TIMELY ARTICLE	
Platelet transfusion therapy: indications contradicions, practice	
I. Grigoriou, M. Moschou-Parara _____	6
SEMINARES IN SERIES	
SYSTEMIC DISORDERS AND PLASMAPHERESIS	
History - General Issues - Indications	
Moderator: M. Parara _____	18
Plasmapheresis and Neurologic Disorders	
H. Koutra _____	20
Lipid-Apheresis and treatment of Hyperlipoproteinemia	
A.G. Giallouris _____	24
"THE CLINICAL UTILITY OF FLOW CYTOMETRY IN THE DIAGNOSIS OF HAEMATOLOGICAL DISORDERS" - 2ND PART	
Moderator: V. Kapsimalis-Vaiopoulos	
Immunophenotypic analysis of B-cell lymphoproliferative disorders	
S. Alexia _____	29
Immunophenotypic analysis of multiple myeloma	
A. Psarra _____	32
Immunophenotypic analysis of paroxysmal normal haemoglobinuria (PNH)	
A. Fleva _____	36
REVIEW	
Viral pneumonias	
G. Tsoukalas, K. Kotsifas, V. Filaditaki, G. Tatsis _____	39
THE LANCET _____	54

Οδηγίες για τους συγγραφείς

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. Σελίδα τίτλου, με τον τίτλο της εργασίας (μέχρι 15 λέξεις), τα ονόματα των συγγραφέων και σε υποσημείωση το τμήμα από το οποίο προέρχεται, τη θέση ή τον ανώτερο ακαδημαϊκό τίτλο κάθε συγγραφέα και τυχόν υποσημείωση για το εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί ή δημοσιευθεί σε περίληψη αλλού (βλ. παραπάνω). Να σημειώνεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα τηλέφωνα του.
2. Σελίδα περίληψης στα ελληνικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words).
3. Το κείμενο της εργασίας με κατάλληλο χωρισμό σε διάφορα «κεφάλαια».
4. Σελίδα με την αγγλική περίληψη, με τον τίτλο της εργασίας και τα ονόματα των συγγραφέων στα αγγλικά, με τη μορφή abstract (μέχρι 300 λέξεις), δομημένου με συγκεκριμένο τρόπο: background, material and methods, results, conclusions.
5. Βιβλιογραφία με το σύστημα Vancouver: Ο κατάλογος δεν είναι αλφαβητικός αλλά με τη σειρά που οι παραπομπές ευρίσκονται στο κείμενο. Στο κείμενο αναφέρονται με τον αριθμό του καταλόγου και όχι με όνομα συγγραφέα. Για άρθρα περιοδικών, τα επώνυμα των συγγραφέων γράφονται μέχρι τρία – τα παραπάνω γράφονται et al ή κ.ά. (με τα αρχικά χωρίς τελείες) – ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό γραμμένο με τη διεθνή μορφή σύντμησης όπως στο Index Medicus, η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και η πρώτη και τελευταία σελίδα του άρθρου (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. JAMA 1988, 215: 101-103). Για μονογραφία, το όνομα, ο τίτλος, ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. Saunders Co, London, 1988). Για κεφάλαιο βιβλίου, τα ονόματα, ο τίτλος του κεφαλαίου, ο τίτλος του βιβλίου, ο επιμελητής σύνταξης (editor), ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. In: Practice of Surgery, H. Kim, ed, Saunders Co, London 1988). Οι βιβλιογραφικές παραπομπές θα πρέπει να μπορούν να ελεγχθούν από τον κριτή και - κυρίως - από τον αναγνώστη. Έτσι, εάν η βιβλιογραφική αναφορά ευρίσκεται σε άρθρο, βιβλίο κ.λπ. που δεν συμβουλευθήκε άμεσα ο συγγραφέας αλλά αναφέρεται αλλού, ιδιαίτερα

για παλιά ή δυσεύρετα στοιχεία, τότε δεν αναγράφεται σαν ξεχωριστή αναφορά διογκώνοντας άσκοπα και τεχνητά το βιβλιογραφικό πίνακα, αλλά αποδίδεται στο στοιχείο που άμεσα μελέτησε ο συγγραφέας (π.χ. “ο Crohn το 1932 ανέφερε¹⁰” - όπου 10 είναι το άρθρο του Smith που πράγματι συμβουλεύτηκε ο συγγραφέας). Ιδιαίτερη σύσταση γίνεται για τη χρησιμοποίηση και της ελληνικής βιβλιογραφίας που είναι ήδη αρκετά πλούσια.

6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε τρία αντίτυπα, με διαδοχική αρίθμηση και σύντομη επεξήγηση. Πίνακες δακτυλογραφημένοι σε διπλό διάστημα χωρίς διαχωριστικές γραμμές, σχήματα με σινική μελάνη.
7. Φωτογραφίες καλής ποιότητας σε στιλπνό χαρτί. Πίσω από τη φωτογραφία σημειώνεται με μαλακό μολύβι βέλος που δείχνει το πάνω μέρος και ο αύξων αριθμός και σε αυτοκόλλητο τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών κατά σειρά. Συνιστούμε τη χρησιμοποίηση των τελείως απαραίτητων για κάθε περίπτωση φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκάλυπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμιά περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λπ.), ενώ στις δημοσιευόμενες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.

ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ-ΑΝΑΤΥΠΑ

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας κάνει την τελευταία διόρθωση του δοκιμίου κατά την οποία αποκλείονται μεταβολές ή προσθήκες στην εργασία. Η διόρθωση αυτή πρέπει να γίνεται σε 2-3 ημέρες και να επιστρέφεται με την τυχόν αίτηση ανατύπων, τα έξοδα των οποίων βαρύνουν τους συγγραφείς και καθορίζονται από τον εκδότη, χωρίς ανάμειξη της Σύνταξης.

ΜΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΜΑΤΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Στο περιοδικό που κρατάτε στα χέρια σας -δηλαδή το τεύχος του 2005- μπορείτε μεταξύ άλλων να διαβάσετε:

- Ένα θέμα που, αν και πάντα ενδιαφέρον, απετέλεσε αντικείμενο ιδιαίτερης συζήτησης με τον παγκόσμιο θόρυβο που προκάλεσε η επιδημία του SARS: οι ιογενείς πνευμονίες. Ποιοι ιοί τις προκαλούν, ποιες είναι οι κλινικές τους ιδιαιτερότητες και ποιες σύγχρονες δυνατότητες υπάρχουν στην κλινική τους προσέγγιση.

- Ποιες δυνατότητες παρέχει σήμερα η μετάγγιση αιμοπεταλίων, μία μέθοδος που συχνά σώζει ζωές, κυρίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επιθετικές χημειοθεραπείες. Δείτε πότε πρέπει να εφαρμόζεται, ποιες τεχνικές προδιαγραφές πρέπει να τηρούνται και τι πρέπει να προσέχει ο κλινικός ιατρός που την παραγγέλλει.

- Τη συνέχεια του γραπτού Συμποσίου που αφορά την κυτταρομετρία ροής και αναφέρεται στη συμβολή της στην προσέγγιση των λεμφοϋπερπλαστικών συνδρόμων, του πολλαπλού μυελώματος και της παροξυσμικής νυκτερινής αιμοσφαιρινουρίας.

- Και ένα νέο σεμινάριο σε συνέχειες, που αφορά την πλασμαφαίρεση, μία μέθοδο που εδώ και αρκετά χρόνια γνωρίζει ευρεία εφαρμογή προσφέροντας σημαντική επικουρία σε πολλούς και διαφορετικούς κλάδους της Ιατρικής. Στο τεύχος αυτό έπειτα από μία ιστορική αναδρομή και τις βασικές γενικές πληροφορίες μπορείτε επίσης να δείτε τις εφαρμογές της πλασμαφαίρεσης σε νευρολογικά νοσήματα και στην αντιμετώπιση περιπτώσεων βαριάς υπερλιπιδαιμίας.

Αυτά για τώρα. Ραντεβού στο επόμενο τεύχος των Ν.Χ.

A.G.G.

Μετάγγιση Αιμοπεταλίων Ενδείξεις – αντενδείξεις – πρακτική

Ε Γρηγορίου¹, Μ Μόσχου–Παραρά²

SUMMARY

GRIGORIOU I, MOSCHOU-PARARA M. Platelet transfusion therapy: indications contradictions, practice. Significant advances have been achieved in platelet transfusion therapy over the last several years. At the same time, the widening of indications for the use of chemotherapy in patients with malignancies, the organ and the haemopoietic stem cells transplantation, as well as the application of modern techniques in cardio surgery, have steadily increased the demand for platelet concentrates. Platelet transfusions have decreased the morbidity and mortality of aggressively treated patients. This review discusses: 1) the indications and contraindications to platelet transfusions, 2) the methods of platelet concentrate preparation and the storage conditions, 3) the platelet selection concerning the choice of particular platelet concentrates, 4) the side effects of platelet transfusion therapy. *Nosokomiaka Chronika*, 67, 6-17, 2005.

Key words: platelet transfusions, guidelines, side effects

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρόοδος που σημειώθηκε τα τελευταία χρόνια στον τομέα της μετάγγισης των αιμοπεταλίων είναι σημαντική. Ταυτόχρονα, η διεύρυνση των ενδείξεων για τη χορήγηση χημειοθεραπείας στους ασθενείς με κακοήθειες, οι μεταμοσχεύσεις οργάνων και αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, καθώς και οι νεώτερες τεχνικές στην καρδιοχειρουργική, οδηγούν στην ολοένα και μεγαλύτερη ζήτηση των προς μετάγγιση αιμοπεταλίων. Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων έχουν μειώσει σημαντικά τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε επιθετικές θεραπείες. Στο παρόν άρθρο ανασκοπούνται: 1) οι ενδείξεις και αντενδείξεις της μετάγγισης αιμοπεταλίων, 2) οι τρόποι παρασκευής και οι συνθήκες συντήρησης των αιμοπεταλίων, 3) η επιλογή των κατά περίπτωση καταλληλότερων προς μετάγγιση αιμοπεταλίων, 4) οι επιπλοκές από τη μετάγγιση αιμοπεταλίων. *Νοσοκ. Χρονικά*, 67, 6-17, 2005.

Όροι ευρετηρίου: μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, κατευθυντήριες οδηγίες, επιπλοκές

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πήξη ως βασική ιδιότητα του αίματος, ήταν γνωστή από τους αρχαίους χρόνους. Ωστόσο, η φύση

¹Αιματολόγος, ²Διευθύντρια, Τμήμα Αιμοδοσίας Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

και ο ακριβής μηχανισμός της παρέμειναν μυστηριώδεις για αιώνες. Οι σημερινές γνώσεις γύρω από τα κύτταρα και τους παράγοντες που ενέχονται στην πήξη του αίματος, είναι αποτέλεσμα παρατηρήσεων και ανακαλύψεων πολλών επιστημόνων. Ένας από τους σημαντικότερους πρωτεργάτες στον τομέα αυτό

ήταν ο Ιταλός παθολόγος και ερευνητής Giulio Bizzozero, καθηγητής στην έδρα της Γενικής Παθολογίας στο Τορίνο. Το 1882 ο Bizzozero ανακοίνωσε την ανακάλυψη ενός νέου σωματιδίου του αίματος με σημαντική συμμετοχή στο μηχανισμό της πήξης, που ονομάστηκε αιμοπετάλιο (1). Περίπου έναν αιώνα αργότερα, αναγνωρίστηκε η μεγάλη σημασία που έχουν οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων στη μείωση της θνητότητας από αιμορραγία των ασθενών με καρκίνο. Η μεγαλύτερη ώθηση στον τομέα της μεταγγισιοθεραπείας δόθηκε από τους ερευνητές S. Murphy και F. Gardner το 1969, οι οποίοι κατέδειξαν ότι τα αιμοπετάλια διατηρούνται βιώσιμα και λειτουργικά σε θερμοκρασία δωματίου (2). Η αλματώδης πρόοδος που σημειώθηκε έκτοτε, έκανε τις μεταγγίσεις των αιμοπεταλίων μέρος της καθημερινής ρουτίνας. Τα τελευταία χρόνια η εφαρμογή εντατικότερων χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων στην αιματολογία και ογκολογία που καταλήγουν σε παρατεταμένη απλασία, αλλά και οι σύγχρονες μέθοδοι στην καρδιοχειρουργική, έχουν αυξήσει πολύ τις ανάγκες σε μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Είναι γεγονός ότι, η χορήγηση αιμοπεταλίων είναι πολλές φορές σωτήρια για τον ασθενή, αν και μπορεί να συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες και επιπλοκές (πυρετικές αντιδράσεις, αλλοανοσοποίηση, μετάδοση λοιμώξεων). Γι' αυτό, η χορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται με συγκεκριμένα κριτήρια, ώστε να επιτυγχάνεται το μεγαλύτερο όφελος με τον μικρότερο κίνδυνο, συνυπολογίζοντας πάντα και το υψηλό κόστος του προϊόντος. Οι πιο πρόσφατες οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση αιμοπεταλίων καθορίστηκαν από την British Committee for Standards in Haematology (BCSH) το 2003 και την American Society of Clinical Oncology (ASCO) το 2001.

ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Ως γνωστόν, η αιμόσταση εξελίσσεται σε δύο φάσεις: την πρωτογενή αιμόσταση και την πήξη του αίματος. Η σημαντικότερη λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι η συμμετοχή τους στην πρωτογενή αιμόσταση, όπου με το σχηματισμό του λευκού αιμοπεταλιακού θρόμβου αντιμετωπίζεται η αιμορραγία αγγείων μικρού διαμετρήματος.

Η σημασία τους όμως δεν περιορίζεται μόνο σ' αυτό το μηχανισμό. Οι Kitchens και Weiss μελέτησαν σε κουνέλια, την επίδραση της θρομβοπενίας στο αγγειακό ενδοθηλίο (3). Σε κουνέλια με σοβαρή θρομβοπενία παρατήρησαν λέπτυνση του ενδοθηλίου και σχηματισμό κενών μεταξύ των κυττάρων του. Τα συμπεράσματα αυτής της μελέτης συμπληρώθηκαν

με την εργασία των Hanson και Slichter, οι οποίοι υπολόγισαν το χρόνο ζωής των αιμοπεταλίων σε υγιείς και θρομβοπενικούς ασθενείς, καθώς και τον απαραίτητο αριθμό αιμοπεταλίων για τη διατήρηση της ακεραιότητας του αγγειακού ενδοθηλίου (4). Αιμοπετάλια προερχόμενα από ολικό αίμα σημάνθηκαν με ^{51}Cr και χορηγήθηκαν σε υγιείς και θρομβοπενικούς ασθενείς. Ο χρόνος ζωής των αιμοπεταλίων στα υγιή άτομα υπολογίστηκε στις $9,6 \pm 0,6$ ημέρες, στους ασθενείς με ήπια θρομβοπενία ($50-100 \times 10^9/L$) στις $7,0 \pm 1,5$ ημέρες και στους ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων κάτω των $50 \times 10^9/L$, στις $5,9 \pm 1,9$ ημέρες. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι η απομάκρυνση των αιμοπεταλίων από την κυκλοφορία οφείλεται είτε στη γήρανσή τους, είτε στη μεσολάβησή τους για τη διατήρηση της ακεραιότητας του αγγειακού ενδοθηλίου. Ο ελάχιστος αριθμός αιμοπεταλίων που απαιτείται για τη διατήρηση του ενδοθηλίου υπολογίστηκε σε $7,1 \times 10^9$ αιμοπετάλια/L/ημέρα. Κατά συνέπεια, όταν τα αιμοπετάλια είναι πάνω από $100 \times 10^9/L$, ο απαραίτητος αριθμός για τη διατήρηση του ενδοθηλίου αντιπροσωπεύει ένα μικρό μέρος του συνόλου τους και δεν επηρεάζει το χρόνο ζωής τους. Όσο η θρομβοπενία επιτείνεται, ο σταθερός αριθμός των αιμοπεταλίων που καλύπτει τις τρέχουσες ανάγκες αντιστοιχεί σε όλο και μεγαλύτερο ποσοστό των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων και καταλήγει να υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ του αριθμού των αιμοπεταλίων και της επιβίωσής τους.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το μεγαλύτερο μέρος του συνόλου των αιμοπεταλίων κινείται μέσα στην κυκλοφορία, ενώ 25-30% βρίσκονται εγκλωβισμένα στο σπλήνα (5).

Η θρομβοπενία και οι διάφορες θρομβασθένειες προκαλούν αιμορραγικές εκδηλώσεις του τύπου των τριχοειδικών αιμορραγιών. Οι ασθενείς εμφανίζουν παρατεταμένη αιμορραγία μετά από τραύμα, πετέχειες και εκχυμώσεις στο δέρμα, επιστάξεις, ρινορραγίες, ουλορραγίες, μηνορραγίες ή μητρορραγίες, αιματουρία και σπανιότερα γαστρορραγίες, εντερορραγίες και αιμορραγίες στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

ΕΝΔΕΙΞΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων αποσκοπούν στην πρόληψη ή αντιμετώπιση των αιμορραγιών σε ασθενείς με θρομβοπενία ή θρομβασθένεια. Ωστόσο, δεν αποτελούν ένδειξη όλες οι περιπτώσεις θρομβοπενίας, ενώ σε μερικές από αυτές οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων αντενδείκνυται (6).

I. Μυελική ανεπάρκεια

Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, θεραπευτικές ή προφυλακτικές, έχουν ως στόχο την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας που συνεπάγεται η μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων. Η μυελική ανεπάρκεια οφείλεται συνήθως στη διήθηση του μυελού από κακοήθη κύτταρα (βλάστες, λεμφωματικά ή καρκινικά κύτταρα), ή στην καταστολή του λόγω κυτταροτοξικής θεραπείας ή ακτινοβολίας.

Στους θρομβοπενικούς ασθενείς που παρουσιάζουν ενεργό αιμορραγία, οι μεταγγίσεις των αιμοπεταλίων είναι θεραπευτικές και ο έλεγχος της αιμορραγίας αντικατοπτρίζει την αποτελεσματικότητα της μετάγγισης.

Στις περιπτώσεις θρομβοπενίας λόγω ανεπάρκειας του μυελού, γίνονται μεταγγίσεις αιμοπεταλίων προφυλακτικώς, όταν ο αριθμός τους μειωθεί κάτω από ένα προβλεπόμενο όριο, το οποίο καθορίζεται ανάλογα με το νόσημα, την κλινική κατάσταση του ασθενούς και το είδος της θεραπείας του. Οι προφυλακτικές μεταγγίσεις αποσκοπούν στη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας (7).

1. Οξεία λευχαιμία, μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Στο παρελθόν, τον καιρό που η ασπιρίνη ήταν το κυριότερο αντιπυρετικό και η χρήση των αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων από Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς περιορισμένη, η προφυλακτική χορήγηση αιμοπεταλίων στους ασθενείς με οξεία λευχαιμία κρινόταν απαραίτητη όταν ο αριθμός τους μειωνόταν κάτω από $20 \times 10^9/L$ (8). Ωστόσο, πιο πρόσφατες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το όριο της προφυλακτικής χορήγησης αιμοπεταλίων σε κλινικά σταθερούς ασθενείς μπορεί με ασφάλεια να ελαττωθεί σε $10 \times 10^9/L$, όριο που έγινε αποδεκτό και προτείνεται από την British Committee of Standards in Haematology (BCSH) και που εφαρμόζεται στην καθημέραν πράξη (6,9,10). Οι προφυλακτικές μεταγγίσεις αιμοπεταλίων σε ασθενείς με αιμοπετάλια άνω των $10 \times 10^9/L$ επιβάλλονται μόνο, όταν υπάρχουν σημεία αιμορραγίας, πυρετός πάνω από $38^\circ C$, λοίμωξη/σήψη, μεγάλη λευκοκυττάρωση, διαταραχές της πήξης (π.χ. οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία), συγχορήγηση φαρμάκων όπως αμφοτερικίνης, αντιβιοτικών, ηπαρίνης ή άλλων που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Υπάρχει βέβαια και η άποψη του Gmur και των συνεργατών του, οι οποίοι προτείνουν ακόμη μεγαλύτερη μείωση του ορίου για τις προφυλακτικές μεταγγίσεις των αιμοπεταλίων σε $5 \times 10^9/L$, με την προϋπόθεση όμως ο

ασθενής να είναι απύρετος, χωρίς την παραμικρή αιμορραγική εκδήλωση και η μέτρηση των αιμοπεταλίων να γίνεται στο μικροσκόπιο, επειδή όσο μειώνεται ο αριθμός των αιμοπεταλίων, τόσο μειώνεται και η αξιοπιστία των αναλυτών (11). Το όριο των $10 \times 10^9/L$ για τις προφυλακτικές μεταγγίσεις προτείνεται από την BCSH και για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών οργάνων (6).

2. Χρόνια σταθερή θρομβοπενία μη ανοσολογικής αιτιολογίας

Οι ασθενείς που πάσχουν από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή απλαστική αναιμία εμφανίζουν συνήθως θρομβοπενία, η οποία πολλές φορές μπορεί να είναι σοβαρή. Είναι όμως χαρακτηριστικό, ότι ακόμη κι όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι πολύ χαμηλός, οι σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις είναι σπάνιες. Η προφυλακτική χορήγηση αιμοπεταλίων σ' αυτούς τους ασθενείς συστηματικά θα πρέπει να αποφεύγεται, επειδή ο κίνδυνος ανάπτυξης αλλοαντισωμάτων και ανθεκτικότητας στις μεταγγίσεις είναι μεγάλος. Συνιστάται όμως στις περιπτώσεις που οι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία, σε χειρουργική επέμβαση ή όταν εμφανίζουν λοίμωξη (6).

3. Ασθενείς με συμπαγείς όγκους

Πολύ περιορισμένες είναι οι μελέτες σχετικά με τις προφυλακτικές μεταγγίσεις αιμοπεταλίων στους ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Εκτός από τη θρομβοπενία, συχνά συνυπάρχουν κι άλλοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγιών, όπως η τοπική διήθηση από το νεόπλασμα, οι νεκρωτικές βλάβες, η προηγηθείσα ακτινοθεραπεία, η παρουσία λοίμωξης ή διαταραχών της πήξης. Οι προφυλακτικές μεταγγίσεις αιμοπεταλίων πρέπει να χορηγούνται όταν τα αιμοπετάλια είναι λιγότερα από $10 \times 10^9/L$. Ωστόσο, η American Society of Clinical Oncology (ASCO) προτείνει το όριο των $20 \times 10^9/L$, για τους ασθενείς με μελάνωμα, γυναικολογικές νεοπλασίες, όγκους της ουροδόχου κύστεως και του εντέρου, λόγω των νεκρώσεων που συχνά συνοδεύουν τις νεοπλασίες αυτές (7).

4. Χειρουργικές επεμβάσεις και επεμβατικές εξετάσεις σε θρομβοπενικούς ασθενείς

Συμβαίνει συχνά, οι ασθενείς με θρομβοπενία να υποβάλλονται σε επεμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις ή σε χειρουργικές επεμβάσεις.

Οι συνηθέστερες εξετάσεις στους αιματολογικούς ασθενείς είναι το μυελόγραμμα και η οστεομυελική βιοψία. Οι εξετάσεις αυτές επιτρέπεται να εκτελούν-

νται ακόμα κι όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι πολύ χαμηλός, χωρίς να απαιτείται προηγουμένως μετάγγιση αιμοπεταλίων. Η αιμόσταση επιτυγχάνεται με την άσκηση παρατεταμένης πίεσης τοπικά.

Προκειμένου να πραγματοποιηθούν με ασφάλεια οσφουονωτιαία παρακέντηση, επισκληρίδια αναισθησία, βρογχοσκόπηση και γαστροσκόπηση συνοδευόμενες από βιοψία, βιοψία ήπατος, τοποθέτηση κεντρικού καθετήρα και λαπαροτομία, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να είναι πάνω από $50 \times 10^9/L$.

Στις περιπτώσεις νευροχειρουργικών και οφθαλμολογικών επεμβάσεων, το ασφαλές όριο προσδιορίζεται στις $100 \times 10^9/L$.

Οι προφυλακτικές μεταγγίσεις αιμοπεταλίων σ' αυτές τις περιπτώσεις έχουν ως στόχο την αύξηση του αριθμού τους πάνω από το καθοριζόμενο ως όριο ασφαλείας. Εξαιρετικά σημαντικό είναι να μη θεωρείται δεδομένη η αύξηση μετά από τη μετάγγιση, αλλά να γίνεται **έλεγχος με γενική αίματος πριν ο ασθενής οδηγηθεί στο χειρουργείο** (6,7) Πίνακας 1.

II. Λειτουργικές διαταραχές αιμοπεταλίων

Οι περιπτώσεις συγγενών θρομβασθενειών (Glanzmann's, Bernard Soulier κ.α.) δεν συνοδεύονται συνήθως από μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων και η πιθανότητα αιμορραγίας είναι μικρή όταν το αγγειακό σύστημα είναι ανέπαφο. Ωστόσο, διάφοροι παράγοντες (ουραιμία, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ημισυνθετικές πενικιλίνες) μπορούν να επηρεάσουν την ήδη διαταραγμένη αιμόσταση και να επιδεινώσουν την αιμορραγία (12).

Σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανή θρομβοπάθεια πρέπει να γίνεται διακοπή όλων των φαρμάκων που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, προφυλακτικά πριν από επεμβάσεις ή για την αντιμετώπιση αιμορραγίας (6).

Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν συχνά λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων, που οφείλονται σε πολλούς παράγοντες. Από διάφορες μελέτες φαίνεται ότι η αύξηση του αιματοκρίτη βελτιώνει σημαντικά την αιμορραγική διάθεση (13,14). Για την πρόληψη των αιμορραγικών επεισοδίων στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συνιστάται διατήρηση του αιματοκρίτη σε επίπεδα μεγαλύτερα του 30% με μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών ή με τη χορήγηση ερυθροποιητίνης. Εξίσου σημαντική είναι και η χορήγηση DDAVP (1-δεσαμινο-8-D-αργινίνη βαζοπρεσίνη) ή κρυσκαθιζήματος στους ουραιμικούς ασθενείς, η οποία βραχύνει το χρόνο ροής και αποκαθιστά την αιμορραγική διάθεση. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων είναι απαραίτητη μόνον όταν οι προαναφερόμενες μέθοδοι είναι αναποτελεσματικές (6).

Ειδικά για τους ασθενείς με θρομβασθένεια Glanzmann, η χορήγηση ενεργοποιημένου παράγοντα VIIa προτείνεται ως προφύλαξη ή για την αντιμετώπιση ενεργού αιμορραγίας (6,15).

III. Μαζική μετάγγιση

Η μετάγγιση μεγάλου όγκου αίματος (δύο φορές τον όγκο αίματος του ασθενούς σε 24 ώρες) έχει ως επακόλουθο τη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων λόγω αιμοαραίωσης.

Σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία, ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να διατηρείται με μεταγγίσεις πάνω από $50 \times 10^9/L$, ενώ σε πολυτραυματίες και σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, το ασφαλές όριο καθορίζεται πάνω από $100 \times 10^9/L$ (6).

IV. Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ)

Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων είναι απαραίτητες στους ασθενείς με ΔΕΠ και αιμορραγικές εκδηλώσεις

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Επεμβάσεις σε θρομβοπενικούς ασθενείς

Μυελόγραμμα Οστεομυελική βιοψία	Χωρίς μετάγγιση αιμοπεταλίων, ακόμη και σε σοβαρή θρομβοπενία Παρατεταμένη πίεση τοπικά
Οσφουονωτιαία παρακέντηση Επισκληρίδιος αναισθησία Βρογχοσκόπηση + βιοψία Γαστροσκόπηση + βιοψία Βιοψία ήπατος Τοποθέτηση κεντρικού καθετήρα Λαπαροτομία	Αιμοπετάλια $>50 \times 10^9/L$
Νευροχειρουργικές επεμβάσεις Οφθαλμολογικές επεμβάσεις	Αιμοπετάλια $>100 \times 10^9/L$

Έλεγχος αριθμού αιμοπεταλίων με γενική αίματος μετά τη μετάγγιση και πριν τη μετάβαση στο χειρουργείο

που οφείλονται στη θρομβοπενία. Αν και το ασφαλές όριο του αριθμού των αιμοπεταλίων δεν καθορίζεται σαφώς, εντούτοις οι μεταγγίσεις θα πρέπει να έχουν σαν στόχο τη διατήρηση των αιμοπεταλίων πάνω από $50 \times 10^9/L$. Εξίσου σημαντική και επιβεβλημένη είναι η ταυτόχρονη αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος, καθώς και των υπόλοιπων διαταραχών της πήξης. Η παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και οι δοκιμασίες της πήξης πρέπει να γίνονται τακτικά.

Στη χρόνια ΔΕΠ ή όταν οι αιμορραγικές εκδηλώσεις απουσιάζουν, οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων δεν πρέπει να γίνονται απλώς και μόνο για να διορθωθεί ο χαμηλός αριθμός των αιμοπεταλίων (6).

V. Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Η εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας στη σύγχρονη καρδιοχειρουργική επηρεάζει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και γενικότερα το μηχανισμό της πήξης. Τα αιμοπετάλια υφίστανται ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές. Ο αριθμός τους μειώνεται λόγω της αιμοαραίωσης που προκαλεί η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων κρυσταλλοειδών κατά την έναρξη της εξωσωματικής, ενώ η υποθερμία και η επαφή των αιμοπεταλίων με τις συνθετικές επιφάνειες οδηγούν στην ενεργοποίησή τους. Τα αιμοπετάλια χάνουν τα κοκκία τους και κάποιους σημαντικούς υποδοχείς τους (GP Ib και IIb/IIIa) (16). Οι μεταβολές αυτές, μαζί με τη ταυτόχρονη χορήγηση ηπαρίνης και τις διαταραχές στο μηχανισμό της πήξης, ευθύνονται για την περιεχειρητική αιμορραγική διάθεση των ασθενών. Στους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, είναι σκόπιμη η διακοπή των φαρμάκων με αντιαιμοπεταλιακή δράση πριν την επέμβαση (ασπιρίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κλοπιδογρέλη κ.ά.). Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων είναι απαραίτητες σε κάθε περίπτωση αιμορραγικής διάθεσης των ασθενών αυτών (6).

VI. Θρομβοπενίες ανοσολογικής αιτιολογίας

1. Αυτοάνοση θρομβοπενία

Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων σε ασθενείς με θρομβοπενική πορφύρα αποτελούν ένδειξη μόνον όταν υπάρχει αιμορραγία απειλητική για τη ζωή ή όταν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση. Στις περιπτώσεις αυτές, ο αριθμός των αιμοπεταλίων που απαιτείται για τη διατήρηση της αιμόστασης είναι συνήθως μεγάλος, επειδή τα μεταγγιζόμενα

αιμοπετάλια καταστρέφονται από τον ανοσολογικό μηχανισμό. Παράλληλα, θα πρέπει να χορηγούνται κορτικοειδή και ανοσοσφαιρίνη ενδοφλεβίως (6).

2. Νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία

Η νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία, οφείλεται στην καταστροφή των αιμοπεταλίων του εμβρύου ή νεογνού από IgG αλλοαντισώματα της μητέρας που διέρχονται μέσω του πλακούντα και στέφονται εναντίων ειδικών αιμοπεταλιακών αντιγόνων (Human Platelet Antigens – HPA) του εμβρύου πατρικής προέλευσης. Το 75% των περιπτώσεων στους Καυκασίους οφείλεται σε αντισώματα έναντι του HPA-1a αντιγόνου των αιμοπεταλίων. Το έμβρυο/νεογνό καθίσταται θρομβοπενικό και διατρέχει άμεσο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας (17). Στις περιπτώσεις αυτές, η μετάγγιση αιμοπεταλίων έχει απόλυτη ένδειξη. Χορηγούνται αιμοπετάλια αρνητικά ως προς τα αντιγόνα HPA-1a και HPA-5b. Εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση στη μετάγγιση ή εάν δεν μπορούν να εξασφαλιστούν συμβατά αιμοπετάλια, τότε εναλλακτικά χορηγούνται αιμοπετάλια από τη μητέρα, τα οποία ακτινοβολούνται πριν τη χορήγηση και πλένονται για να απομακρυνθεί η περίσσεια πλάσματος και άρα η επιπλέον μετάγγιση μητρικών αντισωμάτων. Η προκατάθεση αιμοπεταλίων από τη μητέρα έχει ένδειξη όταν στο ιστορικό της υπάρχει ήδη προηγούμενη κύηση που επεπλάκη με νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία (6).

3. Μετά μετάγγιση πορφύρα

Η μετά μετάγγιση πορφύρα είναι σπάνιο σύνδρομο. Χαρακτηρίζεται από σοβαρή θρομβοπενία και συνοδεύεται από αιμορραγικές εκδηλώσεις από το δέρμα, τους βλεννογόνους και τις χειρουργικές τομές. Εμφανίζεται 5-10 ημέρες μετά από μετάγγιση προϊόντων αίματος, συνήθως αιμοπεταλίων. Το σύνδρομο απαντά συχνότερα στις γυναίκες που είχαν παλαιότερα ευαισθητοποιηθεί με μετάγγιση ή/και εγκυμοσύνη και οφείλεται στην παρουσία αντισώματος έναντι του HPA-1a αντιγόνου των αιμοπεταλίων. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι το αντίσωμα καταστρέφει τα μεταγγιζόμενα αιμοπετάλια αλλά και τα αιμοπετάλια του ασθενούς με μηχανισμό που παραμένει αδιευκρίνιστος (18).

Η μετάγγιση αιμοπεταλίων έχει θέση στην αντιμετώπιση του συνδρόμου μόνον εάν υπάρχει αιμορραγία απειλητική για τη ζωή. Η συνήθης πρακτική είναι η θεραπευτική πλάσμαφαίρεση, η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης και κορτικοειδών ενδοφλεβίως (6,19).

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Σύμφωνα με τη BCSH, υπάρχουν δύο κλινικά σύνδρομα στα οποία οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων αντενδείκνυται.

I. Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες

Οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες οφείλονται σε πολυπαραγοντική δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μικροθρόμβων στα αρτηριόλια και τριχοειδή. Η νόσος εκδηλώνεται με δύο βασικά σύνδρομα, τη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΘΘΠ ή σύνδρομο Moschowitz) και το αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο, τα οποία εμφανίζονται με αλληλοεπικαλυπτόμενα συμπτώματα και σημεία στους ενήλικες. Η πλάσμαφαίρεση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής (20). Η μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να επιδεινώνει τη θρόμβωση και γι' αυτό αντενδείκνυται, εκτός από τις περιπτώσεις αιμορραγίας απειλητικής για τη ζωή του ασθενούς (6).

