

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΤΟΜΟΣ 70 ΤΕΥΧΟΣ 1 - 2008

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

VOLUME 70 NUMBER 1 - 2008

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

2008

ΤΟΜΟΣ 70

ΤΕΥΧΟΣ 1

ΣΕΛ. 1-92



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

ΒΑΣΙΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΤΑΜΙΑΣ

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΜΕΛΗ

ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ Νεκτάριος

ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα

ΠΟΛΙΤΗΣ Εμμανουήλ

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχαήλ

ΦΑΝΟΥΡΓΙΑΚΗΣ Παναγιώτης

ISSN 0369-5700

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΙΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχαήλ

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ Νεκτάριος

ΒΙΑΖΗΣ Νικόλαος

ΚΑΠΙΡΗΣ Στυλιανός

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΠΑΠΑΔΑΚΗ Θεοδώρα

ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνα

ΠΛΑΤΣΟΥΚΑ Ευαγγελία

ΠΟΛΙΤΗΣ Εμμανουήλ

ΣΚΥΛΑΚΑΚΗ Μαρία

ΤΖΑΝΕΛΑ Μαρινέλλα

ΦΑΝΟΥΡΓΙΑΚΗΣ Παναγιώτης

ΕΚΤΥΠΩΣΗ

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

Μ. Αυγέρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή, Αθήνα

Τηλ.: 210.6000.643 - Fax: 210.600.22.95

e-mail: techn@hol.gr

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 25 €

Εταιρείες - Οργανισμοί 50 €

Συνδρομές εξωτερικού 40 €

Φοιτητές 20 €

Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:

Μ.Μ. Βασιλαματζής

Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΤΟΜΟΣ 70, ΤΕΥΧΟΣ **1**
 2008

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΜΑΤΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ	5
ΔΙΑΛΕΞΗ «ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Δ. ΓΑΡΔΙΚΑΣ»	
Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα: Σύνομη ανασκόπηση	
Θ. Οικονομόπουλος	6
ΓΡΑΠΤΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ	
ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ	
Συντονίστρια: Χ. Παπαστεριάδη	
Εισαγωγή	
Χ. Παπαστεριάδη	14
Γενικά χαρακτηριστικά	
Α. Ψαρρά	15
Βιολογικές δράσεις των κυτταροκινών	
Α. Ταράση	18
Μέθοδοι προσδιορισμού - Κλινικές εφαρμογές	
Α. Τσιρογιάννη	24
Κυτταροκίνες και ανοσοπαρέμβαση	
Β. Καψιμάλη	29
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	
Πνευμονικές εκδηλώσεις σε νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος	
Κ. Πηγάκης, Μ. Φερδούτσος, Γ. Μελέτης	33
Ureaplasma urealyticum: παλαιά και νέα δεδομένα	
Γ. Πίννα, Ε. Πλατσούκα	46
Προληπτικός έλεγχος (screening) νεοπλασμάτων παχέος εντέρου το 2008. Πού βρισκόμαστε;	
Δ. Γεωργιάδης, Ν. Βιάζης, Δ.Γ. Καραμανώλης	53
Αρχές Ηλεκτροχειρουργικής	
Κ.Β. Νούτσος	59
ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ	
Ασθενής με σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας και εμφάνιση εκτεταμένων νεκρωτικών βλαβών άνω άκρου λόγω εξαγγειώσεως χημειοθεραπευτικών φαρμάκων με ασυνήθη μηχανισμό	
Μ.Μ. Βασιλαματζής, Ο. Καστανά, Γ. Παπαξοϊνης, Ν. Αλεβιζόπουλος, Χ. Ζουμπλιός, Χ. Σταθόπουλος, Γ. Ρέμπελος, Α. Παπαδούρη, Μ. Γεωργακοπούλου, Π. Γεωργάκα, Γ. Αλεξάκης	66
Θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών μετά αορτοστεφανιαία παράκαμψη	
Δ. Ζερβάκης, Α. Κουτσούκου, Σ. Σούρλας, Σ. Νανάς, Χ. Ρούτση, Π. Δεδελιάς, Π. Αγγελιδάκης, Ε. Μποβιάτσος, Σ. Κλημόπουλος, Ι. Κασκαρέλης, Χ. Ρούσσος	74
13 ^ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ	
Πλαστική χειρουργική αποκατάσταση ελλειμμάτων που οφείλονται σε νεκρωτική φασιίτιδα	
Ο. Καστανά	79
ΔΙΟΡΘΩΣΗ	
Εισαγωγή Επίκαιρου Θέματος: "Σαρκοείδωση: Μία πολυσυστηματική νόσος"	
Ε.Ι. Διαμαντόπουλος	85
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	86
ΛΥΣΕΙΣ	87
THE LANCET	89

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 πρωτοδημοσιεύσιμα 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 παρουσίασης 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 δημοσιεύσιμη 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. ΆΛΛΕΣ 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 ουσιαδώς 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. Γι’ 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 περιληψη (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 δημοσίευση 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 διαπροσωπικές 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 System 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

VASLAMATZIS Michael

VICE PRESIDENT

PARARA Myrsini

SECRETARY

APOSTOLOU Theofanis

TREASURER

KARAKASIS Dimitrios

MEMBERS

ALEVIZOPOULOS Nektarios

PAPASTERIADES Chrysa

POLITIS Emmanouel

SAMARKOS Michael

FANOURGIAKIS Panagiotis

ISSN 0369-5700

EDITOR IN CHIEF

VASLAMATZIS Michael

VICE EDITOR IN CHIEF

APOSTOLOU Theofanis

ASSOCIATE EDITOR

SAMARKOS Michael

EDITORIAL BOARD

ALEVIZOPOULOS Nektarios

FANOURGIAKIS Panagiotis

KAPIRIS Stylianos

KARAKASIS Dimitrios

PAPADAKI Theodora

PAPASTERIADES Chrysa

PARARA Myrsini

PETRAKI Constantina

PLATSOUKA Evangelia

POLITIS Emmanouel

SKYLAKAKI Maria

TZANELA Marinella

VIAZIS Nikolaos

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 25 €

Societies - Organisations 50 €

Annual subscription for other countries 40 €

Students 20 €

Executive Editor:

M.M. VASLAMATZIS

“EVANGELISMOS” HOSPITAL

NOSOKOMIACA CHRONIKA



VOLUME 70, NUMBER **1**
2008

CONTENTS

A QUICK LOOK AT NOSOKOMIACA CHRONIKA	5
“C. D. GARDIKAS” LECTURE	
Myelodysplastic syndromes: Brief review	
T. Economopoulos	6
SEMINAR	
CYTOKINES	
Moderator: C. Papasteriades	
Introduction	
C. Papasteriades	14
General characteristics	
A. Psarra	15
Biological actions of cytokines	
A. Tarassi	18
Biochemical assays – Clinical applications	
A. Tsirogianni	24
Cytokines and Immunomodulation	
V. Kapsimali	29
REVIEWS	
Pulmonary disorders in diseases of gastroenteric system	
K. Pigakis, M. Ferdoutsis, J. Meletis	33
Ureaplasma urealyticum: old and new data	
G. Pina, E. Platsouka	46
Colorectal cancer screening in 2008. Current Guidelines	
D. Georgiadis, N. Viazis, D. G. Karamanolis	53
Principles of Electrosurgery	
K.V. Noutsis	59
CASE REPORTS	
Massive tissue damage due to chemotherapeutic drug extravasation of unusual mechanism in patients with superior vena cava syndrome	
M.M. Vaslamatzis, O. Kastana, G. Papaxoinis, N. Alevizopoulos, C. Zoumblios, C. Stathopoulos, G. Rebelos, A. Papadouris, M. Georgakopoulou, P. Georgaka, G. Alexakis	66
Brain sinus thrombosis after coronary artery by-pass surgery: a case report	
D. Zervakis, A. Koutsoukou, S. Sourlas, S. Nanas, C. Routsis, P. Dedeilias, P. Agelidakis, E. Boviatsis, S. Klimopoulos, J. Kaskarelis, C. Roussos	74
13TH ANNUAL SEMINAR OF C.M.E.	
Plastic surgery reconstruction of the defects caused by necrotizing fasciitis	
O. Kastana	79
ERRATUM	
Introduction in Current Issue: “Sarkoidosis: A multisystem disease”	
E.I. Diamantopoulos	85
CONTINUING MEDICAL EDUCATION	86
ANSWERS	87
THE LANCET	89

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 περιληψη αλλού (βλ. παραπάνω). Να σημειώνεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα τηλέφωνα του.
2. Σελίδα περιληψης στα ελληνικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words).
3. Το κείμενο της εργασίας με κατάλληλο χωρισμό σε διάφορα «κεφάλαια».
4. Σελίδα με την αγγλική περιληψη, με τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων και τις λέξεις ευρετηρίου στα αγγλικά, με τη μορφή abstract (μέχρι 300 λέξεις), δομημένου με συγκεκριμένο τρόπο: background, material and methods, results, conclusions, key words.
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 συμβουλευτήκε 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 αποκαλύπτεται 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-ΑΝΑΤΥΠΙΑ

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 τεύχος του περιοδικού μας που κρατάτε στα χέρια σας – το 1^ο για το 2008 – μπορείτε μεταξύ άλλων να διαβάσετε:

- Μια πολύ ενδιαφέρουσα διασταύρωση δύο συστημάτων που συνήθως δεν τα εξετάζουμε από κοινού. Ποιες παθήσεις του πεπτικού συστήματος εμφανίζουν μερικές φορές εκδηλώσεις από το αναπνευστικό; Όπως θα διαπιστώσετε ο κατάλογος είναι αρκετά μακρύς.

- Σε ποιες αρχές στηρίζεται η μέθοδος της ηλεκτροχειρουργικής και ποιες εφαρμογές μπορεί να βρει σε παθήσεις του δέρματος.

- Μια ολοκληρωμένη παρουσίαση των πολύ συχνά, πλέον, διαγιγνωσόμενων μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων από έναν άνθρωπο που κατά γενική ομολογία τα γνωρίζει πολύ καλά.

- Ένα εκτενές Γραπτό Σεμινάριο που μας παρουσιάζει συγκεντρωμένες τις γνώσεις πάνω σε ένα «δύσκολο» κεφάλαιο της ιατρικής που συχνά το συναντάμε αλλά λίγοι το γνωρίζουν σε βάθος. Τι είναι οι κυτταροκίνες, ποιος ο βιολογικός τους ρόλος, πώς προσδιορίζονται, ποιες είναι οι κλινικές τους εφαρμογές και ποια η σημασία τους στην ανοσοπαρέμβαση; Διαβάζοντας αυτό το γραπτό Συμπόσιο όλοι θα γίνουμε σοφότεροι.

- Μια περίπτωση όπου εμφανίστηκαν ασυνήθιστα βαριές νεκρωτικές βλάβες μετά από εξαγγείωση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων σε ασθενή με σύνδρομο άνω κοίλης και τι ρόλο έπαιξε σε αυτό η τοπικά αυξημένη φλεβική πίεση.

- Μια συνολική παρουσίαση των δεδομένων σχετικά με το ουρεόπλασμα, ένα σύνηθες παθογόνο της ουρογεννητικής χώρας.

- Το πάντα επίκαιρο ζήτημα της έγκαιρης διάγνωσης ή πρόληψης του καρκίνου του παχέος εντέρου που μπορεί να σώσει χιλιάδες ζωές.

- Μια σπάνια και πολύ σοβαρή επιπλοκή συνήθους επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

- Πώς μπορεί η Πλαστική Χειρουργική να αποκαταστήσει σοβαρά ελλείμματα ιστών που προκύπτουν μετά από μια ασυνήθιστη αλλά εξαιρετικά βαριά λοίμωξη των μαλακών μορίων, τη νεκρωτική περιτονίτιδα (fasciitis).

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

Α.Γ.Γ.

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα: Σύντομη ανασκόπηση

Θ Οικονομόπουλος

ΟΡΙΣΜΟΣ

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) αποτελούν ετερογενή ομάδα νόσων, κλωνικής καταγωγής, εκ του πολυδύναμου προγονικού κυττάρου.

Χαρακτηρίζονται από ανεπαρκή αιμοποίηση με αποτέλεσμα ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές μίας ή περισσότερων σειρών του μυελού των οστών και αυξημένη συχνότητα εξέλιξης σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ).

Τα ΜΔΣ είναι νόσος των ενηλίκων. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι άνω των 60 ετών. Εμφανίζονται σπάνια σε παιδιά και έχουν συνήθως οικογενή χαρακτήρα συνοδευόμενα από μονοσωμία του χρωμοσώματος 7.

Η συχνότης των ΜΔΣ υπολογίζεται σε 2-4 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού ανά έτος, αλλά αυξάνει σε 30/100.000, σε ηλικίες άνω των 70 ετών. Οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από τις γυναίκες (1,2).

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία των πρωτοπαθών (de novo) ΜΔΣ παραμένει άγνωστη. Σε αναλογία 20% των περιπτώσεων, είναι δευτεροπαθή, κυρίως μετά χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων (ΧΠ) και λιγότερο μετά έκθεση σε άλλους βλαπτικούς παράγοντες όπως βενζόλιο, ιονίζουσα ακτινοβολία και κάπνισμα.

Τα πιο συχνά ενοχοποιούμενα (ΧΠΦ) είναι οι αλκυλιωτικοί παράγοντες.

Τα δευτεροπαθή ΜΔΣ αρχίζουν 3-7 έτη μετά τη λήξη της θεραπείας και συνδυάζονται με διαταραχές των χρωμοσωμάτων 7 και 5. Η συχνότης των σχετιζόμενων με τη χημειοθεραπεία ΜΔΣ φθάνει το 11%, περίπου, μετά παρέλευση 6-ετίας. Άλλα ΧΠ, όπως η ετοποσιδη, η τενιποσιδη και οι ανθρακυκλίνες έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση «δευτεροπαθών» ΟΜΛ. Στις περιπτώσεις αυτές δεν προηγείται φάση

μυελοδυσπλασίας και οι χρωμοσωμιακές ανωμαλίες αφορούν κυρίως τα χρωμοσώματα 11 και 12 (3,4).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Τα κριτήρια διαγνώσεως των ΜΔΣ βασίζονται στις ποικίλες μορφολογικές διαταραχές των στοιχείων του αίματος που μπορεί να αφορούν σε μία ή περισσότερες αιμοποιητικές σειρές (3,4).

- 1. Διαταραχές των ερυθρών αιμοσφαιρίων.** Από το περιφερικό αίμα παρατηρούνται ποικίλες αλλοιώσεις, όπως μακροκύτταρα, ανισοποικιλοκύττωση, βασεόφιλη στίξη ερυθρών και ώριμοι ερυθροβλάστες. Η δυσερυθροποίηση του μυελού των οστών εκδηλώνεται με την εμφάνιση μεγαλοβλαστοειδών ερυθροβλαστών, που ενίοτε έχουν ανώμαλο σχήμα και διάσπαση του πυρήνα. Άλλο στοιχείο δυσερυθροποίησης είναι η ανεύρεση δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών (ΔΣ).
- 2. Διαταραχές κοκκιώδους σειράς.** Τα πιο συχνά ευρήματα των λευκών αιμοσφαιρίων, στο περιφερικό αίμα, είναι ανωμαλίες του πυρήνα, η μείωση ή και έλλειψη κοκκιώσεως των πολυμορφοπυρήνων, ενώ σημαντικό αριθμός αυτών έχει χαρακτήρες ανωμαλίας Pelger-Hüet (λευκοκύτταρα σαν ομματούαλια). Στο μυελό των οστών υπάρχει συνήθως υπεροχή των αωρότερων μορφών, που εμφανίζονται με διαταραχές της χρωματίνης του πυρήνα και το χρωματισμού των κοκκίων. Ανευρίσκονται βλάστες που διαχωρίζονται σε 2 τύπους: οι βλάστες τύπου I είναι χωρίς κοκκία και συνήθως έχουν 1 ή 2 πυρήνια. Οι βλάστες τύπου II είναι μεγαλύτερου μεγέθους, έχουν περισσότερο πρωτόπλασμα και πάντα περιέχουν από 1-6 κοκκία. Δυνατόν επίσης να ανευρεθούν ραβδία Auer (ιωδέρυθρα ραβδία στο πρωτόπλασμα).
- 3. Διαταραχές της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς.** Τα αιμοπετάλια των ασθενών με ΜΔΣ συνήθως είναι ελαττωμένα και ενίοτε είναι γιγάντια. Στον

μυελό των οστών υπάρχει συνήθως ελάττωση του αριθμού των μεγακαρυοκυττάρων, τα οποία εμφανίζονται με ποικίλες μορφολογικές διαταραχές όπως μικρομεγακαρυοκύτταρα, μονοκυτταροειδή, η με πυρήνα χωριζόμενο σε πολλούς.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Το μεγάλο φάσμα των αιματολογικών ανωμαλιών επί ΜΔΣ και η αρχική έλλειψη σταθερού συστήματος ταξινόμησης, οδήγησαν ομάδα Γάλλων, Αμερικανών και Βρετανών αιματολόγων στο να προτείνει μια ταξινόμηση βασιζόμενη σε σταθερά κριτήρια. Η ταξινόμηση αυτή είναι γνωστή σαν FAB (French – American – British classification) και στηρίζεται στις ποικίλες μορφολογικές διαταραχές των αιμοποιητικών σειρών, όπως αυτές εμφανίζονται στις χρώσεις του περιφερικού αίματος και των επιχρισμάτων του μυελού των οστών. Η ταξινόμηση FAB περιλαμβάνει της εξής 5 υποομάδες (5):

- 1) **Ανθεκτική αναιμία** (refractory anaemia – RA).
- 2) **Ανθεκτική αναιμία με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες** (refractory anaemia with ring sideroblasts – RARS).
- 3) **Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών** (refractory anaemia with excess of blasts – RAEB).
- 4) **Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια των βλαστών σε μεταμόρφωση** (refractory anaemia with excess of blasts in transformation – RAEBT).
- 5) **Χρονία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία** (chronic myelomonocytic leukaemia – CMML-XMML).