II. Θρομβοπενία από ηπαρίνη (HIT: Heparin-induced thrombocytopenia)

Η θρομβοπενία από ηπαρίνη (HIT) είναι ανεπιθύμητη αντίδραση στη χορήγηση κλασικής ηπαρίνης και σπανιότερα στη χαμηλού μοριακού βάρους. Έχουν περιγραφεί δύο είδη θρομβοπενίας από ηπαρίνη. Η HIT τύπου I είναι ασυμπτωματική, αυτοπεριοριζόμενη, ήπια θρομβοπενία (μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων 10-20%), που εμφανίζεται από την πρώτη μέρα χορήγησης ηπαρίνης. Για την αντιμετώπισή της δεν απαιτείται η διακοπή του φαρμάκου. Η HIT τύπου II είναι σοβαρή επιπλοκή της ηπαρινοθεραπείας. Χαρακτηρίζεται από σοβαρή θρομβοπενία (μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων >30%) την 5^η-10^η ημέρα από την έναρξη της θεραπείας και μπορεί να συνοδεύεται από αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις. Οφείλεται σε ανοσολογικό μηχανισμό, στον οποίο συμμετέχουν αντισώματα έναντι του συμπλέγματος ηπαρίνης με τον παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων, ο οποίος απελευθερώνεται από τα α κοκκία τους κατά την ενεργοποίησή τους. Τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά συνδέονται με τα αιμοπετάλια, τα οποία ενεργοποιούνται. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων έχει ως συνέπεια περαιτέρω απελευθέρωση του παράγοντα 4, ο οποίος συμμετέχει στη δημιουργία νέων ανοσοσυμπλεγμάτων, απελευθέρωση μικροσωματιδίων με προπηκτικές ιδιότητες και παραγωγή θρομβίνης που ενεργοποιεί το μηχανισμό της πήξης οδηγώντας σε αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις. Η αντιμετώπιση

ασθενούς με θρομβοπενία από ηπαρίνη, περιλαμβάνει την άμεση διακοπή κάθε μορφής ηπαρίνης, συμπεριλαμβανομένης και αυτής για τη διατήρηση της βατότητας των φλεβοκαθετήρων. Συγχρόνως χορηγείται ανασυνδουασμένη ιρουδίνη-λεπιρουδίνη (κυκλοφορεί στην Ελλάδα) (21). Η μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να οδηγήσει σε θρομβώσεις και για το λόγο αυτό αντενδείκνυται (6).

ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ - ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

Η παρασκευή των συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων (ΣΑ) γίνεται είτε με το διαχωρισμό τους από το ολικό αίμα, είτε με αφαίρεση τους από έναν μόνο δότη με τη χρήση ειδικών μηχανημάτων. Υπάρχουν δύο τρόποι για το διαχωρισμό των αιμοπεταλίων από το ολικό αίμα: 1) η παρασκευή πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (platelet-rich plasma, PRP) και 2) η παρασκευή αιμοπεταλίων από τη στιβάδα των λευκοκυττάρων (buffy coat, BC).

Η παρασκευή πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP), επιτυγχάνεται όταν μία μονάδα ολικού αίματος φυγοκεντρηθεί σε χαμηλή ταχύτητα, έτσι ώστε να παραμείνει στο πλάσμα ο μεγαλύτερος δυνατός αριθμός αιμοπεταλίων. Στη συνέχεια το PRP υφίσταται δεύτερη φυγοκέντρηση σε μεγαλύτερη ταχύτητα. Το υπερκείμενο πλάσμα που είναι πτωχό σε αιμοπετάλια απομακρύνεται και απομένει ποσότητα πλάσματος 50-70 ml περίπου πλούσια σε αιμοπετάλια, που αποτελεί το τελικό προϊόν. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται στις Η.Π.Α. και στη χώρα μας (22). Κάθε μονάδα ΣΑ που παρασκευάζεται με την παραπάνω μέθοδο, αποτελείται από 50-60 ml πλάσματος στο οποίο περιέχονται 45-85×10⁹ αιμοπετάλια. Η πρόσμιξη των λευκών κυμαίνεται από 0,05 έως 1×10⁹ και των ερυθρών από 0,2 έως 1×10⁹ ανά μονάδα τελικού προϊόντος. Για τους ενήλικες, η συνηθισμένη δόση μεταγγιζόμενων αιμοπεταλίων αποτελείται από 4-6 μονάδες (23).

Στη μέθοδο παρασκευής αιμοπεταλίων από τη στιβάδα των λευκοκυττάρων (BC), το ολικό αίμα φυγοκεντρείται σε υψηλή ταχύτητα. Η στιβάδα των λευκοκυττάρων, η οποία περιέχει τα αιμοπετάλια και το πλάσμα διαχωρίζονται από τα ερυθρά. Μεμονωμένες στιβάδες λευκών ή 4-6 στιβάδες από διαφορετικές μονάδες ολικού αίματος που είναι μεταξύ τους συμβατές ως προς το ABO σύστημα (pools), αραιώνονται με πλάσμα ή άλλο κατάλληλο θρεπτικό υλικό και φυγοκεντρώνονται σε χαμηλή ταχύτητα. Τα αιμοπετάλια συγκεντρώνονται στο υπερκείμενο, ενώ τα λευκοκύτταρα και τα ερυθρά καθίζανουν στον πυθ-

μένα (23). Οι περισσότερες χώρες στην Ευρώπη χρησιμοποιούν αυτή τη μέθοδο για την παρασκευή των ΣΑ (22). Όπως φαίνεται από *in vitro* μελέτες, τα αιμοπετάλια που παρασκευάζονται με τις παραπάνω τεχνικές δεν διαφέρουν ως προς τη βιωσιμότητα και το βαθμό ενεργοποίησής τους (24). Το γεγονός ότι το τελικό προϊόν των αιμοπεταλίων δεν είναι λευκαφαιρέμένο, δηλαδή περιέχει λευκοκύτταρα από την αρχική ολική μονάδα αίματος, αποτελεί το βασικότερο μειονέκτημα και των δύο μεθόδων. Συγκριτικά όμως, τα αιμοπετάλια που παράγονται από BC, περιέχουν μικρότερο αριθμό υπολειμματικών λευκοκυττάρων (22,24).

Η αιμοπεταλιαφαίρεση είναι σύγχρονη τεχνική που δίνει τη δυνατότητα συλλογής αιμοπεταλίων από ένα δότη. Στη διαδικασία αυτή το ολικό αίμα του δότη διοχετεύεται σε μηχάνημα διαχωρισμού κυττάρων αίματος, όπου τα αιμοπετάλια αποχωρίζονται με φυγοκέντρηση από τα υπόλοιπα κύτταρα του αίματος. Το πλάσμα και τα ερυθρά επιστρέφουν στο δότη. Τα σύγχρονα μηχανήματα αιμοπεταλιαφαίρεσης εξασφαλίζουν την παρασκευή λευκαφαιρέμένων προϊόντων (υπολειπόμενα λευκοκύτταρα $<1 \times 10^6$). Ο αριθμός των αιμοπεταλίων που συλλέγεται από κάθε συνεδρία κυμαίνεται από 200 έως 800×10^9 . Έτσι, το περιεχόμενο ενός ασκού αιμοπεταλίων αφαίρεσης αναλογεί σε 5 απλές μονάδες ανακτηθέντων αιμοπεταλίων (25). Τα αιμοπετάλια συντηρούνται σε θερμοκρασία δωματίου ($+20$ έως $+24^\circ \text{C}$), υπό συνεχή ανακίνηση, σε πλαστικούς ασκούς διαπερατούς στο O_2 και το CO_2 . Σε αυτές τις συνθήκες τα αιμοπετάλια διατηρούνται βιώσιμα για επτά ημέρες, η αποθήκευσή τους όμως δεν συνιστάται να ξεπερνά τις πέντε ημέρες (25). Τα επιμέρους χαρακτηριστικά των προϊόντων αιμοπεταλίων, φαίνονται στον πίνακα 2.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

I. Ως προς την ABO συμβατότητα

Η καλύτερη επιλογή στις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων

είναι η χορήγηση προϊόντων της ίδιας ομάδος αίματος με αυτήν του ασθενούς. Όμως, η χορήγηση ασύμβατων αιμοπεταλίων ως προς το ABO αντιγονικό σύστημα είναι συχνή και αποδεκτή τακτική στην καθημέραν πράξη, σε επείγουσες περιπτώσεις, όταν τα αποθέματα των αιμοπεταλίων δεν είναι αρκετά ή όταν απαιτείται HLA συμβατότητα, η οποία εξασφαλίζεται με ABO ασύμβατα αιμοπετάλια. Η ασυμβατότητα στις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων ως προς το ABO αντιγονικό σύστημα περιλαμβάνει δύο περιπτώσεις: 1) τη μείζονα ABO ασυμβατότητα, στην οποία ο ασθενής εκτίθεται σε ABO αντιγόνα που απουσιάζουν από τα ερυθρά του π.χ. ασθενής ομάδος O μεταγγίζεται με αιμοπετάλια ομάδος A ή B ή AB και 2) την ελάσσονα ABO ασυμβατότητα, στην οποία ο ασθενής έρχεται σε επαφή με ισοαιμοσυγκολλητίνες του προϊόντος που μπορεί να αντιδράσουν με τα αντιγόνα των ερυθρών του π.χ. ασθενής ομάδος A μεταγγίζεται με αιμοπετάλια που προέρχονται από δότη ομάδος O, συνεπώς μεταγγίζεται με πλάσμα που περιέχει αντι-A και αντι-B αντισώματα.

Η μείζονα ABO ασυμβατότητα στις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων έχει ενοχοποιηθεί ως αιτία μειωμένης επιβίωσης των αιμοπεταλίων και συνεπάγεται πτωχή ανταπόκριση στη μετάγγιση. Η βράχυνση της ζωής των μεταγγιζόμενων αιμοπεταλίων οφείλεται στην αντίδραση των IgM ή/και IgG αντι-A, αντι-B ή αντι-AB ισοαιμοσυγκολλητίνων του ασθενούς με τα ABO αντιγόνα που εκφράζονται στα αιμοπετάλια ως συστατικά των γλυκοπρωτεϊνών τους ή των μεμβρανικών γλυκολιπιδίων τους (26).

Τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία περιπτώσεις σοβαρής οξείας ενδοαγγειακής αιμόλυσης που προκάλεσε η μετάγγιση αιμοπεταλίων με ελάσσονα ABO ασυμβατότητα και η οποία οδήγησε στο θάνατο ενός ασθενούς. Πρόκειται για ασθενείς ομάδος A που μεταγγίστηκαν με αιμοπετάλια αφαίρεσης ομάδος O (27-30). Ο κίνδυνος σε τέτοιες μεταγγίσεις ελλοχεύει στις ισοαιμοσυγκολλητίνες (αντι-A και αντι-B) του πλάσματος των αιμοπεταλίων της ομάδος O, όταν αυτές είναι σε υψηλό τίτλο. Χαρα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Επιμέρους χαρακτηριστικά των προϊόντων αιμοπεταλίων

	ΣΑ	Αιμοπεταλιαφαίρεση
Όγκος	50-60 ml	>40 ml για κάθε 60×10^9 αιμοπετάλια
Αριθμός αιμοπεταλίων	$45-85 \times 10^9$ /μονάδα	$200-800 \times 10^9$ /μονάδα
Υπολειπόμενα λευκά από BC	από PRP $0,2-1 \times 10^9$ /μονάδα $<1 \times 10^9$ /μονάδα	
pH (22°C /κλειστό σύστημα) κατά τη ημερομηνία λήξης του προϊόντος	6,5-7,4	6,5-7,4

ΣΑ: συμπυκνωμένα αιμοπετάλια

κτηριστικό όμως είναι, ότι παρόλο που η ελάσσονα ABO ασυμβατότητα στις μεταγίσεις αιμοπεταλίων είναι συνηθισμένη πρακτική, τα επεισόδια οξείας ενδαγγειακής αιμόλυσης που περιγράφονται στη βιβλιογραφία είναι αναλογικά λίγα. Γενικά, οι περισσότεροι ενήλικες μπορούν να ανεχθούν καλά, μεταγίσεις προϊόντων που περιέχουν μεγάλες ποσότητες ασύμβατου πλάσματος. Αυτό συμβαίνει γιατί αφενός τα ασύμβατα ABO αντισώματα αραιώνονται μέσα στον συνολικό όγκο αίματος του ασθενούς και αφετέρου γιατί δεσμεύονται από διαλυτά ABO αντιγόνα και από τα ABO αντιγόνα των ιστών. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός "προφύλαξης" δεν λειτουργεί στα παιδιά, λόγω του μικρού τους όγκου αίματος, αλλά ούτε και στους ενήλικες όταν χορηγούνται προϊόντα που περιέχουν αντισώματα σε υψηλούς τίτλους (31). Γι' αυτούς τους λόγους, συνιστάται η μετάγχιση αιμοπεταλίων ομάδος O να χορηγείται σε ασθενείς ομάδος A, B, ή AB, μόνο εάν προηγουμένως έχει γίνει τιτλοποίηση των αντι-A και αντι-B αντισωμάτων που περιέχονται στο πλάσμα (6). Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν στοιχεία που να καθορίζουν σαφώς το ασφαλές όριο του τίτλου των αντισωμάτων που περιέχονται στο μεταγγιζόμενο πλάσμα. Το ίδιο ελλείπει είναι και οι πληροφορίες σχετικά με τη σημασία της τάξης των αντισωμάτων (IgM ή IgG) στην πυροδότηση της αιμόλυσης (32).

II. Ως προς τη Rhesus (RhD) συμβατότητα

Σε αντίθεση με τα αντιγόνα του συστήματος ABO, τα Rh αντιγόνα δεν εκφράζονται στα αιμοπετάλια (33). Η παρουσία τους στα προϊόντα των αιμοπεταλίων αποδίδεται στα υπολειπόμενα ερυθρά, ο αριθμός των οποίων ποικίλλει ανάλογα με τη μέθοδο παρασκευής. Η πρόσμιξη είναι μεγαλύτερη στα προϊόντα που προέρχονται από το ολικό αίμα (PRP, BC) και λιγότερη στα αιμοπετάλια που συλλέγονται με αφαίρεση. Πρόσφατες ανακοινώσεις αναφέρουν ότι σε κάθε μονάδα συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων που παρασκευάζονται με τη μέθοδο buffy coat, περιέχονται κατά μέσο όρο 0,59 mL ερυθρών, (34) ενώ οι σύγχρονες μέθοδοι αιμοπεταλιαφαίρεσης εξασφαλίζουν προϊόντα αιμοπεταλίων με ακόμη λιγότερη πρόσμιξη, περίπου 0.00017 mL (35). Αν και δεν είναι γνωστή η ελάχιστη ποσότητα ερυθρών που μπορεί να προκαλέσει την ευαισθητοποίηση ενός RhD αρνητικού ατόμου, η χορήγηση RhD αρνητικών προϊόντων αιμοπεταλίων συνιστάται για όλες τις μεταγίσεις που γίνονται σε RhD αρνητικά άτομα, κυρίως σε γυναί-

κες αναπαραγωγικής ηλικίας (6). Στην περίπτωση που RhD θετικά προϊόντα αιμοπεταλίων μεταγγιστούν σε RhD αρνητική γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας, θα πρέπει να ακολουθεί χορήγηση αντι-D σφαιρίνης. Αντιθέτως, ο κίνδυνος ευαισθητοποίησης στους ανοσοκατασταλμένους (ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, συμπαγείς όγκους, παιδιά με συμπαγείς όγκους) είναι πολύ μικρός και για το λόγο αυτό δεν συνιστάται η χορήγηση αντι-D σφαιρίνης στους ασθενείς της κατηγορίας αυτής που μεταγγίζονται με RhD θετικά προϊόντα αιμοπεταλίων (34-37).

III. Ακτινοβολήση μονάδων αιμοπεταλίων

Η ακτινοβολήση των αιμοπεταλίων είναι επιβεβλημένη διαδικασία για συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Βαθιά ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς, όπως τα άτομα με συγγενείς ανοσοανεπάρκειες, όσοι υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία με ανάλογα πουργινών, σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή συμπαγών οργάνων, ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin, έμβρυα που υποβάλλονται σε ενδομήτρια μετάγχιση καθώς και νεογνά που έχουν ανάγκη μετάγχισης αιμοπεταλίων, διατρέχουν τον κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή από μετάγχιση (Transfusion Associated graft versus Host Disease, TA-GVHD), εάν μεταγγιστούν με προϊόντα που δεν είναι ακτινοβολημένα. Τα T λεμφοκύτταρα που περιέχονται στη μετάγχιση δεν απορρίπτονται από τον ασθενή λόγω της σοβαρής ανοσοκαταστολής, αλλά παραμένουν και αντιδρούν με τα αντιγόνα του, προσβάλλοντας κυρίως το δέρμα, το ήπαρ, το έντερο και το μυελό των οστών. Σπανιότερα, το σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς που μεταγγίστηκαν με αιμοπετάλια προερχόμενα από συγγενείς πρώτου βαθμού. Στις περιπτώσεις αυτές, ο δότης των αιμοπεταλίων είναι HLA ομόζυγος με τον ασθενή. Αυτή η γενετική ομοιότητα δεν επιτρέπει να αναγνωριστούν τα T λεμφοκύτταρα του δότη από τον ασθενή και να καταστραφούν. Έτσι, τα T λεμφοκύτταρα του δότη εμφυτεύονται στους ιστούς του ασθενούς πολλαπλασιάζονται και προκαλούν TA-GVHD. Το σύνδρομο συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα και μπορεί να αποφευχθεί μόνο με την ακτινοβολήση των προϊόντων αιμοπεταλίων. Η απαραίτητη δόση ακτινοβολίας είναι 25 Gray, η οποία προκαλεί βλάβη στο DNA των λεμφοκυττάρων (38). Οι ασθενείς που πρέπει να μεταγγίζονται με ακτινοβολημένα παράγωγα αίματος, συνιστάται να εφοδιάζονται με κάρτα που να αναγράφει τη συγκεκριμένη πληροφορία (6).

IV. CMV αρνητικές μονάδες αιμοπεταλίων

Η λοίμωξη από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) είναι συνήθως ασυμπτωματική στους υγιείς. Στους CMV αρνητικούς ανοσοκατασταλμένους ασθενείς όμως, συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Ο ιός μεταδίδεται με τα λευκοκύτταρα, τα οποία περιέχουν τον ιό σε λανθάνουσα κατάσταση (39). Η χορήγηση CMV αρνητικών προϊόντων αίματος αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην πρόληψη της λοίμωξης από τον CMV. Δύο τρόποι υπάρχουν για την εξασφάλιση CMV αρνητικών προϊόντων αιμοπεταλίων: η λήψη τους από CMV αρνητικούς δότες ή η χρήση λευκαφαιρεμένων αιμοπεταλίων.

Απόλυτη ένδειξη για τη χορήγηση CMV αρνητικών παραγώγων αίματος αποτελούν οι CMV αρνητικές έγκυοι γυναίκες, η ενδομήτρια μετάγγιση, οι CMV αρνητικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, ή όσοι προβλέπεται ότι θα υποβληθούν. Σχετική ένδειξη αποτελούν οι CMV αρνητικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση οργάνων και οι ασθενείς που πάσχουν από λοίμωξη HIV και είναι CMV αρνητικοί (6).

V. Κοινά αιμοπετάλια ή αιμοπετάλια αφαίρεσης. Λευκαφαιρεμένα προϊόντα

Στην Ελλάδα υπάρχουν δύο είδη προϊόντων αιμοπεταλίων: οι κοινές μονάδες αιμοπεταλίων που προέρχονται από το διαχωρισμό του ολικού αίματος με τη μέθοδο PRP και τα αιμοπετάλια αφαίρεσης. Κανένα από τα δύο είδη δεν υπάρχει σε επάρκεια.

Η αιμοπεταλιαφαίρεση είναι καλά προτυποποιημένη και ελεγχόμενη διαδικασία με την οποία εξασφαλίζονται μονάδες αιμοπεταλίων με σταθερή συγκέντρωση και όγκο και εξαιρετικά χαμηλή πρόσμιξη ερυθρών. Είναι λευκαφαιρεμένα προϊόντα (περιέχουν $<1 \times 10^6$ υπολειπόμενα λευκά δότου ανά τελικό προϊόν ή $<5 \times 10^6$, σύμφωνα με τον ορισμό του Συμβουλίου της Ευρώπης και του AABB –American Association of Blood Banks, αντιστοίχως) και προέρχονται από ένα μόνο δότη. Κατ' επέκταση η χορήγησή τους συνοδεύεται από μικρό κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεων, αλλοανοσοποίησης του ασθενούς ως προς τα HLA αντιγόνα και πυρετικών μη αιμολυτικών αντιδράσεων. Χάριν αυτών των πλεονεκτημάτων, η μετάγγιση των αιμοπεταλίων αφαίρεσης ενδείκνυται για τους ασθενείς που πρόκειται να χρειαστούν μακροχρόνια υποστήριξη με μεταγγίσεις (μεταμοσχευμένοι, ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, ασθενείς με νεοπλασίες)

(40). Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελούν το μεγάλο κόστος, ο πολύ περιορισμένος αριθμός εθελοντών δοτών και η σχετικώς μεγάλη διάρκεια της συνεδρίας αφαίρεσης.

Οι κοινές μονάδες περιέχουν σημαντικά μικρότερο αριθμό αιμοπεταλίων από τα προϊόντα αφαίρεσης. Κάθε μετάγγιση αιμοπεταλίων στους ενήλικες απαιτεί συνήθως τη χορήγηση 4-6 μονάδων κοινών αιμοπεταλίων, που προέρχονται από αντίστοιχο αριθμό αιμοδοτών. Τα προϊόντα αυτά δεν είναι λευκαφαιρεμένα και κατά συνέπεια στερούνται των προαναφερόμενων πλεονεκτημάτων. Η λευκαφαίρεση μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση φίλτρων παρά την κλίνη του ασθενούς. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή υστερεί σε αρκετά σημεία. Η μείωση του φορτίου των λευκών από το προϊόν δεν είναι εφάμιλλη της λευκαφαίρεσης που συντελείται από τα μηχανήματα αφαίρεσης, ενώ ταυτόχρονα ένα σημαντικό μέρος των αιμοπεταλίων κατακρατάται στο φίλτρο, με αποτέλεσμα το τελικό προϊόν να περιέχει λιγότερα αιμοπετάλια κατά $2 \log$ (41). Η εφαρμογή ποιοτικού ελέγχου στο προϊόν είναι ανέφικτη, ακριβώς επειδή η λευκαφαίρεση γίνεται ταυτόχρονα με τη μετάγγιση. Σοβαρό μειονέκτημα της μεθόδου με φίλτρα παρά την κλίνη είναι η εμφάνιση σοβαρών υποτασικών επεισοδίων, που σημειώνονται κατά τη διαδικασία της λευκαφαίρεσης όταν χρησιμοποιούνται φίλτρα με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (42,43). Το φαινόμενο οφείλεται στη μείωση των ποσοτήτων προκαλλικρεΐνης και την αύξηση αυτών της βραδυκινίνης, που παράγονται κατά τη διάρκεια της λευκαφαίρεσης από την ενεργοποίηση του συστήματος επαφής. Είναι γνωστό ότι αρνητικά φορτισμένη επιφάνεια μπορεί να ενεργοποιήσει το σύστημα επαφής που αποτελείται από τους παράγοντες της πήξης XII και XI, την προκαλλικρεΐνη και το μεγάλο μοριακού βάρους κινινογόνο. Κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης παράγεται βραδυκινίνη, η οποία προκαλεί αγγειοδιαστολή και αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων (44,45). Τα υποτασικά επεισόδια είναι συχνότερα και εντονότερα στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (Angiotensin-Converting enzyme, ACE) (46). Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ενζύμου και κατ' επέκταση τον καταβολισμό της βραδυκινίνης. Έτσι, η αιφνίδια αύξηση των επιπέδων της βραδυκινίνης από την ενεργοποίηση του συστήματος επαφής, συνδυάζεται με την αναστολή του μεταβολισμού της και οδηγεί σε σοβαρή υπόταση (47). Τέλος, τα προϊόντα αιμοπεταλίων που λευκαφαιρούνται παρά την κλίνη του ασθενούς, δεν είναι απαλλαγμένα από τις κυτ-

ταροκίνες που απελευθερώνονται από τα λευκά κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης του προϊόντος και οι οποίες ευθύνονται για τις πυρετικές αντιδράσεις (48).

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων γίνονται με συσκευή μετάγγισης η οποία έχει πόρους μεγέθους 170-280μ., προκειμένου να συγκρατεί μικροπήγματα ινικής και αιμοπεταλίων. Η χρήση φίλτρου λευκαφαίρεσης επιβάλλεται στις μεταγγίσεις όπου υπάρχει απόλυτη ένδειξη και το προϊόν των αιμοπεταλίων δεν είναι λευκαφαιρέμένο. Η τοποθέτηση φίλτρου λευκαφαίρεσης σε προϊόντα αιμοπεταλίων που προέρχονται από αφαίρεση είναι αφενός μεν περιττή και αφετέρου οδηγεί σε απώλεια του προϊόντος, καθώς ένας μεγάλος αριθμός αιμοπεταλίων κατακρατείται στο φίλτρο. Η μετάγγιση πρέπει να ολοκληρώνεται σε 30 min και ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση καθ' όλη τη διάρκειά της. Επιβάλλεται η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, του σφυγμού και της θερμοκρασίας πριν την έναρξη της μετάγγισης και η παρακολούθησή τους 15 min μετά την έναρξη και μετά το τέλος της (6).

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

I. Πυρετικές μη αιμολυτικές αντιδράσεις

Από τις συχνότερες επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη μετάγγιση αιμοπεταλίων είναι οι πυρετικές μη αιμολυτικές αντιδράσεις. Για τις αντιδράσεις αυτές υπεύθυνες είναι οι κυτταροκίνες, που προκύπτουν με τρεις μηχανισμούς. 1) Απελευθερώνονται από τα λευκά του δότη κατά την καταστροφή τους από αντισώματα που έχουν αναπτυχθεί στον ασθενή. Η μετάγγιση λευκαφαιρέμένων προϊόντων αποτρέπει την εμφάνιση της αντίδρασης. 2) Ο δεύτερος μηχανισμός αφορά στην απελευθέρωση των κυτταροκινών από τον ασθενή σε απάντηση ασύμβατης μετάγγισης. Οι ασθενείς που έχουν ανάγκη υποστήριξης με μεταγγίσεις αιμοπεταλίων για μεγάλα διαστήματα, μπορεί να αναπτύξουν αντισώματα έναντι των αντιγόνων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC) που εκφράζονται πάνω στα αιμοπετάλια ή αντισώματα έναντι ειδικών αντιγόνων των αιμοπεταλίων (HPA). Σε τέτοιες περιπτώσεις η μετάγγιση αιμοπεταλίων με ασύμβατα αντιγόνα προκαλεί την αντίδραση αντιγόνο-αντίσωμα. Τα συμπλέγματα αντιγόνων-αντισωμάτων αναγνωρίζονται από τα μακροφάγα του ασθενούς, τα οποία διεγείρονται και απελευθερώνουν κυτταροκίνες που προκαλούν

την πυρετική αντίδραση. Δύο βασικά σημεία ενισχύουν την εκδοχή αυτή. Η εμφάνιση πυρετικής αντίδρασης μετά από μετάγγιση λευκαφαιρέμένου προϊόντος αιμοπεταλίων και η απουσία αύξησης του αριθμού των αιμοπεταλίων του ασθενούς όταν μετά τη μετάγγιση ακολούθησε πυρετική αντίδραση. 3) Στον τρίτο μηχανισμό, οι κυτταροκίνες απελευθερώνονται από τα λευκά του δότη κατά την περίοδο αποθήκευσης του προϊόντος. Η λευκαφαίρεση πριν την αποθήκευση εμποδίζει τη συσσώρευση των κυτταροκινών (49). Οι πυρετικές μη αιμολυτικές αντιδράσεις μπορεί να συνοδεύονται από ρίγος, πονοκέφαλο, ναυτία, κακουχία και αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση αντιπυρετικών.

II. Αλλεργικές αντιδράσεις

Οι αλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να συνοδεύουν τη μετάγγιση αιμοπεταλίων είναι συνήθως ήπιες και εκδηλώνονται με εξάνθημα, κνησμό ή και πυρετό. Η συχνότητα εμφάνισης τους κυμαίνεται σε ποσοστό 1% των μεταγγίσεων αιμοπεταλίων και οφείλονται στην παρουσία αντισωμάτων του ασθενούς που στρέφονται ενάντια σε αντιγόνα πρωτεϊνών ή άλλων ουσιών (φάρμακα, τροφές) στο πλάσμα του δότη. Οι σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις που συνοδεύονται από δύσπνοια, οίδημα λάρυγγος και υπόταση, είναι σπάνιες. Τέτοιου είδους αντιδράσεις παρατηρούνται στους ασθενείς με έλλειψη IgA ανοσοσφαιρίνης που έχουν αναπτύξει αντι-IgA αντισώματα από προηγούμενη μετάγγιση ή εγκυμοσύνη. Τα αντισώματα αυτά συνδέονται με την IgA ανοσοσφαιρίνη που περιέχεται στο πλάσμα της μονάδας των αιμοπεταλίων. Ακολουθεί ενεργοποίηση του συμπληρώματος και απελευθέρωση λευκοτριενών, κυτταροκινών και των C3a και C5a αναφυλατοξινών. Στις ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις η μετάγγιση των αιμοπεταλίων πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να χορηγούνται αντιισταμινικά. Με την υποχώρηση των συμπτωμάτων η μετάγγιση συνεχίζεται με αργότερο ρυθμό. Στους ασθενείς με συχνές αλλεργικές αντιδράσεις συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση αντιισταμινικών. Οι σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις αντιμετωπίζονται με την οριστική διακοπή της μετάγγισης, τη χορήγηση υγρών, κορτικοειδών και αδρεναλίνης (50).

III. Μετάδοση λοιμώξεων. Βακτηρίδια, ιοί

Η συντήρηση των αιμοπεταλίων σε σχετικά υψηλή θερμοκρασία (22°-24° C) αποτελεί ιδανική συνθήκη για την ανάπτυξη μικροοργανισμών. Στα προϊόντα

αιμοπεταλίων αναπτύσσονται συχνότερα gram(+) και σπανιότερα gram(-) βακτηρίδια. Η μετάγγιση μολυσμένου προϊόντος αιμοπεταλίων συνοδεύεται από πυρετό, ρίγος, έμετο, διάρροια, ενώ δεν είναι σπάνιες και οι περιπτώσεις διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, καρδιακής κάμψης, shock και θανάτου. Η κατάσταση αντιμετωπίζεται με τη διακοπή της μετάγγισης και τη φαρμακευτική υποστήριξη του μεταγγισθέντος. Θα πρέπει να γίνεται καλλιέργεια αίματος του ασθενούς και του μεταγγιζόμενου προϊόντος (50).

Διάφοροι ιοί μπορεί να μεταδοθούν με τις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, όπως ο ιός της ηπατίτιδας Β και C, ο ιός HIV-1, -2, ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ο ιός HTLV (Human T-cell leukaemia virus). Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού από τον υποψήφιο αιμοδότη και ο υψηλής πιστότητας εργαστηριακός έλεγχος που εφαρμόζεται σε όλους τους αιμοδότες έχουν βελτιώσει την ασφάλεια του αίματος. Ο κίνδυνος μετάδοσης ιών με τις μεταγγίσεις έχει ελαχιστοποιηθεί αλλά δεν έχει εξαλειφθεί (51).

IV. Αλλοανοσοποίηση

Η αλλοανοσοποίηση εμφανίζεται σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς όταν τους χορηγούνται μη λευκαφαιρέμένα προϊόντα αιμοπεταλίων. Η επιπλοκή οφείλεται στην ανάπτυξη αλλοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων του ΜHC τάξης I που εκφράζουν τα αιμοπετάλια και μπορεί να είναι η αιτία πυρετικών αντιδράσεων αλλά και ανάπτυξης ανθεκτικότητας στις μεταγγίσεις των αιμοπεταλίων. Στο μηχανισμό της αλλοανοσοποίησης εμπλέκονται τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του δότη, δηλαδή τα μονοπύρρηνα, τα Β λεμφοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα. Προλαμβάνεται με τη χορήγηση λευκαφαιρέμων προϊόντων αιμοπεταλίων (52).