Τα χαρακτηριστικά των διαφόρων υποομάδων φαίνονται στον πίνακα 1.

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΗΣ FAB ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ

Από την ευρεία εφαρμογή της ταξινόμησης FAB και την ανάλυση μεγάλων σειρών ασθενών με ΜΔΣ προέκυψαν τα εξής προβλήματα:

- 1) Η **ΧΜΜΛ** είναι μυελοϋπερπλαστικό ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο. Η εξέλιξη των περιπτώσεων αυτών δείχνει ότι στην υποκατηγορία αυτή εμφανίζονται στοιχεία μυελοϋπερπλασσίας και μυελοδυσπλασσίας.
- 2) Ποια είναι η προγνωστική σημασία των ραβδίων Auer;
- 3) Σε πολλές περιπτώσεις ασθενών με RAEB ή RAEBT ανευρίσκονται δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες, οι οποίοι αποτελούν το ιδιαίτερο γνώρισμα της υποκατηγορίας ανθεκτική αναιμία με ΔΣ. Στις περιπτώσεις αυτές η παρουσία των ΔΣ δεν φαίνεται να έχει προγνωστική σημασία (1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Υποομάδα	Περιφερικό αίμα	Μυελός οστών
Ανθεκτική αναιμία	Βλάστες <1%	Δυσαιμοποιία μιας, δύο ή και τριών σειρών. Βλάστες <5%
Ανθεκτική αναιμία με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)	Βλάστες <1%	Όπως στη RA και ΔΣ* >15%
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB)	Βλάστες <5%	Όπως στη RA και βλάστες 5-20%
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μεταμόρφωση (RAEBT)	Βλάστες ≥5% ή ραβδία Auer	Όπως στη RA και βλάστες 20-30% ή ραβδία Auer
Χρονία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML)	Μονοκύτταρα >1×10 ⁹ /l	Βλάστες ≤20%

* Ποικίλου αριθμού ΔΣ δυνατόν να ανευρεθούν στις υποομάδες RAEB, RAEBT και CMML

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑΣ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Μετά τη μακρά εφαρμογή της ταξινόμησης FAB και την ανάλυση σειρών ασθενών, προτάθηκε η Ταξινόμηση της Παγκόσμιας οργάνωσης Υγείας για τα ΜΔΣ (WHO classification) (6) (Πίνακας 2).

Η ταξινόμηση WHO:

- 1) Δεν περιλαμβάνει τη **μυελοϋπερπλαστική** (ΜΥΠ) μορφή της ΧΜΜΛ (Λευκά αιμοσφαίρια >13×10⁹/L) των ΜΔΣ και προτείνεται μία νέα ομάδα **ΜΔΣ/ΜΥΠ** (ΧΜΜΛ, άτυπη ΧΜΛ, ή νεανική ΧΜΜΛ).
- 2) Καταργείται η υποομάδα RAEB-T. Η υποομάδα RAEB, χωρίζεται σε **RAEB I** και **RAEB II**. Περιπτώσεις με βλάστες μυελού άνω του 20% χαρακτηρίζονται ως οξείες λευχαιμίες.
- 3) Η **ανθεκτική κυτταροπενία** με δυσπλασία όλων των σειρών, αναγνωρίζεται σαν υποκατηγορία ΜΔΣ, ξεχωριστή από την ανθεκτική αναιμία.
- 4) Η υποκατηγορία (ανθεκτική αναιμία) περιορίζεται στις περιπτώσεις με δυσπλασία της ερυθράς σειράς, με ή χωρίς δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Τα κύρια συμπτώματα, κατά την έναρξη, είναι όμοια

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Ταξινόμηση WHO**Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα**

- Ανθεκτική αναιμία
Με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (αμιγής σιδηροβλαστική αναιμία)
Χωρίς δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες
- Ανθεκτική αναιμία με δυσπλασία πολλών αιμοποιητικών σειρών
- Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB)
Βλάστες 5-10% (RAEB-I)
Βλάστες 11-19% (RAEB-II)
- Σύνδρομο 5q-
- Αταξινόμητα Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
- Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα σχετιζόμενα με χημειοθεραπεία
- Μυελοδυσπλαστικά/Μυελοϋπερπλαστικά Σύνδρομα

των καταστάσεων που προκαλούν ανεπάρκεια των αιμοποιητικών σειρών του μυελού των οστών, δηλαδή εμφανίζεται συμπτωματολογία αναιμίας (50-60%), λοιμώξεις (15-25%) και αιμορραγικές εκδηλώσεις (10-15%). Οι λοιμώξεις οφείλονται κυρίως σε βακτηριδία και αποδίδονται τόσο στην ουδετεροπενία όσο και στην ποιοτική μειονεξία των ουδετεροφίλων. Επίσης, οι αιμορραγικές εκδηλώσεις, πλην της θρομβοπενίας, προκαλούνται και από τις διαταραχές της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων.

Κατά την αντικειμενική εξέταση οι περισσότεροι των ασθενών είναι ωχροί. Σύνηθες εύρημα είναι η σπληνομεγαλία (20-50%), που ανευρίσκεται πιο συχνά στη χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία και λιγότερο η ηπατομεγαλία (10-30%). Άλλα, λιγότερο συχνά ευρήματα, είναι η διήθηση του δέρματος, η λεμφαδενοπάθεια, η πολυορογονίτιδα. Έχουν περιγραφεί επίσης συνύπαρξη ΜΔΣ με γαγγραινώδες πυόδερμα, σύνδρομο Sweet (εμπύρετη ερυθματώδης δερματίτιδα με λευκοκυττάρωση), υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα, σύνδρομο συσχετιζόμενο με το AIDS και λεμφοϋπερπλαστικές νόσους (1,3,4,7).

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Κατά την αρχική διάγνωση, μεγάλο ποσοστό ασθενών έχει αναιμία. Παγκυτταροπενία ανευρίσκεται σε αναλογία 50%, ενώ 25% περίπου εμφανίζει συνδυασμό αναιμίας με ουδετεροπενία ή θρομβοπενία. Μικρό ποσοστό ασθενών εμφανίζει μόνη λευκοπενία ή θρομβοπενία. Οι μορφολογικές διαταραχές των

αιμοποιητικών σειρών περιγράφονται στα κριτήρια διαγνώσεως. Τονίζεται ότι στο 80-90% των περιπτώσεων παρατηρείται υπερπλασία του μυελού των οστών, ενώ στο περιφερικό αίμα ανευρίσκεται κυτταροπενία. Η αναιμία είναι πιο έκδηλη στις ανθεκτικές αναιμίες (RA-RARS). Η λευκοπενία και η θρομβοπενία είναι πιο συχνή στις ομάδες με περίσσεια βλαστών (RAEB-RAEBT) και ουδέποτε σχεδόν ανευρίσκονται στην RARS. Από τον μυελό των οστών, υπερπλασία της ερυθράς σειράς ευρίσκεται σε όλους τους ασθενείς με RARS και RA, ενώ υπερπλασία της κοκκιάδους σειράς απαντάται σε υψηλό ποσοστό ασθενών με RAEB και RAEBT.

Η CMML παρουσιάζει ιδιαιτερότητες, συγκρινόμενη με τις άλλες υποομάδες, διότι έχει πολλά στοιχεία μυελοϋπερπλασίας και μυελοδυσπλασίας. Έτσι, παρουσιάζει λευκοκυττάρωση με αωρότερες μορφές (μυελοκύτταρα-μεταμυελοκύτταρα), υπερπλασία της κοκκιάδους σειράς στον μυελό και μονοκυττάρωση.

Εκτός των συνήθως αιματολογικών ευρημάτων ποικίλες άλλες εργαστηριακές διαταραχές έχουν περιγραφεί επί ΜΔΣ. Αυτές περιλαμβάνουν: αύξηση της B12 λόγω υπερπλασίας της κοκκιάδους σειράς, βράχυνση επιβιώσεως και αύξηση του αντιγόνου I των ερυθρών αιμοσφαιρίων, αύξηση HbH και θετική δοκιμασία Ham. Από τον ιστοχημικό έλεγχο βρίσκεται ελαττωμένη η αλκαλική φωσφατάση των λευκών αιμοσφαιρίων ενώ ελαττωμένη είναι και η χημειοταξία και φαγοκύτωση αυτών.

Υπάρχει επίσης συχνά λεμφοπενία και ελαττωμένα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα, ενώ έχει βρεθεί ελάττωση της δραστηριότητας των κυττάρων φυσικών «φονέων» (natural killer cells). Άλλα ευρήματα είναι η αύξηση της λυσοζύμης του ορού (κυρίως στη CMML), οι διαταραχές της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων και, τέλος, η ανεύρεση μονοκλωνικών ή πολυκλωνικών γαμμαπαθειών.

Εκτός των ανωτέρω εργαστηριακών εξετάσεων, σημαντική διαγνωστική αξία φαίνεται ότι προσφέρει και η μαγνητική τομογραφία του μυελού των οστών. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι η εξέταση αυτή έχει τυπική εμφάνιση επί ΜΔΣ και τα ξεχωρίζει από απλασίες του μυελού των οστών (1,3,4).

ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΜΔΣ**1. Κλωνική καταγωγή**

Η μελέτη των ισοενζύμων G-6PD και η κυτταρογενετική μελέτη βοήθησαν στην κατανόηση της παθογένειας των ΜΔΣ. Από την εξέταση του περιφερικού αίματος και του μυελού των οστών ασθενών ετεροζυγών ως προς το ένζυμο G-6PD, φαίνεται ότι πρόκειται για έναρξη της νόσου από το πολυδύναμο

προγονικό κύτταρο. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αποκλειστικά ένα ισοένζυμο στην ερυθρά, την κοκκιώδη και τη μεγακαρυοκυτταρική σειρά, όπως επίσης στα T και B λεμφοκύτταρα. Εξ' άλλου ισχυρές ενδείξεις για την κλωνική καταγωγή των ΜΔΣ αποτελούν οι μορφολογικές διαταραχές όλων των αιμοποιητικών σειρών, η εξέλιξη αριθμού περιπτώσεων ΜΔΣ σε οξεία λεμφοβλαστική ή διαφαινοτυπική λευχαιμία και η συνύπαρξη ΜΔΣ με μονοκλωνικές γαμμαπάθειες. (2,3,19)

2. Απόπτωση

Ο μεγαλύτερος αριθμός ΜΔΣ χαρακτηρίζεται από αυξημένη κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών, ενώ στο περιφερικό αίμα παρατηρείται διαφόρου βαθμού κυτταροπενία. Με την εφαρμογή διαφόρων λεπτών τεχνικών ανίχνευσης του φαινομένου της απόπτωσης (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος), έχει ευρεθεί ότι υψηλό ποσοστό ασθενών (>70%), παρουσιάζει αυξημένη απόπτωση. Το φαινόμενο παρατηρείται επίσης στα στοιχεία στρώματος του μυελού, ενώ είναι πιο έντονο στις υποκατηγορίες με αυξημένο αριθμό βλαστών και στον μεγαλύτερο αριθμό υποπλαστικών ΜΔΣ (8-10).

3. Κυτταρογενετικές και μοριακές διαταραχές

Οι χρωμοσωμιακές διαταραχές είναι πολύ συχνό φαινόμενο επί ΜΔΣ. Ανευρίσκονται σε αναλογία 50-60% των περιπτώσεων και δεν είναι σταθερές. Οι πιο συχνές είναι η εξάλειψη όλων ή του μακρού μόνο σκέλους των χρωμοσωμάτων 5, 7 και 20 (-5, -5q, 7q, 20q), η έλλειψη του χρωμοσώματος Y και η ανεύρεση δακτυλιοειδών ή δικεντρικών χρωμοσωμάτων. Πολλαπλές χρωμοσωμιακές ανωμαλίες ανευρίσκονται στο 10-15% των περιπτώσεων και εμφανίζονται συχνότερα στα δευτεροπαθή ΜΔΣ. Ιδιαίτερης σημασίας είναι η εξάλειψη του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (σύνδρομο 5q). Το σύνδρομο προσβάλλει συχνότερα γυναίκες προχωρημένης ηλικίας και εργαστηριακά χαρακτηρίζεται από αναιμία, μακροκυττάρωση, φυσιολογική ή αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων και μικρή συχνότητα εξελίξεως σε οξεία λευχαιμία.

Νέες διαγνωστικές δοκιμασίες έχουν αυξήσει το ποσοστό των ανιχνεύσεων κυτταρογενετικών ανωμαλιών. Μια τέτοια δοκιμασία είναι ο *in situ* υβριδισμός με φθορισμό, όπου η χρήση εξειδικευμένου DNA "ανιχνευτή" (probe) βοηθά στην ταυτοποίηση κάθε χρωμοσώματος ξεχωριστά. Η κυτταρογενετική ανάλυση με τον *in situ* φθορίζοντα υβριδισμό δεν

εξαρτάται από την κυτταρική διαίρεση και μπορεί να εφαρμοστεί σε πυρήνες κυττάρων σε ενδιάμεσες φάσεις του κυτταρικού κύκλου, σε αντίθεση με την κλασική κυτταρογενετική ανάλυση, που εφαρμόζεται μόνο σε κύτταρα που βρίσκονται στη μετάφαση.

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase chain reaction – PCR) είναι επίσης χρήσιμη εξέταση στην ταυτοποίηση κλωνικών γενετικών ανωμαλιών. Με τη χρήση DNA εκκινητών (primers) για την ανίχνευση χρωμοσωμικών μεταθέσεων στα κύτταρα του μυελού ή σε κύτταρα του αίματος, η PCR ανάλυση είναι εξαιρετικά ευαίσθητη μέθοδος, ενώ παράλληλα επιτρέπει ταχεία διάγνωση.

Οι συχνότερα ανευρισκόμενες μοριακές διαταραχές είναι οι μεταλλάξεις κάποιου γονιδίου της οικογένειας RAS (πιο συχνά του N-RAS και λιγότερο του K-RAS και H-RAS). Πιο συγκεκριμένα, οι πιο συχνές μεταλλάξεις παρατηρούνται στα κακής προγνώσεως ΜΔΣ και αφορούν το κωδικόνιο 12 του RAS ογκογονιδίου και όχι των ογκογονιδίων K-RAS και H-RAS. Εξ' άλλου μεταλλάξεις μπορεί να εντοπίζονται στα ογκοκατασταλτικά γονίδια P53 και IRF-1, καθώς και στο γονίδιο BCL-2, όπου είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση της αποπτώσεως (11-13).

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση των ΜΔΣ τίθεται με βεβαιότητα όταν υπάρχουν οι ποιοτικές και ποσοτικές διαταραχές και των τριών αιμοποιητικών σειρών, μαζί με τις χρωμοσωμιακές διαταραχές. Όταν βρίσκεται αυξημένος αριθμός βλαστών η διάγνωση είναι γενικά εύκολη. Το μόνο πρόβλημα που προκύπτει, μερικές φορές, είναι στη διαφορική διάγνωση μεταξύ ΜΔΣ και ΟΜΛ. Η διάγνωση ΟΜΛ τίθεται όταν ο αριθμός των βλαστών του μυελού είναι >30%.

Στις περιπτώσεις κυτταροπενιών χωρίς αυξημένο αριθμό βλαστών στον μυελό των οστών και χωρίς δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες ή μονοκυττάρωση, η διάγνωση του ΜΔΣ τίθεται εξ' αποκλεισμού. Περιπτώσεις που προκαλούν δυσπλαστικές αλλοιώσεις είναι οι εξής: μεγαλοβλαστική αναιμία, χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, χρόνιες ηπατικές παθήσεις και αλκοολισμός, χρόνιες λοιμώξεις και ιδίως το AIDS. Επί αποκλεισμού των παραπάνω καταστάσεων ο καλύτερος τρόπος παρακολούθησης είναι η συχνή εξέταση των ασθενών και, ενίοτε, ο κυτταρογενετικός έλεγχος. Πρόβλημα στη διαφορική διάγνωση δημιουργείται επίσης μεταξύ απλαστικής αναιμίας και ΜΔΣ. Η ανεύρεση χρωμοσωμιακών διαταραχών ενισχύει τη διάγνωση του ΜΔΣ. Τέλος, σε περιπτώσεις λευκοκυττάρωσης με ανεύρεση αωρότερων μορφών στο

περιφερικό αίμα (μυελοκύτταρα – μεταμυελοκύτταρα) και μονοκυττάρωση υπάρχει δυσκολία διαχωρισμού από τη χρονία μυελογενή λευχαιμία. Η ανεύρεση όμως του χρωμοσώματος Ph1 και η πολύ ελαττωμένη τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης των λευκών είναι χαρακτηριστικά της τελευταίας.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΔΣ

Ένα από τα προβλήματα των ΜΔΣ είναι η ετερογένεια της πρόγνωσης η οποία δυσκολεύει τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων για κάθε ασθενή.

Μερικοί ασθενείς έχουν ήπια κλινική πορεία για πολλά χρόνια, ενώ άλλοι εξελίσσονται ταχέως σε οξεία λευχαιμία ή καταλήγουν από τις επιπλοκές της μυελικής ανεπάρκειας. Οι προγνωστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν κλινικά, εργαστηριακά και μοριακά ευρήματα.

A. Αιτιολογία - Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα

Τα ΜΔΣ που σχετίζονται με λήψη αντινεοπλασματικών φαρμάκων (αλκυλιωτικοί παράγοντες-αναστολείς τοποϊσομεράσης II) έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Η κακή πρόγνωση αποδίδεται στις πολλαπλές χρωμοσωμιακές ανωμαλίες, την έντονη δυσπλασία, την ελαττωμένη κυτταροβρίθεια και την ίνωση του μυελού των οστών. Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Αρνητική προγνωστική αξία έχουν:

Αναιμία, θρομβοπενία και η παρουσία βλαστών στο περιφερικό αίμα κατά την αρχική διάγνωση, αυξημένη LDH, αυξημένη δεοξυθυμιδίνη κινάση (σημαντικό ένζυμο στη σύνθεση της πυριμιδίνης δεοξυριβονουκλεοτιδης), αυξημένοι υποδοχείς της IL-2 και ανοσολογικές διαταραχές(3,4).

B. Κυτταρογενετικές διαταραχές

Οι χρωμοσωμιακές διαταραχές είναι πολύ συχνό φαινόμενο επί ΜΔΣ. Ανευρίσκονται σε αναλογία 50-60% των περιπτώσεων και δεν είναι σταθερές.

Οι πιο συχνές είναι η εξάλειψη όλων ή του μακρού σκέλους των χρωμοσωμάτων 5, 7 και 20 (-5, 5q-, 7q-, 20q-), η έλλειψη του χρωμοσώματος Y και η ανεύρεση δακτυλιοειδών ή δικεντρικών χρωμοσωμάτων. Πολλαπλές χρωμοσωμιακές ανωμαλίες ανευρίσκονται στο 10-15% των περιπτώσεων και εμφανίζονται συχνότερα στα δευτεροπαθή ΜΔΣ.

Ιδιαίτερης σημασίας είναι η ανωμαλία με εξάλειψη

του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (**σύνδρομο 5q-**). Το σύνδρομο προσβάλλει συχνότερα γυναίκες προχωρημένης ηλικίας. Χαρακτηρίζεται από αναιμία, μακροκυττάρωση, φυσιολογικό ή αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων και μικρή συχνότητα εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία. Το σύνδρομο 5q- στη νέα ταξινόμηση του WHO, περιλαμβάνεται σαν ξεχωριστή κλινική οντότητα.

Γ. Ευρήματα μυελού των οστών

Ο αριθμός βλαστών M.O. (>10% vs <10%) και οι μορφολογικές διαταραχές μίας ή περισσότερων σειρών έχουν αρνητική προγνωστική σημασία όπως επίσης και η παρουσία αώρων μορφών (βλαστών και προμυελοκυττάρων) στις κεντρικές περιοχές των μυελοχώρων (abnormal localization of immature myeloid precursors-ALIP). Η βιοψία οστού κρίνεται απαραίτητη στη μελέτη των ΜΔΣ διότι εκτιμάται ακριβώς η κυτταροβρίθεια και ύπαρξη ίνωσης στο μυελό. Η υποπλασία δεν φαίνεται να έχει αρνητική προγνωστική σημασία. Οι ασθενείς με υποπλασία είναι υποψήφιοι για χορήγηση ανοσοκατασταλτικών.

Δ. Μοριακές διαταραχές

Οι συχνότερα ευρισκόμενες διαταραχές αφορούν μεταλλάξεις κάποιου γονιδίου της οικογένειας RAS (πιο συχνά N-RAS παρά K-RAS).

Πιο συχνά παρατηρούνται στα κακής πρόγνωσης ΜΔΣ και αφορούν το κωδικόνιο 12 του RAS ογκογονιδίου και όχι των K-RAS και H-RAS.

Μεταλλάξεις με αρνητική προγνωστική σημασία μπορεί να εντοπίζονται στα ογκοκατασταλτικά γονίδια P53 και IRF-1, καθώς και στο γονίδιο BCL-2 που ρυθμίζει την κυτταρική απόπτωση.

E. Ανοσοφαινότυπος

Ο ρόλος της ανοσοφαινοτυπικής μελέτης στην ταξινόμηση και πρόγνωση των ΜΔΣ δεν έχει επαρκώς διευκρινισθεί.

Το CD34 (γλυκοπρωτεΐνη μεμβράνης) εκφράζεται στα φυσιολογικά πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένος αριθμός CD34 θετικών κυττάρων στο μυελό και παρουσία αυτών στο περιφερικό αίμα, συνοδεύονται με μικρότερη επιβίωση και αυξημένη συχνότητα εξέλιξης σε ΟΜΛ.

Έκφραση CD34 ανευρίσκεται κυρίως σε RAEB και RAEB-T. Σπάνια δε στις ανθεκτικές αναιμίες.

Z. Συστήματα πρόγνωσης (scoring systems)

Τα scoring systems (SS) απεδείχθησαν χρήσιμα στην εκτίμηση ασθενών με ΜΔΣ, λόγω της μεγάλης ετερογένειας, ακόμη και μεταξύ των διαφόρων υποομάδων FAB.

Βασίζονται στον αριθμό βλαστών του μυελού των οστών, τις τιμές Hb και τον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Σε μερικά SS προστίθενται οι τιμές LDH και οι κυτταρογενετικές διαταραχές.

Το διεθνές προγνωστικό σύστημα (Internation prognostic scoring system – IPSS) προσφέρει τις περισσότερες πληροφορίες για την πρόγνωση των ΜΔΣ (πίνακας 3) (14).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΔΣ

Η απόφαση για θεραπεία των ασθενών με ΜΔΣ λαμβάνεται έχοντας υπόψη τις εξής παραμέτρους:

1. Φυσική ιστορία της νόσου
2. Εργαστηριακά ευρήματα
3. Επιθυμία (συγκατάθεση) του ασθενούς
4. Τοξικότητα των διαφόρων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Στην πλειονότητα των ασθενών, που δεν επιτυγχάνεται ίαση, η θεραπεία αποβλέπει στη βελτίωση της αιμοποίησης, την αντιμετώπιση των λοιμώξεων και την παράταση της επιβίωσης με καλή ποιότητα ζωής.

ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η υποστηρικτική αγωγή αποβλέπει στη βελτίωση των συμπτωμάτων, όπως τη βελτίωση της αναιμίας και την αντιμετώπιση των λοιμώξεων και της θρομβοπενίας.

Αντιμετώπιση αναιμίας

1. Μετάγγιση αίματος

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΜΔΣ έχουν ανάγκη μεταγγίσεων.

Η συχνότητα αυτών εξαρτάται από την τιμή της Hb και τα συμπτώματα του ασθενούς. Σε ασθενείς με πολλές μεταγγίσεις υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης αντισωμάτων και υπερφόρτωση από σίδηρο. Σε αρκετούς ασθενείς χρειάζεται αποσιδήρωση.

2. Χορήγηση κυτταροκινών

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει ευρεία εφαρμογή της ερυθροποιητίνης (EPO) για την αντιμετώπιση της αναιμίας των ΜΔΣ. Ανταπόκριση παρατηρείται περίπου στο 20% των ασθενών. Ανταποκρίνονται καλλίτερα ασθενείς με χαμηλές τιμές EPO του ορού, βλάστες <10% και οι έχοντες λιγότερες ανάγκες για μεταγγίσεις. Ο συνδυασμός EPO και αυξητικών παραγόντων (G-CSF ή GM-CSF) αυξάνει την ανταπόκριση σε 35-45% των περιπτώσεων. Ιδιαίτερα ευνοϊκή είναι η επίδραση του συνδυασμού στην αναιμία με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες.

Σε πολλές μελέτες εφάνη ότι οι αυξητικοί παράγοντες G-CSF ή GM-CSF αυξάνουν τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, χωρίς να υπάρχει κίνδυνος εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία.

Παρά την αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί αν ελαττώνεται η συχνότητα των λοιμώξεων ή αυξάνει η επιβίωση.

Θρομβοπενία απειλητική για τη ζωή των ασθενών παρουσιάζεται στο 25% - 45% των ασθενών. Σε μερικές περιπτώσεις (σύνδρομο 5q-) παρουσιάζεται και θρομβοκυττάρωση. Στα ΜΔΣ εκτός της θρομβοπενίας εμφανίζονται πολύ συχνά διαταραχές της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (15,16).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα για τα ΜΔΣ.

	ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ				
	0	0.5	1	1.5	2
Βλάστες μυελού (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Καρυότυπος*	Ευνοϊκός	Ενδιάμεσος	Αρνητικός		
Κυτταροπενία**	0 ή 1	2 ή 3			

* **Ευνοϊκός:** κανονικός ή -Y, del (5q), del(20q). **Ενδιάμεσος:** όλες οι μη ευνοϊκές ή αρνητικές καρυοτυπικές διαταραχές. **Αρνητικός:** πολλαπλές ανωμαλίες ή ανωμαλίες του χρωμοσώματος 7

** Αιμοσφαιρίνη <10gr/dl, απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων <1,5×10⁹/l, αιμοπετάλια <100×10⁹/l. **Ομάδες κινδύνου:** χαμηλός: βαθμολογία 0, **ενδιάμεσος I:** βαθμολογία, 0,5-1,0, **ενδιάμεσος-II:** βαθμολογία 1,5-2,0. **Υψηλός:** βαθμολογία >2,5

3. Χημειοθεραπεία

Αρχικά, η πιο συχνά χορηγούμενη χημειοθεραπεία ήταν μικρές δόσεις aracytin υποδορίως, σε ποικίλης διάρκειας σχήματα, και λιγότερο της 5-δεοξαζασυτιδίνης. Οι θεραπευτικές αυτές προσεγγίσεις ελάχιστα επέδρασαν στην επιβίωση των ασθενών.

Η χρησιμοποίηση άλλων παραγόντων όπως υδροξουρίας ή ετοποσιδίνης, σε συνεχή ή διαλείπουσα χορήγηση, έχουν θέση στη θεραπεία της ΧΜΜΛ, ιδίως επί περιπτώσεων με αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων.

Η χορήγηση συνδυασμένης χημειοθεραπείας, όμοιας με την αντιμετώπιση ΟΜΛ, γίνεται με περίσκεψη στα ΜΔΣ, κυρίως εκ του λόγου της μεγάλης ηλικίας των ασθενών, τα μικρά ποσοστά ανταπόκρισης και τις παρατεταμένες κυτταροπενίες μετά τη χορήγησή τους.

Η χορήγηση αυτών, κυρίως του συνδυασμού αρα-συτίνης και μιας εκ των ανθρακυκλινών (νταουνορουμπικίνη, μιτοξανθρόνης, ινταρουμπικίνης), σε ασθενείς των υποομάδων RAEB και RAEBT είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα, με ποσοστά ανταπόκρισης 50-60%.

Φαίνεται ότι, επί μη ύπαρξης αντενδείξεων, η θεραπευτική αυτή προσέγγιση είναι η καλύτερη για τις υποομάδες με βλάστες (17,18).

4. Ανοσοκατασταλτικά

Στην παθογένεια των ΜΔΣ φαίνεται ότι, μερικές φορές, εμπλέκονται ανοσολογικοί μηχανισμοί.

Στις περιπτώσεις υποπλαστικών ΜΔΣ και απλαστικής αναιμίας έχουν βρεθεί κλώνοι της Τ-κυτταρικής σειράς που εμποδίζουν την αιμοποίηση.

Η χορήγηση στις περιπτώσεις αυτές, αλλά και σε περιπτώσεις με κανονικής κυτταροβρίθειας μυελού, ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως ο αντιλεμφοκυτταρικός ορός και η κυκλοσπορίνη έχουν δώσει ευνοϊκά αποτελέσματα (1).

5. Φάρμακα τα οποία εμποδίζουν την αγγειογένεση

Σε πολλές περιπτώσεις ΜΔΣ έχει βρεθεί αυξημένη αγγειογένεση στον μυελό των οστών.

Ο VEGF είναι υπεύθυνη κυττοκίνη για την ανάπτυξη της αγγειογένεσης.

Η θαλιδομίδη και το νέο παράγωγο λεναλιδομίδη έχουν ευνοϊκά αποτελέσματα σε αξιόλογο αριθμό ασθενών, κυρίως ως προς τη βελτίωση της αναιμίας (20,21).

6. Αζασυτιδίνη

Η αζασυτιδίνη είναι παράγωγο της πυριμιδίνης νουκλεοσιδίνης. Ο μηχανισμός δράσης συνίσταται σε 1) καταστολή του μυελού, 2) κυτταροτοξική δράση

σε ρυθμιστικά κύτταρα της Τ-κυτταρικής σειράς που εμποδίζουν την αιμοποίηση, 3) πιθανό να δρα σαν βιολογικός τροποποιητής.

Η εφαρμογή της αζασυτιδίνης έδωσε ευνοϊκά αποτελέσματα σε μεγάλη σειρά ασθενών, συγκρινόμενη με την υποστηρικτική αγωγή (22).

7. Μεταμόσχευση του μυελού των οστών

Είναι η μόνη θεραπευτική μέθοδος που μπορεί να αλλάξει τη φυσική ιστορία της νόσου και να επιφέρει ίαση.

Η εφαρμογή της είναι γενικά δύσκολη και γίνεται σε περιορισμένο αριθμό ασθενών λόγω της, κατά κανόνα, προχωρημένης ηλικίας των ασθενών.

Σε πρόσφατες αναλύσεις εφάνη ότι 40% περίπου των ασθενών επιβιώνουν μετά την 1η ύφεση, 30% υποτροπιάζουν και 30% καταλήγουν κατά τη διάρκεια εφαρμογής της μεταμόσχευσης.