V. Μετά μετάγγιση πορφύρα

(Αναφέρεται στις θρομβοπενίες ανοσολογικής αρχής.)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων κατέχουν σημαντικό κεφάλαιο στη σύγχρονη μεταγγισιοθεραπεία. Αποτελούν σημαντικό θεραπευτικό επίτευγμα και πολύτιμο θεραπευτικό μέσο στα χέρια του γιατρού. Η ορθολογική χρήση των προϊόντων αιμοπεταλίων απαιτεί γνώσεις και εμπειρία δεδομένου του κόστους αλλά και των κινδύνων που εγκυμονεί η χορήγησή τους. Εξακολουθεί να ισχύει πάντα, ότι η ασφαλέστερη μετάγγιση είναι αυτή που δεν έγινε ποτέ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. De Gaetano G. A new blood corpuscle. An impossible interview with Giulio Bizzozero. *Thromb Haemost* 2001, 86:973-979.
2. Murphy S, Gardner FH. Effect of storage temperature on maintenance of platelet viability-Deleterious effect of refrigerated storage. *NEJM* 1969, 280:1094-1098.
3. Kitchens CS, Weiss L. Ultrastructural changes of endothelium associated with thrombocytopenia. *Blood* 1975, 46:567-578.
4. Hanson SR, Slichter SJ. Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: evidence for a fixed platelet requirement. *Blood* 1985, 66:1105-1109.
5. Klonizakis I, Peters AM, Fitzpatrick ML, et al. Radionuclide distribution following injection of 111 Indium-labelled platelets. *Br J Haematol* 1980, 46:595-602.
6. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003, 122:10-23.
7. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *JCO* 2001, 19:1519-1538.
8. Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N, et al. The quantitative relation between platelet counts and hemorrhage in patients with acute leukemia. *NEJM* 1962, 266:905-909.
9. Rebulli P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *NEJM* 1997, 26:1870-1875.
10. Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10.000/microL versus 20.000/microL. *JCO* 1997, 15:1143-1149.
11. Gmur J, Burger J, Schanz U, et al. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 1991, 388:1223-1226.
12. George JN, Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *NEJM* 1991, 324:27-39.
13. Blajchman MA, Bordin JO, Bardossy L, et al. The contribution of the haematocrit to thrombocytopenic bleeding in experimental animals. *Br J Haematol* 1994, 86:347-350.
14. Zhou XJ, Vaziri ND. Defective calcium signalling in uraemic platelets and its amelioration with long-term erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17:992-997.
15. Poon MC, Demers C, Jobin F, et al. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood* 1999, 94:3951-3953.
16. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998, 66:2145-2152.
17. Waters AH. The immune thrombocytopenias. In: Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD. Postgraduate haematology. Arnold, London, 2001:598-601.
18. Waters AH. Post-transfusion purpura. In: Hoffbrand AV,

- Lewis SM, Tuddenham EGD. Postgraduate haematology. Arnold, London, 2001:601-603.
19. Gonzalez CE, Pengetze YM. Post-transfusion purpura. *Curr Hematol Rep* 2005, 4:154-159.
 20. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *NEJM* 2002, 347:589-560.
 21. Gerotziafas GT, Samama MM, Elalamy I. Heparin induced thrombocytopenia: pathogenesis, epidemiology, diagnosis and management. *Haema* 2004, 7:22-34.
 22. Murphy S, Heaton WA, Rebullia P. Platelet production in the Old World-and the New. *Transfusion* 1996, 36:751-754.
 23. Platelets: recovered. *In: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components*. 4th Edition Council of Europe Publishing, Germany, 1998:103-108.
 24. Keegan T, Heaton A, Holme S, et al. Paired comparison of platelet concentrates prepared from platelet-rich plasma and buffy coat using a new technique with ¹¹¹In and ⁵¹Cr. *Transfusion* 1992, 32:113-120.
 25. Platelets: apheresis. *In: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components*. 4th Edition Council of Europe Publishing, Germany, 1998:109-113.
 26. Santoso S, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Blood group A and B determinants are expressed on platelet glycoprotein IIa, IIIa and Ib. *Thromb Haemost* 1991, 65:196-201.
 27. Zoes C, Dube VE, Miller HJ, et al. Anti-A1 in the plasma of platelet concentrates causing a haemolytic reaction. *Transfusion* 1977, 17:29-32.
 28. Pierce RN, Reich LM, Mayer K. Hemolysis following platelet transfusions from ABO-incompatible donors. *Transfusion* 1985, 25:60-62.
 29. Mair B, Benson K. Evaluation of changes in haemoglobin levels associated with ABO-incompatible plasma in apheresis platelets. *Transfusion* 1998, 38:51-55.
 30. Larsson LG, Welsh VJ, Ladd DJ. Acute intravascular hemolysis secondary to out-of-group platelet transfusion. *Transfusion* 2000, 40:902-906.
 31. Garratty G. Problems associated with passively transfused blood group alloantibodies. *Am J Clin Path* 1998, 109:769-777.
 32. Josephson CD, Mullis NC, Van Demark C, et al. Significant numbers of apheresis-derived group O platelet units have "high-titer" anti-A/A,B: implications for transfusion policy. *Transfusion* 2004, 44:805-808.
 33. Dunstan RA, Simpson MB, Rosse WF. Erythrocyte antigens on human platelets. Absence of Rh, Duffy, Kell, Kidd and Lutheran antigens. *Transfusion* 1984, 24:243-246.
 34. Cid J, Ortin X, Elies E, et al. Absence of anti-D alloimmunization in haematologic patients after D-incompatible platelet transfusions. *Transfusion* 2002, 42:173-176.
 35. Molnar R, Johnson R, Sweat LT, et al. Absence of D alloimmunization in D-pediatric oncology patients receiving D-incompatible single donor platelets. *Transfusion* 2002, 42:177-182.
 36. Baldwin ML, Ness PM, Scott D, et al. Alloimmunization to D antigen and HLA in D negative immunosuppressed oncology patients. *Transfusion* 1988, 28:330-333.
 37. Atoyebi W, Mundy N, Croxton T, et al. Is it necessary to administer anti-D to prevent RhD immunization after the transfusion of RhD-positive platelet concentrates? *Br J Haem* 2000, 111:980-983.
 38. Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion associated graft-versus-host disease. *NEJM* 1990, 323:315-321.
 39. Larsson S, Soderberg-Naucler C, Wang FZ, et al. Cytomegalovirus DNA can be detected in peripheral blood mononuclear cells from all seropositive and most seronegative healthy blood donors over time. *Transfusion* 1998, 38:271-278.
 40. Dzik WH. Leukoreduction of blood components. *Curr Op Hem* 2002, 9:521-526.
 41. Williamson LM. Leukocytes depletion of the blood supply – How will patients benefit? *Br J Haem* 2000, 110:256-272.
 42. Hume HA, Popovsky MA, Benson K, et al. Hypotensive reactions: a previously uncharacterized complication of platelet transfusion? *Transfusion* 1996, 36:904-909.
 43. Gauvin F, Toledano B, Hume HA, et al. Transfusions reactions associated with platelet transfusion through leukocyte reduction filters. *Jour Int Care Med* 2000, 15:329-332.
 44. Takahashi TA, Abe H, Hosoda M, et al. Bradykinin generation during filtration of platelet concentrates with a white cell-reduction filter. *Transfusion* 1995, 35:967 (letter).
 45. Shiba M, Tadokoro K, Sawanobori M, et al. Activation of the contact system by filtration of platelet concentrates with a negatively charged white cell removal filter and measurement of venous blood bradykinin level in patients who received filtered platelets. *Transfusion* 1997, 37:457-462.
 46. Mair B, Leparc GF. Hypotensive reactions associated with platelet transfusions and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Vox Sanguinis* 1998, 74:27-30.
 47. Majima M, Sunahara N, Harada Y, et al. Detection of the degradation products of bradykinin by enzyme immunoassays as markers for the release of kinin in vivo. *Bioch Pharm* 1993, 45:559-567.
 48. Chalandon Y, Mermillod B, Beris Ph, et al. Benefit of prestorage leukocyte depletion of single donor platelet concentrates. *Vox Sanguinis* 1999, 76:27-29.
 49. Klein HG, Dzik S, Slichter SJ, et al. Leukocyte-reduced blood components: current status. *In: McArthur JR, Schechter GP, Schrier SL. Hematology. Education Program Book. American Society of Hematology, Washington, 1998:157-158.*
 50. Contreras M, Hewitt PE. Clinical blood transfusion. *In: Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD. Postgraduate haematology*. Arnold, London, 2001:228-228.
 51. Contreras M, Hewitt PE. Clinical blood transfusion. *In: Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD. Postgraduate haematology*. Arnold, London, 2001:216-219.
 52. Semple JW. Leucodepletion and immune response mechanisms. *Vox Sanguinis* 2004, 87(Supp 2):136-138.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ

Ιστορική Αναδρομή – Γενικότητες – Ενδείξεις

Συντονίστρια: **Μυρσίνη Παραρά**

Ο όρος πλασμαφαίρεση χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1914 (1), στο πλαίσιο έρευνας για τον τεχνητό νεφρό. Η έννοιά της δήλωνε την απομάκρυνση του πλάσματος από το αίμα, με ταυτόχρονη επιστροφή των ερυθροκυττάρων στον ασθενή.

Κατά τη διάρκεια του δεύτερου παγκοσμίου πολέμου (1940) ο Cohn και οι συνεργάτες (1) του ανέπτυξαν μέθοδο παρασκευής λευκωμάτων από το πλάσμα, τα οποία θα μπορούσαν να εναποθηκευθούν, ώστε να χρησιμοποιηθούν αργότερα, σε επείγουσες καταστάσεις.

Για το σκοπό αυτό αναρροφούσαν το αίμα σε υάλινα δοχεία, όπου παρέμενε, μέχρι καθιζήσεως των εμμόρφων στοιχείων του. Η κλασματοποίηση του ελεύθερου κυττάρων πλάσματος, απέδιδε τη λευκωμάτινη του ορού, η οποία αποθηκευόταν ευχερώς.

Η ίδια ομάδα ερευνητών μετά το τέλος του πολέμου, ανέπτυξε μέθοδο φυγοκέντρωσης και διαχωρισμού του αίματος, από αμειβόμενους αιμοδότες, σε ερυθροκύτταρα και πλάσμα, υπό άσηπτες συνθήκες. Παρά την αποτελεσματικότητα της μεθόδου, το κόστος της ήταν υπερβολικό, για ευρεία χρησιμοποίηση.

Όταν καθιερώθηκαν οι τυποποιημένες φυγοκέντρωσεις στις Αιμοδοσίες, τότε προσαρμόστηκαν δέοντως και οι κατευθυντήριες αρχές του διαχωρισμού των στοιχείων του αίματος.

Η μετέπειτα χρησιμοποίηση των πλαστικών ασκών συλλογής του αίματος, κατέστησε δυνατή την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης με χειροκίνητες φυγοκέντρους για την παρασκευή λευκωμάτινης, παραγόντων VIII, IX και ανοσοσφαιρινών. Πιο ουσιαστική ήταν η ανταπόκριση της πλασμαφαίρεσης στη θεραπευτι-

κή εφαρμογή της σε ευαίσθητες κλινικές διαταραχές.

Για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε σε μακροσφαιριναιμία Waldenström, το 1959 (1) από τους Skoog και Adams. Το 1968 χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς σε γυναίκα ευαίσθητη προς τον παράγοντα Rhesus, πριν από τη δεύτερη εγκυμοσύνη της. Τα πρώτα μη χειροκίνητα μηχανήματα τέθηκαν σε εφαρμογή το 1970 (Haemonetics).

Πλασμαφαίρεση σε συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο πραγματοποιήθηκε το 1976 με αφαίρεση 2-8 λίτρων/εβδομάδα. Ακολούθησε η χρησιμοποίησή της σε σύνδρομο Goodpasture από τον Lockwood, επίσης σε οξεία εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, σε μυασθένεια Gravis, σε σύνδρομο Guillain-Barré (2) και σε θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα.

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση αφορά γενικώς στην απομάκρυνση από το πλάσμα, παθολογικών στοιχείων, με την εφαρμογή διαφόρων τεχνικών μέσων. Επιτυγχάνεται με φυγοκέντρηση, με διήθηση διαμέσου ειδικών μεμβρανών (polycarbonates, cellulose diacetate), είτε με χρησιμοποίηση ειδικών στηλών με χημική συγγένεια προς τα παθολογικά στοιχεία του πλάσματος.

Τα κριτήρια (3) για την εφαρμογή της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης πρέπει απαραίτητως να είναι.
α) η παρουσία γνωστής ουσίας στο πλάσμα, που αποτελεί το παθογενετικό αίτιο της νόσου και
β) η δυνατότητα απομάκρυνσης της ουσίας αυτής από το πλάσμα ταχύτερα από την αναπαραγωγή της. Έχει υπολογισθεί, ότι, με την αφαίρεση 1 όγκου πλάσματος, απομακρύνεται το 60% του παθογενετικού παράγοντα. Η ποσότητα αυτή ισοδυναμεί με αφαίρεση περίπου 40 ml πλάσματος ανά Kg βάρους σώματος. Η υπολογιζόμενη προς αφαίρεση ποσότητα πλάσματος, εξαρτάται από την ταχύτητα ανανέωσης του παθογενετικού αιτίου και από τη σύσταση των ανοσοσυμπλεγμάτων. Οι

συνεδρίες των πλασμαφαίρεσεων διενεργούνται καθημερινώς ή ανά 48 ώρες.

Η αναγκαία αποκατάσταση υγρών στον άρρωστο επιτυγχάνεται με χορήγηση συνδυασμού κολλοειδών και κρυσταλλοειδών διαλυμάτων. Σε TTP και HUS οι συνεδρίες της πλασμαφαίρεσης μπορεί να είναι καθημερινές και ως υποκατάσταση χρησιμοποιείται το πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα. Οι συνεδρίες διακόπτονται, εφόσον ο αριθμός των αιμοπεταλίων παραμείνει φυσιολογικός επί 2–3 συνεχείς ημέρες.

Οι γενικώς αναφερόμενες επιπλοκές από την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης είναι (4) α) η υπασβεστιαμία, β) διάτρηση μεγάλου αγγείου, γ) εν τω βάθει αιματώματα, δ) οι αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες. Η θνητότητα ανέρχεται σε 3/10.000 συνεδρίες.

Η διεξοδική αναφορά των επιμέρους θεμάτων του στρογγυλού αυτού τραπέζιου θα γίνει στο παρόν τεύχος από τους:

Ελένη Κούτρα, Αν. Διευθύντρια Νευρολογικού Τμήματος ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός" με θέμα: *Πλασμαφαίρεση και Νευρολογικά Νοσήματα*.

Αθ. Γ. Γαλούρη, Διευθύντρια της Α' Παθολογικής Κλινικής του ΓΝΑ "Η Ελπίς" με θέμα: *Η λιπιδιαφαίρεση στην αντιμετώπιση της βαριάς υπερλιπιδαιμίας*.

Και στο επόμενο τεύχος από τους:

Μαρία Παγώνη, Σταύρο Γιάντε, Επιμελητές της Αιματολογικής Κλινικής και Λεμφωμάτων του ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός" με θέμα: *Αιματολογικά Νοσήματα και Πλασμαφαίρεση*.

Μ. Μουτσοπούλου-Μαραγκού, Αν. Διευθύντρια Ρευματολογικού Τμήματος ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός" με θέμα: *Ρευματολογικά Νοσήματα και Πλασμαφαίρεση*.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Karen Quillen, Eugene Berkman. Introduction to Therapeutic Apheresis. In: McLeod, Price TH, Weinstein R. editors. Apheresis: Principles and Practice, 2nd Edition. Bethesda, American Association of Blood Banks 2003: 49-57.
2. Van der Meche FGA, Schmitz PIM, The Dutch Guillain-Barri Study Group: A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barri syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326:1123.
3. Strauss RG, Giavarella D, Gilcher R: Clinical applications of therapeutic apheresis: report of the Clinical Applications Committee. *J Clin Apheresis* 1993; 8:4.
4. Weinstein R. Prevention of atrate reactions during therapeutic plasma exchange by constant infusion of calcium gluconate with the return fluid. *J Clin Apheresis* 1996; 11:204-10.

Πλασμαφαίρεση και νευρολογικά νοσήματα

Ε Κούτρα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Πλασμαφαίρεση (PE) είναι αρκετά διαδεδομένη για τη θεραπεία διαφόρων αυτοάνοσων νευρολογικών νοσημάτων περίπου από τα τέλη της δεκαετίας του '70. Η δράση της βασίζεται στην απομάκρυνση κυκλοφορούντων αντισωμάτων τα δε αποτελέσματα είναι σχεδόν άμεσα, αλλά βραχυπρόθεσμα. Συνήθως αρκούν 2-4 PE, μόνες ή σε συνδυασμό με άλλες ανοσοθεραπείες, για την αντιμετώπιση οξείων καταστάσεων. Οι επιπλοκές σχετίζονται κυρίως με το φλεβικό καθετηριασμό (φλεγμονές, τρώση αγγείου κ.λπ.), τον όγκο του αφαιρούμενου πλάσματος και τα υγρά αντικατάστασης (υπόταση, αγγειοκινητικού τύπου διαταραχές κ.λπ.). Χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο σε σοβαρές μορφές GBS με γρήγορη και απειλητική για τη ζωή επιδείνωση, σε Μυασθενική κρίση, σε προετοιμασία για θυμεκτομή, σε σοβαρές υποτροπές CIDP κ.λπ. Σε μερικές άλλες καταστάσεις (Σκλήρυνση κατά Πλάκας, σ. Lambert-Eaton κ.α.) η PE δεν είναι γενικά αποδεκτή ως αποτελεσματική θεραπεία. Τελευταίως, σε πολλά κέντρα τείνει να υποκατασταθεί από την ΕΦ γ-σφαιρίνη λόγω της ευκολίας στη χορήγηση, αλλά και λόγω των εφάμιλλων αποτελεσμάτων.

Η Πλασμαφαίρεση (PE) χρησιμοποιείται από τρεις και πλέον δεκαετίες σαν θεραπευτική μέθοδος για πολλά αυτοάνοσα νοσήματα. Ο μηχανισμός δράσης της στηρίζεται στη ρύθμιση και τροποποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της PE είναι βραχυπρόθεσμα και οφείλονται κατά κύριο λόγο στην απομάκρυνση κυκλοφορούντων αντισωμάτων. Μία συνεδρία αφαιρεί 3-5lt πλάσματος και οδηγεί σε περίπου 60% μείωση στο πλάσμα της συγκέντρωσης συμπληρώματος, παραγόντων πήξης, ανοσοσφαιρινών, ειδικών αυτοαντισωμάτων και των επιπέδων διαφόρων κυτοκινών συμπεριλαμβανομένης και της IL-2 (1,2).

Η εφαρμογή της είναι προτιμότερη στην έναρξη οξείων ή αυτοπεριοριζόμενων διαταραχών. Η PE μόνη

της δεν επιφέρει μόνιμη ύφεση σε κανένα αυτοάνοσο νόσημα. Επιφέρει μόνο γρήγορη βελτίωση δίνοντας έτσι την ευκαιρία να δράσουν άλλες, πιο μακροπρόθεσμες θεραπείες. Πριν από μία δεκαετία οι ενδείξεις για τη χρησιμότητα και αποτελεσματικότητα της βασίζονταν σε παρατηρήσεις, αναφορές περιπτώσεων ή έλλειψη άλλης εναλλακτικής αγωγής. Σήμερα, όμως, πολλές διπλές-τυφλές ελεγχόμενες μελέτες και μετα-αναλύσεις αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου και τις διαφορές της έναντι της ΕΦ χορήγησης γ-σφαιρίνης στα διάφορα αυτοάνοσα νευρολογικά νοσήματα (3).

Οι επιπλοκές της PE σχετίζονται με την τοξικότητα των κιτρικών αλάτων (αντιπηκτικά), τα χρησιμοποιούμενα υγρά αντικατάστασης του πλάσματος, τον όγκο αφαιρούμενου πλάσματος και τον φλεβικό καθετηριασμό (4). Ήπιες παρενέργειες, όπως παραισθήσεις και κράμπες, αντιμετωπίζονται εύκολα με ασβέστιο από του στόματος. Ο κίνδυνος σοβαρών αντιδράσεων σε παράγωγα αίματος είναι πολύ σπάνιος, όταν χρησιμοποιείται αλβουμίνη 5%. Τα αγγειοκινητικού τύπου συμβάματα παρατηρούνται συχνότερα μεταξύ των νευρολογικών ασθενών (2,7% των θεραπειών). Επιπλοκές όπως υπόταση, καρδιακή αρρυθμία, ρίγη, δύσπνοια και έξαψη ρυθμίζονται με μείωση του ρυθμού της αφαίρεσης. Οι πιο σοβαρές επιπλοκές έχουν σχέση με φλεγμονές από τον καθετηριασμό (0,12% των θεραπειών). Θεωρήθηκε ότι η PE, απομακρύνοντας ανοσοσφαιρίνες και συμπλήρωμα, προδιαθέτει τον ασθενή σε λοιμώξεις, παρόλο που λίγες ενδείξεις υποστηρίζουν κάτι τέτοιο. Σε παλιότερη μελέτη 63 ασθενών που είχαν κάνει συνολικά 381 PE αναφέρονται τέσσερις σοβαρές επιπλοκές: αιμοπνευμοθώρακας, πνευμοθώρακας, βακτηριαιμία και αιμάτωμα στερνο-κλειδομαστοειδούς (5,4% των ασθενών). Όλες σχετίζονταν με τον φλεβικό καθετηριασμό. Μοιραίες επιπλοκές παρατηρήθηκαν στο 3,2% των ασθενών και περιελάμβαναν αρτηριακή τρώση και ενδοκρανιακές αιμορραγίες. Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση στη μελέτη αυτή ήταν ότι επιπλοκές παρατηρήθηκαν στο 49% των ασθενών, αλλά μόνο στο 17% των συνεδριών, πράγμα που

δείχνει ότι οι επιπλοκές δεν ήταν ένα επαναλαμβανόμενο πρόβλημα για κάθε ασθενή (5).

ΟΞΕΙΑ ΠΟΛΥΡΡΙΖΟΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ (σ. GUILLAIN-BARRE)

Η ΡΕ ήταν η πρώτη θεραπεία που αποδείχθηκε αποτελεσματική για το σ. GB και μαζί με τη γ-σφαιρίνη παραμένει σημαντική. Το πρώτο περιστατικό δημοσιεύθηκε το 1978. Πρόσφατες μελέτες (6,7) έδειξαν ότι εκτός από τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα υπάρχουν και απώτερα, όπως η μεγαλύτερη επίπτωση πλήρους ανάκτησης της μυϊκής ισχύος σε ασθενείς υπό ΡΕ σε σχέση με εκείνους που είχαν μόνο συντηρητική αντιμετώπιση. Μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών έχει δείξει ότι η συνολική κατάσταση τους στους 6 και 12 μήνες μετά την ΡΕ ήταν καλύτερη από εκείνων με τη συντηρητική αγωγή (8). Τα σημαντικότερα προγνωστικά κριτήρια για την ανταπόκριση στη ΡΕ είναι η νεαρή ηλικία των ασθενών και η διατήρηση του εύρους των μυϊκών δυναμικών (CMAP) πριν την έναρξη της θεραπείας. Καλό είναι να παρακολουθείται στενά ο ασθενής, ακόμη και ο ελαφρά προσβεβλημένος, και αν παρουσιάσει αδυναμία αυτόνομης βάδισης, σημαντική μείωση της ζωτικής χωρητικότητας ή σημεία σοβαρής στοματοφαρυγγικής αδυναμίας, να αρχίσει άμεσα τη ΡΕ. Η ΡΕ συγκρίθηκε με τη διήθηση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF filtration) σε μία μελέτη με 38 ασθενείς και δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων. Όμως, ο αριθμός είναι μικρός για να είναι αξιόπιστο το αποτέλεσμα και η διαδικασία της διήθησης του ΕΝΥ ενέχει κινδύνους ενδορραχιαίας φλεγμονής. Το συμπέρασμα από τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ότι η ΡΕ συνιστάται: 1) για μη περιπατητικούς ασθενείς μέσα σε 4 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων και 2) για περιπατητικούς μέσα σε 2 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων (9). Σε ήπιες μορφές πρέπει να γίνονται δύο τουλάχιστον συνεδρίες ΡΕ. Σε μέτριας βαρύτητας μορφές οι τέσσαρες συνεδρίες είναι ανώτερες των δύο. Σε σοβαρές μορφές, όμως, έξι συνεδρίες δεν φαίνεται να υπερέχουν των τεσσάρων. Τα μηχανήματα με συνεχή ροή πλάσματος (continuous flow plasma exchange machines) φαίνεται να είναι ανώτερα από τα διαλείπουσας ροής και η αλβουμίνη από το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα σαν υγρό ανταλλαγής (10). Η ΡΕ μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια κατά την εγκυμοσύνη (11), ενώ δεν υπάρχει ικανοποιητική εμπειρία για παιδιά κάτω των 12 ετών (10). Τα θεραπευτικά αποτελέσματα της ΡΕ σε σχέση με τη γ-σφαιρίνη φαίνεται να είναι ισότιμα.

ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ (CIDP)

Διπλές -τυφλές ελεγχόμενες μελέτες έχουν δείξει σημαντικά ευνοϊκό αποτέλεσμα της ΡΕ περίπου στο 50% των ασθενών με CIDP (2 ΡΕ/εβδομ. επί 3 εβδομάδες). Η βελτίωση αφορά και την κλινική εικόνα και τα ευρήματα του νευροφυσιολογικού ελέγχου (12,13). Όμως, το αποτέλεσμα είναι και εδώ βραχυπρόθεσμο και η επιδείνωση αρχίζει 10-14 ημέρες μετά τη λήξη της θεραπείας. Η απάντηση στη θεραπεία εξαρτάται, μεταξύ άλλων, από τη χρονιότητα της νόσου και το βαθμό της συνυπάρχουσας αξονικής εκφύλισης. Ασθενείς με υποτροπιάζουσα μορφή και με υπεροχή της απομυελίνωσης είναι πιθανότερο να ανταποκριθούν καλύτερα στην πλάσμαφαίρεση.

Ο Ropper, σε πρόσφατη δημοσίευση (14) συνιστά να δοκιμάζεται η ΡΕ ή η γ-σφαιρίνη προτού τεθεί ένας ασθενής σε χρόνια αγωγή με κορτικοειδή. Η ΡΕ πρέπει να γίνεται 2-3 φορές την εβδομάδα μέχρι να σταθεροποιηθεί η βελτίωση. Κατόπιν η συχνότητα των πλάσμαφαιρέσεων θα μειωθεί σταδιακά μέσα σε μερικούς μήνες. Όπου η ΡΕ δεν είναι εφικτή η ΕΦ γ-σφαιρίνη θεωρείται ισότιμη και με μεγαλύτερη ευχέρεια χορήγησης (15,17).

Η ΡΕ και η πρεδνιζόνη είναι λιγότερο αποτελεσματικές στη "**multifocal motor neuropathy with persistent conduction block**". Οι ασθενείς αυτοί απαντούν καλύτερα σε υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης (per os ή ΕΦ) και σε γ-σφαιρίνη ΕΦ (16).

Για την πολυνευροπάθεια με **αντι-MAG** αντισώματα δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες και έτσι η αποτελεσματικότητα της ΡΕ στην περίπτωση αυτή είναι ακόμη αντικείμενο διαφωνίας (18). Επίσης η πολυνευροπάθεια που συνδέεται με **IgM μονοκλωνική γαμμαπάθεια** δεν φαίνεται να ανταποκρίνεται στη ΡΕ ή τη γ-σφαιρίνη.

ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ GRAVIS

Από τις αρχές του 1980 η ΡΕ είχε γίνει αποδεκτή ως θεραπεία στη Μυασθένεια με βάση εμπειρικές παρατηρήσεις. Συνήθως χρησιμοποιείται σε μυασθενική κρίση, στην προετοιμασία για θυμεκτομή, σε περίπτωση μετεγχειρητικής επιδείνωσης, στα αρχικά στάδια της θεραπείας όταν υπάρχει σοβαρή αδυναμία και προμηκικά ή αναπνευστικά συμπτώματα καθώς και σε απότομη επιδείνωση κατά την έναρξη αγωγής με κορτικοειδή. Παρά τον περιορισμένο αριθμό τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών φαίνεται ότι η ΡΕ υπερέχει ελαφρά της γ-σφαιρίνης (19). Η βελτίωση αρχίζει ταχύτερα με τη ΡΕ (20), αλλά η συ-

χνότητα των επιπλοκών είναι υψηλότερη με τη PE σε σύγκριση με τη γ-σφαιρίνη (21). Ο αριθμός και ο όγκος των PE είναι σχετικά αυθαίρετος, αλλά τείνει να είναι μικρότερος από τον εφαρμοζόμενο στο GBS. Στη μασθενική κρίση συνήθως γίνονται 5-6 συνεδρίες κάθε δεύτερη ημέρα με αφαίρεση 25-45cc/kg ανά συνεδρία. Βελτίωση παρατηρείται μέσα σε ημέρες έως 4 εβδομάδες μετά την έναρξη, διαρκεί περίπου 1-12 εβδομάδες και συμβαδίζει με τη μείωση των επιπέδων των αντισωμάτων έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (αντι-AchR). Έχει υπολογισθεί ότι 2lt πλάσματος απομακρύνουν 80% των κυκλοφορούντων αντισωμάτων. Παρόλα αυτά υπάρχει μόνο αδρή συσχέτιση μεταξύ της μείωσης του τίτλου των αντισωμάτων και του βαθμού της κλινικής βελτίωσης. Βελτίωση έχει παρατηρηθεί ακόμη και σε οροαρνητικούς ασθενείς (23). Ο βαθμός απάντησης, σύμφωνα με δημοσιευμένες σειρές, κυμαίνεται από 60-100%. Μακροχρόνια συντήρηση με PE (κάθε 2-4 εβδομάδες σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στις συνηθισμένες θεραπείες (22).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ LAMBERT-EATON (LEMS)

Το μασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton είναι μία αυτοάνοση προσυναπτική διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης. Συνήθως αποτελεί παρανεοπλασματική εκδήλωση μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος ή και άλλων οργάνων, υπάρχουν όμως και μη παρανεοπλασματικές μορφές.

Όπως στη μασθενία έτσι και στο LEMS, όταν η αδυναμία είναι σοβαρή, η PE μπορεί να προσφέρει βραχυπρόθεσμη βελτίωση αν και όχι τόσο γρήγορα και αποτελεσματικά όσο στην MG. Η μέγιστη βελτίωση παρατηρείται σε δύο εβδομάδες και διαρκεί σχεδόν έξι εβδομάδες προτού επανέλθει ο ασθενής στην αρχική κατάσταση. Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για την PE στο LEMS (24,25). Οι περισσότερες δημοσιεύσεις είναι αναφορές περιστατικών, όπου η PE έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με κορτικοειδή ή ανοσοκατασταλτικά (26).

ΑΛΛΑ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

- Παρεγκεφαλική εκφύλιση.
- Υποξεία κινητική νευροπάθεια.
- Νόσος του κινητικού νευρώνα (παρόμοια με ALS).
- Πολυρριζονευροπάθεια (παρόμοια με GBS).

Η αποτελεσματικότητα της PE, μόνης ή με άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, στη σταθεροποίηση-

ση της νευρολογικής βλάβης είναι αβέβαιη (32,33).

ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΕΣ

Μη ελεγχόμενες μελέτες αναφέρουν ευνοϊκά αποτελέσματα της PE στη δερματομυοσίτιδα και πολυμυοσίτιδα σε συνδυασμό με κορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά, ιδιαίτερα σε μορφές ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή και σε δερματομυοσίτιδα σε παιδιά (27). Τα δεδομένα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από τις λίγες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (28). Λόγω της ευκολίας στη χορήγηση, η γ-σφαιρίνη χρησιμοποιείται με καλά αλλά βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα σε περιπτώσεις ανθεκτικής δερματομυοσίτιδος. Συγκριτικές μελέτες μεταξύ αυτής και της PE δεν υπάρχουν (29).

ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ (MS)

Η PE δεν έχει γίνει γενικά αποδεκτή σαν θεραπεία για την MS. Παρόλα αυτά διάφορες μη ελεγχόμενες μελέτες αναφέρουν γρήγορη βελτίωση με PE ασθενών με βαριά προσβολή σκλήρυνσης κατά πλάκας ή άλλων φλεγμονωδών απομυελινωτικών νόσων του ΚΝΣ. Σε σχετικά πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη 22 ατόμων το 42% των ασθενών είχαν από μέτρια έως σημαντική βελτίωση μετά από δύο εβδομάδες θεραπείας (3 PE/εβδομάδα επί 2 εβδομάδες) (30,31).

STIFF-PERSON SYNDROME

Αυτοάνοση διαταραχή που επηρεάζει τη νευρομεταβίβαση του γ-αμινο-βουτυρικού οξέος (GABA). Αντι-GAD αντισώματα ανιχνεύονται σε υψηλούς τίτλους στους περισσότερους ασθενείς. Από διάφορες δημοσιευμένες αναφορές περιπτώσεων φαίνεται ότι η πλασμαφαίρεση, τα κορτικοειδή και οι ανοσοσφαιρίνες βοηθούν στη σταθεροποίηση των ασθενών αυτών (34).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Keller AJ, Urbaniak SJ. Intensive PE on the cell separator: effects on serum immunoglobulins and complement components. *Br J Haematol* 1978, 38:531-540.
2. Dau PG, Lindstrom JM, et al. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1977, 297:1134-1140.
3. Nydegger UE, Sturzenegger T. Treatment of autoimmune disease: synergy between plasma exchange and intravenous immunoglobulins. *Ther Apher* 2001, 5(3):186-192.

4. McLeod BC et al. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. *Transfusion* 1999, 39:282-288.
5. Couriel D, Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment. *J Clin Apheresis* 1994, 9:1-5.
6. The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute GBS. *Neurology* 1985, 35:1096-1104.
7. French Cooperative Group on PE in GBS. Efficiency of PE on GBS: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987, 22:753-761.
8. French Cooperative Group on PE in GBS. PE in GBS: one year follow-up. *Ann Neurol* 1992, 32:94-97.
9. Hughes RAC, Wijdicks EFM, et al. Practice parameter: Immunotherapy for GBS. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003, 61:736-740.
10. Raphael JC, Chevret S, et al. Plasma Exchange for GBS. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, (2):CD001798.
11. Tucker MA, Coleman CN, et al. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988, 318:76-81.
12. Hann AF, Bolton CF, et al. PE therapy in CIDP. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996, 119:1055-1066.
13. Dyck PJ, Daube J, et al. PE in CIDP. *N Engl J Med* 1986, 314(8):461-465.
14. Ropper AH. Current treatments for CIDP. *Neurology* 2003, 60(8 Suppl 3):S16-22.
15. Dyck PJ, Litchy WJ, et al. A PE versus immune globulin infusion trial in CIDP. *Ann Neurol* 1994, 36:838-845.
16. Chaudhry V, Corse A, et al. Maintenance immune globulin therapy for MMN: results of long-term follow-up. *Ann Neurol* 1996, 40:513-514.
17. Hahn AF, et al. Nerve biopsy findings in CIDP [abstract]. *Can J Neurol Sci* 1996, 23(Suppl 1):S53.
18. Katz JS, Saperstein DS, et al. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 2000, 54:615-620.
19. Mahalati K, Dawson RB, et al. Predictable recovery from MG crisis with PE: thirty-six cases and review of current management. *J Clin Apheresis* 1999, 14:1-8.
20. Ronager J, Ravnborg M, et al. Immunoglobulin treatment versus PE in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs* 2001, 25(12):967-973.
21. Qureshi AI, Choudhry MA, et al. PE versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999, 52(3):629-632.
22. Qureshi AI, Suri MF. PE for treatment of MG: pathophysiologic basis and clinical experience. *Ther Apher* 2000, 4(4):280-286.
23. Miller RG, Milner-Brown HS, Dau PC. Antibody-negative acquired myasthenia gravis. Successful therapy with PE. *Muscle Nerve* 1981, 4:255-258.
24. Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, (2):CD003279.
25. Newsom-Davis J. Therapy in MG and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol*. 2003, 23(2):191-198.
26. Motomura M, Hamasaki S, et al. Apheresis treatment in LEMS. *Ther Apher* 2000, 4(4):287-290.
27. Brewer EJ Jr, Giannini EH, et al. PE therapy of a childhood onset dermatomyositis patient. *Arthritis Rheum* 1980, 23:509-514.
28. Miller FW, Leitman SF, et al. Controlled trial of PE and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992, 326:1380-1384.
29. Choy EH, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2002, 41(1):7-13.
30. Vamvakas EC, Pineda AA, Weinshenker BG. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of PE in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *J Clin Apheresis* 1995, 10:163-170.
31. Weinshenker BG. PE for severe attacks of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *J Clin Apheresis* 2001, 16(1):39-42.
32. Graus F, Vega F, et al. PE and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology* 1992, 42(3 Pt1):536-540.
33. Basic-Jukic N, Kes P, et al. [Importance of PE in the treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration] *Acta Med Croatica* 2004, 58(1):63-66.
34. Vasconelos OM, Dalakas MC. Stiff-person Syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2003, 5(1):79-90.

Η λιπιδιαφαίρεση στην αντιμετώπιση της βαριάς υπερλιπιδαιμίας

A Γιαλούρης

1. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΛΙΠΙΔΙΩΝ - ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

Τα λιπίδια ή λιποειδή είναι το τρίτο από τα κύρια οργανικά συστατικά των εμβίων όντων. Πρόκειται για ουσίες πρακτικά αδιάλυτες στο νερό και διαλυτές σε οργανικούς διαλύτες που συνήθως είναι εστέρες αλκοολών με ανώτερα λιπαρά οξέα. Χρησιμοποιούνται στον οργανισμό ως συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών, ως εφεδρική ενεργειακή πηγή και ως μέσον για την αποταμίευση ενέργειας ενώ επίσης αποτελούν πηγή των “απαραίτητων” λιπαρών οξέων (λινολαϊκό, αραχιδονικό) και φορείς για την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών.