Η συχνότητα θανάτου είναι συνάρτηση της ηλικίας των ασθενών και είναι πιο αυξημένη σε ασθενείς ηλικίας >40 ετών.

Οι περισσότερες μεταμοσχεύσεις, μέχρι τώρα, έχουν γίνει από συγγενείς, αλλά τελευταίως καταβάλλονται προσπάθειες εφαρμογής και από μη συγγενείς δότες.

Επειδή οι περισσότεροι ασθενείς με ΜΔΣ είναι μεγαλύτεροι των 60 ετών, μειωμένης έντασης σχήματα, χορηγούμενα προ της μεταμόσχευσης ελαττώνουν την τοξικότητα (mini-transplants).

Σε όλους τους ασθενείς χορηγούνται ανοσοκατασταλτικά.

Η θέση της μεταμόσχευσης με μειωμένης έντασης σχήματα, αναμένεται να διευκρινιστεί (23,24).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Catenacci VT, Schiller GJ. Myelodysplastic syndromes: A comprehensive review. *Blood Reviews* 2005, 19:301-314.
2. Economopoulos T, Stathakis N, Foidoulakis A, et al. Myelodysplastic syndromes: analysis of 131 cases according to the FAB classification. *Eur J Haematol* 1987;38:338-344.
3. Greenberg PL. Myelodysplastic syndromes. Clinical and biological advances. Cambridge University Press, 2006.
4. Bennett JM. The myelodysplastic syndromes. Pathobiology and clinical management. Marcel Dekker, New York, 2002.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-199.
6. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World

- Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-2232.
7. Giannouli M, Voulgarelis M, Zintzaras E, et al. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. *Rheumatology* 2004;43:626-632.
 8. Parcharidou A, Raza A, Economopoulos T, et al. Extensive apoptosis of bone marrow cells as evaluated by the in situ end-labelling (ISEL) technique may be the basis for ineffective haematopoieses in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 1999; 62:19-26.
 9. Fenaux P. Myelodysplastic syndromes: from pathogenesis and prognosis to treatment. *Semin Hmatol* 2004;41:13-20.
 10. Economopoulos C, Pappa V, Kotsiotti F, et al. Analysis of apoptosis regulatory genes expression in the bone marrow of adult de novo myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007, Epub ahead of print.
 11. Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. *N Engl J Med* 1999;340:1649-1660.
 12. Gallagher A, Darley FL, Padua R. The molecular basis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1997; 82:191-204.
 13. Constantinidou M, Chalevelakis G, Economopoulos T, et al. Codon 12 ras mutations in patients with myelodysplastic syndrome: incidence and prognostic value. *Ann Hematol* 1997;74:11-14.
 14. Greenberg P, Cox C, Lebeau M, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-2088.
 15. Economopoulos T, Mellou S, Papageorgiou E, et al. Treatment of anaemia in low risk myelodysplastic syndromes with granulocyte-macrophage colony stimulating factor plus recombinant human erythropoietin. *Leukemia* 1999;13:1009-1012.
 16. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120:1037-1046.
 17. Economopoulos T, Papageorgiou E, Stathakis N, et al. Treatment of high risk myelodysplastic syndromes with idarubicin and cytosine arabinoside supported by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Leuk Res* 1996; 20:385-390.
 18. Greenberg PL, Lee SJ, Advani R, et al. Mitoxantrone, etoposide, and cytarabine with or without valspodar in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: a phase III trial (E2995). *J Clin Oncol* 2004;22:1078-1086.
 19. Economopoulos T, Economidou J, Giannopoulos G, et al. Immune abnormalities in myelodysplastic syndromes. *J Clin Pathol* 1985; 38:908-911.
 20. Bowen D, Macllwaine L, Cavanagh J, et al. Thalidomide therapy for low-risk Myelodysplasia. 2005;29:235-236.
 21. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:549-57.
 22. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2429-2440.
 23. Sierra J, Perez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002;100:1997-2004.
 24. Wong R, Shahjahan M, Wang X, et al. Prognostic factors for outcomes of patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:108-114.

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Συντονίστρια: **Χ. Παπαστεριάδη**

Εισαγωγή

Οι κυτταροκίνες είναι δραστικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν άμεσα ή έμμεσα στις φυσιολογικές λειτουργίες, ανοσιακές απαντήσεις και φλεγμονώδεις αντιδράσεις του οργανισμού, ρυθμίζοντας και κατευθύνοντας τόσο την ομοιόσταση, όσο την πορεία και την έκβαση της ανοσιακής απάντησης και της φλεγμονής.

Πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνες, που εκκρίνονται από τα κύτταρα της φυσικής (μη ειδικής) και της επίκτητης (ειδικής) ανοσίας. Παράγονται δε σε απάντηση μικροβιακών και άλλων αντιγονικών ερεθισμών.

Η ονοματολογία των κυτταροκινών είχε ως βάση την κυτταρική προέλευσή τους. Οι κυτταροκίνες που παράγονται από μονοκύτταρα ονομάστηκαν μονοκίνες και αυτές που παράγονται από λεμφοκύτταρα, λεμφοκίνες. Κατέστη ωστόσο φανερό ότι η ίδια πρωτεΐνη μπορεί να συντίθεται, κατά περίπτωση, από διαφορετικούς τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων ποικίλων ιστών και θεωρείται σήμερα ότι ο περιληπτικός όρος «κυτταροκίνες» είναι ο πλέον κατάλληλος για την περιγραφή αυτών των διαμεσολαβητών. Επειδή δε, η πλειονότητα των κυτταροκινών παράγεται από λευκοκύτταρα και δρα σε άλλα λευκοκύτταρα, ονομάζονται επίσης ιντερλευκίνες (IL) αν και δεν πρόκειται για ακριβή όρο, διότι πολλές κυτταροκίνες παράγονται και δρουν και σε άλλους τύπους κυττάρων. Πρόκειται ωστόσο για χρήσιμο όρο, διότι κάθε κυτταροκίνη που χαρακτηρίζεται σε μοριακό επίπεδο, αποκτά έναν αύξοντα αριθμό IL, π.χ. IL-1, IL-2 κ.λπ., επιτρέποντας μια ομοιόμορφη ονοματολογία. Σήμερα, αναφέρονται

στη βιβλιογραφία 33 διαφορετικές ιντερλευκίνες.

Οι κυτταροκίνες δρουν κατά τρόπο αυτοκρινή, παρακρινή, ενδοκρινή μέσω υποδοχέων και αποτελούν μεσολαβητές της επικοινωνίας και της συνεργασίας μεταξύ των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος ή μεταξύ ανοσοκυττάρων και κυττάρων άλλων βιολογικών συστημάτων (π.χ. του νευροενδοκρινικού συστήματος). Μια κυτταροκίνη μπορεί να έχει μια ή περισσότερες διαφορετικές δράσεις, αλλά και περισσότερες της μιας κυτταροκίνες να έχουν την ίδια δράση. Τόσο οι κυτταροκίνες όσο και οι υποδοχείς τους κατατάσσονται σε ομάδες – οικογένειες, όπως οικογένεια των χημειοκινών, του TGF (transforming growth factor), του TNF (tumor necrosis factor – παράγοντα νέκρωσης των όγκων), του PDGF (platelet derived growth factor – προερχόμενου από τα αιμοπετάλια παράγοντα αύξησης), των αιμοποιητινών και των υποδοχέων τους, αντίστοιχα.

Οι κυτταροκίνες και οι υποδοχείς τους προσδιορίζονται εργαστηριακά με διάφορες τεχνικές (μοριακές, elisa, κυτταρομετρία ροής), ως διαλυτά μόρια, ως μόρια κυτταρικής μεμβράνης ή ενδοκυττάρια μόρια, αλλά και σε επίπεδο mRNA. Η μέθοδος και το υλικό προσδιορισμού τους εξαρτάται από διάφορες παραμέτρους.

Σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο η μελέτη των κυτταροκινών χρησιμεύει κυρίως για τη διερεύνηση ανοσοπαθογενετικών μηχανισμών διαφόρων νοσημάτων και το σχεδιασμό θεραπευτικής παρέμβασης, αλλά και για τη διάγνωση και πρόγνωση νοσημάτων.

Κυτταροκίνες - Γενικά χαρακτηριστικά

A Ψαρά

Οι κυτταροκίνες είναι μικρού μοριακού βάρους συχνά γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες. Αν και δομικά παρουσιάζουν εξαιρετική ποικιλία μοιράζονται ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά:

- A. συμμετέχουν στην εκτελεστική φάση τόσο της ειδικής όσο και της μη ειδικής ανοσίας (1).
Ως μεσολαβητές και ρυθμιστές της φυσικής ανοσίας παράγονται κύρια από τα μακροφάγα σε απάντηση προς λοιμογόνους παράγοντες και συμμετέχουν στη φλεγμονή και στην ενεργοποίηση των NK κυττάρων.
Ως μεσολαβητές και ρυθμιστές της ειδικής ανοσίας παράγονται κύρια από τα T λεμφοκύτταρα σε απάντηση ειδικής αναγνώρισης ξένων αντιγόνων.
- B. Κάθε κυτταροκίνη παράγεται από πολλαπλούς κυτταρικούς τύπους. Η έκκριση της κυτταροκίνης αποτελεί σύντομο, αυτοπεριοριζόμενο φαινόμενο. Οι κυτταροκίνες δεν υπάρχουν προσχηματισμένες μέσα στα κύτταρα, αλλά παράγονται σύμφωνα με τη ζήτηση. Απαιτείται νέα μεταγραφή DNA μετά την ενεργοποίηση του κυττάρου. Αφού συντεθούν οι κυτταροκίνες ταχέως εκκρίνονται με αποτέλεσμα μια έκρηξη έκκρισης, όπου απαιτείται (1).
- Γ. Οι δράσεις των κυτταροκινών είναι συχνά πλειοτροπικές και μη αποκλειστικές. Με τον όρο πλειοτροπισμός αναφέρεται η ικανότητα κάθε κυτταροκίνης να δρα σε ποικίλους διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους προκαλώντας διαφορετικές βιολογικές δράσεις.
Έτσι η IL-4 δρώντας στα B λεμφοκύτταρα προκαλεί παραγωγή IgE, δρώντας στα CD4+ T λεμφοκύτταρα προκαλεί διαφοροποίηση προς βοηθητικά κύτταρα τύπου 2 (Th2), δρώντας στα μακροφάγα προκαλεί αναστολή της δράσης τους. Η IL-2 προκαλεί ενεργοποίηση των T, NK κυττάρων και μακροφάγων και πολλαπλασιασμό των T και B κυττάρων. Ο TNF σε μικρές ποσότητες συμμετέχει στην τοπική φλεγμονή, σε μέτριες ποσότητες έχει συστηματική δράση στο ήπαρ (το οποίο εκκρίνει πρωτεΐνες οξείας φάσης), στον εγκέφαλο (προκαλείται πυρετός), στο μυελό των οστών (αυξάνεται η παραγωγή λευκοκυττάρων) ενώ σε μεγάλες ποσότητες μπορεί να προκαλέσει σηπτική καταπληξία δρώντας στην καρδιά, τα αγγεία, το ήπαρ. Η IL-6 μπορεί να ενεργοποιήσει και να διαφοροποιήσει τα T και B λεμφοκύτταρα, να προκαλέσει πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, έκκριση πρωτεϊνών οξείας φάσης από τα ηπατοκύτταρα, διαφοροποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, να δράσει στα νεφρικά και στα μεσαγγειακά κύτταρα.
Αυτή η ιδιότητα επιτρέπει σε μια κυτταροκίνη να έχει πολλαπλές δράσεις αλλά ταυτόχρονα περιορίζει κατά πολύ τη θεραπευτική τους δράση διότι η χορήγηση μιας κυτταροκίνης με σκοπό συγκεκριμένο κλινικό αποτέλεσμα μπορεί να καταλήξει σε πολυάριθμες παρενέργειες.
Με τον όρο μη αποκλειστικότητα αναφέρεται η ιδιότητα πολλαπλών κυτταροκινών να έχουν παρόμοια δράση σε κάποιο συγκεκριμένο κυτταρικό τύπο. Έτσι η IL-7, η IL-4 και η IL-2, με αυξανόμενη ένταση, καθώς και τα εναλλακτικά ομόλογά τους IL-13 και IL-15 αποτελούν αυξητικούς παράγοντες των T λεμφοκυττάρων. Η IL-2, η IL-4 και η IL-5 προκαλούν πολλαπλασιασμό των B λεμφοκυττάρων. Πολλαπλές κυτταροκίνες δρουν στους αντίστοιχους υποδοχείς τους στην επιφάνεια του κυττάρου, το μήνυμα μεταφέρεται ενδοκυττάρια και καταλήγει στους ίδιους μεταγραφικούς παράγοντες με αποτέλεσμα να έχει παρόμοια δράση στο DNA του κυττάρου. Λόγω της μη αποκλειστικότητας οι ανταγωνιστές έναντι μιας μεμονωμένης κυτταροκίνης ή η μετάλλαξη του γονιδίου μιας κυτταροκίνης μπορεί να μην έχει λειτουργικές συνέπειες καθώς θα την αντικαταστήσουν άλλες κυτταροκίνες.
- Δ. Είναι γνωστοί οι λεγόμενοι «καταρράκτες» κυτταροκινών. Ένα κύτταρο εκκρίνει κάποια κυτταροκίνη, η οποία δρώντας σε άλλο κυτταρικό τύπο, προκαλεί έκκριση άλλης κυτταροκίνης και αυτή με τη σειρά

της δρα σε άλλο είδος κυττάρου κ.ο.κ. Έτσι ενεργοποιημένο Τ βοηθητικό κύτταρο παράγει IFN γ , που δρώντας σε μακροφάγο προκαλεί παραγωγή IL-12, η οποία με της σειρά της ενεργοποιεί και πάλι τα Τ βοηθητικά κύτταρα (1).

Ένα επίσης πολύ γνωστό παράδειγμα αφορά την εξέλιξη των απαντήσεων τύπου 1 ή τύπου 2, όπου ανάλογα με το αρχικό ερέθισμα παράγεται η αντίστοιχη κυτταροκίνη, που οδηγεί στην ανάπτυξη ανοσιακής απάντησης τύπου 1 ή 2, με αντίστοιχη παραγωγή κυτταροκινών IFN γ , TNF α , IL-2 για την απάντηση τύπου 1 (κυτταρική ανοσία) ή IL-4, IL-5 για την απάντηση τύπου 2 (χυμική ανοσία και ενεργοποίηση Β κυττάρων).

- Ε. Οι κυτταροκίνες δρουν ανταγωνιστικά, προσθετικά ή συνεργικά (1).

Οι IL-4 και IL-5 δρώντας συνεργιστικά επί των Β λεμφοκυττάρων προκαλούν μεταστροφή ισotyπou των ανοσοσφαιρινών προς IgE. Σε μοριακό επίπεδο η συνεργιστική δράση προκύπτει από αλληλεπίδραση μεταξύ των ενδοκυτταρίων μονοπατιών μετάδοσης μηνύματος κάθε κυτταροκίνης.

Τη δράση της IL-4, που επάγει τη μεταστροφή ισotyπou από IgM σε IgG ανταγωνίζεται η IFN γ . Η ανταγωνιστική δράση συμμετέχει στη ρύθμιση των ανοσιακών απαντήσεων (2). Η προσθετική δράση δύο ή περισσότερων κυτταροκινών έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της δράσης καθεμιάς από αυτές αν δρούσαν μεμονωμένα.

Είναι προφανές ότι τα δίκτυα και οι καταρράκτες των κυτταροκινών προκύπτουν από συνεργιστική, ανταγωνιστική και προσθετική δράση των κυτταροκινών, που παράγονται ταυτόχρονα σε κάποιο μικροπεριβάλλον.

- ΣΤ. Η δράση των κυτταροκινών μπορεί να είναι αυτοκρινής, ενδοκρινής ή παρακρινής (1).