Στο αίμα κυκλοφορούν κυρίως τρεις κατηγορίες λιπιδίων: τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη (ελεύθερη και εστεροποιημένη) και τα φωσφολιπίδια (1). Τα τριγλυκερίδια είναι εστέρες της γλυκερόλης κυρίως με ανώτερα λιπαρά οξέα, κορεσμένα, μονοακόρεστα ή πολυακόρεστα. Παραλαμβάνονται από την τροφή (εξωγενή) ή συντίθενται στο ήπαρ (ενδογενή). Χρησιμοποιούνται ως ενεργειακή πηγή για το ήπαρ και τους περιφερικούς ιστούς (ιδίως τους μυς) καθώς και ως δότες λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό προκειμένου να συνθέσει τα δικά του τριγλυκερίδια που χρησιμοποιούνται για την αποταμίευση ενέργειας. Η χοληστερόλη είναι μία πολυκυκλική αλκοόλη που ανήκει στα στεροειδή. Ενδογενής σύνθεση χοληστερόλης γίνεται κυρίως στο ήπαρ, στο έντερο και σε άλλους ιστούς, όπως τα επινεφρίδια και οι γεννητικοί αδένες, όπου χρησιμοποιείται ως μητρική ουσία για τη σύνθεση των στεροειδικών ορμονών (2). Τα φωσφολιπίδια είναι εστέρες μιας αλκοόλης (γλυκερόλης ή σφιγγοσίνης) όπου όμως μία υδροξυλική ομάδα συνδέεται όχι με λιπαρό οξύ, αλλά με φωσφορική ρίζα. Στο πλάσμα κυκλοφορούν κυρίως η φωσφατιδυλ-χολίνη (λεκιθίνη), η φωσφατιδυλ-αιθανολαμίνη και η σφιγγομυελίνη.

Τα λιπίδια ως ουσίες αδιάλυτες στο νερό είναι

αδύνατο να κυκλοφορούν ελεύθερα μέσα στο πλάσμα. Για το λόγο αυτό συνδέονται με πρωτεϊνικά μόρια (αποπρωτεΐνες) και σχηματίζουν τις λιποπρωτεΐνες. Με υπερφυγοκέντρηση οι λιποπρωτεΐνες διαχωρίζονται στα εξής κλάσματα: κυλομικρά, πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), χαμηλής πυκνότητας (LDL) και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL). Όσο αυξάνεται η σχέση πρωτεϊνών προς λιπίδια στο μόριο μιας λιποπρωτεΐνης τόσο αυξάνεται η πυκνότητα και το ηλεκτρικό της φορτίο (3).

Τα κυλομικρά αποτελούν έναν απλό φορέα για τη μαζική μεταφορά των λιπιδίων της τροφής (κυρίως τριγλυκεριδίων) προς το αίμα. Οι VLDL αποτελούν το φορέα των ενδογενών τριγλυκεριδίων και παράγονται στο ήπαρ. Κατά την παρουσία τους στο αίμα δέχονται την επίδραση του ενζύμου λιποπρωτεϊνική λιπάση με αποτέλεσμα προοδευτική απώλεια των τριγλυκεριδίων τους και σμίκρυνση του μορίου τους. Έτσι μετατρέπονται σε μια άλλη κατηγορία λιποπρωτεϊνών, τις LDL. Οι LDL αποτελούν τον κύριο φορέα της χοληστερόλης στο πλάσμα. Χρησιμοποιούνται ως δότες χοληστερόλης σε εξωπατικούς ιστούς (φλοιός επινεφριδίων, λεμφοκύτταρα, μύες, νεφροί). Τα περισσότερα κύτταρα του σώματος φέρουν ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς μέσω των οποίων γίνεται ενδοκυττάρωση της LDL. Ποσοστό 40-60% της συνολικής LDL του πλάσματος παραλαμβάνεται με αυτό τον τρόπο από το ήπαρ και ένα άλλο σημαντικό μέρος από άλλα όργανα.

Όταν η συγκέντρωση της LDL στο πλάσμα είναι αρκετά υψηλή ένα μέρος της περνά μέσα από το ενδοθήλιο των αγγείων στον υπενδοθηλιακό χώρο. Η παρουσία της LDL εκεί, και μάλιστα η οξειδωσή της, προσελκύει μονοκύτταρα τα οποία τη φαγοκυτταρώνουν και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά αδυνατούν πλέον να απομακρυνθούν από το τοίχωμα του αγγείου και αν επισυμβεί ρήξη στο στρώμα του ενδοθηλίου σχηματίζουν τη βάση της αθηρωματικής πλάκας.

Οι HDL παράγονται κυρίως από το ήπαρ και εί-

ναι πλούσιες σε αποπρωτεΐνες οι οποίες περιβάλλουν φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη. Ο ρόλος των HDL στην απομάκρυνση της πλεονάζουσας χοληστερόλης από τους ιστούς φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντικός, πράγμα που εξηγεί και την αντιαθηρογόνο δράση τους (4).

Η λιποπρωτεΐνη (a) (Lp[a]) είναι ένα ιδιαίτερο κλάσμα των LDL που μοιάζει αρκετά με το μόριο του πλασμινογόνου και ενδεχομένως παρεμβαίνει αρνητικά στη διαδικασία της θρομβολύσεως. Αυτό ίσως εξηγεί τα ευρήματα πολλών σοβαρών επιδημιολογικών μελετών σύμφωνα με τις οποίες οι αυξημένες τιμές λιποπρωτεΐνης (a) αποτελούν έναν ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου (5).

Οι υπερλιπιδαιμίες είναι καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από σταθερή αύξηση της χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα και ανάλογη μεταβολή στην ποσότητα και την εκατοστιαία αναλογία των λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων με δυνητικά σοβαρότατες απώτερες συνέπειες για τον πάσχοντα (6). Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν αμιγή αύξηση της χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων, ενώ άλλοι συνδυασμένη αύξηση και των δύο (7). Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η μακροχρόνια παρουσία υψηλών τιμών χοληστερόλης στον ορό συνδέεται με σαφώς αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη γενικά αθηρωμάτωσης και ιδιαίτερα στεφανιαίας νόσου (8). Ο κίνδυνος αυτός φαίνεται επίσης να είναι αντιστρόφως ανάλογος προς τα επίπεδα της χοληστερόλης που βρίσκεται στην HDL και ευθέως ανάλογος προς τη χοληστερόλη της LDL. Συχνά οι ασθενείς με υπερλιπιδαιμία παρουσιάζουν αξιόλογη εναπόθεση λιπιδίων σε ορισμένους ιστούς με αποτέλεσμα την εμφάνιση ξανθωμάτων στο δέρμα και τους τένοντες, ξανθελασμάτων στα βλέφαρα και "γεροντότοξο" στον οφθαλμό.

Ο ρόλος της κληρονομικότητας στην υπερχοληστερολαιμία ποικίλλει, αλλά είναι γενικά σημαντικός. Στους περισσότερους ασθενείς υπάρχει κάποιου βαθμού κληρονομική προδιάθεση που όμως συνήθως δεν παίρνει καθαρά Μενδέλειους χαρακτήρες. Η κλασικά οικογενής διαταραχή είναι σχετικά σπανιότερη και αφορά τους υποδοχείς της LDL στους περιφερικούς ιστούς. Μπορεί να υπάρχει πλήρης ή μερική κατάργηση της συνθέσεώς τους, αδυναμία μεταφοράς τους στην κυτταρική μεμβράνη ή λειτουργική μειονεξία τους. Σε όλες τις περιπτώσεις το αποτέλεσμα είναι σοβαρότατη διαταραχή στην απομάκρυνση της LDL από το πλάσμα. Οι ετεροζυγώτες παρουσιάζουν σχετικά υψηλές τιμές χοληστερόλης ήδη από τη γέννησή τους, ενώ μετά την 3η δεκαετία της ζωής οι τιμές

αυξάνονται σημαντικά (300-400 mg/dl) με όλους τους συνοδούς κινδύνους. Στους ομοζυγώτες (συχνότητα 1:1.000.000 στο γενικό πληθυσμό) τα πράγματα είναι πολύ πιο σοβαρά αφού πολύ ψηλές τιμές χοληστερόλης (700-1200 mg/dl) διαπιστώνονται ήδη από την παιδική ηλικία και οι ασθενείς συχνότατα εμφανίζουν έμφραγμα του μυοκαρδίου πριν ακόμη συμπληρώσουν τα 20 τους χρόνια, ενώ ενωρίτερα έχουν ήδη αναπτύξει υπερβαλβιδική αορτική στένωση και αθηρωμάτωση της ανιούσης αορτής.

Οι ασθενείς με ελαφρά ή μέτρια υπερτριγλυκεριδαιμία είναι ασυμπτωματικοί ή απλώς παρουσιάζουν ξανθώματα στο δέρμα. Αποτελεί θέμα ευρύτατης συζητήσεως που δεν έχει ακόμη λυθεί το αν τα τριγλυκερίδια αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αθηρωμάτωση. Αρκετά συχνά η υπερτριγλυκεριδαιμία συνοδεύεται από μείωση της χοληστερόλης της HDL και άρα δυσμενής αθηρωματικό δείκτη ή από άλλους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο (π.χ. ινσουλινική αντοχή, παχυσαρκία, πολυφαγία, καθιστική ζωή κ.λπ.). Παραμένει εντούτοις εξαιρετικά αμφίβολο το αν αυτή καθ' αυτή η παρουσία υψηλών τριγλυκεριδίων επαυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου ή αθηρωμάτωσης (9).

Ασθενείς με βαριά υπερτριγλυκεριδαιμία (τιμές άνω των 1000 mg/dl) εμφανίζουν ποικίλα συμπτώματα, όπως κρίσεις έντονου κοιλιακού άλγους, ξηροστομία, ξηροφθαλμία, αιμωδίες των άκρων, εναπόθεση λιπιδίων στον αμφιβληστροειδή, διόγκωση ήπατος και σπληνός, απώλεια μνήμης και ψυχικές διαταραχές. Τέλος, δεν είναι ασυνήθης η εμφάνιση κρίσεων οξείας παγκρεατίτιδας ή τελικά η ανάπτυξη χρόνιας παγκρεατίτιδας (10).

Η μείωση των επιπέδων της ολικής και της LDL-χοληστερόλης φαίνεται να μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο νέου μείζονος επεισοδίου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (δευτερογενής πρόληψη) ενώ θετικά επιδρά και στην πρωτογενή πρόληψη της νόσου. Η κατάλληλη διαιτητική αγωγή και μία σειρά από φάρμακα (ρητίνες, στατίνες, φιβράτες, εζετιμίβη) κατορθώνουν στην πλειονότητα των ασθενών να επαναφέρουν τα λιπίδια του ορού στα επιθυμητά επίπεδα (11). Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις τα μέτρα αυτά αποδεικνύονται ανεπαρκή. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε οικογενείς υπερλιπιδαιμίες όπου η αδυναμία επαρκούς ανάπτυξης υποδοχέων της LDL καθιστά πρακτικά ανενεργή τα φάρμακα.

Στις περιπτώσεις αυτές έχουν δοκιμασθεί διάφορες μέθοδοι που όμως ή έχουν μικρή αποτελεσματικότητα ή συνοδεύονται από σοβαρούς κινδύνους ή παρενέργειες. Τέτοιες μέθοδοι είναι η μερική παράκαμψη ειλεού, η αναστόμωση πυλαίας-κάτω κοίλης

φλεβός και η μεταμόσχευση ήπατος. Τέλος, η γονιδιακή θεραπεία που αποσκοπεί στην αποκατάσταση της έκφρασης του LDL-υποδοχέα στα ηπατοκύτταρα, παρά τις αρχικές ελπίδες δεν φαίνεται μέχρι στιγμής να αποδίδει.

2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΛΙΠΙΔΙΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

Η πρώτη εφαρμογή μεθόδων αιμαφαιρέσεως για την αντιμετώπιση βαριάς υπερλιπιδαιμίας επιχειρήθηκε από τον Thompson το 1975 και συνίστατο σε μη ειδική πλασμαφαίρεση. Αν και τα αποτελέσματά της ήταν αξιολογικά η μακροχρόνια χρήση της –που ήταν απαραίτητη για τη διατήρηση του αποτελέσματος– συνεπαγόταν μεγάλη απώλεια χρήσιμων πρωτεϊνών (λευκωματίνες, ανοσοσφαιρίνες, HDL) ενώ το συνολικό κόστος επιβαρυνόταν από την ανάγκη συνεχούς υποκατάστασης της λευκωματίνης. Μεταγενέστερα επιχειρήθηκαν κάποιες βελτιώσεις με την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης διπλής διήθησης που δεν απαιτεί τη χρήση λευκωματίνης και της θερμοδιήθησης που αποτρέπει το σχηματισμό κρουαζέλης, η οποία αποφράσσει τους πόρους των μεμβρανών και εμποδίζει τη δίοδο της LDL. Παρά τις βελτιώσεις όμως αυτές τα αποτελέσματα δεν ήταν αρκετά ικανοποιητικά και κατέστη σαφής η ανάγκη για την ανάπτυξη μεθόδων εκλεκτικής λιπιδιαφαίρεσης (12).

Οι βασικές μέθοδοι λιπιδιαφαίρεσης που χρησιμοποιούνται σήμερα δεν διαφέρουν σημαντικά από πλευράς αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας (13). Αναλυτικά είναι οι ακόλουθες:

- α. Προσρόφηση θειικής δεξτράνης-κυτταρίνης: Μετά το διαχωρισμό του από τα έμμορφα στοιχεία το πλάσμα διαβιβάζεται σε στήλες θειικής δεξτράνης προσκολλημένης πάνω σε κυτταρίνη. Η θειική δεξτράνη δεσμεύει ηλεκτροστατικά την αποπρωτεΐνη και συγκρατεί όσες λιποπρωτεΐνες την περιέχουν (LDL, VLDL, Lp[a]) (12).
- β. Προσρόφηση σε στήλες αντισωμάτων: Μετά το διαχωρισμό του από τα έμμορφα στοιχεία το πλάσμα διαβιβάζεται σε στήλες με αντισώματα αιγός έναντι της αποπρωτεΐνης Β προσκολλημένα πάνω σε κυτταρίνη, όπου πάλι συγκρατούνται οι αντίστοιχες λιποπρωτεΐνες (12).
- γ. Εξωσωματική καθίζηση ηπαρίνης-LDL (μέθοδος HELP): Μετά το διαχωρισμό του από τα έμμορφα στοιχεία το πλάσμα αναμειγνύεται με ικανή ποσότητα ηπαρίνης και το μείγμα φέρεται σε pH 5,2, οπότε σχηματίζεται ένα σύμπλεγμα της ηπαρίνης με την LDL, την Lp[a] και το ινωδογόνο. Το σύμπλεγμα αυτό απομακρύνεται με διήθηση από κατάλληλο φίλτρο. Σημειώνεται ότι το σύμπλεγμα

αυτό σχηματίζεται σε ευρύτερο πλαίσιο pH αλλά στη συγκεκριμένη τιμή υπάρχει το πλεονέκτημα ότι η συνοδός καθίζηση HDL είναι ελάχιστη. Παράλληλα αποβάλλονται και ορισμένα μόρια προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, P σελεκτίνη) τα οποία θεωρείται ότι επίσης συμμετέχουν στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης (14).

- δ. Άμεση προσρόφηση λιποπρωτεϊνών (μέθοδος DALI): Πλήρες αίμα διαβιβάζεται σε στήλες πολυακρυλαμίδης οι οποίες επιδρούν ηλεκτροχημικά σε κατιοντικές ομάδες των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν αποπρωτεΐνη Β και τις κατακρατούν (15).
- ε. Μέθοδος Liposorber D: Νεότερη μέθοδος που χρησιμοποιεί επίσης πλήρες αίμα (16).

3. ΤΡΟΠΟΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η λιπιδιαφαίρεση εφαρμόζεται περιοδικά (συνήθως ανά 2 εβδομάδες). Η συχνότητα καθορίζεται από τις ενδιάμεσες τιμές ολικής και LDL-χοληστερόλης και διαφέρει από άτομο σε άτομο. Κατά κανόνα συγχρηγείται φαρμακευτική αγωγή με στατίνη που βελτιώνει και παρατείνει το υπολιπιδαιμικό αποτέλεσμα. Μετά το πέρας κάθε συνεδρίας επιτυγχάνεται μείωση των τιμών της LDL-χοληστερόλης (ή και της Lp[a] και του ινωδογόνου για όσες μεθόδους τα συναποβάλλουν) της τάξεως του 50-60% (14). Οι τιμές αυξάνονται προοδευτικά τις επόμενες ημέρες αλλά συνήθως στο τέλος των δύο εβδομάδων παραμένουν χαμηλότερες από τις τιμές εκκίνησης. Συνυπάρχει μικρή αλλά άξια λόγου μείωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης που σε μακροχρόνια αγωγή είναι περί το 12% (17). Παράλληλα έχει διαπιστωθεί μείωση του οξειδωτικού στρες (18) που μέσω οξειδωσης της LDL προάγει την αθηρογένεση. Τέλος μελέτες με PET (positron emission tomography) που έγιναν 20 ώρες μετά από μία συνεδρία λιπιδιαφαίρεσης έδειξαν βελτίωση της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας των στεφανιαίων αγγείων (14).

Τα μακροχρόνια αποτελέσματα της θεραπείας με λιπιδιαφαίρεση αναφέρονται γενικά ως θετικά, αλλά η ασφαλής αξιολόγησή τους προσκρούει σε προβλήματα όπως ο μικρός αριθμός μελετώμενων ασθενών και η απουσία τυφλών μελετών. Έτσι έχουν αναφερθεί με τη μακροχρόνια αγωγή υποχώρηση των ξανθωμάτων και κινητοποίηση της χοληστερόλης που είχε εναποτεθεί σε διάφορους ιστούς, απαλλαγή από σθηθαγικού τύπου ενοχλήματα ή καλύτερη ανοχή στην κόπωση (19), επιβράδυνση της εξέλιξης ή και υποστρόφη των αγγειακών αθηρωματικών βλαβών, μείωση του αριθμού των απαιτούμενων για την αντι-

μετώπισή τους επεμβάσεων και βελτίωση της επιβίωσης ασθενών με οικογενή ομόζυγη υπερχοληστερολαιμία (20).

4. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Οι μέθοδοι λιπιδιαφαίρεσης είναι δαπανηρές, επίπονες και εφαρμόζονται σε μικρό αριθμό εξειδικευμένων κέντρων. Για το λόγο αυτό πρέπει να χρησιμοποιούνται με φειδώ και μόνο όπου υπάρχει σοβαρή ένδειξη. Οι κύριες και καθολικά αποδεκτές ενδείξεις εφαρμογής της λιπιδιαφαίρεσης (21) είναι:

- α. Ασθενείς με επίσημη στεφανιαία νόσο, δηλαδή έμφραγμα του μυοκαρδίου ή παθολογική στεφανιογραφία, οι οποίοι παρά την εφαρμογή της διαιτητικής και της μέγιστης επιτρεπόμενης φαρμακευτικής αγωγής διατηρούν τιμές LDL-χοληστερόλης άνω των 190 mg/dl.
- β. Ασθενείς με οικογενή ομόζυγο υπερχοληστερολαιμία. Στους ασθενείς αυτούς εξ ορισμού η φαρμακευτική αγωγή είναι ελάχιστα αποτελεσματική και ο κίνδυνος πρώιμου θανάτου από στεφανιαία νόσο μέγιστος. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει από την παιδική ηλικία αλλά πάντως όχι πριν από το 5^ο έτος της ζωής.
- γ. Βαριά επιμένουσα υπερχοληστερολαιμία σε άνδρα άνω των 30 ετών ή γυναίκα άνω των 40 ετών (LDL-χοληστερόλη άνω των 250 mg/dl υπό διαιτητική και μέγιστη επιτρεπόμενη φαρμακευτική αγωγή) εφόσον συνυπάρχει ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου –προ των 55 ετών για τους άνδρες, προ των 65 ετών για τις γυναίκες- σε συγγενή 1^{ου} βαθμού καθώς επίσης και ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου (κάπνισμα, διαβήτης, υπέρταση, άρρεν φύλο, τιμή λιποπρωτεΐνης Lp(a) άνω των 40 mg/dl).

Η λιπιδιαφαίρεση έχει εφαρμοσθεί και σε άλλες περιπτώσεις, αλλά η αποτελεσματικότητά της χρειάζεται ακόμη να επιβεβαιωθεί και άρα δεν αποτελούν, επί του παρόντος, απόλυτες ενδείξεις της. Ενδεικτικά αναφέρονται οι ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική ή παρακαμπτήρια επέμβαση των στεφανιαίων αγγείων: Η εφαρμογή λιπιδιαφαίρεσης αμέσως πριν και μετά την αγγειοπλαστική φαίνεται να μειώνει το ποσοστό επαναστένωσης των στεφανιαίων αγγείων ή αποφράξεως του μοσχεύματος (22).
- Μετά από μεταμόσχευση καρδιάς: Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς συχνά εμφανίζουν ταχέως αναπτυσσόμενη βαριά, πολυεστιακή ισχαιμική νόσο που προσβάλλει και μικρά αγγεία. Η εφαρμογή λιπιδιαφαίρεσης φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο ανά-

πτυξής της, τουλάχιστον σε υπερχοληστεριναιμικούς ασθενείς.

- Περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια: Αναφέρεται ότι η λιπιδιαφαίρεση μπορεί σε σοβαρές περιπτώσεις της νόσου να βελτιώσει τα συμπτώματα των ασθενών, αλλά και την αιμάτωση του δέρματος και των μυών, να αυξήσει την τοπική παραγωγή NO και να βελτιώσει τη λειτουργία του ενδοθηλίου.
- Νεφρωσικό σύνδρομο: Σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στα στεροειδή η λιπιδιαφαίρεση μπορεί να επιφέρει μείωση της λευκωματουρίας και αύξηση της λευκωματίνης του ορού (23).
- Εγκεφαλικά επεισόδια: Σε ασθενείς με ισχαιμικό έμφρακτο ή πολλαπλά μικροέμφρακτα έχει αναφερθεί σημαντική νευρολογική βελτίωση μετά από λιπιδιαφαίρεση.
- Οξεία παγκρεατίτις: Σημαντική κλινική και εργαστηριακή βελτίωση αναφέρεται σε περιπτώσεις με βαριά υπερτριγλυκεριδαίμια, υπερινωδογοναιμία και υπεργλοιότητα του αίματος (24).
- Διαταραχές της μικροκυκλοφορίας του οφθαλμού: Σε περιπτώσεις απόφραξης αρτηριών ή φλεβών του οφθαλμού καθώς και ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας η εφαρμογή λιπιδιαφαίρεσης οδήγησε σε βελτίωση της οπτικής οξύτητας και του οπτικού πεδίου (25).
- Ιδιοπαθής οξεία απώλεια ακοής: Πιθανώς οφείλεται σε υπεργλοιότητα του αίματος ή μικροθρομβώσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις διαπιστώθηκε άμεση βελτίωση με μία συνεδρία λιπιδιαφαίρεσης. Φαίνεται πάντως ότι το όφελος είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς με αυξημένες τιμές ινωδογόνου (άνω των 295 mg/dl) (26).

5. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ-ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΣ

Η λιπιδιαφαίρεση γίνεται γενικά καλά ανεκτή από τους ασθενείς και οι παρενέργειες είναι σπάνιες. Σε μεγάλες μελέτες το αναφερόμενο ποσοστό παρενεργειών δεν υπερβαίνει το 1-2% (19). Οι σημαντικότερες παρενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι:

- Προβλήματα σχετιζόμενα με την ηπαρίνη: Σπάνια έχει αναφερθεί αιμορραγική διάθεση οφειλόμενη στην ηπαρίνη. Φυσικά μέθοδοι λιπιδιαφαίρεσης που απαιτούν τη χορήγηση ηπαρίνης δεν μπορούν να εφαρμοσθούν σε ασθενείς πρόσφατα χειρουργημένους ή με υπερευαισθησία στην ηπαρίνη.
- Υπόταση: οφείλεται σε αγγειοδιαστολή λόγω μαζικής έκλυσης βραδυκινίνης που προκαλείται από την επαφή του αίματος με το εξωσωματικό δίκτυο στις μεθόδους DALI και θειικής δεξτράνης.

Παρατηρείται κυρίως εάν έχει προηγηθεί λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης I οι οποίοι παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό της βραδυκινίνης. Ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα επιτρέπεται να υποβάλλονται σε λιπιδιαφαίρεση μόνο με τη μέθοδο H.E.L.P. (27)

- Σύνδρομο της πρώτης συνεδρίας: Εκδηλώνεται με πυρετό και υπόταση. Οφείλεται στην ύπαρξη ετερόφιλων αντισωμάτων έναντι των αντισωμάτων αιγός που χρησιμοποιούνται για τη δέσμευση της LDL.
- Άλλες παρενέργειες: Δέσμευση κατιοντικών ηλεκτρολυτών, παράταση του aPTT, στηθάγχη, αιμόλυση, αδηφαγία (οφειλόμενη σε απώλεια λεπτίνης με την αφαίρεση) (28).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thompson G. A handbook of hyperlipidaemia. Current Science Ltd., London 1990.
2. Goldstein GL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425-43.
3. Kottke BA. Lipoproteins and apolipoproteins. *Postgrad Med* 1994; 95:51-65.
4. Ζαννής Β, Καρδάσης Δ. Η επανάσταση της HDL. *Αθήρωμα* 2002; 6:1-2.
5. Baldassare D, Tremoli E, Franceschini G, et al. Plasma lipoprotein (a) is an independent risk factor associated with carotid wall thickening. *Stroke* 1996; 27:1044-9.
6. Fisher WR, Truitt DH. The common hyperlipoproteinemias. An understanding of disease mechanisms and their control. *Ann Intern Med* 1976; 85:497-508.
7. Beaumont GL, Carlson LA, Cooper GR, et al. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull WHO* 1970; 43:891-915.
8. Kreisberg RA, Oberman A. Lipids and atherosclerosis: Lessons learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87:423-37.
9. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischaemic heart disease. *Circulation* 1998; 97:1029-36.
10. Γιαλούρης Α, Ράπτης Σ. Υπερλιπιδαιμίες. *Εις Σ.Α. Ράπτη "Εσωτερική Παθολογία"* (τόμος 4^{ος}), Μ. Παρισιάνου, Αθήνα 1998.
11. Yalouris A, Raptis S. Treating the hyperlipidaemias. *Med Dig* 1988; 14:9-12.
12. Vella A, Pineda A, O' Brien T. LDL-apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia. *Mayo Clinic Proc* 2001; 76:1039-46.
13. Krebs A, Krebs K, Keller F. Retrospective comparison of 5 different methods for long-term LDL-apheresis in 20 patients between 1986 and 2001. *Int J Artif Organs* 2004; 27:137-48.
14. Horstkotte D, Mellwig KP. Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.). *Z Kardiol* 2003; 92(Suppl 3):III 1-5.
15. Bosch T. Practical aspects of direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI low-density lipoprotein apheresis. *Transfus Apheresis Sci* 2004; 31:83-8.
16. Otto C, Kern P, Bambauer R, et al. Efficacy and safety of a new whole-blood low-density lipoprotein apheresis system (Liposorber D) in severe hypercholesterolemia. *Artif Organs* 2003; 27:1116-22.
17. Otto C, Geiss HC, Empen K, Parhofer KG. Long-term reduction of C-reactive protein concentration by regular LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2004; 174:151-6.
18. Kurtoglu E, Ugur A, Sait Gonen M, KiSakol G. Effect of lipoprotein apheresis on oxidative stress and antioxidant status in familial hypercholesterolemic patients. *Int J Artif Organs* 2003; 26:1039-43.
19. Schuff-Werner P. Clinical long-term results of H.E.L.P.-apheresis. *Z Kardiol* 2003; 92(Suppl 3):III 28-9.
20. Bosch T, Wendler T. State of the art of low-density lipoprotein apheresis in the year 2003. *Ther Apher Dial* 2004; 8:76-9.
21. Gordon B, Stein E, Jones P, Illingworth DR. Indications for low-density lipoprotein apheresis. *Am J Cardiol* 1994; 74:1109-1112.
22. Blessing F, Wang Y, Walli AK, Seidel D. Heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein precipitation: rationale for a specific adjuvant therapy in cardiovascular disease. *Transfus Apheresis Sci* 2004; 30:255-66
23. Sulowicz W, Stompor T. Application of LDL-apheresis and immunoabsorption in kidney diseases. *Rocz Akad Med Bialymst* 2004; 49:127-34.
24. Sattler AM, Bock K, Schmidt S, et al. LDL-Apheresis for the treatment of hyperchylomicronemia-induced pancreatitis. *Z Kardiol* 2003; 92(Suppl 3):III 64-67.
25. Ramunni A, Giancipoli G, Saracino A, et al. LDL-apheresis in acute anterior ischemic optic neuropathy. *Int J Artif Organs* 2004; 27:337-41.
26. Suckfull M, Seidel D, Thiery J, et al. Treatment of sudden hearing loss through fibrinogen/LDL-apheresis. A prospective, randomized multicenter trial. *Z Kardiol* 2003; 92(Suppl 3): III 59-63.
27. Krieter DH, Steinke J, Kerkhoff M, et al. Contact activation in low-density lipoprotein apheresis systems. *Artif Organs* 2005; 29: 47-52.
28. Leitner GC, Roob JM, Bahadori B, et al. Leptin deficiency due to lipid apheresis: a possible reason for ravenous hunger and weight gain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:259-60.

“ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ” (Μέρος 2^ο)

Συντονίστρια: **Β Καψιμάλη-Βαϊτοπούλου**

Τυποποίηση Β-Λεμφοϋπερπλαστικών Συνδρόμων

Σ Αλεξιά

Τα Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Σύνδρομα (Β-ΧΛΣ) αποτελούν μεγάλη ομάδα αιματολογικών κακοηθειών με μορφολογική, ανοσοφαινοτυπική, κυτταρογενετική, μοριακή και κλινική ετερογένεια. Πρόκειται για εξεργασίες από περιφερικά Β λεμφοκύτταρα.

Τα σύνδρομα αυτά παρουσιάζονται είτε με λευχαιμική εικόνα και διήθηση του μυελού των οστών, είτε αφορούν σε πρωτοπαθή λεμφαδενικά ή εξωλεμφαδενικά λεμφώματα με δευτερογενή διήθηση του μυελού των οστών ή/και του περιφερικού αίματος.

Η πιο πρόσφατη ταξινόμηση των Β-ΧΛΣ είναι αυτή του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) και βασίζεται στο συνδυασμό κλινικών χαρακτηριστικών, μορφολογίας, ανοσοφαινότυπου και γενετικών ανωμαλιών. Με βάση την ταξινόμηση WHO στην ομάδα των Β-ΧΛΣ κατατάσσονται τα νοσήματα που αναφέρονται στον πίνακα 1.

Οι μέθοδοι μελέτης των Β-ΧΛΣ περιλαμβάνουν:

1. Μορφολογία των κυττάρων σε επιχρίσματα περιφερικού αίματος και μυελού των οστών
2. Ανοσοφαινοτυπική μελέτη σε εναιώρημα κυττάρων με κυτταρομετρία ροής και/ή σε ιστολογικές τομές με ανοσοϊστοχημεία
3. Κυτταροχημεία
4. Βιοψία και ιστολογική μελέτη του λεμφαδένα, μυελού, σπλήνα
5. Κυτταρογενετικές μέθοδοι
6. Μοριακές μέθοδοι

Η ανοσοφαινοτυπική ανάλυση με Κυτταρομετρία Ροής (ΚΡ) θεωρείται σήμερα απαραίτητη εξέταση **πρώτης γραμμής** στη μελέτη των Β-ΧΛΣ που συμπληρώνει τις πληροφορίες που λαμβάνονται με τη μελέ-

τη της μορφολογίας και την ιστολογική εξέταση.

Με την ΚΡ τεκμηριώνεται η κλωνικότητα των Β-ΧΛΣ, μπορεί να τεθεί η ακριβής διάγνωση να γίνει παρακολούθηση ενός υπό θεραπεία διαγνωσμένου νοσήματος και να ανιχνευτεί η υπολειμματική νόσος μετά το τέλος της θεραπευτικής αγωγής.

ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ ΤΩΝ Β-ΧΛΣ

Το βασικότερο ανοσοφαινοτυπικό χαρακτηριστικό των Β-ΧΛΣ είναι ο περιορισμός στην έκφραση μίας μόνο ελαφράς αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης. Τα Β-λεμφοκύτταρα φυσιολογικά ή σε καλοήγη υπερπλασία εκφράζουν κ και λ αλυσίδες σε αναλογία περί-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ταξινόμηση κατά WHO των Λεμφοϋπερπλαστικών Συνδρόμων από περιφερικά Β λεμφοκύτταρα

- Β – Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (Β-ΧΛΛ)/Λεμφοκυτταρικό λέμφωμα από μικρά Λεμφοκύτταρα (ΛμΛ)
- Β – Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία (Β-ΠΛΛ)
- Λεμφοπλασματοκυτταρικό Λέμφωμα (ΛΠΛ)/ανοσοκύττωμα (± Waldenstrom)
- Λέμφωμα από Κύτταρα του Μανδύα (ΛΚΜ)
- Οζώδες λέμφωμα (ΟΛ)
- Λέμφωμα Οριακής Ζώνης (ΛΟΖ)
Λέμφωμα Οριακής Ζώνης MALT (± Β-μονοκυτταροειδή κύτταρα)
- Λεμφαδενικό ΛΟΖ (± Β-μονοκυτταροειδή κύτταρα)
Σπληνικό ΛΟΖ (± λαχνωτά λεμφοκύτταρα)
- Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα (ΛΤΚ)
- Πλασματοκυτταρικό (πολλαπλούν) μύελωμα (ΠΜ)/πλασματοκύττωμα
- Διάχυτο Λέμφωμα από Μεγάλα Β-Κύτταρα (ΔΛΜΚ)
- Λέμφωμα Burkitt

που 60/40. Κριτήριο για την παρουσία μονοκλωνικού Β πληθυσμού είναι η διαταραχή στη σχέση των ελαφρών αλυσίδων επιφάνειας ώστε ο λόγος κ/λ>5/1 ή ο λόγος λ/κ>3/1, ή η πλήρης έλλειψη έκφρασης και των δύο ελαφρών αλυσίδων.

Στον πίνακα 2 συνοψίζεται το ανοσοφαινοτυπικό προφίλ των Β-ΧΛΣ.

Από Ε. Matutes και συν. (1994) με τροποποίηση ΕJ Moreau και συν. (1997) έχει προταθεί ένα σύστημα βαθμονόμησης της έκφρασης 5 μονοκλωνικών αντισωμάτων (SI9, CD5, CD23, FMC7, CD79b) για τη διάκριση της Β-ΧΛΛ από τα υπόλοιπα Β-ΧΛΣ (Πίνακας 3).

Το σύστημα βαθμονόμησης δίνει χαρακτηριστικό ανοσοφαινοτυπικό προφίλ για τη Β-ΧΛΛ με βαθμολογία (score) 3-5 έναντι των άλλων Β-ΧΛΣ τα οποία βαθμολογούνται με 0-2 (Πίνακας 4).

Για τη ΛΤΚ προτείνεται σύστημα βαθμονόμησης (πίνακας 5) της έκφρασης 4 μονοκλωνικών αντισωμάτων (CD11c, CD25, HC2, CD103) για το διαχωρισμό της τυπικής ΛΤΚ από την άτυπη ΛΤΚ και τα άλλα Β-ΧΛΣ. Το score κυμαίνεται από 4 (τυπική ΛΤΚ) έως 0 (άτυπη ΛΤΚ).

Το φάσμα των χρησιμοποιούμενων μονοκλωνικών αντισωμάτων πρέπει να στηρίζεται στις κλινικές πληροφορίες και κυρίως στην κυτταρομορφολογία των επιχρισμάτων του περιφερικού αίματος και του μυελού των οστών.

Αναλόγως του εργαστηρίου μπορεί να εφαρμοστεί η μέθοδος ενός αρχικού μικρού (screening) πάνελ και έπειτα ενός δεύτερου πιο εκτεταμένου.

Ορισμένοι δείκτες, όπως το CD38 και p53 έχει διαπιστωθεί ότι εκτός από διαγνωστική έχουν και σημαντική προγνωστική αξία. Επίσης σχετικά πρόσφατα έγινε δυνατή η ποσοτική εκτίμηση της έντασης φθορισμού διαφόρων αντιγόνων επιφάνειας και οι μελέτες δείχνουν ότι η ένταση έκφρασης προσφέρει σημαντικές πληροφορίες στη διαφοροδιάγνωση και πρόγνωση των Β-ΧΛΣ όπως επίσης στη λήψη απόφασης θεραπευτικής αντιμετώπισης με μονοκλωνικά αντισώματα.

Συμπερασματικά η ΚΡ παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη διάγνωση, ταξινόμηση και παρακολούθηση των Β-ΧΛΣ. Στην ταξινόμηση και ανοσοφαινοτυπική μελέτη των Β-ΧΛΣ δρα καταλυτικά η βαθιά γνώση της κατανομής της έκφρασης των αντιγόνων

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Ανοσοφαινότυπος Β-Χρόνιων Λεμφοϋπερπλαστικών Συνδρόμων

	CD19	CD22	CD20	CD10	Ig(s)	CD5	CD23	CD11c	CD103	FMC-7	Άλλα
ΒΧΛΛ/Λ (CLL/SL)	+	+ασθενής	+ασθενής	-	+ασθενής	+	+	-/+ασθενής	-	-	
Β-ΠΛΛ (PLL)	+	+	+	-	+	-/+	-/+	-	-	+	
ΛΚΜ (MCL)	+	+	+	-/+	+	+	-	-	-	+	cyclin D1
ΛΟΖ (MZL)	+	+	+	-	+	-	-	+/-	-	+	
ΟΖ (FL)	+	+	+	+	+	-	-/+	-	-	+/-	
ΛΤΚ (HCL)	+	+έντονη	+έντονη	-	+	-	-	+έντονη	+	+	CD25 +έντονη
ΛΠΛ (LPL)	+	+	+	-	+	-	-/+	-/+ασθενής	-	+/-	Ig(c)+
ΔΛΜΚ (DLCL)	+	+	+	-/+	+/-	-	-	-	-	-	CD30+/-
Λ Burkitt	+	+	+	+	+	-	-	-/+	-	-	
ΠΜ (MM)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CD38 +έντονη CD56+, CD138+

Σημείωση: +: >90%, +/-: >50%, -/+ : <50%, -: <10% των περιπτώσεων
Από Semin in Hematology, 2001, 38(2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Διαγνωστικό σύστημα βαθμονόμησης Β-Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας

Δείκτης	Έκφραση σε Β-ΧΛΛ	Βαθμός	Έκφραση σε άλλα Β-ΧΛΣ	Βαθμός
Sm Ig	Ασθενής	1	Μέτρια/έντονη	0
CD5	Θετική	1	Αρνητική	0
CD23	Θετική	1	Αρνητική	0
FMC-7	Αρνητική	1	Θετική	0
CD79b	Αρνητική	1	Μέτρια/έντονη	0

(Matutes et al 1994, Moreau et al 1997)

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Βαθμονόμηση Β-Χρόνιων Λεμφοϋπερπλαστικών Συνδρόμων

Νόσημα	Βαθμός
Β-ΧΛΛ (CLL)	
Τυπική	4-5
'Ατυπη	3-5
Β-ΠΛΛ (PLL)	0-1
ΛΤΚ (HCL)	
Τυπική	0-1
Παραλλαγή	0-1
ΛΚΜ (MCL)	0-2
ΛΟΖ (MZL)	0-1
ΟΛ (FL)	0-2
'Αλλα Β-ΧΛΣ	0-1

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Διαγνωστικό σύστημα βαθμονόμησης Λευχαιμίας από τριχωτά κύτταρα (ΛΤΚ)

Δείκτης	Έκφραση	Βαθμός	Έκφραση	Βαθμός
CD11c	Θετική	1	Αρνητική	0
CD25	Θετική	1	Αρνητική	0
HC2	Θετική	1	Αρνητική	0
CD103	Θετική	1	Αρνητική	0

στα φυσιολογικά Β-κύτταρα και η προσεκτική αναλυτική μέθοδος.

Οι πληροφορίες από την κλινική, μορφολογική και μοριακή μελέτη, σε συσχέτιση με τα δεδομένα από την ανοσοφαινοτυπική κυτταρομετρική ανάλυση οδηγούν στη διάγνωση με μεγάλη ευαισθησία και ακρίβεια.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morrila R, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 1994, 8: 1640-5.
2. Matutes E, Morilla R, et al. The immunophenotype of hairy cell leukaemia (HCL). Proposal for a scoring system to distinguish HCL from B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Leuk Lymphoma* 1994, 14: 57-61.
3. Jennings CD, Foon KA. Recent Advances in Flow Cytometry: Application to the Diagnosis of Hematologic Malignancy. *Blood* 1997, 90:2863-2892.
4. Moreau EJ, Matutes E, Hern RP et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol* 1997, 108:378-82.
5. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organisation classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical Advisory Committee, Airlie House, Virginia. November 1997. *Histopathology* 2000, 36:69-87.
6. Stetler-Stevenson M, Braylan RC. Flow cytometric analysis of lymphomas and lymphoproliferative disorders. *Semin Hematol* 2001, 38(2):111-23.
7. Montserrat E, Giné E, Bosch F. Redefining Prognostic Elements in Chronic Lymphocytic Leukemia. *The Hematology Journal* 2003, 4(Suppl3):180-181.

Πολλαπλούν Μυέλωμα

Α Ψαρρά

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Πολλαπλούν Μυέλωμα (Multiple Myeloma – MM) χαρακτηρίζεται από την κλωνική συσσώρευση κακοήθων πλασματοκυττάρων (PC) στο μυελό των οστών.

Η κυτταρομετρία ροής (KP), παρέχοντας υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία, συνεισφέρει κατά πολύ στη μελέτη των ανοσοφαινοτυπικών χαρακτηριστικών των κυττάρων τόσο του κακοήθους κλώνου όσο και άλλων ανοσορρυθμιστικών κυττάρων, που ενδεχομένως παίζουν σημαντικό ρόλο στην πορεία του MM. Επιπρόσθετα η Κυτταρομετρία ροής έχει επιτρέψει την ανάλυση του κυτταρικού DNA, με σκοπό είτε την εκτίμηση της πλοειδικής κατάστασης των πλασματοκυττάρων είτε τη μελέτη της κατανομής τους στις φάσεις του κυτταρικού κύκλου.

Η διάκριση φυσιολογικών – κακοήθων πλασματοκυττάρων, τα χαρακτηριστικά της μονοκλωνικής γαμμαπάθειας αδιευκρίνιστης σημασίας (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – MGUS) και της πλασματοκυτταρικής λευχαιμίας (Plasma cell leukemia – PCL) σε σύγκριση με το MM, η ανίχνευση της ελαχίστης υπολειμματικής νόσου και η μελέτη των λοιπών κυττάρων του μυελού των οστών και του περιφερικού αίματος αποτελούν τα κύρια σημεία όπου εστιάζεται η διεθνής βιβλιογραφία, που αφορά το MM και την KP.

Α) ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ – ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Οι μελέτες, που αφορούν τον ανοσοφαινότυπο των κακοήθων PC προηγήθηκαν και είναι περισσότερες από αυτές των φυσιολογικών λόγω του πολύ χαμηλού αριθμού PC στο φυσιολογικό μυελό των οστών. Πρόσφατα και με χρήση των μικροσυστοιχιών (microarrays) DNA αποδείχθηκε ότι τα πλασματοκύτταρα του μυελώματος είναι σαφώς διαφορετι-

κά από τα φυσιολογικά πλασματοκύτταρα.

Στο σημειογράφημα (dotplot) συνδυασμού των σκεδαστικών χαρακτηριστικών, όπως απεικονίζεται στον κυτταρομετρητή ροής, τα πλασματοκύτταρα καταλαμβάνουν χαρακτηριστική θέση αντίστοιχη της μορφολογίας τους και χαρακτηρίζονται από υψηλή πρόσθια και χαμηλή πλάγια σκέδαση καθώς και από τον ανοσοφαινοτυπικό συνδυασμό CD38+(strong)CD138+CD45- ή CD45dim. Πρόκειται δηλαδή για μεγάλα κύτταρα χαμηλής κοκκίωσης, που ευρίσκονται στο τελικό στάδιο διαφοροποίησης των B λεμφοκυττάρων.

Φαίνεται ότι τα φυσιολογικά PC διατηρούν το ran-B αντιγόνο CD19, παρουσιάζουν δηλαδή το φαινότυπο CD138+CD38+(strong)CD19+CD45-ή dim. Τα κακοήθη PC του MM φαίνεται ότι χαρακτηρίζονται γενικά από έλλειψη αντιγόνων επιφανείας των B λεμφοκυττάρων είναι δηλαδή CD19-CD20-, ενώ παράλληλα χαρακτηρίζονται από έντονη έκφραση του μορίου προσκόλλησης CD56. Σημαντική είναι η διάκριση από προγονικά B λεμφοκύτταρα με παρόμοιο φαινότυπο με τα φυσιολογικά PC CD38+(strong)CD19+CD56- τα οποία μπορούν να αποκλεισθούν με βάση τη μη έκφραση του CD138.

Είναι γνωστή η ανίχνευση πολλών άλλων αντιγόνων επιφανείας στα PC, όπως μορίων προσκόλλησης ή δεικτών αωρότητας των B λεμφοκυττάρων καθώς και η προσπάθεια συνδυασμού της έκφρασης αυτών των δεικτών με πρόγνωση του MM. Θα περιορισθούμε όμως στους δείκτες που ήδη αναφέρθηκαν, ως πλέον χρήσιμους και τυποποιημένους για τη διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου.

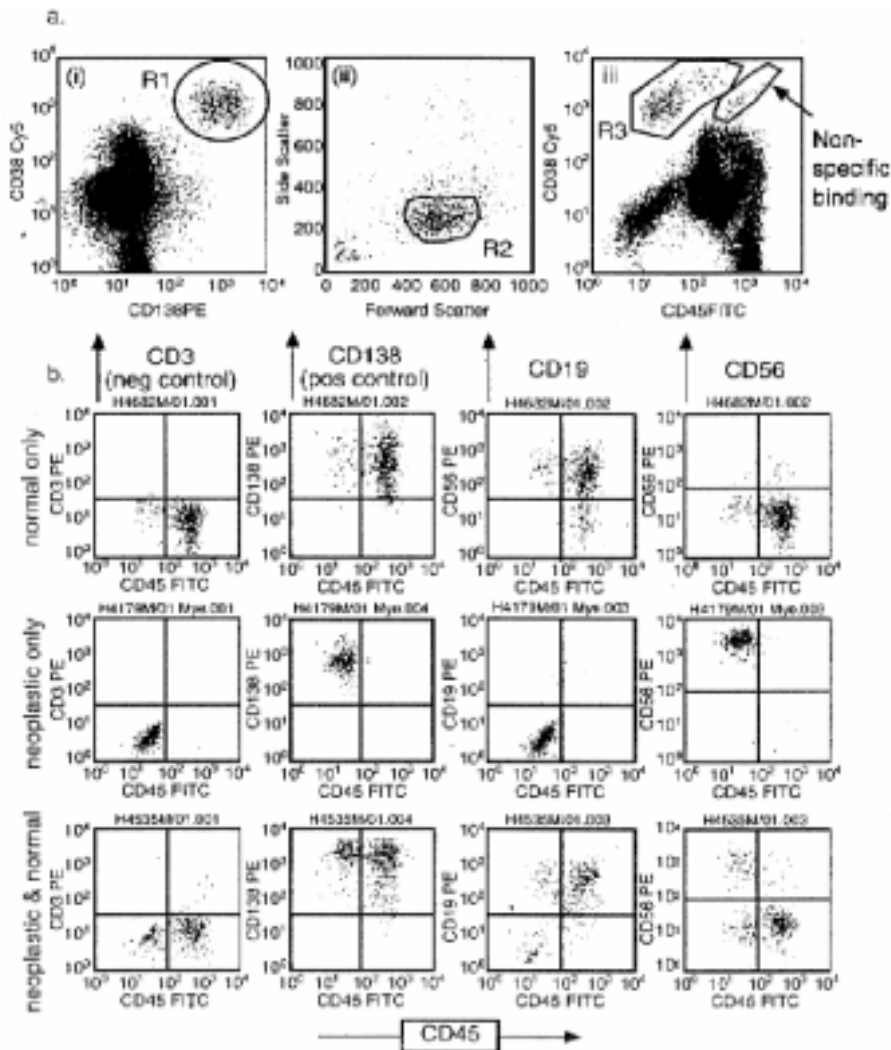
Τα κακοήθη PC παρουσιάζουν ανευπλοειδία σε υψηλό ποσοστό (50-80%), όπως πολύ εύκολα ανιχνεύεται με DNA ανάλυση με KP. Η παρουσία ανευπλοειδίας (υπερδιπλοειδίας σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις με ελάχιστα περιστατικά υποδιπλοειδίας) αφ' ενός επιβεβαιώνει τον κακοήθη χαρακτήρα των PC ενός ασθενούς, αφ' ετέρου έχει προγνωστική σημασία και μάλιστα τα διπλοειδή και υποδιπλοειδή MM παρουσιάζουν χειρότερη πρόγνωση. Πρέπει να σημειωθεί ότι λόγω του μεγάλου αριθμού σχεδόν δι-

πλοειδών περιστατικών (DNA index @ 1) προκειμένου να εξασφαλισθεί η ανίχνευση ανευπλοειδίας ακόμη και σε περιστατικά με πολύ χαμηλό αριθμό πλασματοκυττάρων συστήνεται η διπλή χρώση CD38/Propidium iodide. Με αυτή την απλή και ταχεία μέθοδο καθίσταται δυνατός ο προσδιορισμός του ποσοστού των πλασματοκυττάρων (CD38+(strong)) σε S φάση, που αποτελεί δείκτη της πολλαπλασιαστικής ικανότητας των πλασματοκυττάρων αντίστοιχο του δείκτη σήμανσης (labeling index-LI). Τεκμηριώνεται δε ότι ποσοστό πλασματοκυττάρων σε S φάση <3% αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη καλής πρόγνωσης του MM.

B) ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕΤΑΞΥ MGUS, MM, PCL

Αν και το MM αποτελεί το πρότυπο των μονο-

κλωνικών γαμμαπαθειών, η πιο κοινή διαταραχή των πλασματοκυττάρων είναι η MGUS. Η KP παρέχει την ευκαιρία, όπως ήδη αναφέρθηκε της διάκρισης των PC σε φυσιολογικά και κακοήθη. Σε μια προσπάθεια ποσοτικής μέτρησης των πλασματοκυτταρικών αυτών πληθυσμών με KP τεσσάρων χρωμάτων και διαδοχικές οριοθετήσεις για τον εμπλουτισμό του δείγματος σε πλασματοκύτταρα, διαπιστώθηκε ότι η παρουσία πολυκλωνικών PC με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά φυσιολογικών PC, αν και αποτελούσε σταθερό εύρημα στις MGUS, ήταν σπάνιο εύρημα στα MM και, όταν υπήρχε, (στο 22% των περιπτώσεων) η συχνότητα των κυττάρων αυτών ήταν πολύ μικρότερη στα MM (0,25%) παρά στις MGUS (32,9%) (Σχήμα 1). Πρέπει εξ άλλου να σημειωθεί ότι και η DNA ανάλυση με KP δείχνει την παρουσία δύο πληθυσμών στην περίπτωση της MGUS (συνήθως ενός



Σχήμα 1.

ανευπλοειδούς και ενός φυσιολογικού – διπλοειδούς) και ενός συνήθως ανευπλοειδούς πληθυσμού στο MM. Μόνο 1,5% των ασθενών με MM είχε περισσότερα από 3% φυσιολογικά PC ενώ 98% των ασθενών με MGUS είχε >3% φυσιολογικά πλασματοκύτταρα. Ακόμη και για τη διάκριση ασθενών με MM σταδίου I από τις MGUS, το ποσοστό των φυσιολογικών PC αποτελούσε την πιο ισχυρή παράμετρο σε πολυπαραμετρική ανάλυση.

Τα PC της PCL παρουσιάζουν αωρότερο φαινότυπο από τα PC του MM. Το αντιγόνο CD20 παρουσίαζε υψηλότερη έκφραση στα PC της PCL και ήταν θετικό στο 50% των περιπτώσεων. Επιπρόσθετα τα PC της PCL παρουσίαζαν συχνά έλλειψη έκφρασης του CD56, το οποίο θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση των PC στο στρώμα του μυελού των οστών. Οι φαινοτυπικές αυτές διαφορές δεν επιτρέπουν ωστόσο τη σαφή διάκριση μεταξύ MM και PCL, βοηθούν όμως την ερμηνεία της μικρότερης επιβίωσης στην περίπτωση των PCL, διότι τόσο η έκφραση του CD20 όσο και η απουσία έκφρασης του CD56 αποτελούν κακούς προγνωστικούς δείκτες στο MM.

Στις λίγες μελέτες που αφορούν DNA ανάλυση με KP σε περιστατικά PCL όλοι οι ασθενείς έδειξαν DI (DNA index) ίσο με 1 ή μικρότερο του 1, ευρήματα τελείως διαφορετικά από το MM, όπου η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει υπερδιπλοειδία, αναφέρθηκε δε ήδη η συσχέτιση της διπλοειδίας και υποδιπλοειδίας με χειρότερη πρόγνωση. Παράλληλα βρέθηκε ότι τα PC της PCL παρουσιάζουν υψηλό ποσοστό στην S φάση, ενώ η πολλαπλασιαστική ικανότητα των υπολοίπων κυττάρων του μυελού των οστών βρέθηκε πολύ χαμηλή, οδηγώντας πιθανά στη σοβαρή αναιμία και θρομβοπενία που χαρακτηρίζουν την PCL.

Γ) ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΗΣ ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ (MRD) ΣΤΟ MM

Παραδοσιακά η ανταπόκριση του MM στη θεραπεία προσδιορίζεται μέσω της παραπρωτεΐνης στον ορό ή στα ούρα και του ποσοστού των πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών. Η χρήση της αλλογενούς και αυτόλογης μεταμόσχευσης έχει αυξήσει τα ποσοστά πλήρους ύφεσης και τη συνολική επιβίωση ασθενών με MM και προκειμένου να εκτιμηθεί η ανταπόκριση σε παρόμοιες θεραπείες με μεγαλύτερη ακρίβεια εφαρμόζονται για τον προσδιορισμό της MRD πιο ευαίσθητες τεχνικές, όπως η PCR για την ανίχνευση αναδιατάξεων της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών και η KP για την ανίχνευση των

κακοήθων PC.

Προτείνεται η ανίχνευση των CD38+(strong)CD13-8+(strong)CD45(dim) PC με τετραπλό φθορισμό και διαδοχική οριοθέτηση για την απάλειψη των αποπτωτικών κυττάρων και των συντριμμάτων (debris). Η έκφραση των CD19 και CD56 χρησιμοποιείται για τη διάκριση φυσιολογικών και νεοπλασματικών PC. Προτείνεται η μέτρηση 200000 κυττάρων που επιτρέπει τη μέγιστη ευαισθησία του 0,01%.

Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα, όπως τη χρήση των ίδιων δεικτών για όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα της αρχικής διάγνωσης, υψηλή ευαισθησία και ταχύτητα ώστε να βοηθά την ταχεία λήψη αποφάσεων για θεραπευτικές παρεμβάσεις. Επιτρέπει μάλιστα τον ημιποσοτικό προσδιορισμό των νεοπλασματικών PC αλλά και των φυσιολογικών, που επίσης φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό δείκτη.

Αντίστοιχα με την ανίχνευση της MRD σημαντικός είναι ο προσδιορισμός της επιμόλυνσης των συλλογών αυτόλογων προγονικών κυττάρων με νεοπλασματικά PC, που με KP φαίνεται να είναι μικρότερη του 1 κυττάρου σε 10^{3-4} φυσιολογικά κύτταρα στο 70% των ασθενών, είναι δε γνωστό ότι ανιχνεύεται στο 100% των περιπτώσεων με ολιγοειδική PCR (ευαισθησία 1:10⁶). Υπάρχουν φυσικά και περιστατικά με υψηλότερο ποσοστό επιμόλυνσης.

Για την εκτίμηση της MRD καθώς και της επιμόλυνσης των κυτταρικών συλλογών προτείνεται παράλληλα ο προσδιορισμός των ανευπλοειδών PC, που αυξάνει τις πιθανότητες ανίχνευσης παθολογικών PC σε ορισμένα περιστατικά.

Γενικά προτείνεται η καθημερινή χρήση της KP στις κλινικές δοκιμές για την εκτίμηση των ποσοστών πλήρους ύφεσης και τη χρονική διάρκεια μέχρι τη μέγιστη ανταπόκριση στη θεραπεία καθώς και την παρακολούθηση της MRD.

Δ) ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΛΟΙΠΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Ενδιαφέρον χαρακτηριστικό του MM είναι η εκτεταμένη και πολύπλοκη ομάδα ανοσοανεπαρκειών, που συνοδεύουν το νόσημα αυτό. Οι σχετιζόμενες ανοσιακές διαταραχές περιλαμβάνουν υπογαμμασφαιριναιμία, ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές των υποπληθυσμών των T λεμφοκυττάρων και μεταβολές του αριθμού και της λειτουργίας των φυσικών κυτταροκτόνων και των ενεργοποιημένων από λεμφοκίνες κυτταροκτόνων κυττάρων. Στην προσπάθεια συσχέτισης των διαταραχών αυτών με την έκβαση του νοσήματος μια πολυπαραμετρική ανάλυση, που

ενσωματώνει τα επίπεδα των παρθένων CD4+ και των CD19+ λεμφοκυττάρων, διακρίνει 3 ομάδες ασθενών με MM. Τα υψηλότερα επίπεδα CD19+ λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα κατά τη διάγνωση, 2 χρόνια μετά και κατά την υποτροπή συσχετίζονται θετικά με την επιβίωση. Παρατηρήθηκε επίσης ότι οι ασθενείς μπορούν να ανασυστήσουν τα επίπεδα των ανοσιακών κυττάρων του περιφερικού αίματος μετά τη θεραπεία, αλλά επανέρχονται πρώτα τα CD8+ και στη συνέχεια τα CD4+ και τα CD19+ λεμφοκύτταρα. Οι παρατηρήσεις αυτές παρουσιάζουν ενδιαφέρον διότι τα αρχικά επίπεδα των CD19+ και CD4+ λεμφοκυττάρων έχουν θετική συσχέτιση με την επιβίωση στο MM. Φαίνεται επομένως ότι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των ανοσιακών κυττάρων του περιφερικού αίματος στο MM παρέχει πρόσθετες πληροφορίες για την πρόγνωση της επιβίωσης καθώς και βιολογικές πληροφορίες για τη νόσο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Ο ανοσοφαινότυπος και η DNA ανάλυση του μυελού των οστών αλλά και του περιφερικού αίματος με KP παρέχει αξιόλογες πληροφορίες για τους ασθενείς με MGUS, MM και PCL, τόσο κατά τη διάγνωση, όσο και κατά την παρακολούθηση της θεραπείας τους. Η μελέτη των νοσημάτων αυτών θα πρέπει επομένως να συμπεριλαμβάνει απαραίτητα τις τε-

χνικές που αναφέρθηκαν παραπάνω προκειμένου να επιτευχθεί η πληρέστερη και καταλληλότερη αντιμετώπιση των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ocqueteau M, Orfao A, et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and Multiple Myeloma. *Am J of Pathol* 1998, 152:1655-1665.
2. Garcia-Sanz R, Orfao A, et al. Primary Plasma cell Leukemia: Clinical, Immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999, 93:1032-1037.
3. Almeida J, Orfao A et al. High sensitive immunophenotyping and DNA ploidy studies for the investigation of minimal residual disease in multiple myeloma. *Br J Haematology* 1999, 107:121-131.
4. Davies FE, Rawstron AC, et al. Minimal residual disease monitoring in multiple myeloma. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2002, 15:197-222.
5. Zhan F, Hardin J, et al. Global gene expression profiling of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance and normal bone marrow plasma cells. *Blood* 2002, 99:1745-1757.
6. Kay NE, Leong TL, et al. Blood levels of immune cells predict survival in myeloma patients: results of an Eastern Cooperative Oncology Group phase 3 trial for newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood* 2001, 98:23-28.

Παροξυσμική Νυκτερινή Αιμοσφαιρινουρία (PNH)

A Φλέβα

Η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία αποτελεί μια σπάνια επίκτητη διαταραχή των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του X-φυλοσύνδετου γονιδίου PIG-a. Κλινικά, χαρακτηρίζεται από φλεβικές θρομβώσεις σε ασυνήθιστα σημεία όπως το ήπαρ, χρόνια αιμολυτική αναιμία με οξέα επεισόδια, νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία και μυελική απλασία (bone marrow failure).

Η πρώτη αναφορά έγινε το 1882 από τον Paul Strubing, ο οποίος περιέγραψε το περιστατικό ως περίπτωση αιμολυτικής αναιμίας που συνοδεύονταν από αιμοσφαιρινουρία κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η αιτιολογία της νυκτερινής αιμοσφαιρινουρίας δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Πενήντα χρόνια αργότερα οι Ham και Dingle παρατήρησαν ότι τα ερυθροκύτταρα ασθενών με PNH παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία λύσης σε όξινο περιβάλλον. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στην ανάπτυξη του Ham τεστ για τη διάγνωση της PNH το οποίο χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα. Οι τεχνικές που ακολούθησαν όπως η δοκιμασία σουκρόζης, διαφοροποιημένες μορφές της HAM δοκιμασίας και το CLS test (complement lysis sensitivity test) βασίστηκαν στην ευαισθησία λύσης των ερυθροκυττάρων από το συμπλήρωμα. Οι παραπάνω μέθοδοι όμως υστερούν ως προς την ειδικότητα και την ευαισθησία. Δεν είναι δυνατή η αναγνώριση μικρού πληθυσμού PNH ερυθροκυττάρων καθώς επίσης και κυτταρικών πληθυσμών εκτός των ερυθροκυττάρων. Επίσης δεν αναγνωρίζονται πληθυσμοί που έχουν χαμηλή έκφραση των PIG πρωτεϊνών. Την τελευταία 15ετία η αλματώδης ανάπτυξη της κυτταρομετρίας ροής και της μοριακής βιολογίας προσέφεραν σημαντικότερες γνώσεις στην παθοφυσιολογία της νόσου και ιδιαίτερος στον καθορισμό του γονότυπου και φαινότυπου των παθολογικών κυττάρων.

Όπως έχει προαναφερθεί η εμφάνιση της PNH οφείλεται σε μεταλλάξεις που παρουσιάζονται στο PIG γονίδιο. Η δυσλειτουργία του γονιδίου έχει ως

αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική σύνθεση της αντίστοιχης πρωτεΐνης PIG. Ο ρόλος της πρωτεΐνης αυτής εστιάζεται στη σύνδεσή της στην κυτταρική μεμβράνη με σκοπό τη σε συνέχεια σύνδεση άλλων πρωτεϊνικών μορίων υπεύθυνων για τη ρύθμιση του συμπληρώματος και συγκεκριμένα του C3 κλάσματος. Το είδος των μεταλλάξεων στο γονίδιο έχει ως αποτέλεσμα τη μερική ή ολική έλλειψη προστασίας της κυτταρικής μεμβράνης από το λυτικό μηχανισμό του συμπληρώματος. Όταν η μετάλλαξη προέρχεται από απαλειφή (deletions) ή εισαγωγή (insertions) βάσεων προκαλείται λειτουργική ανεπάρκεια του γονιδίου με αποτέλεσμα την πλήρη έλλειψη παραγωγής του γονιδιακού προϊόντος και κατά συνέπεια τη μη έκφραση των PIG πρωτεϊνικών μορίων στην επιφάνεια των κυττάρων (τύπος III). Όταν παρατηρείται σημειακή μετάλλαξη (point mutation) τότε προκαλείται μερική έλλειψη παραγωγής του γονιδιακού προϊόντος και κατά συνέπεια χαμηλή έκφραση των PIG εξαρτώμενων πρωτεϊνών στην κυτταρική μεμ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ταξινόμηση κατά WHO των Λεμφοϋπερπλαστικών Συνδρόμων από περιφερικά Β λεμφοκύτταρα

- Β – Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευκαμία (B-ΧΛΛ)/Λεμφοκυτταρικό λέμφωμα από μικρά Λεμφοκύτταρα (ΛμΛ)
- Β – Προλεμφοκυτταρική Λευκαμία (B-ΠΛΛ)
- Λεμφοπλασματοκυτταρικό Λέμφωμα (ΛΠΛ)/ανοσοκύττωμα (± Waldenstrom)
- Λέμφωμα από Κύτταρα του Μανδύα (ΛΚΜ)
- Οζώδες λέμφωμα (ΟΛ)
- Λέμφωμα Οριακής Ζώνης (ΛΟΖ)
Λέμφωμα Οριακής Ζώνης MALT (± Β-μονοκυτταροειδή κύτταρα)
Λεμφαδενικό ΛΟΖ (± Β-μονοκυτταροειδή κύτταρα)
Σπληνικό ΛΟΖ (± λαχνωτά λεμφοκύτταρα)
- Λευκαμία από τριχωτά κύτταρα (ΛΤΚ)
- Πλασματοκυτταρικό (πολλαπλούν) μυέλωμα (ΠΜ)/πλασματοκύττωμα
- Διάχυτο Λέμφωμα από Μεγάλα Β-Κύτταρα (ΔΛΜΚ)
- Λέμφωμα Burkitt

βράνη (τύπος II). Τύπου I θεωρείται ο πληθυσμός με φυσιολογική έκφραση των PIG εξαρτώμενων πρωτεϊνών.

Σε ασθενείς με PNH υπάρχει πιθανότητα παρουσίας και των δύο τύπων κυττάρων γεγονός που οφείλεται στην ετερογένεια του προγονικού κυττάρου (stem cell) ως προς το είδος των μεταλλάξεων που μπορούν να εμφανιστούν στο PIG γονίδιο. Οι PIG εξαρτώμενες πρωτεΐνες οι οποίες, όπως αναφέρθηκε, προστατεύουν την κυτταρική μεμβράνη από το λυτικό μηχανισμό του συμπληρώματος εκφράζονται σε διάφορες κυτταρικές σειρές όπως τα ερυθροκύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα αιμοπετάλια (Πίνακας 1 - τροποποιημένος από Richards et al, Clin Applied Immun 2001).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Έκφραση των PIG εξαρτώμενων πρωτεϊνών

PIG εξαρτώμενη πρωτεΐνη	Κυτταρική έκφραση
CD14	Μονοκύτταρα, ασθενής έκφραση σε κοκκιοκύτταρα
CD16	Ουδετερόφιλα
CD24	B κύτταρα, ουδετερόφιλα
CD48	Λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα
CD52 (CAMPATH)	Λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα
CD55 (DAF)	Αιμοποιητικά κύτταρα
CD58 (LFA-3)	Αιμοποιητικά κύτταρα
CD59 (MIRL)	Αιμοποιητικά κύτταρα
CD66b (CD67)	Κοκκιοκύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα
CD73	B λεμφοκύτταρα
CD87 (uPAR)	T κύτταρα, NK κύτταρα, μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα
CD90 (Thy-1)	Υποπληθυσμοί προγονικών κυττάρων
CD108	Ερυθροκύτταρα
CD109	Ενεργοποιημένα T κύτταρα, αιμοπετάλια
CD157	Κύτταρα στρώματος του μυελού των οστών, μονοκύτταρα, κοκκιοκύτταρα
NB1/NB2	Ουδετερόφιλα
GP500	Αιμοπετάλια
GP175	Αιμοπετάλια

Η κυτταρομετρία ροής αποτελεί πλέον τη μέθοδο επιλογής για την εργαστηριακή διερεύνηση και διάγνωση των ύποπτων για PNH ασθενών. Προσφέρει τη δυνατότητα ελέγχου διαφορετικών κυτταρικών πληθυσμών πέραν των ερυθροκυττάρων, επιτρέπει τη μελέτη μεγάλου αριθμού PIG εξαρτώμενων πρωτεϊνών, οι οποίες εκφράζονται στην κυτταρική μεμβράνη. Παράλληλα παρέχει τη δυνατότητα ανίχνευσης και μικρού κλωνικού PNH πληθυσμού και πληθυσμού με χαμηλή έκφραση των πρωτεϊνών (τύπου II) μέσω σύγκρισης της έντασης του φθορισμού των συγκεκριμένων αντιγόνων στα κύτταρα με την ένταση του φθορισμού κατάλληλων σφαιριδίων του εμπόριου.

Επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για τη μελέτη με κυτταρομετρία ροής των ασθενών με PNH δεν έχουν διατυπωθεί ακόμη. Οι προτεινόμενες όμως οδηγίες από τις ερευνητικές ομάδες ορίζουν ότι:

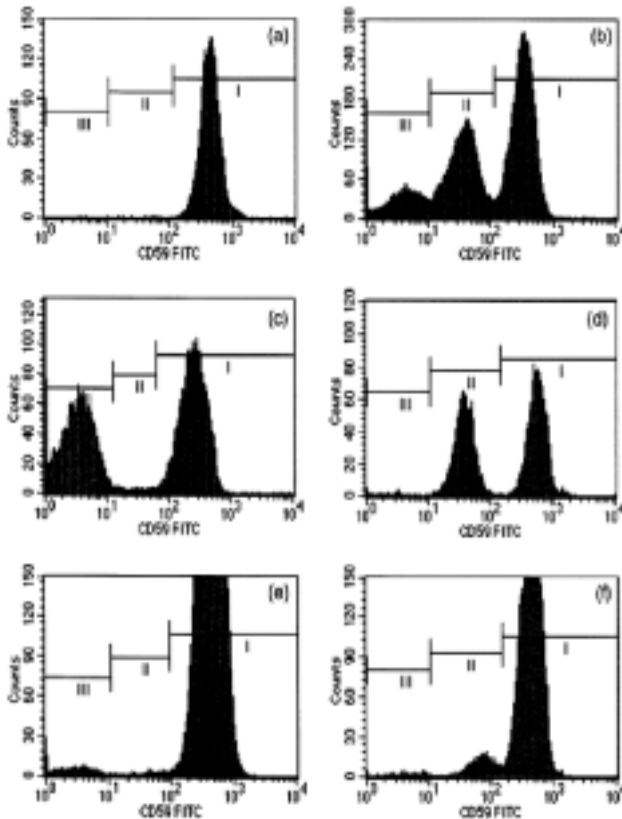
- Θα πρέπει να ελέγχονται τουλάχιστον δύο κυτταρικοί πληθυσμοί. Κατά προτίμηση, ερυθροκύτταρα και πολυμορφοπύρρηνα.
- Θα πρέπει να ελέγχονται τουλάχιστον δύο αντιγόνα επιφανείας. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις με συγγενή ανεπάρκεια είτε του CD55 είτε του CD59.
- Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται πριν από τη μετάγγιση αίματος στον ασθενή.
- Το δείγμα περιφερικού αίματος θεωρείται το καταλληλότερο για τη διερεύνηση του PNH ανοσοφαινότυπου. Δείγμα μυελού των οστών μπορεί να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα καθώς η έκφραση των αντιγόνων επιφανείας στην κυτταρική μεμβράνη εξαρτάται από το στάδιο ωρίμασης και διαφοροποίησης των κυττάρων.