Παράδειγμα αυτοκρινούς δράσης, όπου η παραγόμενη κυτταροκίνη δρα στο ίδιο το κύτταρο από το οποίο παράγεται προκαλώντας περαιτέρω ενεργοποίηση του κυττάρου και ακόμη περισσότερη παραγωγή της κυτταροκίνης αυτής, αποτελεί η παραγωγή IL-2 από το ενεργοποιημένο Τ λεμφοκύτταρο. Κατά την ενδοκρινή δράση, όπου κάθε κυτταροκίνη δρα στα γειτονικά κύτταρα αυτού που την παράγει, δημιουργούνται πεδία κυτταροκινών γύρω από τα κύτταρα, που τις παράγουν, τα δε πεδία των κυτταροκινών αλληλεπιδρούν μεταξύ τους.

Τέλος κατά την παρακρινή δράση η κυτταροκίνη εκκρίνεται στην κυκλοφορία και επιδρά σε απομακρυσμένες θέσεις του οργανισμού.

- Ζ. Η κυτταρική απάντηση στη δράση των κυτταρο-

κινών περιλαμβάνει μεταγραφή νέου mRNA και σύνθεση πρωτεΐνης, έκφραση νέων λειτουργιών, και πιθανά πολλαπλασιασμό των κυττάρων στόχων (1). Εξαίρεση στη δράση των κυτταροκινών μέσω αλλαγής της έκφρασης των γονιδίων αποτελεί η χημειοτακτική δράση των χημειοκινών, και η πρόκληση απόπτωσης από τον TNF α .

- Η. Οι κυτταροκίνες δρουν σαν αυξητικοί παράγοντες (3). Αν και οι IL-2, IL-4, IL-7 δρουν ως αυξητικοί παράγοντες των Τ λεμφοκυττάρων, η IL-7 αποτελεί καθαρό αυξητικό παράγοντα, διότι προκαλεί μόνο πολλαπλασιασμό των κυττάρων σε όποιο στάδιο βρίσκονται και όχι διαφοροποίηση.

- Θ. Η αιμοποίηση όλων των κυτταρικών σειρών βασίζεται στη δράση κυτταροκινών, οι οποίες προκαλούν πολλαπλασιασμό αλλά και διαφοροποίηση των κυττάρων (1). Ορισμένες κυτταροκίνες δρουν σε πολλά στάδια διαφοροποίησης ενώ άλλες αποκλειστικά στα διαφοροποιημένα κύτταρα κάθε κυτταρικής σειράς (π.χ. ο GM-CSF δρα σε όλα τα στάδια διαφοροποίησης του προγονικού μυελοειδούς κυττάρου προς ουδετερόφιλο πολυμορφόπύρηνo ενώ ο G-CSF προκαλεί πολλαπλασιασμό μόνο του τελευταίου σταδίου) (3).

Οι κυτταροκίνες έχουν και πολλαπλές άλλες δράσεις. Το ομοτετραμερές της IL-18 συμπλησιάζει τα CD4+ και CD8+ Τ λεμφοκύτταρα. Πολλές κυτταροκίνες έχουν αντινεοπλασματική δράση (IL-2, IL-4, IL-7, IFN- γ , TNF, G-CSF, GM-CSF).

ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΕΣ

Οι χημειοκίνες αποτελούν μια μεγάλη οικογένεια κυτταροκινών με χαρακτηριστική κοινή ιδιότητα την ικανότητα να προκαλούν χημειοταξία των κυττάρων που φέρουν τους υποδοχείς τους (4). Ανάλογα με τη δομή του μορίου τους (αριθμός καταλοίπων κυστεΐνης) κατατάσσονται σε 4 οικογένειες:

- C χημειοκίνες (ένas δισουλφιδικός δεσμός μεταξύ κυστεΐνών) -λυμφοτακτίνη
- CC χημειοκίνες (δύο δισουλφιδικοί δεσμοί μεταξύ κυστεΐνών) – Rantes, MCP-1, 2, 3, 4 κ.ά.
- CXC χημειοκίνες (δύο δισουλφιδικοί δεσμοί μεταξύ κυστεΐνών, μεταξύ των γειτονικών καταλοίπων παρεμβάλλεται κατάλοιπο διαφορετικού αμινοξέος) - IL-8, SDF-1 κ.ά.
- CX3C χημειοκίνες (δύο δισουλφιδικοί δεσμοί μεταξύ κυστεΐνών, μεταξύ των γειτονικών καταλοίπων παρεμβάλλονται 3 κατάλοιπα διαφορετικού αμινοξέος) – φρακταλκίνη (4).

Πολύ σημαντικό ρόλο παίζουν οι χημειοκίνες στη φλεγμονή. Αυξανόμενης της συγκέντρωσής τους τα

λευκοκύτταρα οδηγούνται και συσσωρεύονται στη θέση της φλεγμονής.

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Εξ ίσου ή και περισσότερο σημαντικοί με τις κυτταροκίνες είναι οι υποδοχείς τους στην επιφάνεια των κυττάρων, μέσω των οποίων ασκούν τη δράση τους. Οι υποδοχείς των κυτταροκινών κατατάσσονται σε οικογένειες ανάλογα με τη δομή τους:

- Υποδοχείς κυτταροκινών (αιμοποιητινών) τύπου I – υποδοχέας IL-2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 15, GM-CSF, G-CSF. Περιέχουν ένα ή περισσότερα αντίγραφα ενός πεδίου με δύο διατηρημένα ζεύγη καταλοίπων κυστεΐνης και στη συνέχεια μια μεμβρανική αλληλουχία τρυπτοφάνης – σερίνης – Χ-τρυπτοφάνης – σερίνης (WSXWS), όπου Χ οποιοδήποτε αμινοξύ. Αυτοί οι υποδοχείς συνδέονται τυπικά με κυτταροκίνες, που αναδιπλώνονται σε τέσσερις α-αλυσίδες.
- Υποδοχείς κυτταροκινών τύπου II – υποδοχέας IFN-α/β, IFN-γ, IL-10. Είναι όμοιοι με τους υποδοχείς τύπου I αλλά δεν περιέχουν την αλληλουχία WSXWS
- Υποδοχείς TNF – υποδοχέας TNF, LT, CD40L, Fas, OX-40L. Περιέχουν διατηρημένα πεδία πλούσια σε κυστεΐνες.
- Υποδοχείς υπεροικογένειας ανοσοσφαιρινών – υποδοχέας IL-1, M-CSF, παράγοντα αρχέγονων κυττάρων. Περιέχουν εξωκυττάρια πεδία ανοσοσφαιρίνης.
- Υποδοχείς επτά διαμεμβρανικών α-ελίκων – υποδοχείς χημειοκινών. Ονομάζονται και οφιοειδείς υποδοχείς και υποδοχείς συνδεδεμένοι με πρωτεΐνες G.
- Επίσης οι υποδοχείς των κυτταροκινών κατατάσσονται σε οικογένειες με βάση κοινές αλυσίδες:
 - Οικογένεια υποδοχέα IL-2 (κοινή γ αλυσίδα) – IL-2, 4, 15

- Οικογένεια υποδοχέα GM-CSF (κοινή β αλυσίδα) – GM-CSF, IL-5.
- Οικογένεια υποδοχέα IL-6 (κοινή υπομονάδα gp130) – IL-6, 11.

Η έλλειψη μιας κοινής αλυσίδας δημιουργεί πολύ σημαντικό πρόβλημα, βαρείες ανοσοανεπάρκειες, δεδομένου ότι ταυτόχρονα δεν ανταποκρίνονται τα κύτταρα σε πολλές κυτταροκίνες.

Οι υποδοχείς των κυτταροκινών κατατάσσονται επίσης ανάλογα με τον τρόπο μετάδοσης του μηνύματος στο εσωτερικό των κυττάρων. Ο μηχανισμός αυτός μπορεί να περιλαμβάνει φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων STAT μέσω JAK, μετάδοση μηνύματος από τους TRAF ή από τα πεδία θανάτου στους υποδοχείς TNF, δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης, πρωτεΐνες G (5).

Αρκετοί υποδοχείς των κυτταροκινών (π.χ. IL-2, IL-3, GM-CSF) μετατρέπονται από χαμηλής σε υψηλής χημικής συγγένειας εκφράζοντας νέες αλυσίδες αφού αντιδράσουν με την αντίστοιχη κυτταροκίνη, ή με άλλο ερέθισμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abbas KA, Lichtman HA. Cellular and Molecular Immunology. *Cytokines Chapter* 2003; 11: 243-248.
2. Alexander WS, Hilton DJ. The role of suppressors of cytokine signaling in regulation of the immune response. *Annual review of Immunology* 2004; 22: 503-529.
3. Hoffman SR, Ettinger R, Zhou YJ et al. Cytokines and their role in lymphoid development, differentiation and homeostasis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2002; 2: 495-506.
4. Moser B, Wolf M, Walz A et al. Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control. *Trends in Immunology* 2004; 25: 75-84.
5. Heinrich PC, Behrmann I, Muller-Newen G et al. Interleukin-6-type cytokine signaling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J* 1998; 334: 297-314.

Βιολογικές Δράσεις των Κυτταροκινών

A Ταράση

Μολονότι οι κυτταροκίνες εκκρίνονται από ποικιλία κυττάρων, τα κύρια παραγωγικά κύτταρα είναι τα Τ βοηθητικά κύτταρα και τα μακροφάγα. Οι κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τους δύο αυτούς κυτταρικούς πληθυσμούς ενεργοποιούν ένα ολόκληρο δίκτυο αλληλοεπιδρώντων κυττάρων. Μεταξύ των πολυάριθμων φυσιολογικών λειτουργιών που απαιτούν τη συμμετοχή των κυτταροκινών περιλαμβάνονται: η ανάπτυξη της χυμικής και κυτταρικής ανοσοαπάντησης, η επαγωγή της φλεγμονώδους απάντησης, η ρύθμιση της αιμοποίησης, ο έλεγχος του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης και η επούλωση των τραυμάτων (1).

Οι κυτταροκίνες, για διδακτικούς κυρίως σκοπούς, ταξινομούνται σε τρεις κύριες λειτουργικές κατηγορίες με βάση τις κύριες βιολογικές τους δράσεις (2):

- 1. Μεσολαβητές και ρυθμιστές της φυσικής ή μη ειδικής ανοσίας:** παράγονται κυρίως από τα μονοπύρηννα φαγοκύτταρα (μακροφάγα) ύστερα από διέγερση των κυττάρων αυτών από μικροβιακούς (π.χ. λιποπολυσακχαρίδια) ή ιογενείς (π.χ. διπλής έλικας RNA) παράγοντες, ως τμήμα της φυσικής ανοσοαπάντησης. Οι ίδιες όμως κυτταροκίνες μπορούν επίσης να εκκριθούν από μακροφάγα τα οποία έχουν ενεργοποιηθεί από διεγερμένα Τ κύτταρα, δηλ. ως τμήμα της επίκτητης ανοσοαπάντησης. Αλλά και τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (NK) παράγουν κυτταροκίνες κατά τη διάρκεια των αντιδράσεων της φυσικής ανοσοαπάντησης.
- 2. Μεσολαβητές και ρυθμιστές της επίκτητης ή ειδικής ανοσίας:** παράγονται κυρίως από τα Τ λεμφοκύτταρα ύστερα από την ειδική αναγνώριση των ξένων αντιγόνων. Η πρωταρχική λειτουργία των κυτταροκινών αυτών είναι η ρύθμιση της αύξησης και διαφοροποίησης των λεμφοκυττάρων και ακόμη η προσέλκυση, ενεργοποίηση και ρύθμιση άλλων ειδικών δραστικών κυττάρων όπως μακροφάγων, ουδετεροφίλων ή ηωσινοφίλων, με τελικό σκοπό

την εξουδετέρωση του αντιγόνου κατά τη δραστική φάση της επίκτητης ανοσοαπάντησης.

- 3. Διεγέρτες της αιμοποίησης:** παράγονται από τα κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών, λευκοκύτταρα και άλλα κύτταρα και διεγείρουν την αύξηση και διαφοροποίηση των άωρων λευκοκυττάρων.

ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ Ή ΜΗ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

Οι κυριότερες κυτταροκίνες της κατηγορίας αυτής είναι οι εξής:

TNF-α

Η κύρια βιολογική δράση του TNF-α είναι η προσέλκυση και ενεργοποίηση ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων στο σημείο της λοίμωξης με σκοπό την εκρίζωση των παθογόνων μικροοργανισμών. Οι δε ποικίλες βιολογικές του δράσεις εξαρτώνται από τη συγκέντρωση του στο πλάσμα.

Σε χαμηλές συγκεντρώσεις ($<10^{-9}$ M) επάγει την τοπική φλεγμονή, επιδρώντας στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων (αύξηση των μορίων προσκόλλησης, έκκριση χημειοκινών) και στα λευκοκύτταρα (διεγείρει την έκκριση χημειοκινών και IL-1, αυξάνει τη μικροβιοκτόνο δράση ουδετεροφίλων και μακροφάγων).

Σε μέτριες ποσότητες επάγει τις συστηματικές εκδηλώσεις της φλεγμονής και συγκεκριμένα

- Δρα στον υποθάλαμο (όπως και η IL-1) και προκαλεί πυρετό (**ενδογενή πυρετογόνα**). Η πρόκληση πυρετού σαν απάντηση στη δράση του TNF-α και της IL-1 οφείλεται στην αυξημένη σύνθεση προσταγλανδινών από τα κύτταρα του υποθαλάμου. Ως εκ τούτου, οι αναστολές σύνθεσης των προσταγλανδινών, όπως η ασπιρίνη, δρουν ως αντιπυρετικά εμποδίζοντας τη δράση του TNF-α και της IL-1.
- Δρα στα ηπατοκύτταρα (όπως επίσης η IL-1 και IL-6) και αυξάνει τη σύνθεση ορισμένων πρωτεϊνών του ορού (**πρωτεΐνες οξείας φάσεως**).

- Δρα στον μυελό των οστών και προκαλεί κινητοποίηση ουδετεροφίλων στο σημείο της φλεγμονής.
- Η παρατεταμένη δράση του οδηγεί σε ατροφία των μυϊκών και λιπιδών κυττάρων (καχεξία).

Σε πολύ μεγάλες ποσότητες ($\geq 10^{-7}$ M) προκαλεί **σηπτική καταπληξία** (επιπλοκή της βαριάς σηψαιμίας από Gram αρνητικά μικρόβια), η οποία χαρακτηρίζεται από αγγειακό collapsus και κατά συνέπεια μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και μεταβολικές διαταραχές (βαριά υπογλυκαιμία) και οφείλεται στην επαγόμενη από το μικροβιακό LPS παραγωγή TNF- α και άλλων κυτταροκινών όπως IL-1, IL-12 και IFN- γ .

Γίνεται επομένως φανερό ότι ενώ η τοπική παραγωγή TNF- α από τα μακροφάγα είναι ευεργετική διότι επάγει τη φαγοκυττάρωση και την επακόλουθη επίκτητη ανοσοαπάντηση, η συστηματική μπορεί να αποβεί θανατηφόρα λόγω της σηπτικής καταπληξίας. Επομένως η μέτρηση των επιπέδων του TNF- α στον ορό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για την έκβαση μιας βαρειάς λοίμωξης από Gram αρνητικά μικρόβια (3, 4).

Ιντερλευκίνη-1 (IL-1)

Παράγεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, ουδετερόφιλα, ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα και οι βιολογικές δράσεις της είναι παρόμοιες με αυτές του TNF- α και εξαρτώνται από τις εκκρινόμενες ποσότητες της κυτταροκίνης. Σε χαμηλές ποσότητες λειτουργεί ως μεσολαβητής της τοπικής φλεγμονής, αυξάνοντας την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Σε μεγαλύτερες ποσότητες εισέρχεται στην κυκλοφορία και εμφανίζει ενδοκρινή δράση: προκαλεί πυρετό, καχεξία, κινητοποίηση ουδετεροφίλων από τον μυελό των οστών και αυξάνει τη σύνθεση των πρωτεϊνών οξείας φάσεως από το ήπαρ. Ωστόσο, υπάρχουν και ορισμένες διαφορές μεταξύ IL-1 και TNF- α , για παράδειγμα, η IL-1 δεν επάγει τον αποπτωτικό θάνατο των κυττάρων, και ακόμη και σε υψηλές συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία δεν προκαλεί από μόνη της τις παθοφυσιολογικές αλλαγές της σηπτικής καταπληξίας (2).

Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Παράγεται από τα μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, ινοβλάστες αλλά και από ορισμένα ενεργοποιημένα T κύτταρα και οι βιολογικές δράσεις της αφορούν τόσο τη φυσική όσο και την επίκτητη ανοσία. Στη φυσική ανοσοαπάντηση διεγείρει τη σύνθεση των πρωτεϊνών οξείας φάσεως από τα ηπατοκύτταρα και την κινητοποίηση ουδετεροφίλων από τον μυελό των οστών, συμβάλλοντας στις συστηματικές δρά-

σεις της φλεγμονής. Στην επίκτητη ανοσοαπάντηση επάγει τη διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα τα οποία παράγουν κυρίως IgG και IgA, επάγει τη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των T και NK κυττάρων και δρα ως αυξητικός παράγοντας σε υβριδώματα, κακοήθη κύτταρα (σάρκωμα Kaposi) και νεοπλασματικά κύτταρα των μυελωμάτων (αυτοκρινής δράση) (2).

Ιντερλευκίνη-12 (IL-12)

Οι κύριες πηγές IL-12 είναι τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Όσον αφορά τη δράση της στη φυσική ανοσοαπάντηση διεγείρει την παραγωγή IFN- γ από τα NK και τα T λεμφοκύτταρα, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τα μακροφάγα επάγοντας τη θανάτωση των φαγοκυτταρωθέντων μικροοργανισμών. Σε βαρεία σηψαιμία από Gram αρνητικά μικρόβια παράγονται μεγάλες ποσότητες IL-12, οι οποίες επάγουν την παραγωγή TNF- α (μέσω IFN- γ), συμβάλλοντας έτσι στις εκδηλώσεις της σηπτικής καταπληξίας. Στην επίκτητη ανοσοαπάντηση: 1) επάγει τη διαφοροποίηση των CD4+ T βοηθητικών κυττάρων σε Th1 κύτταρα που παράγουν IFN- γ και 2) ενισχύει τις κυτταρολυτικές δραστηριότητες των NK και των CD8+ T κυτταροτοξικών κυττάρων (σημαντική για την κυτταροεξαρτώμενη ανοσοαπάντηση). Επιπλέον, η IL-12 είναι σημαντικός συνδετικός κρίκος ανάμεσα στη φυσική και την επίκτητη ανοσία, που αναπτύσσεται στα πρώτα στάδια της ανοσοαπάντησης έναντι των ενδοκυτταρίων μικροβίων και επάγει την επίκτητη ανοσοαπάντηση που προστατεύει από τα μικρόβια αυτά. Έχουν δε περιγραφεί λίγες περιπτώσεις ασθενών με μεταλλάξεις στον υποδοχέα της IL-12, οι οποίοι είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις από ενδοκυττάρια μικρόβια π.χ. *Salmonella* και άτυπα μυκοβακτηρίδια (5,6).

Ιντερλευκίνη-15 (IL-15)

Παράγεται από τα μακροφάγα και πιθανόν και από άλλα κύτταρα, στα πρώιμα στάδια της ανοσοαπάντησης έναντι των ιογενών λοιμώξεων. Η κύρια λειτουργία της είναι να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των NK και LAK κυττάρων (λειτουργία που στη συνέχεια κατά την επίκτητη ανοσοαπάντηση αναλαμβάνει η IL-2). Επίσης αποτελεί αυξητικό παράγοντα για τα T κύτταρα (κυρίως τα μακρόβια μνημονικά CD8+ T κύτταρα) (7).

Ιντερλευκίνη-18 (IL-18)

Παράγεται από τα μακροφάγα και διεγείρει την παραγωγή IFN- γ από τα NK και τα T λεμφοκύτταρα συνεργαζόμενη με την IL-12, της οποίας συμπληρώνει τη δράση (2).

Ιντερλευκίνη-10 (IL-10)

Παράγεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα, Th2 και μη λεμφοειδή κύτταρα (π.χ. κερατινοκύτταρα). Αναστέλλει τη δράση των ενεργοποιημένων μακροφάγων (αρνητικό feed-back) και των δενδριτικών, δηλαδή εμπλέκεται στον έλεγχο τόσο της φυσικής όσο και της κυτταρικού τύπου ανοσοαπάντησης. Οι βιολογικές δράσεις της IL-10 προέρχονται από την ικανότητά της να αναστέλλει πολλές από τις λειτουργίες των ενεργοποιημένων μακροφάγων και επομένως να επαναφέρει το σύστημα σε κατάσταση ηρεμίας μετά την εκρίζωση της μικροβιακής λοίμωξης. Συγκεκριμένα αναστέλλει την παραγωγή της IL-12 και την έκφραση συνδιεγερτικών μορίων και MHC τάξης II μορίων από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα (8,9).

Χημειοκίνες

Οι χημειοκίνες (χημειοτακτικές κυτταροκίνες) είναι μια μεγάλη ομάδα δομικά ομόλογων κυτταροκινών που διεγείρουν τη μετακίνηση και ρυθμίζουν τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων από την αιματική κυκλοφορία προς τους ιστούς. Οι χημειοκίνες που εμπλέκονται στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις παράγονται από τα λευκοκύτταρα ως απάντηση σε εξωτερικά ερεθίσματα, ενώ αυτές που ρυθμίζουν την κυκλοφορία των κυττάρων δια μέσου των ιστών παράγονται εγγενώς από τα ποικίλα κύτταρα αυτών των ιστών. Η κύρια λειτουργία τους είναι η προσέλκυση των κυττάρων που συμμετέχουν στην άμυνα του ξενιστή στα σημεία της φλεγμονής, όπου διαφορετικές χημειοκίνες δρουν σε διαφορετικά είδη κυττάρων π.χ. η IL-8 προσελκύει ουδετερόφιλα, η ηωταξίνη (eotaxin) προσελκύει ηωσινόφιλα και η MCP-1 προσελκύει κυρίως μακροφάγα. Επίσης συμμετέχουν στην αγγειογένεση, στην επούλωση των τραυμάτων, στη διαδικασία μετάστασης των όγκων και στην ανάπτυξη μη λεμφοειδών οργάνων (10-12).

Ιντερφερόνες τύπου I (IFN-α, IFN-β)

Η IFN-α παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα (ιντερφερόνη των λευκοκυττάρων), ενώ η IFN-β παράγεται από πολλά είδη κυττάρων όπως οι ινοβλάστες (ιντερφερόνη των ινοβλαστών). Το ισχυρότερο ερέθισμα για την παραγωγή των ιντερφερονών τύπου I είναι το διπλής έλικας RNA που παράγεται κατά την αντιγραφή του ιού εντός των μολυσμένων κυττάρων. Οι κύριες δράσεις τους είναι η προστασία έναντι των ιογενών λοιμώξεων (αναστέλλουν την παραγωγή αντιγράφων του ιού και κατά συνέπεια αποσκοπούν στην εκρίζωση της λοίμωξης) και η προαγωγή της κυτταρικού τύπου απάντησης έναντι των ενδοκυτταρίων μικροβίων. Η αντιική τους δράση είναι κυρίως

παρακρινής με σκοπό την προστασία των γειτονικών κυττάρων που δεν έχουν μολυνθεί ακόμη από τον ιό, αλλά και αυτοκρινής, με σκοπό την αναστολή της αντιγραφής του ιού εντός του ίδιου του κυττάρου που τις εκκρίνει. Επιπλέον αυξάνουν την έκφραση των MHC τάξης I μορίων και επομένως ενισχύουν την αναγνώριση και κατά συνέπεια τη θανάτωση των μολυσμένων κυττάρων από τα CD8+ T κυτταροτοξικά κύτταρα. Ακόμη διεγείρουν την ανάπτυξη Th1 κυττάρων (13).

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι το είδος των κυτταροκινών που παράγονται ως απάντηση στους διάφορους εισβάλλοντες μικροοργανισμούς καθορίζουν και τη φύση της μη ειδικής ανοσοαπάντησης έναντι των μικροοργανισμών αυτών. Για παράδειγμα, η πρώιμη ανοσοαπάντηση έναντι των πυογόνων μικροβίων βασίζεται κυρίως στα ουδετερόφιλα, η απάντηση έναντι των ενδοκυτταρίων παθογόνων κυριαρχείται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, ενώ η απάντηση έναντι των ιών αποτελείται κυρίως από τα NK κύτταρα. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν και αλληλοεπικαλύψεις και οι ποικίλες αυτές κυτταρικές αντιδράσεις απαντώνται σε διαφορετικό βαθμό σε πολλές λοιμώξεις.

ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ Ή ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

Οι κυτταροκίνες της κατηγορίας αυτής διαμεσολαβούν α) τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων μετά τη συνάντηση με το αντιγόνο στη φάση ενεργοποίησης της ειδικής ανοσοαπάντησης και β) την ενεργοποίηση των εξειδικευμένων δραστικών κυττάρων στη δραστική φάση της ειδικής ανοσοαπάντησης.

Ιντερλευκίνη-2 (IL-2)

Η IL-2 παράγεται κυρίως από τα CD4+ T κύτταρα και σε μικρότερες ποσότητες από τα CD8+ T κύτταρα. Ανακαλύφθηκε ως αυξητικός παράγοντας των ενεργοποιημένων (μετά τη διέγερσή τους από το αντιγόνο) T κυττάρων, δεδομένου ότι επάγει τον πολλαπλασιασμό και την κλωνική εξάπλωση των κυττάρων αυτών. Επιπλέον, αυξάνει την παραγωγή άλλων κυτταροκινών (IL-4, IFN-γ) από τα T κύτταρα. Η IL-2 ασκεί δράση κυρίως στα ίδια τα T κύτταρα που την παράγουν (αυτοκρινής δράση) και σε μικρότερο βαθμό και σε γειτονικά κύτταρα (παρακρινής δράση). Η δράση της επεκτείνεται και σε άλλες ομάδες κυττάρων, επάγοντας τον πολλαπλασιασμό και την κυτταρολυτική δραστηριότητα των NK κυττάρων καθώς επίσης τον πολλαπλασιασμό και τη σύνθεση ανοσοσφαιρινών

από τα Β κύτταρα. Όμως, η IL-2 βοηθάει και στον περιορισμό της ανοσιακής απάντησης α) διεγείροντας την ανάπτυξη και λειτουργία των ρυθμιστικών Τ κυττάρων (Treg) και β) ενισχύοντας τον αποπτωτικό θάνατο μέσω της οδού Fas-Fas ligand (14,15).

Ιντερλευκίνη-4 (IL-4)

Η κύρια πηγή IL-4 είναι τα CD4+ Th2 κύτταρα καθώς και τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα και βασεόφιλα κύτταρα. Η κύρια δράση της είναι η μεταστροφή της βρειάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών στον IgE ισότυπο, και επομένως παίζει ρόλο στην άμυνα έναντι των παρασιτώσεων και στις αλλεργικές αντιδράσεις. Επιπλέον, διεγείρει την ανάπτυξη και εξάπλωση των Th2 κυττάρων από τα παρθένα (naive) CD4+ T κύτταρα και δρα ως αυτοκρινής αυξητικός παράγοντας για τα διαφοροποιημένα Th2 κύτταρα. Τέλος, αναστέλλει την ενεργοποίηση των μακροφάγων, ανταγωνιζόμενη τη δράση της IFN-γ (2).

Ιντερλευκίνη-5 (IL-5)

Παράγεται από τα CD4+ Th2 κύτταρα και τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα. Η κύρια δράση της είναι να ενεργοποιεί τα ώριμα ηωσινόφιλα και να διεγείρει την αύξηση και διαφοροποίηση των κυττάρων αυτών. Επίσης, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των Β κυττάρων και την παραγωγή IgA αντισωμάτων (2).

Ιντερλευκίνη-13 (IL-13)

Ομοιάζει δομικά με την IL-4 και παράγεται από τα CD4+ Th2 κύτταρα και από ορισμένα επιθηλιακά κύτταρα. Μιμείται τις δράσεις της IL-4 στα μη λεμφοειδή κύτταρα, όπως τα μακροφάγα, αναστέλλοντας την ενεργοποίησή τους και ανταγωνιζόμενη τη δράση της IFN-γ, ενώ φαίνεται ότι έχει μικρότερη δράση, σε σχέση με την IL-4, στα Τ και Β λεμφοκύτταρα. Επί πλέον διεγείρει την παραγωγή βλέννας από τα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα και πιθανόν παίζει ρόλο στο άσθμα (2).

IFN-γ (Ιντερφερόνη τύπου II)

Παράγεται από τα NK, CD4+ Th1 κύτταρα και CD8+ T κύτταρα. Η κύρια δράση της συνίσταται στην ενεργοποίηση των μακροφάγων με σκοπό τη θανάτωση των φαγοκυτταρωθέντων μικροοργανισμών, επαγόμενη κυρίως από τις IL-12 και IL-18, που παράγονται από τα μακροφάγα. Κατ' αυτόν τον τρόπο είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των ενδοκυτταρίων μικροβίων. Ακόμη επιδρά στα APCs, επάγοντας την έκφραση MHC και συνδιεγερτικών μορίων. Επί πλέον, προάγει τη διαφοροποίηση των παρθένων CD4+ T κυττάρων σε Th1, αναστέλλοντας

ταυτόχρονα τη διαφοροποίηση σε Th2. Η IFN-γ δρα επίσης στα Β κύτταρα, επάγοντας τη μεταστροφή ισότυπων σε υποτάξεις ανοσοσφαιρινών που συνδέουν το συμπλήρωμα και δρουν ως οψωνίνες, διευκολύνοντας επομένως τη φαγοκυττάρωση των μικροβίων (13).

TNF-β ή Λεμφοτοξίνη (LT)

Παράγεται κυρίως από τα Τ κύτταρα ύστερα από αντιγονική διέγερση. Εμφανίζει ομολογία περίπου 30% με τον TNF-α, που παράγεται από τα μακροφάγα, με τον οποίο μοιράζεται πολλές κοινές δράσεις. Η LT ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα ουδετερόφιλα, δρώντας έτσι ως μεσολαβητής της οξείας φλεγμονώδους απάντησης. Δεδομένου ότι οι ποσότητες LT που παράγονται από τα Τ κύτταρα είναι μικρές, είναι δύσκολο να ανιχνευθούν στην κυκλοφορία και γι αυτό θεωρείται ότι δρα τοπικά και όχι ως μεσολαβητής συστηματικής βλάβης. Από μελέτες σε πειραματόζωα, έχει βρεθεί ότι είναι ακόμη απαραίτητη για την ανάπτυξη των λεμφοειδών οργάνων (2).

TGF-β (Transforming Growth Factor-β)

Παράγεται από τα ενεργοποιημένα Τ κύτταρα και μακροφάγα όπως και από πολλούς άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς. Τα ρυθμιστικά Τ κύτταρα (Treg) παράγουν επίσης TGF-β, όπως επίσης και IL-10 με σκοπό την καταστολή της ανοσοαπάντησης. Ο TGF-β αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των Τ κυττάρων καθώς και την ενεργοποίηση των μακροφάγων. Διεγείρει επίσης την παραγωγή IgA αντισωμάτων, επάγοντας τη μεταστροφή στον ισότυπο αυτό των ανοσοσφαιρινών. Ακόμη έχει ποικίλες δράσεις και εκτός του ανοσοποιητικού συστήματος: επάγει τη σύνθεση πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας (π.χ. κολλαγόνο), ενζύμων που τροποποιούν τη θεμέλια ουσία (π.χ. μεταλλοπρωτεϊνάσες) και κυτταρικών υποδοχέων για πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας (π.χ. ιντεγκρίνες) και έτσι επάγει την επαναδόμηση των ιστών, αφού έχει τεθεί υπό έλεγχο η ανοσιακή και φλεγμονώδης απάντηση.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η εξειδίκευση και της ειδικής ανοσοαπάντησης έναντι των διαφόρων παθογόνων καθορίζεται από τις κυτταροκίνες που παράγονται από τους υποπληθυσμούς των βοηθητικών CD4+ Τ κυττάρων. Έτσι, ενδοκυττάρια μικρόβια και ιοί επάγουν την ανάπτυξη Th1 κυττάρων, τα οποία παράγουν IFN-γ που ενεργοποιεί τη φαγοκυττάρωση και την θανάτωση των ενδοκυτταρίων μικροοργανισμών. Αντίθετα τα παράσιτα επάγουν την ανάπτυξη Th2 κυττάρων, τα οποία παράγουν IL-4 που ενισχύει την παραγωγή IgE αντισωμάτων και IL-5 που ενεργοποιεί

τα ηωσινόφιλα και έτσι επιτυγχάνεται η εξάλειψη των παρασίτων (16).

ΔΙΕΓΕΡΤΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

Οι κυτταροκίνες είναι επίσης απαραίτητες για τη φυσιολογική αιμοποίηση στον μυελό των οστών. Αρκετές από τις κυτταροκίνες που παράγονται στη διάρκεια της φυσικής και επίκτητης ανοσοαπάντησης (π.χ. IL-1, IL-6) διεγείρουν επίσης την αύξηση και διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων του μυελού των οστών, εξασφαλίζοντας έτσι την αναπαραγωγή των λευκοκυττάρων που καταναλώνονται στη διάρκεια της ανοσιακής και φλεγμονώδους απάντησης. Παράλληλα η διαφοροποίηση και εξάπλωση των προγονικών κυττάρων διεγείρεται από μια ομάδα κυτταροκινών, που ονομάζονται παράγοντες διέγερσης των αποικιών (colony-stimulating factors - CSFs) (17).

Ιντερλευκίνη-3 (IL-3)

Παράγεται από τα CD4+ T κύτταρα και δρα στα άωρα προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών, προάγοντας τη διαφοροποίηση σε όλες τις γνωστές σειρές των λευκοκυττάρων, γι αυτό και ονομάζεται multi-CSF (multilineage colony-stimulating factor) (2).

Ιντερλευκίνη-7 (IL-7)

Παράγεται από τους ινοβλάστες και τα κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών και διεγείρει την επιβίωση και εξάπλωση των άωρων προγονικών κυττάρων της T και B κυτταρικής σειράς. Είναι επίσης απαραίτητη για την επιβίωση των ώριμων παρθένων T κυττάρων καθώς και των μνημονικών (ιδιαίτερα των CD4+) κυττάρων (2).

Ιντερλευκίνη-11 (IL-11)

Παράγεται από τα κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών και διεγείρει την παραγωγή των μεγακαρουκυττάρων. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας σε καρκινοπαθείς ασθενείς μετά χημειοθεραπεία (2).

GM-CSF (Granulocyte-Monocyte CSF), M-CSF (Monocyte CSF), G-CSF (Granulocyte CSF)

Οι κυτταροκίνες αυτές παράγονται από ενεργοποιημένα T κύτταρα, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα και κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών και δρουν στα προγονικά κύτταρα του μυελού, αυξάνοντας την παραγωγή λευκοκυττάρων που είναι απαραίτητα για τη φλεγμονώδη απάντηση. Ειδικότερα ο G-CSF παράγεται στο τόπο της φλεγμονής και δρα

ως ενδοκρινής ορμόνη, προκειμένου να προκαλέσει κινητοποίηση ουδετεροφίλων από τον μυελό προς την περιφέρεια. Ανασυνδυασμένοι GM-CSF και G-CSF χρησιμοποιούνται για την ανάπλαση του μυελού μετά από χημειοθεραπεία σε καρκινοπαθείς ασθενείς, καθώς και σε μεταμόσχευση μυελού των οστών (2).

Stem cell factor (συνδέτης του c-kit)

Το πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο (stem cell) εκφράζει έναν μεμβρανικό υποδοχέα, ο οποίος είναι παράγωγο του πρωτο-ογκογονιδίου *c-kit*. Η κυτταροκίνη που αντιδρά με τον υποδοχέα αυτόν ονομάζεται συνδέτης του *c-kit* (*c-kit ligand*) ή stem cell factor διότι αντιδρά με το άωρο αρχέγονο κύτταρο. Παράγεται από κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών και πιστεύεται ότι είναι απαραίτητη για την ανταπόκριση των κυττάρων του στρώματος σε άλλους CSFs. Πιθανόν επίσης να παίζει ρόλο στο να διατηρεί την βιωσιμότητα και την ικανότητα πολλαπλασιασμού των άωρων T κυττάρων στο θύμο και των μαστοκυττάρων στους βλεννογόνους (2).

Συμπερασματικά, οι κυτταροκίνες ασκούν λειτουργίες που είναι σημαντικές για την άμυνα του ξενιστή έναντι των παθογόνων και επιπλέον αποτελούν γέφυρα μεταξύ της φυσικής και της επίκτητης ανοσοαπάντησης. Ακόμη, συμβάλλουν στην εξειδίκευση της ανοσοαπάντησης και ρυθμίζουν επίσης τη φύση και την έντασή της. Τέλος, οι κυτταροκίνες παρέχουν σημαντικούς μηχανισμούς ενίσχυσης, οι οποίοι επιτρέπουν σε ένα μικρό αριθμό, ειδικών για κάθε αντιγόνο, λεμφοκυττάρων να ενεργοποιούν μια ποικιλία δραστικών μηχανισμών με σκοπό την απομάκρυνση του αντιγόνου. Παράλληλα, η υπέρμετρη παραγωγή ή δράση των κυτταροκινών μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές συνέπειες. Και βέβαια, η γνώση του βιολογικού ρόλου των κυτταροκινών είναι απαραίτητη, δεδομένου ότι η χορήγηση κυτταροκινών ή αναστολέων τους αποτελεί δυνητική θεραπευτική προσέγγιση, με σκοπό την τροποποίηση των βιολογικών απαντήσεων που σχετίζονται με ανοσολογικά ή φλεγμονώδη νοσήματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA et al. Cytokines. In: *Immunology (5th Edition)*. W.H. Freeman and Company, New York, 2003; pp 276-298.
2. Abbas A, Lichtman A. Cytokines. In: *Cellular and Molecular Immunology (5th Edition)*. Saunders, Philadelphia 2003; pp 243-274.
3. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptors superfamilies: integrating mammalian biology.

- Cell* 2001; 104:487-501.
4. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death and Differentiation* 2003; 10:45-65.
 5. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Rev Immunol* 2003; 3:133-146.
 6. Brombacher F, Kastelein RA, Alber G. Novel IL-12 family members shed light on the orchestration of Th1 responses. *Trends in Immunol* 2003; 24:207-212.
 7. Waldmann Ta, Tagaya Y. Multifaceted regulation of Interleukin-15 expression and its role in NK cell differentiation and host response to intracellular pathogens. *Ann Rev Immunol* 1999; 17:19-49.
 8. Moore KW, Malefyt RW, Coffman RL et al. Interleukin-10 and Interleukin-10 receptor. *Ann Rev Immunol* 2001; 19:683-765.
 9. Petska S, Krause CD, Sarkaz D et al. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Ann Rev Immunol* 2004; 22:929-979.
 10. Rossi D, Zlotnik A. the biology of chemokines and their receptors. *Ann Rev Immunol* 2000; 18:217-243.
 11. Rot A, von Andrian UH. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokines grammar for immune cells. *Ann Rev Immunol* 2004; 22:891-928.
 12. Moser B, Wolf M, Walz A et al. Chemokines multiple levels of leukocyte migration control. *Trends in Immunol.* 2004; 25:75-84.
 13. Stark GR, Kerr IM, Williams BR et al. How cells respond to interferons. *Ann Rev Biochem* 1998; 67:227-264.
 14. Malek TR, Bayer AL. Tolerance, not immunity, crucially depends on IL-2. *Nat Rev Immunol* 2004; 4:665-674.
 15. Nelson BH, Willerford DM. Biology of the interleukin-2 receptor. *Adv in Immunol* 1998; 70:1-81.
 16. Lettrio JJ, Roberts AB. Regulation of immune response by TGF-beta. *Ann Rev Immunol* 1998; 16:137-161.
 17. Hoffman SR, Ettinger R, Zhou YJ et al. Cytokines and their role in lymphoid development, differentiation, and homeostasis. *Cur Opin in All Clin Immunol* 2002; 2:495-506.

“Προβλέψεις”...

Δεν έχουν οι πολιτικοί την αποκλειστικότητα των λαθεμένων εκτιμήσεων! Στα τέλη της δεκαετίας του '70 διάσημος επιστήμων συνόψισε κάποιες “αλήθειες”: οι επιδημίες αποτελούν παρελθόν τουλάχιστον για τις προηγμένες χώρες, ευρεία έξαρση λοιμώδους νόσου είναι αδύνατη, οι ρετροϊοί, δεν υπάρχουν στον άνθρωπο, κανείς ίσος δεν προκαλεί ανθρώπινο καρκίνο. Σε μια δεκαετία οι “αλήθειες” αυτές είχαν ακολουθήσει πολλές άλλες στο σκουπιδοτενεκέ της ιστορίας!

Θυμίζει το διάσημο χειρουργό που το 1825 είχε “προβλέψει” ότι η χειρουργική έδωσε ό,τι είχε να δώσει κι όποιος θα υποστήριζε το αντίθετο θα ήταν άξιος περιφρόνησης από τους συναδέλφους του...

A.K.

Κυτταροκίνες - Μέθοδοι προσδιορισμού - Κλινικές εφαρμογές

Α Τσιρογιάννη

Την τελευταία δεκαετία η μελέτη των κυτταροκινών έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον αρκετών ερευνητών, είτε κλινικής είτε βασικής έρευνας, καθώς παίζουν πρωταρχικό ρόλο στη μετάδοση ρυθμιστικών μηνυμάτων μεταξύ διαφόρων κυτταρικών τύπων, η διαταραχή δε της σύνθεσης, της παραγωγής ή της βιολογικής τους δράσης έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στην παθογένεια ποικίλων νοσημάτων. Το διακυτταρικό αυτό σύστημα που περιγράφεται ως δίκτυο διακυτταρικής επικοινωνίας (1), αποτελείται από πολλαπλές προφλεγμονώδεις και ανασταλτικές κυτταροκίνες, συμμετέχει στη ρύθμιση των φλεγμονωδών αντιδράσεων, των ειδικών και μη ειδικών ανοσολογικών απαντήσεων καθώς και άλλων μη ανοσολογικών διαδικασιών (αιμοποίηση), αρκετές δε από τις κυτταροκίνες χρησιμοποιούνται σήμερα ως θεραπευτικά μέσα σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις (1).

Οι κυτταροκίνες ασκούν τη βιολογική τους δράση σε πολύ μικρή συγκέντρωση στο πλάσμα (picomols), ο δε χρόνος βιολογικής ημίσειας ζωής τους είναι περίπου 3' με εξαίρεση την IL-12 που κυκλοφορεί και δρα για κάποιες ώρες μετά την παραγωγή της. Η σύνθεση των κυτταροκινών αρχίζει μόλις λίγες ώρες μετά την ενεργοποίηση των αντίστοιχων κυτταρικών πληθυσμών, γρήγορα όμως συνδέονται με υποδοχείς κυττάρων ή πρωτεΐνες του πλάσματος, ακολουθεί πρωτεολυτική αποδόμηση και κάθαρση μέσω των νεφρών.

Λόγω της πολυπλοκότητας του δικτύου των κυτταροκινών απαιτείται συχνά πολυπαραμετρική προσέγγιση για τη μελέτη της σύνθεσης, της παραγωγής ή του λειτουργικού ρόλου μιας συγκεκριμένης κυτταροκίνης (και του υποδοχέα της), αφού η δράση κάθε κυτταροκίνης επηρεάζεται από την παρουσία άλλων κυτταροκινών που συνυπάρχουν στο περιβάλλον. Μπορούμε να μιμηθούμε αυτό το φαινόμενο με καλλιέργειες in vitro πολλαπλών κυτταρικών τύπων, που παράγουν και απαντούν σε πολύπλοκο μείγμα

κυτταροκινών. Οι απαντήσεις αυτές μπορούν να ανιχνευθούν είτε σε επίπεδο mRNA, είτε σε επίπεδο σύνθεσης πρωτεϊνών, με ποικιλία μεθοδολογιών που διακρίνονται σε in vivo (καταδεικνύουν την παρουσία της κυτταροκίνης), ex vivo και in vitro (αντανακλούν τη σύνθεση και όχι απαραίτητα τη δραστηριότητα της κυτταροκίνης in vivo) δοκιμασίες, είτε με έμμεσες μεθόδους σχηματισμού της κυτταροκίνης προσδιορίζοντας τα προϊόντα ενεργοποίησής της (2).

- 1) **Μέθοδοι μοριακής βιολογίας** που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της κινητικής και του βαθμού μεταγραφής των κυτταροκινών και των υποδοχέων τους.
- 2) **Μέθοδοι ELISA** (enzyme-linked immunosorbent assay) και
- 3) **Βιολογικές μέθοδοι** για τον προσδιορισμό της παρουσίας, συγκέντρωσης, ποικιλίας των διαλυτών κυτταροκινών και χημειοκινών, που εκφράζονται από κυτταρικούς πληθυσμούς.
- 4) **Κυτταρομετρία ροής** που επιτρέπει την ταυτοποίηση, απαρίθμηση και το χαρακτηρισμό των κυττάρων που παράγουν κυτταροκίνες, με τη μέθοδο χρώσης των ενδοκυτταρίων κυτταροκινών.

Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι αν και στην αρχή της δεκαετίας πολλές ελπίδες στηρίχθηκαν στον προσδιορισμό των κυτταροκινών για διαγνωστικούς σκοπούς (π.χ. ως καρκινικοί δείκτες, σε παρακολούθηση αυτοανόσων νοσημάτων κ.λπ.), η όλο και πιο εκτεταμένη χρήση των νέων μεθόδων προσδιορισμού των κυτταροκινών, αποδεικνύοντας την πολυπλοκότητα του δικτύου και τον τοπικό και παροδικό χαρακτήρα της παραγωγής τους, διέψευσε τις ελπίδες αυτές. Έτσι και σήμερα οι μέθοδοι, που παρουσιάζονται παρακάτω, εξακολουθούν να ανήκουν κατά κύριο λόγο στην ερευνητική προσέγγιση των νοσημάτων και της αιτιοπαθογένειάς τους παρά στα εργαστήρια ρουτίνας και διαγνωστικής αντιμετώπισης της νόσου. Δεν παύουν ωστόσο να έρχονται αρωγοί σε σπάνιες και αδιευκρίνιστες παθολογικές καταστάσεις (3).

1. ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ποικιλία μεθόδων μοριακής βιολογίας έχει αναπτυχθεί για τον ποσοτικό προσδιορισμό των κυτταροκινών σε επίπεδο mRNA. Η γονιδιακή όμως έκφραση mRNA μιας κυτταροκίνης δεν αντανακλά ούτε συσχετίζεται απαραίτητα με την πρωτεϊνική σύνθεση καθώς παρεμβαίνει και η μετα-μεταγραφική ρύθμιση στη παραγωγή και έκκριση της κυτταροκίνης.

Οι συνηθέστερες μέθοδοι ποσοτικής μέτρησης του mRNA των κυτταροκινών είναι η ημιποσοτική αντίστροφης μεταγραφάσης αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (semi-quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction - RT-PCR) και η ανταγωνιστική RT-PCR (competitive RT-PCR). Η τεχνική της ανταγωνιστικής PCR βασίζεται στην παρουσία ενός τμήματος DNA αναφοράς στην αντίδραση της PCR (internal standard) όμοιου με το πρωτότυπο (template), που ανταγωνίζεται με αυτό κατά τη διαδικασία του ενζυματικού πολλαπλασιασμού (4).

Αναφέρεται πρόσφατα ανάπτυξη μεθόδων προστασίας της ριβονουκλεάσης (ribonuclease protection assay - RPA) κατάλληλων για τον ταυτόχρονο ποσοτικό προσδιορισμό πολλαπλών ειδών mRNA διαφορετικών κυτταροκινών σε ένα μοναδικό δείγμα ολικού RNA, προερχομένου είτε από κατεψυγμένους ιστούς είτε από καλλιέργειες κυττάρων. Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι για τη μέτρηση της παραγωγής κυτταροκινών από μεμονωμένα κύτταρα, όπως η ELISPOT, η ανάλυση οριακής αραιώσης (limiting dilution analysis), ο υβριδισμός *in situ*, η ανάπτυξη των απτομερών μέσω εκθετικού εμπλουτισμού καθώς και μέθοδοι προσδιορισμού γονιδιακών αλληλουχιών (μικροσυστοιχίες, genomics) (2,4,5).