Ανάλυση ερυθροκυττάρων: Τα συνηθέστερα αντιγόνα επιφανείας που ελέγχονται με κυτταρομετρία ροής στον πληθυσμό των ερυθρών κυττάρων είναι το CD55 και το CD59. Είναι προτιμότερη η χρήση μεμονωμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων για την ευκρινέστερη ταυτοποίηση των PNH πληθυσμών, ιδιαίτερος στην περίπτωση μικρού αριθμού κλωνικών κυττάρων ή κυττάρων με χαμηλή έκφραση των αντιγόνων επιφανείας επειδή πρέπει να εκτιμηθεί η ένταση του φθορισμού. Η ανάλυση των ερυθροκυττάρων προσφέρει τη δυνατότητα ανίχνευσης πληθυσμών τύπου I (φυσιολογικού), τύπου II (χαμηλή έκφραση αντιγόνων), τύπου III (πλήρης έλλειψη αντιγόνων) καθώς και των πιθανών συνδυασμών τους (Εικόνα 1).

Ανάλυση πολυμορφοπύρρηνων: Στην περίπτωση των πολυμορφοπύρρηνων υπάρχει η δυνατότητα μελέτης περισσότερων αντιγόνων επιφανείας. Τα συνηθέστερα είναι τα CD16, CD24, CD55, CD59 και CD66. Όπως όμως αναφέρθηκε και στον πληθυσμό των ερυθροκυττάρων έτσι και στα πολυμορφοπύρρηνα θα πρέπει να γίνεται έλεγχος ανεπάρκειας σε δύο τουλάχιστον αντιγόνα. Η μελέτη των πολυμορφοπύρρηνων δεν προσφέρεται για τη δυνατότητα διάκρισης των κυτταρικών πληθυσμών τύπου I, II και III λόγω μικρού χρόνου ημίσειας ζωής του συγκεκριμένου ολικού πληθυσμού. Επίσης πιθανές δυσκολίες

αναγνώρισης και οριοθέτησης (gating) του πληθυσμού μπορούν να παρουσιαστούν σε περιπτώσεις που υπάρχουν άκοκκα (agranular) ουδετερόφιλα. Τότε προτείνεται η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων όπως το CD15 για την επιτυχή αναγνώριση του πληθυσμού των πολυμορφοπύρηνων.

Ανάλυση μονοπύρηνων: Είναι ελάχιστες οι αναφορές μελέτης μονοπύρηνων στην PNH. Η αναγνώριση του πληθυσμού προτείνεται να γίνεται με τη χρήση των CD64, CD33 ή CD4 και όχι με το CD14



Εικόνα 1. Αντιπροσωπευτική απεικόνιση αποτελεσμάτων κυτταρομετρίας ροής σε ερυθροκύτταρα ασθενών με PNH. (α) φυσιολογικός πληθυσμός (β) παρουσία και των 3 πληθυσμών (τύπου I – φυσιολογική έκφραση CD59, τύπου II – χαμηλή έκφραση CD59, τύπου III – έλλειψη έκφρασης CD59) (c) συνδυασμός τύπου I και III, αποτέλεσμα αιμολυτικής PNH (d) συνδυασμός τύπου I και II, χωρίς συμπτώματα αιμόλυσης (e) ύπαρξη μικρού πληθυσμού τύπου III, αποτέλεσμα υποπλαστικής PNH (f) ύπαρξη μικρού πληθυσμού τύπου II, αποτέλεσμα υποπλαστικής PNH.

καθώς το CD14 ανήκει συγχρόνως και στις PIC εξαρτώμενες πρωτεΐνες. Στη συνέχεια όμως ο συνδυασμός του CD14 και του CD55 θεωρείται ο καταλληλότερος για την ταυτοποίηση του παθολογικού πληθυσμού. Σε περιπτώσεις όπου ο αριθμός των πολυμορφοπύρηνων είναι χαμηλός ή εμπεριέχεται μεγάλο ποσοστό ηωσινόφιλων η μελέτη του πληθυσμού των μονοκυττάρων μπορεί να δώσει εγκυρότερα αποτελέσματα για την ύπαρξη PNH κλώνου.

Ανάλυση αιμοπεταλίων: Παρόλο που το χαρακτηριστικό κλινικό σύμπτωμα της PNH είναι τα θρομβωτικά επεισόδια τα οποία και αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου των ασθενών με PNH, ο αιτιολογικός μηχανισμός παραμένει αδιευκρίνιστος. Η ανάλυση των αιμοπεταλίων από τις ερευνητικές ομάδες έχει δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα ως προς τη διαγνωστική τους αξία.

Ανάλυση λεμφοκυττάρων: Ο πληθυσμός των λεμφοκυττάρων δεν θεωρείται κατάλληλος για την εργαστηριακή διερεύνηση της PNH.

Συμπερασματικά, η παλαιότερα πολύπλοκη και χρονοβόρα εκτίμηση της PNH διευκολύνεται σε μεγάλο βαθμό από τη χρήση της κυτταρομετρίας ροής, που αποτελεί ταχεία και απλή τεχνική με δυνατότητα εφαρμογής σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Σήμερα η κυτταρομετρία ροής παρέχει την εγκυρότερη και αποτελεσματικότερη μέθοδο για τη διερεύνηση και διάγνωση της PNH.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Richards SJ, Rawstron AC, Hillmen P. Application of Flow Cytometry to the Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Cytometry* (Communications in clinical Cytometry) 2000, 42:223-233.
- Hall SE, Rosse WF. The use of monoclonal antibodies and Flow cytometry in the diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 1996, 87(12):5332-5340.
- Richards SJ, Hillmen P. Advances in the laboratory diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clinical and Applied Immunology Reviews* 2001, 1:315-330.
- Dunn DE, Ware RE, Parker CJ, et al. Research directions in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Trends in Immunology today* 1999, 20(4):168-171.
- Hillmen P, Richards SJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-selection of a clone. *Reviews in Clinical and experimental Hematology* 2000, 4:216-35.
- Tseng JE, Hall SE, Howard TA, et al. Phenotypic and functional analysis of lymphocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J hematol* 1995, 50:244-253.

Ιογενείς πνευμονίες

Γ Τσουκαλάς, Κ Κότσιφας, Β Φιλαδιτάκη, Γ Τάτσης

SUMMARY

TSOUKALAS G, KOTSIFAS K, FILADITAKI V, TATSIS G. Viral pneumonias. Viruses represent important infectious agents for the lower respiratory tract. Interest in viral pneumonias has been renewed do to the epidemic of SARS and more recently the threat of Avian Influenza. This article aims to provide a concise presentation of the viral agents that affect the lower respiratory tract in adults. Pneumonia in patients with competent immune system may result from Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus, Adenovirus and the recently recognized Human Metapneumovirus; it may also be a complication of Measles and Chickenpox. Cytomegalovirus, and Herpes Simplex Virus affect immunocompromised patients. The final part of this article is dedicated to SARS. *Nosokomiaka Chronika*, 67, 39-53, 2005.

Key words: Viral Pneumonia, Influenza, RSV, Adenovirus, CMV, SARS

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ιοί συνιστούν σημαντικούς λοιμώδεις παράγοντες για το κατώτερο αναπνευστικό. Το ενδιαφέρον για τις ιογενείς πνευμονίες ανανεώθηκε εξαιτίας της επιδημίας του SARS και πιο πρόσφατα της απειλής από την Γρίπη των Πτηνών. Το παρόν άρθρο στοχεύει σε μια συνοπτική παρουσίαση των ιών που προσβάλλουν το κατώτερο αναπνευστικό του ανθρώπου. Σε ασθενείς δίχως έλλειμμα του ανοσοποιητικού συστήματος, πνευμονία προκαλείται από τους ιούς της Γρίπης, της Παραγρίπης, τον Αναπνευστικό Συγκυτιακό Ιό, τους Αδενοϊούς και τον πρόσφατα αναγνωρισθέντα Ανθρώπινο Μεταπνευμονοϊό¹· δυνατόν επίσης να αποτελέσει επιπλοκή Ιλαράς και Ανεμευλογιάς. Ο Μεγαλοκυτταροϊός και ο Ιός του Απλού Έρπητα προσβάλλουν ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Το τελευταίο τμήμα του άρθρου είναι αφιερωμένο στο SARS. *Νοσοκ. Χρονικά*, 67, 39-53, 2005.

Όροι ευρετηρίου: Ιογενής Πνευμονία, Γρίπη, Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός, Αδενοϊός, Κυτταρομεγαλοϊός, Οξύ Σοβαρό Αναπνευστικό Σύνδρομο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε αντίθεση με το ανώτερο αναπνευστικό, η προσβολή του πνεύμονα από ιούς δεν είναι τόσο συχνή. Σύμφωνα με προοπτικές μελέτες των τελευταίων 30 ετών, ποσοστό 5-12% των πνευμονιών σε ενήλικες

οφείλεται σε ιούς (1).

Οι ιογενείς πνευμονίες κατατάσσονται παραδοσιακά στις άτυπες πνευμονίες. Ωστόσο, είναι πλέον αποδεκτό ότι υπάρχουν σημαντικές επικαλύψεις στην κλινική, ακτινολογική και αιματολογική εικόνα που προκαλούν τα διάφορα παθογόνα, ώστε με λίγες εξαιρέσεις, η διαπίστωση του υπεύθυνου μικροοργανισμού, εφόσον κριθεί απαραίτητη, δεν μπορεί να διασφαλιστεί παρά μόνο με ειδικές εργαστηριακές

¹Επιμελητής Α', ²Ειδικευόμενος, ³Αν. Διευθύντρια, ⁴Διευθυντής, Πνευμονολογική Κλινική ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

μεθόδους, επεμβατικές ή μη.

Εάν παραταύτα αναζητήσει κανείς κάποια οδηγία κλινικά στοιχεία, στις ιογενείς πνευμονίες συνήθως προηγούνται συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό, δεν αναμένεται ανταπόκριση στα αντιβιοτικά, ενώ τα επιδημιολογικά δεδομένα (ευπαθείς ομάδες, εποχή του έτους, γνωστή επιδημική έξαρση κ.λπ.) επίσης δυνατόν να συνηγορούν (1,2).

Όσο για τα απεικονιστικά πρότυπα των πνευμονιών και δη των ιογενών, ιδιαίτερα ελκυστικά στους κλινικούς ιατρούς, υπάρχουν ενδιαφέρουσες πρόσφατες ανασκοπήσεις (3-5).

Σε άτομα δίχως διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος, τέσσερις ομάδες ιών ευθύνονται για τη μεγάλη πλειονότητα των ιογενών πνευμονιών: Οι ιοί της γρίπης, της παραγρίπης, του αναπνευστικού συγκυτίου και οι αδενοϊοί. Πρόσφατα περιγράφηκε και ένας πέμπτος – ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός. Επίσης, συμμετοχή του αναπνευστικού μπορεί να αποτελέσει επιπλοκή της ιλαράς και της ανεμευλογιάς. Κάθε ένας από τους ιούς αυτούς θα συζητηθεί ξεχωριστά παρακάτω.

Ασθενείς με έλλειμμα του ανοσοποιητικού συστήματος, και ειδικότερα με διαταραγμένη λειτουργία των Τ-λεμφοκυττάρων, εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στις ιογενείς λοιμώξεις. Επιπλέον των ιών που περιγράφηκαν, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν ο μεγαλοκυτταροϊός και ο ιός του απλού έρπητα και

ένα μέρος του άρθρου θα αφιερωθεί σε αυτούς.

Το hantavirus pulmonary syndrome θα συζητηθεί ακροθιγώς λόγω του μικρού ενδιαφέροντος για τη χώρα μας.

Τέλος, ιδιαίτερη αναφορά θα γίνει στον ιό του SARS, που τόσο απασχόλησε την επιστημονική κοινότητα, τα μέσα ενημέρωσης και βέβαια τον κόσμο.

Ο Πίνακας 1 συγκεντρώνει τους ιούς που προσβάλλουν το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σύστημα του ανθρώπου.

ΓΡΙΠΗ (INFLUENZA)

Ευθύνεται για το 50% των περιπτώσεων ιογενούς πνευμονίας σε μη-ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες (8). Ανήκει στην οικογένεια των ορθομυξοϊών.

Έχουν αναγνωρισθεί τρεις τύποι ιού που συμβολίζονται με τους λατινικούς χαρακτήρες Α, Β και C. Ο ιός Α ευθύνεται για τις πιο βαριές και εκτεταμένες προσβολές ενώ ο ιός C δεν φαίνεται να είναι παθογόνος. Τα μείζονα αντιγόνα στην επιφάνεια του ιού είναι η αιμοσυγκολλητίνη και η νευραμινιδάση. Η αιμοσυγκολλητίνη υφίσταται περιοδικές μεταβολές, ελάχιστονες (αντιγονικές μετατοπίσεις - antigenic drifts από σημειακές μεταλλάξεις) ή μείζονες (αντιγονικές μεταθέσεις - antigenic shifts από ανασυνδυασμούς γενετικού υλικού μεταξύ στελεχών). Το μεγαλύτερο μέρος της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή κατευ-

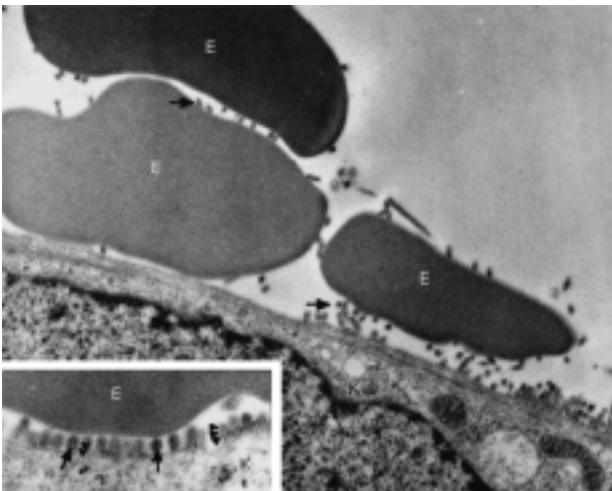
ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Προσβολή του αναπνευστικού συστήματος του ανθρώπου από ιούς (Από παραπομπές 2, 6, 7)

Ιοί	Ιολογικά χαρακτηριστικά	Προκαλούμενες νόσοι
Ρινοϊοί Κοροναϊοί	Πικορναϊοί, RNA. >100 ορότυποι RNA, Αρκετοί ορότυποι	Κοινό κρυολόγημα Κοινό κρυολόγημα, παροξύνσεις άσθματος και ΧΑΠ, σπανίως πνευμονία, SARS
Εντεροϊοί	Πικορναϊοί, RNA. Coxsackie A+B, Echo. >70 ορότυποι, όχι όλοι αναπνευστικά παθογόνα.	Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, κυνάχη, σπανίως λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού
Hanta - ιοί	RNA. Sin Nombre Virus	Hantavirus pulmonary syndrome
Γρίπη	Ορθομυξοϊός, RNA. Α, Β, C τύποι.	Γρίπη
Παραγρίπη	Παραμυξοϊός, RNA. 4 ορότυποι, Α+Β υποομάδες	Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, Croup, τραχειοβρογχίτιδα, ωτίτιδα, βρογχιολίτιδα, παρόξυνση άσθματος, ΧΑΠ, πνευμονία.
Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός	Παραμυξοϊός, RNA. 2 υποομάδες, Α+Β	Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, Croup, τραχειοβρογχίτιδα, ωτίτιδα, παρόξυνση άσθματος, ΧΑΠ, βρογχιολίτιδα, πνευμονία.
Ιλαρά	Παραμυξοϊός, RNA. 1 μόνο στέλεχος.	Πνευμονία
Αδενοϊοί	DNA. >40 ορότυποι.	Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, φαρυγγίτιδα, τραχειοβρογχίτιδα, πνευμονία
Απλού έρπητος	DNA, Ερπητοϊοί 1 + 2	Φαρυγγοαμυγδαλίτιδα, σπανίως πνευμονία.
Ανεμευλογιάς-Ζωστήρας	DNA, Ερπητοϊός 3	Πνευμονία
Epstein-Barr	DNA, Ερπητοϊός 5	Φαρυγγοαμυγδαλίτιδα, σπανίως πνευμονία
Κυτταρομεγαλοϊός	DNA, Ερπητοϊός 5	Πνευμονία (μόνο σε ανοσοκαταστολή)
Ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός	Παραμυξοϊός, RNA, 2? ορότυποι	Λοιμώξεις ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού

θύνεται έναντι της αιμοσυγκολλητίνης. Τα αντιγονικά “shifts” οδηγούν σε πανδημίες καθώς βρίσκουν απροετοίμαστη την ανοσία του πληθυσμού της κοινότητας, ενώ τα αντιγονικά “drifts” οδηγούν σε μικρότερης έκτασης επιδημίες (8). Αντιγονικά “shifts” και πανδημίες παρατηρούνται τυπικά με τον ιό Α, και υποστηρίζεται ότι λαμβάνει χώρα γενετικός ανασυνδυασμός σε χοίρους μεταξύ στελεχών που προσβάλλουν ανθρώπους και στελεχών που προσβάλλουν πτηνά (9,10).

Τα τελευταία έτη περιγράφηκαν περιπτώσεις απευθείας μετάδοσης διαφόρων υποτύπων ιών από πουλερικά στον άνθρωπο (γρίπη των πουλερικών – avian influenza virus), ορισμένων εξ αυτών ιδιαίτερα παθογόνων που προκάλεσαν επιδημικές εξάρσεις με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Οι ιοί φαίνεται ότι προσέβαλαν και άλλα ζώα (π.χ. τίγρεις, λεοπαρδάλεις, γάτες αλλά και χοίρους, πάπιες, τρωκτικά) και ότι μετάδοση μεταξύ αυτών αλλά και προς τον άνθρωπο ήταν δυνατή (7,10). Υπό αυτές τις περιστάσεις κίνδυνος μιας καταστροφικής πανδημίας είναι υπαρκτός. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει θέσει ως στόχους την ενίσχυση της επιτήρησης, την προαγωγή των γνώσεων, την εξάπλωση της εφαρμογής του εμβολίου και την επιτάχυνση της ετοιμότητας για ενδεχόμενη πανδημία (11).

Οι επιδημίες συμβαίνουν κυρίως φθινόπωρο και



Εικόνα 1. Ιοσώματα (virions) του ιού Α της ινφλουέντζας (βέλη) εικονίζονται να εκβλαστάνουν στην επιφάνεια κυττάρων νεφρών πιθήκων rhesus (K). Στο πλαίσιο κάτω αριστερά, ο πυκνός νουκλεοπρωτεϊνικός πυρήνας του ιού (βέλη) μπορεί να διακριθεί από τον διαυγέστερο θύσαο των μεμονωμένων προσεκβολών αιμοσυγκολλητίνης και νευραμινιδάσης (κεφαλές βελών).

χειμώνα και διαρκούν περί τις 5-6 εβδομάδες. Η μετάδοση γίνεται κυρίως με σταγονίδια, αρχίζει λίγο πριν από την εκδήλωση των συμπτωμάτων και συνεχίζει για 5-10 ημέρες. Ο χρόνος επώασης είναι 1-4 ημέρες. Οι οικονομικές επιπτώσεις της γρίπης είναι ιδιαίτερα σημαντικές (8).

Κλινικά χαρακτηριστικά

Ο ιός μπορεί να προκαλέσει μέση ωτίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, βρογχίτιδα και πνευμονία. Η προσβολή του πνεύμονα μπορεί να οφείλεται στον ίδιο τον ιό (πρωτογενής πνευμονία), οπότε και ακολουθεί την οξεία νόσηση, αλλά συχνότερα είναι αποτέλεσμα βακτηριακής επιλοίμωξης (δευτερογενής πνευμονία) και εμφανίζεται μετά από μια περίοδο κλινικής βελτίωσης. Συχνότερα βακτηριακά αίτια είναι ο πνευμονιόκοκκος, ο αιμόφιλος της γρίπης και ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος (12). Είναι αξιοσημείωτο ότι ιός και βακτήρια ενισχύουν αμοιβαία τη δράση τους (9). Συνύπαρξη πρωτογενούς και δευτερογενούς πνευμονίας δεν αποκλείεται (8).

Η νόσος τυπικά εισβάλλει οξέως με βήχα, φαρυγγαλγία, υπεραιμία επιπεφυκότων, ρινική καταρροή και συμφόρηση, πυρετό, μυαλγίες, κεφαλαλγία και κακουχία. Είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη. Επανεμφάνιση ή επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων θα πρέπει να θέσει την υποψία προσβολής του πνεύμονα αν και ακτινογραφικά ευρήματα δυνατό να υφίστανται απουσία κλινικών ενδείξεων (8,9,12).

Τυπικά, η ακτινογραφική εικόνα της πρωτογενούς πνευμονίας συνίσταται σε διάχυτες, διάμεσες ή κατά τόπους (patchy) διηθήσεις (3,5).

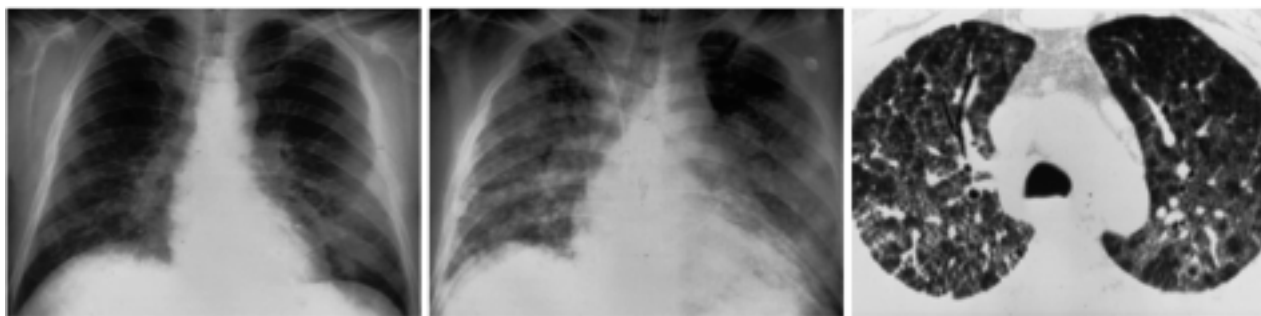
Η νοσηρότητα και η θνητότητα της γριπώδους πνευμονίας είναι υψηλές. Η κλινική κατάσταση μπορεί να επιδεινωθεί μέχρι την εκδήλωση ARDS. Στην περίπτωση αυτή, το ενδεχόμενο δευτερογενούς επιλοίμωξης είναι πολύ ισχυρό (8,9,12).

Διάγνωση

Άμεση διάγνωση μπορεί να επιτευχθεί με (8):

- καλλιέργεια αναπνευστικών εκκρίσεων ή πνευμονικού ιστού. Η μέθοδος χρειάζεται 2-5 ημέρες.
- ανεύρεση αντιγόνων με τεχνικές ανοσοφθορισμού ή ELISA σε κύτταρα που λαμβάνονται με έκπλυση ή απόξεση από τη μύτη ή το φάρυγγα. Η μέθοδος απαιτεί 15 λεπτά.
- αναζήτηση αντιγόνων σε αναπνευστικές εκκρίσεις. Ταχύτερη αλλά λιγότερο ευαίσθητη τεχνική.

Η έμμεση διάγνωση προϋποθέτει την κατάδειξη



Εικόνα 2. Πνευμονία από ιό γρίπης (τύπου C) σε άνδρα 46 ετών με δύσπνοια. Από αριστερά προς τα δεξιά: (α) Η αρχική α/α θώρακος δείχνει διάχυτες δικτυοοζώδεις σκιάσεις σε αμφοτέρους τους πνεύμονες. (β) Δεκαπέντε ημέρες μετά υπάρχει επιδείνωση με διάχυτη πύκνωση σε όλη την έκταση αμφοτέρων των πνευμόνων. (γ) HRCT (1mm) μία ημέρα μετά την (β) δείχνει διάχυτες σκιάσεις τύπου ground glass με κάποιες ακανόνιστες γραμμοειδείς σκιάσεις άμφω. (Από βιβλιογραφική παραπομπή 5).

τετραπλασιασμού του τίτλου των αντισωμάτων σε διάστημα 10-14 ημερών. Κατά συνέπεια χρησιμοποιείται κυρίως για επιδημιολογικούς σκοπούς.

Θεραπεία

Τέσσερα αντιικά φάρμακα είναι δραστικά έναντι του ιού της γρίπης.

Η αμανταδίνη και η ριμανταδίνη είναι συγγενείς ουσίες, δραστικές αποκλειστικά έναντι του Α τύπου. Χορηγούνται από το στόμα για 5 ημέρες. Η δόση θα πρέπει να μειώνεται σε νεφρική ανεπάρκεια. Έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές, μειώνοντας την κλινική νόσηση κατά 1-2 ημέρες, εφόσον χορηγηθούν έγκαιρα (εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων). Εμφανίζουν παρενέργειες από το νευρικό σύστημα σε ποσοστό περίπου 10% και 2% αντίστοιχα. Αντοχή αναπτύσσεται ή σπανιότερα προϋπάρχει και είναι διασταυρούμενη για τα δύο φάρμακα. Η νόσηση από ανθεκτικό στέλεχος δεν έχει ωστόσο αυξημένη βαρύτητα (13).

Νεότερα αντιικά είναι η ζαναμιβίρη (εισπνοές για 5 ημέρες) και η οσελταμιβίρη (δισκία, επίσης για 5 ημέρες). Είναι αναστολείς της νευραμινιδάσης και είναι δραστικές έναντι τόσο του Α όσο και του Β τύπου. Έχουν δειχθεί αποτελεσματικές τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία. Για τη δεύτερη μειώνουν τη νόσηση κατά 1 με 1,5 ημέρα, εφόσον χορηγηθούν εντός 2 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Αντοχή έχει περιγραφεί, αλλά τα δεδομένα είναι ακόμη πρώιμα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ζαναμιβίρη είναι ελάχιστες και δε διαφέρουν του placebo. Η οσελταμιβίρη προκαλεί παρενέργειες από το γαστρεντερικό σε ποσοστό 10%, χωρίς ωστόσο ανάγκη διακοπής της θεραπείας (13).

Δευτερογενής πνευμονία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αντιβιοτικά δραστικά έναντι του πνευμονόκοκκου, του αιμόφιλου και του σταφυλόκοκκου (9).

Πρόληψη

Αντιγριπικά εμβόλια παρασκευάζονται ετησίως με σκοπό να παρακολουθήσουν τις αντιγονικές μεταβολές του ιού. Κατευθύνονται έναντι δύο Α υποτύπων (H1N1, H3N2) και του Β τύπου. Οι ιοί επιλέγονται από πρόσφατες επιδημικές εξάρσεις σε διάφορα μέρη του κόσμου. Τα εμβόλια αυτά περιέχουν αδρανοποιημένους ιούς. Άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών, καθώς και άτομα οποιασδήποτε ηλικίας με παράγοντες κινδύνου ή χρόνιες συστηματικές παθήσεις θα πρέπει να εμβολιάζονται ετησίως στην αρχή του φθινοπώρου ώστε να προλάβουν να αναπτύξουν ανοσία. Ομοίως και οι εργαζόμενοι στο χώρο της υγείας. Πρόσφατα το CDC κατέβασε το όριο ηλικίας στα 50 έτη, ενώ συμπεριέλαβε άτομα HIV+ και όσες εγκύους αναμένεται να βρεθούν το 2^ο ή 3^ο τρίμηνο της κύησης το χειμώνα ή το φθινόπωρο. Ανοσία επιτυγχάνεται σε περίπου δύο εβδομάδες. Σε εξασθενημένους ασθενείς τα επίπεδα αντισωμάτων φθίνουν σχετικά γρήγορα και πιθανώς απαιτούν επανάληψη του εμβολιασμού. Το ποσοστό προφύλαξης κυμαίνεται μεταξύ 70-100% σε υγιείς ενήλικες και εφ' όσον ο ιός που προκαλεί την επιδημία περιέχεται στο εμβόλιο. Τα ποσοστά προφύλαξης πέφτουν στο 30-60% προκειμένου για ηλικιωμένους και μικρά παιδιά. Ωστόσο, τα οφέλη από τον εμβολιασμό των ηλικιωμένων είναι σε κάθε περίπτωση πολύ σημαντικά. Η υπερευαισθησία στο αβγό αποτελεί τη μόνη αντένδειξη εμβολιασμού. Ακόμη και τότε, αντιδρά-

σεις άμεσης υπερευαισθησίας είναι σπάνιες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αμελητέες (13).

Εμβόλιο με ζώντες εξασθενημένους ιούς έχει παρασκευασθεί και αναμένει έγκριση για κυκλοφορία. Χορηγείται με ενδορινικό ψεκάσμο και εμφανίζεται να έχει αποτελεσματικότητα παρόμοια των αδρανοποιημένων εμβολίων και καλύτερα αποτελέσματα σε παιδιά (13).

Προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή συνιστάται ιδιαίτερος σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών που δεν έχουν εμβολιαστεί. Δυνατό να χορηγηθεί μόνη ή παράλληλα με τον εμβολιασμό, για δύο εβδομάδες μέχρις ότου αναπτυχθεί ανοσία. Ανοσοκατεσταλμένα άτομα θα πρέπει εκτός του εμβολίου να λαμβάνουν και προφύλαξη κατά την επιδημική περίοδο. Η φαρμακευτική προφύλαξη έχει δείξει οφέλη σε ηλικιωμένα άτομα συνδυαζόμενη με εμβόλιο, καθώς επίσης και σε ενδο - οικογενειακή έκθεση. Έγκριση για προφύλαξη έχουν ακόμη μόνο τα παλαιότερα αντιβιοτικά, αμανταδίνη και ριμανταδίνη, με την πρώτη να αποτελεί την πιο οικονομική επιλογή. Τα νεότερα αντιγριπικά ζαναμιβίρη και οσελταμιβίρη επίσης έχουν επίσης δείξει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη γρίπης με ποσοστά μεταξύ 30-84% (13).

ΠΑΡΑΓΡΙΠΗ (PARAINFLUENZA)

Ο ιός της παραγρίπης ανήκει στην οικογένεια των παραμυξοϊών, ώστε παρά το όνομά του συγγενεύει στενά με τον RSV και όχι με αυτόν της γρίπης.

Η συμπεριφορά του ιού έχει πολλά κοινά σημεία με αυτή του RSV, αλλά γενικά είναι καθ' όλα ηπιότερη. Πιο συχνή στα παιδιά, η λοίμωξη από τον ιό της παραγρίπης είναι σχετικά σπάνια στους ενήλικες. Αφορά κυρίως το ανώτερο αναπνευστικό και λιγότερο συχνά προσβάλλει το κατώτερο αναπνευστικό. Έχουν αναγνωρισθεί τέσσερις ορότυποι. Από αυτούς, ο ορότυπος 4 σπάνια αναγνωρίζεται ως λοιμώδης αίτιο. Ο ορότυπος 1 ευθύνεται για τις μεγαλύτερες επιδημικές εξάρσεις, ανά δύο έτη, τους φθινοπωρινούς μήνες των μονών ετών! Οι επιδημικές εξάρσεις του ορότυπου 2 ακολουθούν αυτές του ορότυπου 1. Οι εξάρσεις του ορότυπου 3 παρατηρούνται ετησίως, κυρίως την άνοιξη και το καλοκαίρι (8,14).

Ο ιός μπορεί να προσβάλλει το ανώτερο αναπνευστικό, και η λοίμωξη ορισμένες φορές επιπλέκεται από οξεία μέση ωτίτιδα. Χαρακτηριστική είναι η οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα (Croup), συνήθως από τον ορότυπο 1. Βροχιολίτιδα και πνευμονία προκαλούνται συχνότερα από τον ορότυπο 3. Η κλινική εικόνα είναι συνήθως ήπια. Όταν ο ιός προσβάλλει τον πνεύμονα, η κλινική και απεικονιστική

εικόνα είναι αυτή μιας άτυπης πνευμονίας. Η φυσική ανοσία που καταλείπει η λοίμωξη δεν είναι ούτε πλήρης, ούτε μόνιμη. Επαναλοιμώξεις συμβαίνουν κυρίως σε παιδιά, εύαλωτοι ωστόσο είναι και οι ηλικιωμένοι καθώς και οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς. Έχει υποστηριχθεί ότι παροξύνσεις ΧΑΠ και άσθματος μπορεί να σχετίζονται με λοίμωξη από τον ιό της παραγρίπης (όπως επίσης και από τον RSV) (8,14).

Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με καλλιέργεια, αναζήτηση αντιγόνου, RT-PCR ή ορολογικό έλεγχο (8,14).

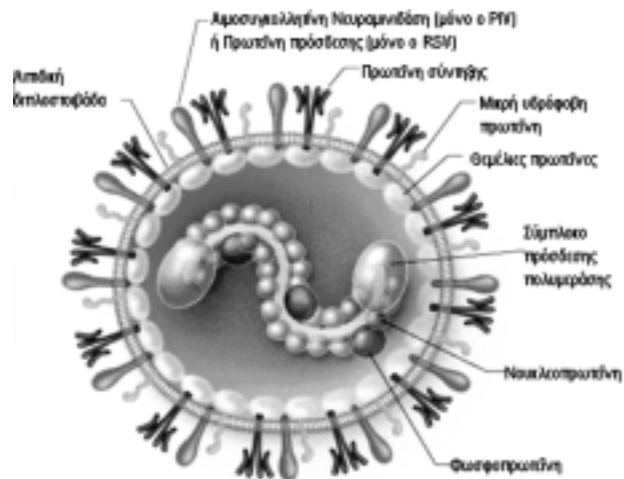
Όσον αφορά στη θεραπεία, η ριμπαβιρίνη έχει δείξει ότι διαθέτει κάποια in vitro δραστηριότητα. Ωστόσο, η αγωγή είναι υποστηρικτική (8,14).

Η πρώτη προσπάθεια παρασκευής εμβολίου, τη δεκαετία του 60 ήταν ανεπιτυχής, ευτυχώς ωστόσο δε συνοδεύθηκε από τα καταστροφικά αποτελέσματα του εμβολίου για τον RSV. Η προσπάθεια παρασκευής εμβολίου συνεχίζεται εντατικά και έχουν ανακοινωθεί ελπιδοφόρα αποτελέσματα (14).

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΣ ΣΥΓΚΥΤΙΑΚΟΣ ΙΟΣ (RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS)

Ανήκει στην οικογένεια των παραμυξοϊών.

Αναγνωρίζονται δύο τύποι, Α και Β. Οι επιδημίες συμβαίνουν μεταξύ Νοεμβρίου και Μαΐου και διαρκούν 1-5 μήνες. Η μετάδοση γίνεται διά του αναπνευστικού, με σταγονίδια, αερομεταφερόμενα σωματίδια ή επαφή. Ο ενοφθαλμισμός γίνεται είτε από τα χέρια είτε με σταγονίδια ή σωματίδια στα μάτια και τη μύτη, αλλά σπάνια στο στόμα. Η περίοδος



Εικόνα 3. Σχηματική παράσταση της δομής του Αναπνευστικού Συγκυτιακού Ιού (RSV) και του Ιού της Παραγρίπης (PIV). Από βιβλιογραφική παραπομπή 14.

επώασης είναι 2-8 (μέση 5) ημέρες (14).

Κλινικά χαρακτηριστικά

Ο ιός προσβάλλει συχνότερα παιδιά, για τα οποία αποτελεί το συχνότερο αίτιο λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού και πνευμονίας. Σήμερα αναγνωρίζεται ως σημαντικό παθογόνο και στους ενηλίκους (δευτέρα ιογενής αιτία πνευμονίας της κοινότητας), στους οποίους λόγω της ποικίλης και λιγότερο χαρακτηριστικής κλινικής εικόνας συχνά παραμένει αδιάγνωστο. Η φυσική ανοσία είναι ατελής και παροδική. Έτσι, οι επαναλοιμώξεις δεν προκαλούν έκπληξη. Βαριές πνευμονικές λοιμώξεις έχουν περιγραφεί σε ηλικιωμένους και ανοσοκατεσταλμένους. Ιδιαίτερα ευαίσθητοι είναι επίσης οι ασθενείς με χρόνια καρδιακά ή αναπνευστικά νοσήματα και ειδικά οι πάσχοντες από κυστική ίνωση. Ο ιός επάγει εκτός των άλλων και την παραγωγή IgE, το μέγεθος της οποίας σχετίζεται με τη μετέπειτα εμφάνιση επεισοδίων συριγμού (8,14).

Η προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού ακολουθείται στο 25-40% των περιπτώσεων από επέκταση στο κατώτερο αναπνευστικό, 2-3 ημέρες αργότερα. Αναπτύσσεται βρογχολίτιδα ή/και πνευμονία. Και στις δύο περιπτώσεις παράγονται ακτινογραφικά ευρήματα, τα οποία μπορεί να είναι διάμεσες διηθήσεις ή να έχουν λοβώδη κατανομή. Στον πνεύμονα ο ιός προκαλεί νέκρωση και απόπτωση του επιθηλίου των μικρών αεραγωγών και αυξημένη παραγωγή βλάννης προκαλώντας έτσι την απόφραξη τους. Η επανεμφάνιση κροσσωτών κυττάρων καθυστερεί για τουλάχιστον δύο εβδομάδες και η πλήρης ιστολογική αποκατάσταση είναι ιδιαίτερα παρατεταμένη, διάρκειας 4-8 μηνών, γεγονός που συμφωνεί με την παραμονή βήχα και συριγμού για σημαντικό χρονικό διάστημα. Η διάρκεια των συμπτωμάτων, είτε από το ανώτερο είτε από το κατώτερο αναπνευστικό, και ο συνοδός συριγμός, είναι στοιχεία χαρακτηριστικά του RSV (14).

Διάγνωση

Μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους (14):

- Καλλιέργεια αναπνευστικών εκκρίσεων, ρινοφαρυγγικού εκπλύματος ή φαρυγγικού επιχρίσματος. Απαιτούνται 2-7 ημέρες. Αποτελεί την εξέταση αναφοράς.
- Τεχνικές ανίχνευσης αντιγόνου με ανοσοφθορισμό ή με ELISA σε ρινικό έκκριμα ή υλικό απόξεσης. Παρέχουν γρήγορα αποτελέσματα. Η ευαισθησία τους κυμαίνεται από 65-90%. Η ELISA έχει μικρότερη ευαισθησία. Οι τεχνικές αυτές έχουν χαμηλή

ευαισθησία σε ηλικιωμένους, σε ανοσοκατεσταλμένους καθώς και μετά την οξεία νόσηση οπότε και ο αριθμός των ιών στο ανώτερο αναπνευστικό μειώνεται.

- RT-PCR. Έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από τις παραπάνω ταχείες τεχνικές.
- Ορολογικό έλεγχο. Η αντισωματική απάντηση δεν είναι τόσο χαρακτηριστική όσο σε άλλες ιώσεις ενώ μπορεί να απαιτήσει ως και 6 εβδομάδες.

Θεραπεία

Η υποστηρικτική θεραπεία περιλαμβάνει ενυδάτωση, εφύγραση του εισπνεόμενου αέρα, βρογχοδιασταλτικά και εν ανάγκη μηχανικό αερισμό (8,14).

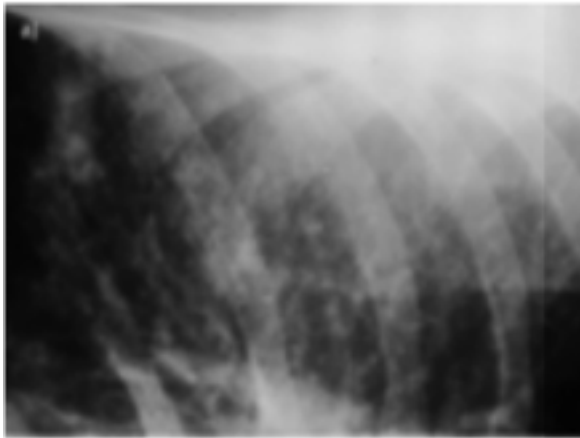
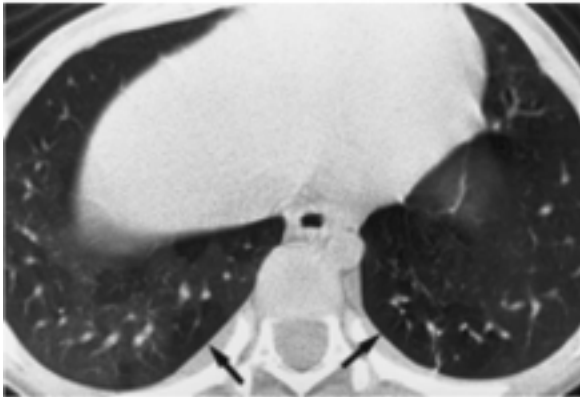
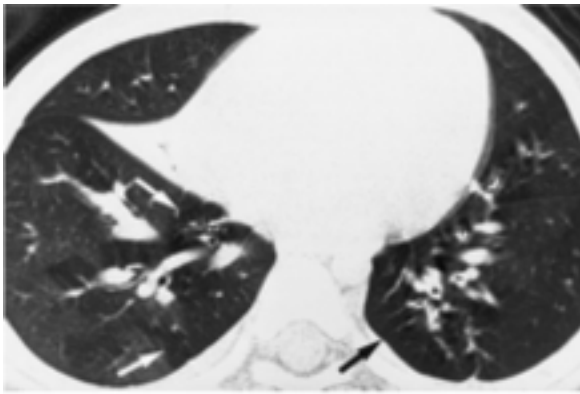
Η ριμπαβιρίνη, ένα συνθετικό ανάλογο γουανοσίνης, είναι δραστική έναντι πολλών ιών μεταξύ των οποίων και ο RSV. Χορηγείται ως αερόλυμα για 12-18 ώρες την ημέρα και για 3-7 ημέρες. Έχει έγκριση μόνο για παιδιά σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Βελτιώνει την κλινική εικόνα αλλά δεν έχει ως τώρα αποδειχθεί βελτίωση της κλινικής έκβασης. Κλινικές μελέτες για την αξία της σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς βρίσκονται σε εξέλιξη. Η χορήγησή της θα πρέπει να γίνεται σε απομονωμένο χώρο ώστε το φάρμακο να μη διασπείρεται. Ιδιαίτερα για τις εγκύους θα πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με το φάρμακο καθώς έχει τερατογόνο δράση. Παρενέργεια του φαρμάκου είναι ο βρογχόσπασμος! Στις πιο βαριές περιπτώσεις δίνονται επίσης εμπειρικά και συστηματικά κορτικοστεροειδή (9,14).

Ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη, ενδοφλεβίως ή σε εισπνοές, υπεράνοση IgG RSV σφαιρίνη (1,5 g/kg) και μονοκλωνικά αντισώματα (παλιβιζουμάμπη) έχουν δοκιμαστεί με οριακό θεραπευτικό όφελος. Τα δύο τελευταία φάνηκαν αποτελεσματικά, ειδικά σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Επίσης, η παλιβιζουμάμπη έχει χορηγηθεί προληπτικά σε νεογνά υψηλού κινδύνου (9,14).

Τόσο οι παραπάνω, όσο και νεότερες πρωτοποριακές θεραπείες, βρίσκονται σε εξέλιξη.

Πρόληψη

Η λοίμωξη από τον RSV διασπείρεται γρήγορα, ιδίως στο νοσοκομείο. Η πρόληψη έχει συνεπώς μεγάλη σημασία. Περιλαμβάνει την ταχεία διάγνωση, την απομόνωση, ή την ομαδική νοσηλεία των πασχόντων, την απολύμανση επιφανειών και αντικειμένων, το πλύσιμο των χεριών και τη χρήση γαντιών, γυαλιών και μασκών, πιθανώς δε και την παθητική ανοσοποίηση (υπεράνοση IgG, παλιβιζουμάμπη) (14).



Η πρώτη προσπάθεια παρασκευής εμβολίου τη δεκαετία του 60 ήταν αποτυχημένη, καθώς τα παιδιά που εμβολιάζονταν ανέπτυξαν βαρύτερη νόσο, φαινόμενο που υποδείκνυε τη σύνθετη ανοσολογία της λοίμωξης (14). Οι προσπάθειες συνεχίζονται.

ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ ΜΕΤΑΠΝΕΥΜΟΝΟΪΟΣ (HUMAN METAPNEUMOVIRUS)

Αναγνωρίστηκε πρόσφατα, μόλις το 2001 και ανήκει στην οικογένεια των παραμυξοϊών εμφανίζοντας γενετική συγγένεια με τον RSV. Ο ιός έχει ανιχνευθεί σε ασθενείς κάθε ηλικίας με λοίμωξη αναπνευστικού, τόσο στην κοινότητα όσο και ενδονοσοκομειακά. Φαίνεται ότι ιδιαίτερα ευπαθείς είναι τα παιδιά, οι ηλικιωμένοι και οι ανοσοκατεσταλμένοι. Ενέχεται τόσο σε σποραδικά κρούσματα όσο και σε επιδημίες. Το φάσμα της προκαλούμενης νόσου εκτείνεται από ένα απλό "κρυολόγημα" έως πνευμονία. Επίσης, έχει σχετισθεί με παροξύνσεις ΧΑΠ και βρογχικού άσθματος. Παρά την πρόσφατη ανακάλυψή του, η έρευνα έχει προχωρήσει σε βαθμό που δοκιμάζονται ήδη εμβόλια σε πειραματόζωα με θετικά αποτελέσματα (7).

ΑΔΕΝΟΪΟΣ (ADENOVIRUS)

Συγκροτούν ιδιαίτερη οικογένεια ιών. Υπάρχουν πάνω από 40 ορότυποι αδενοϊών που προσβάλλουν τον άνθρωπο (9).

Προσβάλλονται περισσότερο παιδιά όλων των ηλικιών αλλά και νεοσύλληκτοι (9). Προκαλούν μια ποικιλία συνδρόμων, μεταξύ των οποίων και λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού η οποία εκδηλώνεται ως βρογχιολίτιδα ή πνευμονία. Η μόλυνση μπορεί να γίνει διά του αέρα, επίσης όμως και με την κόπρανο-στοματική οδό. Οι λοιμώξεις είναι συχνότερες μεταξύ φθινοπώρου και άνοιξης. Η περίοδος επώασης είναι 4-9 ημέρες (8). Προδιαθετικούς παρά-

Εικόνα 4. Πνευμονία από αδενοϊό σε αγόρι 15 ετών. Από αριστερά προς τα δεξιά: τομές HRCT 1mm στο ύψος των κάτω πνευμονικών φλεβών (α) και του θόλου του ήπατος (β) δείχνουν πλήρη ατελεκτασία του μέσου λοβού δεξιά και πολυεστιακή παγίδευση αέρα (βέλη) εικόνα ενδεικτική οξείας βρογχιολίτιδας. (γ) Δεύτερη περίπτωση σε γυναίκα 28 ετών. Ασαφώς καθοριζόμενες οζώδεις σκιάσεις σε τμήμα της α/α θώρακος και πολλαπλές ασαφώς καθοριζόμενες οζώδεις σκιάσεις άμφω με καθ' υπεροχήν περιβρογχοαγγειακή κατανομή σε HRCT θώρακος. (Από βιβλιογραφικές παραπομπές 3, 5).

γοντες αποτελούν η μεγάλη ηλικία, οι νεοπλασματικές νόσοι (ιδιαίτερα οι λευχαιμίες), οι μεταμοσχεύσεις οργάνων και άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται από ανοσοκαταστολή (15).

Τα ακτινολογικά ευρήματα, όπως και στις υπόλοιπες ιογενείς πνευμονίες δεν είναι ειδικά. Υπέζωκοτική συλλογή είναι πιθανή (15).

Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με ποικίλους τρόπους: καλλιέργεια, ανίχνευση αντιγόνων ή ιστολογική εξέταση βιοψιών (όπου διακρίνονται βασεόφιλα ενδοπυρηνικά έγκλειστα). Επίσης, ορολογικά, οπότε απαιτούνται δύο δείγματα σε κάποια χρονική απόσταση. Πρόσφατη διαγνωστική εξέλιξη αποτελεί και εδώ η PCR (9).

Η θεραπεία είναι υποστηρικτική, υπάρχει ωστόσο αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη χρήση σιντοφοβίρης (9).

Η ανοσία είναι ειδική για κάθε ορότυπο. Εξάλλου ορισμένοι ορότυποι σχετίζονται με συγκεκριμένα σύνδρομα (6). Έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους ιούς για ορισμένους ορότυπους που χορηγούνται από το στόματος, σε νεοσύλλεκτους. Η εφαρμογή του εμβολίου προς το παρόν περιορίζεται σε αυτή την κατηγορία (9).

ΙΑΡΑΨΗ (MEASLES)

Πρόκειται επίσης για παραμυξοϊό.

Πύλες εισόδου είναι το αναπνευστικό και οι επιπεφυκότες. Το κατώτερο αναπνευστικό προσβάλλεται στο 5-50% των περιπτώσεων με τη μορφή βρογχίτιδας, βροχοπνευμονίας, πνευμονίας, ή βροχιολίτιδας στα παιδιά και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια (8,9). Εξάλλου, η βακτηριακή επιλοίμωξη αποτελεί συχνή και σοβαρή επιπλοκή. Στις ΗΠΑ, η πνευμονία είναι υπεύθυνη για το 60% των θανάτων από ιλαρά στα παιδιά (8).

Η πνευμονία από τον ιό της ιλαράς απεικονίζεται με δικτυοοζώδεις παρεγχυματικές διηθήσεις και μπορεί να συνοδεύεται από πυλαία λεμφαδενοπάθεια και πλευριτικές συλλογές (8).

Η διάγνωση μπορεί να τεθεί από την κλινική εικόνα. Εργαστηριακά μπορεί να επιβεβαιωθεί με καλλιέργεια ρινοφαρυγγικού εκπλύματος ή αίματος, με ανοσοφθορισμό σε κύτταρα του αναπνευστικού ή του ουροποιητικού, ή τέλος με κατάδειξη τετραπλασιασμού του τίτλου των αντισωμάτων (8).

Η νόσηση καταλείπει μόνιμη ανοσία. Άτομα που γεννήθηκαν πριν από το 1957 έχουν άγνωστο καθεστώς ανοσίας. Άτομα που γεννήθηκαν αργότερα θα πρέπει να διαθέτουν πιστοποίηση σωστού εμβολιασμού ή ορολογική απόδειξη ανοσίας. Αποτυχία του

εμβολίου, τόσο πρωτογενής όσο και δευτερογενής, είναι συχνότερη σε παιδιά HIV+. Σε ενήλικες ανοσοκατεσταλμένους καθώς επίσης και στις εγκύους το εμβόλιο δεν πρέπει να χορηγείται. Υπάρχουν δύο εξαιρέσεις στον κανόνα αυτό: οι ασυμπτωματικοί HIV+ ασθενείς και τα HIV+ παιδιά (9).

Μετά από έκθεση στη νόσο, η λοίμωξη σε ευαίσθητα άτομα μπορεί να προλαμβάνεται με τη χορήγηση εμβολίου εντός 5 ημερών από την έκθεση ή, επί αντένδειξης, υπεράνοσης σφαιρίνης εντός 6 ημερών από την έκθεση. Η υπεράνοση σφαιρίνη δεν έχει ρόλο στη θεραπεία. Το εμβόλιο θα πρέπει να καθυστερεί τρεις μήνες μετά από χορήγηση σφαιρίνης (9).

Η θεραπεία είναι υποστηρικτική. Στα παιδιά, η χορήγηση βιταμίνης A (400.000 u/d) από του στόματος περιορίζει τη νοσηρότητα και θνητότητα. Όσον αφορά στον πνεύμονα θα πρέπει να τονιστεί η σημασία αντιμετώπισης ενδεχόμενης βακτηριακής επιλοίμωξης (9).

Άτυπη ιλαρά: Πρόκειται για ένα δυνητικά θανατηφόρο σύνδρομο που περιλαμβάνει υψηλό πυρετό, ασυνήθη εξανθήματα (με πετέχειες), κεφαλαλγία, αρθραλγίες, ηπατίτιδα και διάμεσα ή οζώδη διηθήματα στον πνεύμονα, περιστασιακά δε και πλευριτικές συλλογές. Οι κηλίδες του Koplik μπορεί να απουσιάζουν ενώ το εξάνθημα περιλαμβάνει πετέχειες και εμφανίζεται αρχικά στην περιφέρεια εξαπλούμενο προς το κέντρο. Η παραλλαγή αυτή πιστεύεται ότι οφείλεται σε αντίδραση υπερευαισθησίας σε άτομα με μερική ανοσία. Τέτοια είναι όσα έλαβαν εμβόλιο με αδρανοποιημένο ιό μεταξύ 1963 και 1967, όπως επίσης και όσα εμβολιάστηκαν σε ηλικία μικρότερη των 12 μηνών (9).

ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑ (VARICELLA)

Ο ανθρώπινος ερπητοϊός 3 (Varicella-Zoster Virus: VZV) είναι υπεύθυνος για την ανεμευλογιά και τον έρπητα ζωστήρα.

Μία από τις επιπλοκές της ανεμευλογιάς (όχι όμως και του ζωστήρα) είναι η διάμεση πνευμονία. Είναι 25 φορές πιο συχνή στους ενήλικους απ' ό,τι στα παιδιά (16). Ως προδιαθεσικοί παράγοντες πνευμονίας έχουν περιγραφεί η ανοσοκαταστολή, οι ακραίες ηλικίες, η κύηση, ο καρκίνος, το κάπνισμα, η χρήση εισπνεόμενων στεροειδών, η ΧΑΠ και τέλος το σοβαρό εξάνθημα (1,16,17).

Αναπτύσσεται 1-6 ημέρες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος με δύσπνοια και βήχα. Παρουσιάζει συνήθως πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις σε όλη την έκταση των πνευμόνων οι οποίες μετά την επούλωση

καταλείπουν χαρακτηριστικά έντονα αποπιτανωμένα οζίδια διαμέτρου 2-3 mm. Η τελική αυτή εικόνα μπορεί να αποτελεί και τυχαίο ακτινολογικό εύρημα. Πυλαία λεμφαδενοπάθεια και υπεζωκοτικές συλλογές συνυπάρχουν περιστασιακά στην οξεία φάση (8). Η πνευμονία από VZV μπορεί να καταλήξει σε ARDS (17,18).

Η ανεμευλογιά έχει επίσης αναφερθεί να καταλείπει παροδική περιοριστική διαταραχή, όπως μετράται με τη σπιρομέτρηση και τη διάχυση. Η επιπλοκή είναι συχνότερη όταν υπάρχει ακτινολογική συμμετοχή του πνεύμονα. Η διαταραχή της διάχυσης μπορεί να παραμένει και πέραν του ενός έτους από τη νόσηση (16).

Η διάγνωση τίθεται κλινικά. Επιβεβαίωση μπορεί να έλθει με άμεση ανίχνευση αντιγόνου ή με PCR σε ξέσματα δερματικών βλαβών ή και στο BAL. Πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα είναι συνήθως εμφανή στο Tzanck smear, σε υλικό από τη βάση των φυσαλλιδιών (18).

Ενδοφλέβια αγωγή με ακυκλοβίρη (30 mg/kg/ημέρα, διαιρεμένο σε τρεις δόσεις, για 7 ημέρες) θα πρέπει να αρχίζει όταν υπάρχει ένδειξη προσβολής του πνεύμονα. Τα παράγωγα βαλακυκλοβίρη και φαμκυκλοβίρη μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν. Ανθεκτικότητα στην ακυκλοβίρη έχει περιγραφεί σε ασθενείς με AIDS που λάμβαναν το φάρμακο χρονίως. Η φουσκερνέτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά, αν και αντοχή έχει περιγραφεί και για αυτή. Κορτικοστεροειδή έχουν επίσης δοκιμαστεί. Η ασπιρίνη αποφεύγεται στα παιδιά για τον κίνδυνο συνδρόμου Reye (9,18). Η θνητότητα της πνευμονίας υπό θεραπεία με ακυκλοβίρη φθάνει στο 9% και είναι πολύ μεγαλύτερη χωρίς αγωγή (1,17).

Εμβόλιο με ζώντα εξασθενημένο ιό έχει αναπτυχθεί. Στις ΗΠΑ συνιστάται η χορήγησή του σε όλα τα παιδιά άνω των 12 μηνών. Άτομα με έκπτωση της κυτταρικής ανοσίας δε θα πρέπει να εμβολιάζονται, αν και το εμβόλιο εμφανίζεται ασφαλές σε ήπια συμπτωματικούς HIV+ ασθενείς. Ευαίσθητα άτομα που εκτίθενται στον ιό θα πρέπει επίσης να εμβολιάζονται, εάν δεν υπάρχει αντένδειξη. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου φθάνει το 85% για αποφυγή της νόσου και το 95% για πρόληψη βαριάς νόσησης. Στα παιδιά θα πρέπει να αποφεύγεται η ασπιρίνη για 6 εβδομάδες. Οι ενήλικες θα πρέπει να λαμβάνουν μια δεύτερη δόση του εμβολίου, μετά από 1-2 μήνες (9,18).

Η υπεράνοση σφαιρίνη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη νόσου, ακόμη και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Θα πρέπει να χορηγείται εντός 4 ημερών από την έκθεση. Δεν έχει θέση σε εγκατεστημένη

νόσο. Επειδή δεσμεύει τον ιό του εμβολίου, δε θα πρέπει να συγχωρηγείται με αυτό (1,9,18).

Η ακυκλοβίρη επίσης πιστεύεται ότι είναι ωφέλιμη στην πρόληψη της νόσου εφόσον χορηγηθεί έγκαιρα (1,18).

HANTAVIRUS PULMONARY SYNDROME

Οι ιοί hanta ανήκουν σε ένα γένος με παγκόσμια εξάπλωση, κάθε είδος του οποίου έχει ως δεξαμενή ένα είδος τρωκτικού. Διάφορα είδη ιών ήταν γνωστά ως αίτια αιμορραγικού πυρετού με νεφρική προσβολή, δίχως συμμετοχή του πνεύμονα. Το 1993 στην περιοχή Four Corners των ΗΠΑ αναγνωρίστηκε μια επιδημία από ένα άγνωστο ως τότε στέλεχος το οποίο ονομάστηκε Sin Nombre Hantavirus. Η λοίμωξη προσέβαλε υγιή ως τότε άτομα και εκδηλωνόταν αρχικά ως μια μη-ειδική εμπύρετη νόσος, αλλά εξελισσόταν γρήγορα σε κυκλοφορική καταπληξία και ARDS. Η ανακάλυψη του υπεύθυνου ιού έγινε με την RT-PCR και η δεξαμενή του βρέθηκε να είναι ένα είδος τρωκτικού (deer-mouse) της Β. Αμερικής, από την εισπνοή απεκκριμάτων του οποίου, ο ιός μεταδίδεται στους ανθρώπους. Ως σήμερα έχουν ανακοινωθεί περί τις 300 περιπτώσεις, με ενδημικές εξάρσεις στην Κεντρική και Νότια Αμερική. Η θνητότητα του συνδρόμου φθάνει το 50%. Η ριμπαβιρίνη ενδέχεται να είναι αποτελεσματική σε ορισμένες περιπτώσεις (1,18).

ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΕΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία εκτός των άλλων παθογόνων και στους ιούς που προαναφέρθηκαν, αλλά και σε δύο ακόμη που θα συζητηθούν πιο κάτω. Η άμυνα έναντι των ιών δομείται σε πολλαπλά επίπεδα. Ιδιαίτερη ωστόσο σημασία φαίνεται να έχει η έκπτωση της κυτταρικής ανοσίας (κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα) (19). Τέτοια ανοσοκαταστολή μπορεί να προέλθει από μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων ή μυελού των οστών, χημειοθεραπεία, αγωγή με κορτικοστεροειδή, μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα και βέβαια από το AIDS (20). Η αυξημένη ευαισθησία αναφέρεται σε ευκολότερη απόκτηση του ιού, βαρύτερη και πιο παρατεταμένη νόσο και, στο στάδιο της πνευμονίας, επισφαλή πρόγνωση (19). Πνευμονική λοίμωξη στους ανοσοκατεσταλμένους θεωρείται συνήθως ο συνδυασμός πυρετού και απεικονιστικής πύκνωσης και μπορεί να προκληθεί από πολλά αίτια: βακτήρια, μυκοβακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα, έλμινθες και βέβαια ιούς. Πύκνωση ωστόσο, ενίοτε εμπύρετη,

δυνατό να προέλθει και από μη-λοιμώδη αίτια: πνευμονικό οίδημα, κυψελιδική αιμορραγία, φαρμακευτικές αντιδράσεις, θρομβοεμβολική νόσο, κακοήθεια, ακτινοβολία. Το καλύτερο μέσο για τη διάγνωση αποτελεί η θωρακοσκοπική βιοψία πνεύμονα, η οποία δίνει αποτέλεσμα στα 2/3 των περιπτώσεων. Ωστόσο, αφ' ενός ενέχει κινδύνους για τον ασθενή, αφ' ετέρου έχει διαπιστωθεί ότι σπάνια μεταβάλλει την έκβαση. Έτσι, προτιμώνται λιγότερο επεμβατικές μέθοδοι προσέγγισης (9).

ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟΣ (CYTOMEGALOVIRUS: CMV)

Ο ανθρώπινος ερπητοϊός 5 είναι γνωστός ως κυτταρομεγαλοϊός ή μεγαλοκυτταροϊός και παλαιότερα ως ιός των μεγαλοκυτταρικών εγκλειστών.

Οι περισσότερες λοιμώξεις είναι ασυμπτωματικές, με τον ιό να παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση. Ο ιός μπορεί να απομονωθεί από έναν αριθμό ιστών, αλλά τα κύτταρα στα οποία λαθροβιεί παραμένουν άγνωστα. Η οροθετικότητα αυξάνει με την ηλικία, περίπου κατά 10% κάθε 10 έτη. Επίσης με τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων, σχεδόν το 100% των ομοφυλόφιλων ανδρών είναι οροθετικοί. Η μετάδοση μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους: σεξουαλική επαφή, συγγενώς, μέσω παραγώγων αίματος, μέσω μοσχευμάτων, αλλά και με απλή επαφή. Σοβαρή νόσος συμβαίνει κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, κυρίως τους μεταμοσχευμένους και τους πάσχοντες από AIDS (9).

Έχουν αναγνωρισθεί τρία κλινικά σύνδρομα: Η περιγεννητική λοίμωξη, η οξεία επίκτητη νόσος σε

ανοσοεπαρκείς ασθενείς και η νόσος σε ανοσοκατεσταλμένους. Η δεύτερη αναφέρεται σε ένα σύνδρομο του τύπου της λοιμώδους μονοπυρήνωσης με τη διαφορά ότι σπάνια συνδυάζεται με φαρυγγίτιδα και τραχηλική λεμφαδενοπάθεια (9).

Κλινικά χαρακτηριστικά

Στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, ο CMV μπορεί να προσβάλλει τον αμφιβληστροειδή, το γαστρεντερικό σωλήνα και το ήπαρ, τον πνεύμονα και το νευρικό σύστημα.

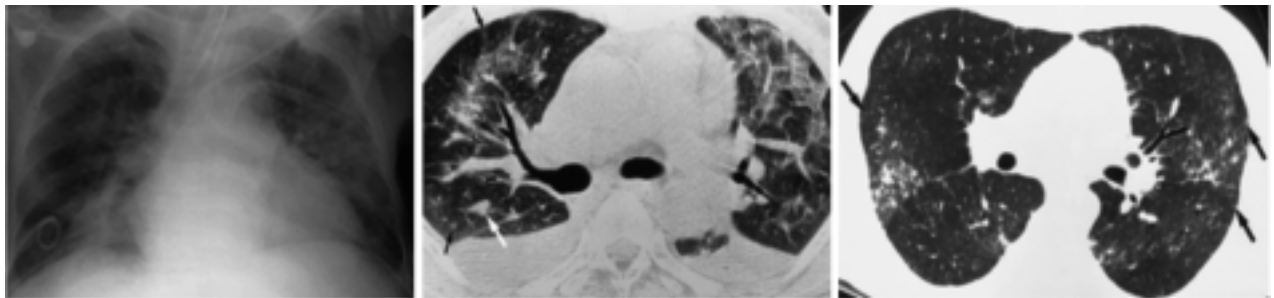
Τα συμπτώματα της πνευμονίας από CMV είναι μη-ειδικά και περιλαμβάνουν πυρετό, δύσπνοια και βήχα. Προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού, σε αντίθεση με άλλους ιούς, δε συμβαίνει.

Τα ακτινολογικά ευρήματα επίσης δεν είναι ειδικά. Επιπρόσθετα, η απλή ακτινογραφία θώρακα είναι συχνά φυσιολογική, ενώ από την άλλη πλευρά, μια παθολογική ακτινογραφία υποδηλώνει σημαντικό ιικό φορτίο (8).

Η αύξηση των τρανσαμινασών (x2,5) και η λευκοπενία (<50%) είναι χρήσιμα υποστηρικτικά στοιχεία. Θρομβοπενία μπορεί επίσης να παρατηρηθεί (8).

Διάγνωση

Ο χρυσός κανόνας για τη διάγνωση της CMV πνευμονίας είναι η ανεύρεση των χαρακτηριστικών ("owl eye": "σαν μάτι κουκουβάγιας") ενδοπυρηνικών εγκλειστών σε πνευμονικό ιστό που συνήθως λαμβάνεται με διαβροχική βιοψία (8). Η ανεύρεση του ιού στο



Εικόνα 5. Εικόνες από αριστερά προς τα δεξιά: Πνευμονία από CMV σε άνδρα 45 ετών μετά από μεταμόσχευση ήπατος. Η α/α θώρακος 4 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση δείχνει εμβαλωματικές κυψελιδικές πυκνωτικές βλάβες σε αμφοτέρους τους πνεύμονες. Δύο ημέρες πριν, η HRCT (1mm) στο επίπεδο του δεξιού άνω λοβαίου βρόγχου δείχνει πολυεστιακές εμβαλωματικές αλλοιώσεις τύπου ground glass σε αμφοτέρους τους πνεύμονες. Σημειώστε την πύκνωση (λευκό βέλος) και τα μικρά ασαφώς καθοριζόμενα οζίδια (μαύρα βέλη). Συνυπάρχει αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή. Στο τρίτο εικονίδιο πνευμονία από CMV σε άνδρα 28 ετών με οξεία μυελοειδή λευχαιμία: HRCT (1mm) στο επίπεδο το διάμεσου βρόγχου δείχνει πολυεστιακές εμβαλωματικές σκιάσεις τύπου ground glass και ασαφώς καθοριζόμενα κεντρολοβιώδη οζίδια (βέλη) άμφω. (Από βιβλιογραφική παραπομπή 5).

BAL προσδιορίζει λοίμωξη από τον ιό (CMV infection) αλλά όχι απαραίτητα παρεγχυματική προσβολή (CMV pneumonia). Εντούτοις, πολλοί ασθενείς δεν είναι δυνατό να υποβληθούν σε βιοψία. Έτσι, η αναζήτηση λοίμωξης μπορεί να γίνει με πολλούς τρόπους (8):

- Καλλιέργεια (στο αίμα και το BAL)
- Αναζήτηση αντιγόνου (στο αίμα και το BAL)
- PCR (ποιοτική και ποσοτική, στο αίμα ή το BAL)
- Ανοσοϊστοχημεία (επίσης απαιτεί ιστό)
- Κυτταρολογική εξέταση του BAL
- Ορολογικό έλεγχο (IgM και IgG αντισώματα).

Από αυτές, περισσότερο χρήσιμες τόσο για την ταχύτητά τους όσο και για την ικανότητα να διακρίνουν μεταξύ απλής λοίμωξης και πνευμονίας είναι η ποσοτική PCR, η ποσοτική μέτρηση της αντιγοναιμίας και η αναζήτηση αντιγόνων στο BAL (8,21). Ασφαλώς η προσβολή άλλων οργάνων (ήπατος, αμφιβληστροειδή, γαστρεντερικού σωλήνα) τεκμηριώνει τη διάγνωση CMV νόσου και την ανάγκη αγωγής (21). Η διαπίστωση CMV λοίμωξης θα οδηγήσει στην αξιολόγηση του ιστορικού και της κλινικής και παρακλινικής εικόνας του ασθενούς για να πιθανολογήσει CMV νόσο και να προσδιορίσει την ανάγκη αγωγής.

Πρόγνωση

Συνολικά, η πνευμονία από CMV συνοδεύεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Στους ασθενείς με AIDS, προ της εφαρμογής ισχυρών αντιρετροϊκών σχημάτων, η θνητότητα έφθανε το 100%. Η ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή (HAART) έχει ελαττώσει σημαντικά την ανάγκη για αντι-CMV αγωγή. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς (μυελού ή συμπαγών οργάνων) κινδυνεύουν περισσότερο στις 6 ως 12 εβδομάδες από τη μεταμόσχευση (1). Ασθενείς που λαμβάνουν αυτόλογο μυελικό μόσχευμα βρίσκονται σε καλύτερη μοίρα από όσους λαμβάνουν ετερόλογο. Επίσης, ασθενείς που ήταν οροαρνητικοί και μολύνονται από το μόσχευμα έχουν χειρότερη πρόγνωση (90% πιθανότητα λοίμωξης) από όσους είχαν αναπτύξει ανοσία στο παρελθόν και τώρα αντιμετωπίζουν αναζωπύρωση ή επαναμόλυνση. Ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και υφίστανται βραχείας διάρκειας ανοσοκαταστολή έχουν μικρότερο κίνδυνο λοίμωξης και σχεδόν μηδενικό πνευμονίας (8,21).

Θεραπεία-Πρόληψη

Τέσσερα αντιϊικά φάρμακα είναι σε χρήση έναντι του CMV: α. η γκανκυκλοβίρη (IV) το παλαιότερο και πιο διαδεδομένο φάρμακο β. η βαλγανκυκλοβί-

ρη (p.o.) τείνει να υποκαταστήσει την πρώτη στην αγωγή συντήρησης, γ. η φוסκαρνέτη (IV), μπορεί να δοθεί σε συνδυασμό με την πρώτη για συντήρηση και δ. η σιντοφοβίρη (IV), δίνεται σε δύο δόσεις με απόσταση εβδομάδας επίσης για συντήρηση (9). Η αξία της αντιϊκής αγωγής στη θεραπεία την πνευμονίας από CMV είναι αναμφισβήτητη. Από την άλλη πλευρά, δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για τις ενδείξεις, το είδος και τη διάρκεια της προφυλακτικής αγωγής σε άτομα υψηλού κινδύνου. Στην κλινική πράξη, αφενός εκτιμάται ο κίνδυνος CMV νόσου με βάση το ιστορικό του ασθενούς και αφετέρου αναζητείται επιμελώς λοίμωξη από τον ιό (ιδιαίτερα με PCR ή αναζήτηση αντιγόνου στο αίμα ή στο BAL) ώστε να προληφθεί η εγκατάσταση νόσου (9).

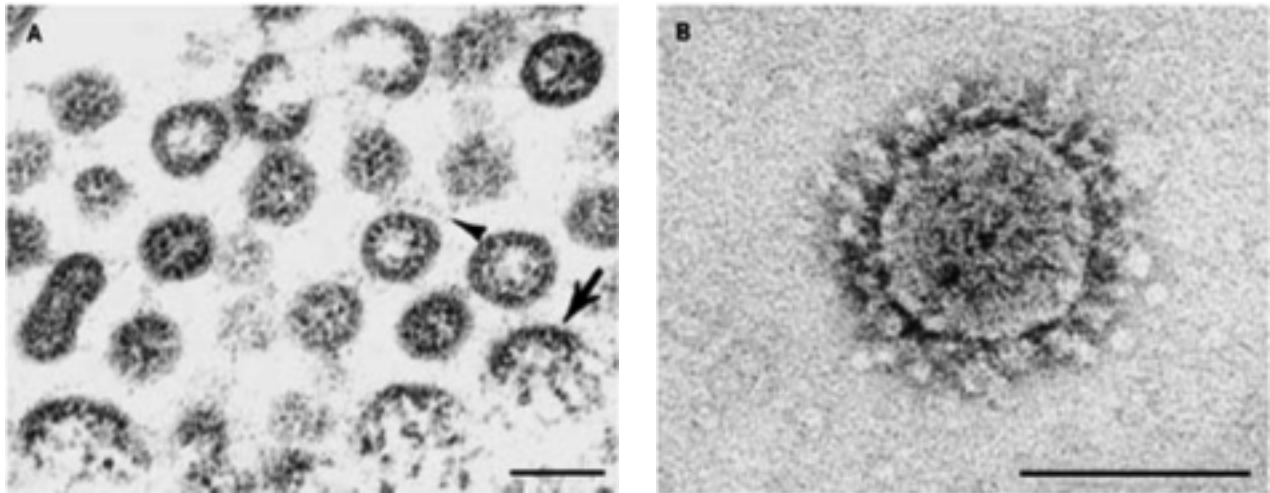
Δεν υπάρχει διαθέσιμο αποτελεσματικό εμβόλιο. Οροαρνητικοί λήπτες οργάνων θα πρέπει να λαμβάνουν οροαρνητικά μοσχεύματα και παράγωγα αίματος. Η υπεράνοση σφαιρίνη, μόνη ή σε συνδυασμό με αντιϊκά φάρμακα, χρησιμοποιείται επίσης με επιτυχία (1,9).

ΙΟΣ ΑΠΛΟΥ ΕΡΠΗΤΑ (HERPES SIMPLEX VIRUS: HSV)

Ο ιός αποτελεί συχνό παθογόνο· 85% του γενικού πληθυσμού έχει αντισώματα. Η πνευμονία αποτελεί ωστόσο σπάνια επιπλοκή. Η πρώτη μεγάλη σειρά με 20 ασθενείς αναφέρθηκε το 1982. Πλήττει βαρέως πάσχοντες όπως ασθενείς με εγκαύματα (ορισμένοι με συμμετοχή του αναπνευστικού), AIDS, ARDS, μετά από μεταμόσχευση, ανοσοκατασταλτική αγωγή, χημειοθεραπεία, θωρακοτομή και τέλος πολυτραυματίες. Συνοδό δερματικό εξάνθημα αναφέρεται στο 0-10% των περιπτώσεων. Η διάγνωση προϋποθέτει μεγάλο βαθμό υποψίας μπορεί να πιστοποιηθεί από την ανεύρεση του ιού στο BAL, με PCR, καλλιέργεια ή κυτταρολογική εξέταση. Η βιοψία υστερεί ως διαγνωστική μέθοδος! Η αντιμετώπιση γίνεται με ενδοφλέβια ακυκλοβίρη (1,22,23).

ΟΞΥ ΣΟΒΑΡΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (SARS: SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME)

Στις 11 Φεβρουαρίου του 2003 έφθασε στην Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας η πρώτη αναφορά από την επαρχία Guangdong της Κίνας που μιλούσε για μια επιδημική έξαρση μιας πνευμονίας άγνωστης αιτίας. Τα πρώτα περιστατικά είχαν εμφανισθεί στα μέσα Νοεμβρίου του 2002. Η αναφορά μιλούσε για 305 ασθενείς και 5 θανάτους. Ποσοστό 30% των προσβληθέντων ήταν εργαζόμενοι υγειονομικοί. Ως τον Ιούλιο του 2003, οπότε και ανακοινώθηκε το



Εικόνα 6. Υπομικροσκοπικά χαρακτηριστικά του SARS CoV από ανάπτυξη σε Κύτταρα Vero E6: **A.** Λεπτή τομή στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (HM) εικονίζει ιικά νουκλεοκαψίδια κατά μήκος της μεμβράνης του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου (βέλος) ως εκπλασθήσεις εντός των δεξαμενών αυτού. Τα ισωμάτια που καλύπτονται με φάκελο έχουν επιφανειακές προσεκβολές (κεφαλή βέλους) και διαυγαστικό κέντρο. Αμέσως υποκείμενος του φακέλου βρίσκεται ένας χαρακτηριστικός δακτύλιος, ο οποίος σχηματίζεται από το ελικοειδές νουκλεοκαψίδιο, συχνά παρατηρούμενο σε εγκάρσια τομή. **B.** Ένα σωματίδιο κοροναϊού. Εικονίζεται μια εσωτερική ελικοειδής δομή νουκλεοκαψιδίου και "ροπαλοειδείς" επιφανειακές προσεκβολές καθ' όλη την περιφέρεια του σωματιδίου, εύρημα τυπικό των κοροναϊών (χρώση methylamine tungstate). Οι οριζόντιες γραμμές αντιστοιχούν σε 100 nm. (Από βιβλιογραφική παραπομπή 24).

τελευταίο κρούσμα, καταγράφηκαν συνολικά 8422 πιθανές περιπτώσεις με 916 θανάτους από 29 χώρες της Ασίας, Β. και Ν. Αμερικής και Ευρώπης. Από αυτές, 5327 κρούσματα και 349 θάνατοι προέρχονταν από την ηπειρωτική Κίνα. Εκτός της Κίνας επλήγησαν το Χογκ-Κογκ, ο Καναδάς, το Βιετνάμ και η Σιγκαπούρη (11).

Ο ιός

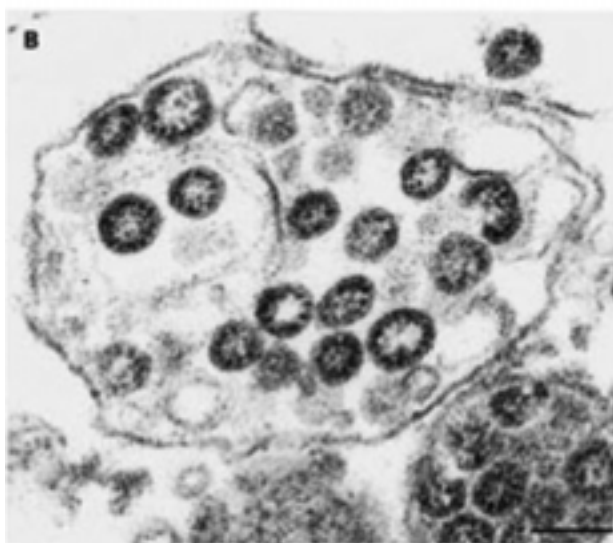
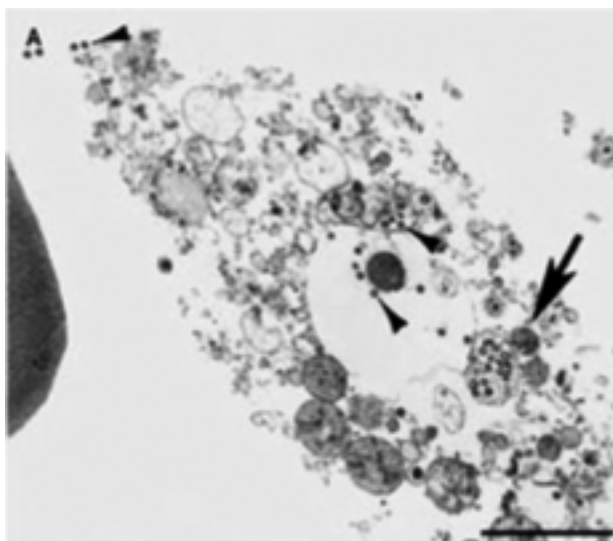
Ο υπεύθυνος παράγοντας του SARS βρέθηκε να είναι ένας προηγούμενος άγνωστος κοροναϊός, ο οποίος αναφέρεται πλέον ως SARS CoV (24). Οι κοροναϊοί πήραν το όνομά τους από τη χαρακτηριστική στεφάνη (άλω) που τους περιβάλλει κατά την παρατήρησή τους με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Ήταν γνωστοί ως αίτια ήπιας προσβολής του ανώτερου αναπνευστικού στον άνθρωπο, ενώ σε διάφορα ζώα προσβάλλουν και συστήματα εκτός του αναπνευστικού. Δεν αποκλείεται λοιπόν ως πιθανή δεξαμενή ή πηγή προέλευσης του ιού κάποιο ή κάποια ζώα (κατοικίδια ή άγρια της Κίνας) ιδιαίτερα που, εκτός από άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες, η διαχείριση και θανάτωση άγριων ζώων για κατανάλωση στις λαϊκές αγορές της νοτιοανατολικής Κίνας

σχετίστηκε με λοίμωξη (11,25,26).

Στον άνθρωπο, ο ιός έχει απομονωθεί σε αναπνευστικές εκκρίσεις, ούρα και κόπρανα. Η μετάδοση γίνεται κυρίως με μεγάλα σταγονίδια σε λίγα μέτρα και με σωματίδια, τα οποία εναποτίθενται στους βλεννογόνους. Ο ρόλος της κοπρανοστοματικής οδού (η απέκκριση του ιού στα κόπρανα είναι σημαντική) δεν έχει προσδιοριστεί. Κάθετη μετάδοση, επί 100 περιστατικών, δεν έχει αναφερθεί. Τέλος, μόνο 10 παιδιά σχολικής ηλικίας νόσησαν. Ο ιός είναι σταθερός σε θερμοκρασία δωματίου για 1-2 ημέρες. Στα κόπρανα μπορεί να παραμείνει για 4 ημέρες. Η περίοδος επώασης έχει προσδιοριστεί στις 1-14 ημέρες, με μέση τιμή τις 4-6 ημέρες ανάλογα με τις σειρές. Η μολυσματικότητα κατά την προσυμπτωματική περίοδο είναι αμφίβολη, αν και έχει αναφερθεί. Η μολυσματικότητα είναι ανάλογη της βαρύτητας και της ταχύτητας επιδείνωσης της λοίμωξης. Είναι δύσκολη μέχρι την 4-5 ημέρα από την εκδήλωση των συμπτωμάτων και είναι μέγιστη την ημέρα 10 (προκειμένου για αναπνευστικές εκκρίσεις) (11,25).

Η ανίχνευση του ιού μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους (25):

- Αντισώματα στον ορό: Υπάρχουν διάφορες τεχνικές (ELISA, Έμμεσος ανοσοφθορισμός, Western-Blot).



Εικόνα 7. Υπομικροσκοπικά χαρακτηριστικά κυττάρου προσβεβλημένου από τον SARS CoV σε BAL πάσχοντος από το σύνδρομο, με πολυάριθμα ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια σωμάτια. Τα ιοσωμάτια υποδεικνύονται από τις κεφαλές βελών στην εικόνα A. Η εικόνα B δείχνει την περιοχή που υποσημαίνεται από το βέλος στην A, σε μεγαλύτερη μεγέθυνση. Η οριζόντια γραμμή στην A αντιστοιχεί σε 1 μm, ενώ στη B σε 100 nm. (Από βιβλιογραφική παραπομπή 24).

Η ανάπτυξη αντισωμάτων μπορεί να καθυστερήσει ως και 28 ημέρες από την εκδήλωση των συμπτωμάτων.

- RT-PCR: Γίνεται σε διάφορα δείγματα όπως ορό, κόπρανα ή ρινικές εκκρίσεις. Η ευαισθησία της κατά την ΠΟΥ είναι περίπου 70%, εξαρτάται δε κατά

πολύ από το είδος του δείγματος και το χρόνο της συλλογής.

- Καλλιέργεια του ιού. Είναι η πιο δύσκολη και χρονοβόρα εξέταση.

Ψευδώς θετικά αποτελέσματα δεν αποκλείονται. Από την άλλη πλευρά, ένας ασθενής με πιθανό SARS μπορεί να έχει αρνητικά αποτελέσματα διότι έχει κάποιο άλλο νόσημα, διότι το αποτέλεσμα ήταν ψευδώς αρνητικό, ή τέλος διότι τα δείγματα δεν ελήφθησαν σε κατάλληλη περίοδο (π.χ. πολύ νωρίς) (25).

Σε ορισμένους ασθενείς με εικόνα SARS ανιχνεύθηκε ένας άλλος ιός, ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός (human metapneumovirus). Ο ρόλος του, εάν υπήρξε, στο σύνδρομο είναι άγνωστος (25,27).

Κλινικά χαρακτηριστικά

Η νόσηση γενικά ξεκινά με πυρετό (>38 °C), ορισμένες φορές υψηλό με ρίγος, και δυνατό να συνοδεύεται από πρόσθετα συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, κακουχία και μυαλγίες, ή και ήπια συμπτωματολογία από το ανώτερο αναπνευστικό. Διάρροια επίσης αναφέρεται στο 10 με 20%. Μετά από 2-7 ημέρες, εμφανίζεται η προσβολή του κατώτερου αναπνευστικού, με ξηρό βήχα, δύσπνοια και υποξυγοναιμία. Στην κλινική εξέταση δυνατό να διαπιστώνονται υγροί στις βάσεις. Συριγμός, εξάνθημα ή λεμφαδενοπάθεια δεν περιγράφονται. Στο 10-20%, η νόσηση είναι τέτοια που απαιτεί μηχανικό αερισμό. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων μπορεί να ποικίλλει εξαιρετικά, από ήπια εμπύρετο νόσηση δίχως αναπνευστική συμπτωματολογία, έως το θάνατο (25,27, 28).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα απεικονιστικά ευρήματα. Σε μία αντιπροσωπευτική σειρά από το Hong-Kong, περίπου 22% των ασθενών είχε φυσιολογική ακτινογραφία στην έναρξη της νόσου. Το 78% εμφάνιζε κυψελιδικού τύπου διηθήσεις οι οποίες στο 55% ήταν μονόπλευρες και μονοεστιακές και στο υπόλοιπο 45% ήταν είτε αμφοτερόπλευρες, είτε μονόπλευρες πολυεστιακές. Στην πορεία της νόσου, όλοι οι ασθενείς ανέπτυξαν διηθήσεις, και αντίστροφα η κλινική βελτίωση συνοδευόταν από ακτινογραφική πρόοδο. Υπεζωκοτική συλλογή, σπηλαιοποίηση και λεμφαδενοπάθεια απουσίαζαν. Στους ασθενείς με αρχικά φυσιολογική ακτινογραφία, η υπολογιστική τομογραφία αποκάλυπτε σκιάσεις δίκην "θαμβής υάλου" (ground glass), κατά προτίμηση περιφερικές (υπούπεζωκοτικές) (28).

Από τον αιματολογικό έλεγχο, δυνατό να διαπιστώνεται αρχικά λευκοπενία και εξελισσόμενη λεμφοπενία. Ωστόσο, η ουδετεροφιλία και συγκεκριμένα

ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων έχει σχετισθεί με την πρόγνωση. Θρομβοπενία επίσης παρατηρείται, καθώς και παράταση του aPTT και αύξηση των D-dimers. Από τον βιοχημικό έλεγχο μπορεί να βρεθεί αύξηση των ALT και AST, της CK (όχι όμως και των CKMB και Troponine), της LDH και πτώση των συγκεντρώσεων Νατρίου και Καλίου (28).

Παθολογοανατομικά απαντάται εικόνα ARDS δίχως ιικά έγκλειστα. Άλλα όργανα δεν προσβάλλονται. Σημαντικός βαθμός της νόσου φαίνεται να σχετίζεται με την ανοσοπαθολογική βλάβη παρά με τον πολλαπλασιασμό του ιού (28).

Πρόγνωση

Η θνητότητα του SARS ποικίλλει ανάλογα με τις σειρές. Σύμφωνα με τα συγκεντρωτικά δεδομένα της ΠΟΥ είναι στο 10-11%. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ υποομάδων ασθενών. Έτσι, είναι στο 0-1% στις ηλικίες μεταξύ 20-30 ετών και στο 26-50% στους ηλικιωμένους. Επίσης, επιβαρύνεται από σημαντικές συνυπάρχουσες παθήσεις, είναι καλύτερη για τις γυναίκες και για τους υγειονομικούς (11). Στη σειρά από το Hong Kong ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες βρέθηκαν η ηλικία, η LDH και τα ουδετερόφιλα (28). Επί θετικής έκβασης, συστήνεται έξοδος από την απομόνωση 10 ημέρες μετά την ύφεση του πυρετού και των αναπνευστικών συμπτωμάτων (25).

Πρόληψη

Δεν έχει παρασκευασθεί εμβόλιο για τον SARS CoV.

Η πρόληψη της μετάδοσης βασίσθηκε στην απομόνωση των ατόμων με υποψία ή πιθανότητα SARS και τη χρήση προστατευτικών μέσων (ειδικές μάσκες, γυαλιά, ποδιά). Επίσης, στην παροχή οδηγιών σε άτομα που ενδέχεται να είχαν μολυνθεί (π.χ. όσοι προέρχονταν από ενδημική περιοχή ή ήρθαν σε επαφή με άλλο άτομο με υποψία SARS) ώστε να αναζητήσουν άμεσα ιατρική συμβουλή επί εμφάνισης συμπτωμάτων (25,26).

Τα περιστατικά χαρακτηρίζονται ως ύποπτα ή ως πιθανά σύμφωνα με κλινικά, επιδημιολογικά και εργαστηριακά κριτήρια τα οποία αναθεωρούνται τακτικά καθώς οι γνώσεις μας αυξάνουν και τα επιδημιολογικά δεδομένα αλλάζουν. Έτσι, ένα πιθανό περιστατικό (probable case) ικανοποιεί τα κλινικά κριτήρια για σοβαρή αναπνευστική νόσο άγνωστης αιτιολογίας και τα επιδημιολογικά κριτήρια έκθεσης, ενώ τα εργαστηριακά κριτήρια είναι επιβεβαιωμένα ή απροσδιόριστα. Ένα ύποπτο περιστατικό (suspect

case) ορίζεται όπως και το πιθανό με τη διαφορά ότι η νόσηση κρίνεται μέτριας βαρύτητας με βάση τα κλινικά κριτήρια (25).

Παράλληλα, υπάρχουν κριτήρια αποκλεισμού της διάγνωσης. Αυτά μπορεί να είναι μια εναλλακτική διάγνωση που ερμηνεύει πλήρως τη νόσο, η απουσία αντισωμάτων στον ορό του ασθενούς 28 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, ή τέλος η απόδειξη ότι το άτομο που θεωρήθηκε η πηγή μετάδοσης του SARS, δεν έπασχε από το σύνδρομο (25).

Για λεπτομέρειες ο αναγνώστης παραπέμπεται στην ηλεκτρονική διεύθυνση του CDC (25).

Θεραπεία

Είναι υποστηρικτική.

Επίλογος

Το SARS προκάλεσε μια παγκόσμια κινητοποίηση που δεν περιορίστηκε σε επιστημονικό και ιατρικό επίπεδο. Σε σύντομο χρονικό διάστημα σημειώθηκε μεγάλη πρόοδος χάρη σε επίμονες και συντονισμένες ερευνητικές προσπάθειες. Αναγνωρίστηκε το πιθανότερο αίτιο, δημιουργήθηκαν διαγνωστικές εξετάσεις και μελετήθηκε η επιδημιολογική συμπεριφορά του ιού. Η επιδημία τέθηκε υπό έλεγχο, και ήδη τον Ιούλιο του 2003 η παγκόσμια κοινότητα μιλούσε για το τελευταίο κρούσμα. Οι φόβοι για μια νέα επιδημία τον επόμενο χειμώνα δεν επιβεβαιώθηκαν. Ασφαλώς παραμένουν ακόμη κενά στις απαιτούμενες γνώσεις και βέβαια δεν υφίσταται φαρμακευτική πρόληψη ή θεραπεία. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση της επιδημίας αποδόθηκε σε απλές, κλασικές επιδημιολογικές μεθόδους (26).

Τα τελευταία κρούσματα αναφέρθηκαν στην Κίνα τον Απρίλιο του 2004 και οφείλονταν σε ενδοεργαστηριακή μόλυνση (29). Οι υγειονομικοί οργανισμοί παραμένουν σε επαγρύπνηση.

Τέλος, μέσα στο 2004, δύο νέοι, άγνωστοι ως τότε κοροναϊοί ανακαλύφθηκαν σε πάσχοντες από πνευμονία στην Ολλανδία και το Hong-Kong (7). Έτσι, οι κοροναϊοί αποτελούν ένα ανοικτό πεδίο για έρευνα στην πνευμονολογία.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parsons P, Heffner J. Pulmonary Respiratory Therapy Secrets; 2nd edition, 2002; Hanley & Belfus inc. Medical editions.
2. Ανευλαβής Ε. Πνευμονίες, Διάγνωση & Θεραπεία. 2001. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.

3. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *European Respiratory Journal* 2001, 18:196-208.
4. Reittner P, Ward S, Heyeneman L, Johkoh L, Muller NL. Pneumonia: high-resolution CT findings in 114 patients. *Eur Radiol* 2003, 13(3):515-521.
5. Kim AE, Lee KS, Primack LS et al. Viral Pneumonias in Adults: Radiologic and Pathologic Findings; *Radiographics* 2002, 22:S137-S149.
6. Σφηκάκης Π, Γιαμαρέλλου Ε και συν. Λοιμώξεις & Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία 1991, ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
7. Fouchier AMR, Rimmelzwaan FG, Kuiken T, Osterhaus DME. Newer respiratory virus infections: human metapneumovirus, avian influenza virus, and human coronaviruses. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2005, 18(2):141-146.
8. Richard A, Stephen S, James J. *Comprehensive Respiratory Medicine* 1999, Mosby.
9. Lawrence M, Tierney Jr, Stephen J, McPhee M, Papadakis A. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2005, Lange Medical Books/McGraw-Hill.
10. Greenberg BS. Respiratory viral infections in adults; *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2002, 8(3):201-208.
11. World Health Organization (WHO); www.who.com
12. Zeller V, Bricaire F. Influenza pneumonia. *Rev Prat* 2003, 53(13):1442-5.
13. Couch BR. Prevention and Treatment of Influenza. *N Engl J Med* 2000, 343:1778-1787.
14. Breese CH. Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus. Review Article. *N Engl J Med* 2001, 344:1917-28.
15. Mazda M, Beejadi M, Keyvan R. Adenoviral Bronchopneumonia in an Immunocompetent Adult. Computed Tomography and Pathologic Correlations. *AJMS* 2003, 325:285-287.
16. Mohsen AH, Peck RJ et al. Lung function tests and risk factors for pneumonia in adults with chickenpox. *Thorax* 2001, 56:796-799.
17. Frangides CY, Pneumatikos I. Varicella-zoster virus pneumonia in adults: report of 14 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2004, 15(6):364-370.
18. Hanley EM, Welsh HC. *Current Diagnosis & Treatment in Pulmonary Medicine*. 2003, Lange Medical Books/McGraw-Hill.
19. Raboni S, Nogueira M et al. Respiratory tract viral infections in bone marrow transplant patients. *Transplantation* 2003, 76:142-146.
20. Seaton A, Seaton D, Leitch G. *Crofton and Douglas Respiratory Diseases*; 5th edition, 2000. Blackwell Scientific Publications.
21. Tamm M, Traenkle P. Pulmonary Cytomegalovirus Infection in Immunocompromised Patients. *Chest* 2001, 119(3):838-843.
22. Eisenstein LE, Cuhna BA. Herpes simplex virus pneumonia presenting as failure to wean from a ventilator; *Heart & Lung: The Journal of Acute & Critical Care* 2003, 32(1):65-66.
23. Cherr SG, Meredith JW, Chang M. Herpes Simplex Virus Pneumonia in Trauma Patients. *The Journal of Trauma* 2000, 49(3):547-549.
24. Ksiazek GT et al and the SARS Working Group. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome; *N Engl J Med* 2003, 348:1953-66.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), www.cdc.gov
26. Drazen MJ. SARS — Looking Back over the First 100 Days. *N Engl J Med* 2003, 349:319-320.
27. Poutanen MS, Low ED, Henry B et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada; *N Engl J Med* 2003, 348:1995-2005.
28. Lee N, Hui D, Wu A et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong; *N Engl J Med* 2003, 348:1986-94.
29. Low ED, McGeer A. SARS — One Year Later. *N Engl J Med* 2003, 349:2381-2.

The Lancet

Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial

Bjorn Dahlof, Prof Peter S Sever, Prof Neil R Poulter, Prof Hans Wedel, Prof D Gareth Beevers, Prof Mark Caulfield, Prof Rory Collins, Prof Sverre E Kjeldsen, Arni Kristinsson, Prof Gordon T McInnes, Jesper Mehlsen, Prof Markku Nieminen, Prof Eoin O'Brien and Jan Ostergren, for the ASCOT investigators

Background The apparent shortfall in prevention of coronary heart disease (CHD) noted in early hypertension trials has been attributed to disadvantages of the diuretics and β blockers used. For a given reduction in blood pressure, some suggested that newer agents would confer advantages over diuretics and β blockers. Our aim, therefore, was to compare the effect on non-fatal myocardial infarction and fatal CHD of combinations of atenolol with a thiazide versus amlodipine with perindopril.

Methods We did a multicentre, prospective, randomised controlled trial in 19257 patients with hypertension who were aged 40-79 years and had at least three other cardiovascular risk factors. Patients were assigned either amlodipine 5-10 mg adding perindopril 4-8 mg as required (amlodipine-based regimen; n=9639) or atenolol 50-100 mg adding bendroflumethiazide 1.25-2.5 mg and potassium as required (atenolol-based regimen; n=9618). Our primary endpoint was non-fatal myocardial infarction (including silent myocardial infarction) and fatal CHD. Analysis was by intention to treat.

Findings The study was stopped prematurely after 5.5 years' median follow-up and accumulated in total 1062153 patient-years of observation. Though not significant, compared with the atenolol-based regimen, fewer individuals on the amlodipine-based reg-

imen had a primary endpoint (429 vs 474; unadjusted HR 0.90, 95% CI 0.79-1.02, p=0.1052), fatal and non-fatal stroke (327 vs 422; 0.77, 0.66-0.89, p=0.0003), total cardiovascular events and procedures (1362 vs 1602; 0.84, 0.78-0.90, p<0.0001), and all-cause mortality (738 vs 820; 0.89, 0.81-0.99, p=0.025). The incidence of developing diabetes was less on the amlodipine-based regimen (567 vs 799; 0.70, 0.63-0.78, p<0.0001).

Interpretation The amlodipine-based regimen prevented more major cardiovascular events and induced less diabetes than the atenolol-based regimen. On the basis of previous trial evidence, these effects might not be entirely explained by better control of blood pressure, and this issue is addressed in the accompanying article. Nevertheless, the results have implications with respect to optimum combinations of anti-hypertensive agents.

The Lancet 2005; 366:895-906

International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion

Dr Andrew J Molyneux, Richard SC Kerr, Ly-Mee Yu, Mike Clarke, Mary Sneade, Julia A Yarnold and Peter Sandercock, for the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group

Background Two types of treatment are being used for patients with ruptured intracranial aneurysms: endovascular detachable-coil treatment or craniotomy and clipping. We undertook a randomised, multicentre trial to compare these treatments in patients who were suitable for either treatment because the relative safety and efficacy of these approaches had not been established. Here we present clinical outcomes

1 year after treatment.

Methods 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms, who were admitted to 42 neurosurgical centres, mainly in the UK and Europe, took part in the trial. They were randomly assigned to neurosurgical clipping (n=1070) or endovascular coiling (n=1073). The primary outcome was death or dependence at 1 year (defined by a modified Rankin scale of 3-6). Secondary outcomes included rebleeding from the treated aneurysm and risk of seizures. Long-term follow up continues. Analysis was in accordance with the randomised treatment.

Findings We report the 1-year outcomes for 1063 of 1073 patients allocated to endovascular treatment, and 1055 of 1070 patients allocated to neurosurgical treatment. 250 (23.5%) of 1063 patients allocated to endovascular treatment were dead or dependent at 1 year, compared with 326 (30.9%) of 1055 patients allocated to neurosurgery, an absolute risk reduction of 7.4% (95% CI 3.6-11.2, p=0.0001). The early survival advantage was maintained for up to 7 years and was significant (log rank p=0.03). The risk of epilepsy was substantially lower in patients allocated to endovascular treatment, but the risk of late rebleeding was higher.

Interpretation In patients with ruptured intracranial aneurysms suitable for both treatments, endovascular coiling is more likely to result in independent survival at 1 year than neurosurgical clipping; the survival benefit continues for at least 7 years. The risk of late rebleeding is low, but is more common after endovascular coiling than after neurosurgical clipping.

The Lancet 2005; **366**:809-817

Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review

Dr T Jefferson, D Rivetti, A Rivetti, M Rudin, C Di Pietrantonj and V Demicheli

Background Influenza vaccination of elderly individuals is recommended worldwide. Our aim was to review the evidence of efficacy and effectiveness of influenza vaccines in individuals aged 65 years or older.

Methods We searched five electronic databases to December, 2004, in any language, for randomised (n=5), cohort (n=49), and case-control (n=10) studies, assessing efficacy against influenza (reduction in

laboratory-confirmed cases) or effectiveness against influenza-like illness (reduction in symptomatic cases). We expressed vaccine efficacy or effectiveness as a proportion, using the formula $VE=1-\text{relative risk (RR)}$ or $VE^*=1-\text{odds ratio (OR)}$. We analysed the following outcomes: influenza, influenza-like illness, hospital admissions, complications, and deaths.

Findings In homes for elderly individuals (with good vaccine match and high viral circulation) the effectiveness of vaccines against influenza-like illness was 23% (95% CI 6-36) and non-significant against influenza (RR 1.04, 0.43-2.51). Well matched vaccines prevented pneumonia (VE 46%, 30-58) and hospital admission (VE 45%, 16-64) for and deaths from influenza or pneumonia (VE 42%, 17-59), and reduced all-cause mortality (VE 60%, 23-79). In elderly individuals living in the community, vaccines were not significantly effective against influenza (RR 0.19, 0.02-2.01), influenza-like illness (RR 1.05, 0.58-1.89), or pneumonia (RR 0.88, 0.64-1.20). Well matched vaccines prevented hospital admission for influenza and pneumonia (VE 26%, 12-38) and all-cause mortality (VE 42%, 24-55). After adjustment for confounders, vaccine performance was improved for admissions to hospital for influenza or pneumonia (VE* 27%, 21-33), respiratory diseases (VE* 22%, 15-28), and cardiac disease (VE* 24%, 18-30), and for all-cause mortality (VE* 47%, 39-54).

Interpretation In long-term care facilities, where vaccination is most effective against complications, the aims of the vaccination campaign are fulfilled, at least in part. However, according to reliable evidence the usefulness of vaccines in the community is modest.

The Lancet 2005; **366**:1165-1174

Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators
National Health and Medical Research Council
Clinical Trials Centre (CTC), University of Sydney

Background Results of previous randomised trials have shown that interventions that lower LDL cholesterol concentrations can significantly reduce the incidence of coronary heart disease (CHD) and other

major vascular events in a wide range of individuals. But each separate trial has limited power to assess particular outcomes or particular categories of participant.

Methods A prospective meta-analysis of data from 90 056 individuals in 14 randomised trials of statins was done. Weighted estimates were obtained of effects on different clinical outcomes per 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol.

Findings During a mean of 5 years, there were 8186 deaths, 14 348 individuals had major vascular events, and 5103 developed cancer. Mean LDL cholesterol differences at 1 year ranged from 0.35 mmol/L to 1.77 mmol/L (mean 1.09) in these trials. There was a 12% proportional reduction in all-cause mortality per mmol/L reduction in LDL cholesterol (rate ratio [RR] 0.88, 95% CI 0.84-0.91; $p < 0.0001$). This reflected a 19% reduction in coronary mortality (0.81, 0.76-0.85; $p < 0.0001$), and non-significant reductions in non-coronary vascular mortality (0.93, 0.83-1.03; $p = 0.2$) and non-vascular mortality (0.95, 0.90-1.01; $p = 0.1$). There were corresponding reductions in myocardial infarction or coronary death (0.77, 0.74-0.80; $p < 0.0001$), in the need for coronary revascularisation (0.76, 0.73-0.80; $p < 0.0001$), in fatal or non-fatal stroke (0.83, 0.78-0.88; $p < 0.0001$), and, combining these, of 21% in any such major vascular event (0.79, 0.77-0.81; $p < 0.0001$). The proportional reduction in

major vascular events differed significantly ($p < 0.0001$) according to the absolute reduction in LDL cholesterol achieved, but not otherwise. These benefits were significant within the first year, but were greater in subsequent years. Taking all years together, the overall reduction of about one fifth per mmol/L LDL cholesterol reduction translated into 48 (95% CI 39-57) fewer participants having major vascular events per 1000 among those with pre-existing CHD at baseline, compared with 25 (19-31) per 1000 among participants with no such history. There was no evidence that statins increased the incidence of cancer overall (1.00, 0.95-1.06; $p = 0.9$) or at any particular site.

Interpretation Statin therapy can safely reduce the 5-year incidence of major coronary events, coronary revascularisation, and stroke by about one fifth per mmol/L reduction in LDL cholesterol, largely irrespective of the initial lipid profile or other presenting characteristics. The absolute benefit relates chiefly to an individual's absolute risk of such events and to the absolute reduction in LDL cholesterol achieved. These findings reinforce the need to consider prolonged statin treatment with substantial LDL cholesterol reductions in all patients at high risk of any type of major vascular event.

The Lancet 2005; **366**:1267-1278