Οι μέθοδοι μοριακής βιολογίας χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, χρησιμοποιούνται κατ' εξοχήν σε μελέτες με ιστούς, αλλά είναι χρονοβόρες, έχουν υψηλό κόστος, εμφανίζουν επιρρέπεια σε λάθη και παρεμβολές, απαιτούν αρκετή ποσότητα υλικού και παρουσιάζουν δυσκολίες στην τυποποίηση και προτύπωση τους.

Τελευταία περιγράφεται και η ανάπτυξη ανοσοπρωτεωμικής μεθόδου για τον προσδιορισμό των κυτταροκινών. Η ανοσοπρωτεωμική μέθοδος απαιτεί μια πρωτεΐνη (proACTR) που έχει τη δυνατότητα ακινητοποίησης του αντισώματος, την προσθήκη του αντιγόνου και τη μεταφορά του σχηματιζόμενου συμπλέγματος σε φασματομετρία μάζας, για ανάλυση. Η proACTR, τμήμα της πρωτεΐνης G του στρεπτοκόκκου, ακινητοποιεί το αντίσωμα (π.χ. αντι-ανθρώπινη IFN- γ) μέσω του Fc τμήματός του και προσανατολίζει τη Fab₂ περιοχή του αντισώματος να συνδεθεί με την

υπό εξέταση κυτταροκίνη (IFN- γ). Το ακινητοποιημένο σύμπλεγμα μεταφέρεται σε πρωτεϊνικό μέσο και ακολουθεί η ανίχνευση της κυτταροκίνης σε φασματομετρία μάζας (SELDI-TOP). Η μέθοδος αυτή έχει την προοπτική να προσεγγίσει γρήγορα μια ημιποσοτική μέτρηση των επιπέδων των κυτταροκινών, να παρακολουθήσει τη μετατροπή των προ-κυτταροκινών σε βιολογικά ενεργά μόρια, καθώς επίσης να καταγράψει τα τμήματα της κυτταροκίνης που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της βιολογικής δράσης αυτών των μορίων, *in vivo* (6).

2. ΜΕΘΟΔΟΙ ELISA

Οι μέθοδοι sandwich-ELISA είναι ευαίσθητες ενζυμικές ανοσομέθοδοι, που ανιχνεύουν με ειδικό τρόπο και προσδιορίζουν ποσοτικά τη συγκέντρωση διαλυτών πρωτεϊνών, κυτταροκινών και χημειοκινών. Οι μέθοδοι αυτές είναι εξαιρετικά ειδικές καθώς απαιτούν τη χρήση αντισωμάτων που κατευθύνονται έναντι δύο ή περισσότερων διαφορετικών επιτόπων. Μπορούν επομένως να διακρίνουν κυτταροκίνες με αλληλεπικαλυπτόμενες βιολογικές δράσεις. Η μέτρηση των επιπέδων των κυτταροκινών μπορεί να γίνεται σε δείγματα ορού, πλάσματος, βιολογικού υγρού, υπερκείμενου καλλιέργειών κυττάρων, αλλά απαιτείται γρήγορος διαχωρισμός του υγρού, άμεση φύλαξη στη βαθιά κατάψυξη και αποφυγή τραυματισμού των ιστών ή αιμόλυσης του δείγματος.

Αρκετές παράμετροι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά το σχεδιασμό πειραμάτων, που συμπεριλαμβάνουν προσδιορισμό κυτταροκινών και χημειοκινών με τη μέθοδο ELISA. Είναι γνωστό ότι η παραγωγή κυτταροκινών από διεγερμένους κυτταρικούς πληθυσμούς είναι παροδική και ότι ποικίλλει η κινητική της έκφρασης διαφορετικών γονιδίων κυτταροκινών. Επομένως ίσως να είναι απαραίτητη η λήψη δειγμάτων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές μιας κυτταρικής καλλιέργειας για τον προσδιορισμό της παραγωγής διαφορετικών κυτταροκινών. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η παραγωγή των κυτταροκινών εξαρτάται από το διεγερτικό μήνυμα αλλά και από τον κυτταρικό υποπληθυσμό που είναι υπεύθυνος για την παραγωγή τους.

Οι συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών των κυτταροκινών, μετρώμενες σε οιαδήποτε χρονική στιγμή, αντανακλούν τις ταυτόχρονες διεργασίες της έκκρισης κυτταροκινών, της πρόσληψης των κυτταροκινών από κύτταρα που φέρουν τους αντίστοιχους υποδοχείς και της αποδόμησης των μορίων τους. Έτσι το προσδιοριζόμενο επίπεδο της κυτταροκίνης ίσως να υποτιμά το πραγματικό δυναμικό παραγωγής κυτταροκινών από τα κύτταρα, οπότε και πρέπει να

καταφύγουμε στις μεθόδους της μοριακής βιολογίας ή της κυτταρομετρίας ροής.

Τα επίπεδα των ανοσοδραστικών μορίων κυτταροκινών, που προσδιορίζονται με τη μέθοδο ELISA, μπορεί να συσχετίζονται άμεσα ή και να μη συσχετίζονται με τα επίπεδα των βιολογικά δραστικών κυτταροκινών. Παραδείγματος χάριν μια ELISA μπορεί να χρησιμοποιεί αντισώματα χωρίς τη δυνατότητα διάκρισης μεταξύ της πρόδρομης (αδρανούς) και της ώριμης (βιοδραστικής) μορφής μιας κυτταροκίνης, όπως ο TGF-β1. Επίσης μια ELISA μπορεί να ανιχνεύει μερικά αποδομημένο μόριο μιας κυτταροκίνης χωρίς βιολογική δραστηριότητα. Συμπερασματικά, οι μέθοδοι ELISA είναι χρήσιμοι δείκτες της παρουσίας και των επιπέδων κυτταροκινών και χημειοκινών αλλά δεν παρέχουν πραγματικές πληροφορίες για το βιολογικό δυναμικό τους. Επιπρόσθετα, οι μέθοδοι ELISA ανιχνεύουν τους διαλυτούς υποδοχείς των κυτταροκινών, οι οποίοι δρουν ως ανταγωνιστές των κυτταροκινών *in vivo* και χρησιμεύουν ως δείκτες νοσημάτων σε *in vitro* δοκιμασίες. Τέλος, παρά τους γνωστούς περιορισμούς που αναφέρθηκαν ήδη, οι μέθοδοι ELISA παρέχουν μια πλούσια πηγή πληροφοριών για μελέτες κλινικής και βασικής έρευνας καθίστανται δε όλο και πιο σημαντικές ως διαγνωστικά εργαλεία και ως τρόποι παρακολούθησης θεραπευτικών σχημάτων π.χ. σχημάτων τροποποίησης της βιολογικής απάντησης με χρήση ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών κυτταροκινών (7).

Η ανάπτυξη της μεθόδου ELISPOT (enzyme-linked immunospot) δίνει τη δυνατότητα ανίχνευσης και καταμέτρησης των κυττάρων που παράγουν και εκκρίνουν τη συγκεκριμένη κυτταροκίνη. Η μέθοδος αποτελεί εφαρμογή του συνδυασμού της μη ανταγωνιστικής Elisa διπλού αντισώματος και της ανοσοαποτύπωσης σε μία βραχεία καλλιέργεια ανοσοϊκανών κυττάρων. Έτσι, απομονωθέντα κύτταρα επωάζονται και διεγείρονται να παράγουν μια κυτταροκίνη, η έκκριση της οποίας γίνεται ορατή σαν αποτύπωμα (κηλίδα) στους μεμβρανικούς πυθμένες των φρεατίων επώασης με τη βοήθεια ανοσοενζυμικού ιχνηθέτη. Ο αριθμός των αποτυπωμάτων αντιστοιχεί στον αριθμό των κυττάρων που παρήγαγαν την κυτταροκίνη. Η μέθοδος εμφανίζει υψηλή ευαισθησία, χρειάζεται μικρή ποσότητα βιολογικού υλικού, προσαρμόζεται σε αυτοματοποιημένα συστήματα, η υποκειμενική αξιολόγηση όμως των αποτελεσμάτων και η έλλειψη προτυποποίησης των παραμέτρων περιορίζει την ευρεία χρησιμοποίησή της (8,9).

3. ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η ταυτότητα των κυτταροκινών προσδιορίζεται

από τις φυσικοχημικές αλλά και τις βιολογικές ιδιότητές τους. Πριν από την εποχή της βιοπληροφορικής οι κυτταροκίνες απομονώνονταν κατ' αρχάς με βάση τη βιολογική δραστηριότητά τους, σε *in vitro* μεθόδους ονομαζόμενες βιομέθοδους. Οι βιομέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για τον χαρακτηρισμό των βιοχημικών ιδιοτήτων νέων κυτταροκινών και είχαν σχεδιαστεί ώστε να είναι ποσοτικές, ευαίσθητες και σχετικά ταχείες. Οι βιομέθοδοι βασίζονται στην ικανότητα των κυτταροκινών να προκαλούν κυτταρολυτικές, αντιιικές, ανασταλτικές, χημειοτακτικές κυτταρικές αντιδράσεις καθώς και αντιδράσεις πολλαπλασιασμού και σχηματισμού αποικιών. Συνήθως ο κυτταρικός πληθυσμός - δείκτης είναι είτε αιμοποιητικά και λεμφοκίτταρα είτε καθιερωμένες κυτταρικές σειρές. Τα κύτταρα - δείκτες απαντούν στην κυτταροκίνη κατά τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση σε μια κλίμακα 10-100 και επιτρέπουν με τον τρόπο αυτό την ποσοτικοποίηση, εκφραζόμενη σε μονάδες (units) βιολογικής δραστηριότητας ανά ml. Άλλοι τρόποι έκφρασης των αποτελεσμάτων είναι η ειδική δραστηριότητα σε μονάδες βιολογικής δραστηριότητας ανά μονάδα μάζας (U/mg) στην περίπτωση καθαρής κυτταροκίνης, είτε τέλος η ED50 δηλαδή η συγκέντρωση στην οποία παρατηρείται το 50% της μεγίστης απάντησης.

Ο πλειοτροπισμός των κυτταροκινών οδήγησε στην ανάπτυξη πολλαπλών βιομεθόδων για κάθε κυτταροκίνη και μια κλίμακα βιολογικών δραστηριοτήτων συσχετίστηκε με κάθε κυτταροκίνη. Η δυναμικότητα κάθε παρασκευάσματος κυτταροκίνης μπορεί να υπολογισθεί σε σχέση με δείγματα αναφοράς του εμπορίου ή διεθνή δείγματα αναφοράς. Επιπρόσθετα, οι περισσότερες βιομέθοδοι μελετούν αυτό τον πλειοτροπισμό καθώς έχουν τη δυνατότητα να ανιχνεύουν συγχρόνως περισσότερες από μία κυτταροκίνες (10).

Παρ' όλο που οι βιομέθοδοι δίνουν σημαντικές πληροφορίες για το χαρακτηρισμό των κυτταροκινών, έχουν συχνά μεγαλύτερη ευαισθησία από τις ανοσομέθόδους και επιτρέπουν τον προσδιορισμό ανέπαφων βιολογικά δραστικών κυτταροκινών, είναι πολύπλοκες μέθοδοι, με χαμηλή ειδικότητα και αλληλεπιδράσεις με ανταγωνιστές.

Ξεχωριστές βιομέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για τις χημειοκίνες και τους υποδοχείς τους. Οι κυριότερες είναι η δοκιμασία της χημειοταξίας και της κινητοποίησης του ασβεστίου. Επίσης προσδιορίζεται η αύξηση της έκφρασης των CD11b/CD18 για CC και CXC χημειοκίνες, η ελασάση των ουδετεροφίλων, η απελευθέρωση της β-γλυκουρονιδάσης και η οξειδωτική έκρηξη των ουδετεροφίλων για τις CXC χημειοκίνες, ο σχηματισμός αποικιών για τις MIP-1α και MIP-1β, και η απελευθέρωση ισταμίνης για τις CC χημειοκίνες.

4. ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ

Επί πολλά έτη είχαν αναζητηθεί μέθοδοι για τον προσδιορισμό των κυττάρων, που παράγουν κυτταροκίνες σε επίπεδο μεμονωμένου κυττάρου. Η κυτταρομετρία ροής είναι μια ισχυρή αναλυτική τεχνολογία, κατά την οποία μεμονωμένα κύτταρα μπορούν να αναλυθούν ταυτόχρονα για ποικίλες παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων του μεγέθους και της κοκκίωσης των κυττάρων καθώς και της έκφρασης επιφανειακών και ενδοκυτταρίων αντιγόνων (11).

Τα τελευταία χρόνια τα φθορίζοντα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι κυτταροκινών και χημειοκινών φάνηκαν ιδιαίτερα χρήσιμα για την ενδοκυττάρια χρώση και την πολυπαραμετρική κυτταρομετρική ανάλυση μεμονωμένων κυττάρων, που παράγουν κυτταροκίνες, μέσα σε μεικτούς πληθυσμούς κυττάρων. Η χρώση πολλαπλού ανοσοφθορισμού με αντισώματα έναντι ενδοκυτταρίων κυτταροκινών και δεικτών επιφανείας παρέχει μια τεχνική υψηλής διακριτικής ικανότητας για την ταυτοποίηση του είδους και της συχνότητας (ποσοστού) των κυττάρων, που εκφράζουν μια συγκεκριμένη κυτταροκίνη(ες). Την πιο σημαντική εφαρμογή αυτής της τεχνικής αποτελεί η δυνατότητα χαρακτηρισμού μιας κυτταρικής απάντησης ως Τύπου 1 (παραγωγή IFN- γ , IL-2 κ.λπ.) ή Τύπου 2 (παραγωγή IL-4, IL-10 κ.λπ.). Επιπρόσθετα η μέθοδος αυτή επιτρέπει την ταχεία ανάλυση μεγάλου αριθμού κυττάρων, που είναι απαραίτητος για την εκτέλεση στατιστικά σημαντικών μετρήσεων.

Τα κύτταρα σε εναιώρημα παράγουν μόνο πολύ μικρές ποσότητες κυτταροκινών. Επομένως η παραγωγή τους πρέπει να προκληθεί *ex vivo*. Για κάθε τύπο κυττάρων μπορεί να διαφέρει ο κατάλληλος παράγοντας διέγερσης για την επαγωγή κυτταροκινών. Έτσι το πρώτο στάδιο της μεθόδου είναι η κατάλληλη διέγερση των κυττάρων π.χ. κατάλληλος διεγέρτης των Τ κυττάρων είναι ο συνδυασμός φορβολικών εστέρων - ιονομυκίνης ενώ των μονοκυττάρων το LPS. Πρέπει να σημειωθεί ότι ποικίλλει επίσης ο απαιτούμενος χρόνος ενεργοποίησης των κυττάρων για την παραγωγή κάθε ξεχωριστής κυτταροκίνης.

Αμέσως μετά την παραγωγή τους οι κυτταροκίνες εκκρίνονται από τα κύτταρα. Για να μπορέσουν να ανιχνευθούν μέσα στο κύτταρο πρέπει κατά την ενεργοποίηση να συμπεριληφθεί ένας αναστολέας της μεταφοράς των προκυτταροκινών από τη συσκευή Golgi, όπως η brefeldin A (BFA)-αντιβιοτικό της ομάδας των μακρολιδίων ή η monensin-πολυαιθέρας. Η συσσώρευση της προκυτταροκίνης στο κυτταρόπλασμα ανιχνεύεται με μονοκλωνικά αντισώματα (12).

Πολύ σημαντική είναι η επιλογή του κατάλληλου

μονοκλωνικού αντισώματος, με τη μεγαλύτερη δυνατή ικανότητα σύνδεσης με ενδοκυττάρια κυτταροκίνες, διότι οι θέσεις σύνδεσης των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι εξωκυτταρίων κυτταροκινών πολλές φορές δεν έχουν εκφρασθεί ή καλύπτονται στις μη εκκρινόμενες κυτταροκίνες. Επειδή αναμένεται ασθενές σήμα φθορισμού συστήνεται η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων συνδεδεμένων με φυκοερυθρίνη.

Ενώ κατά κανόνα δεν υπάρχει πρόβλημα με την ανίχνευση των κυτταροκινών Τύπου 1 (IL-2 και IFN- γ) παρουσιάζονται δυσκολίες στην ανίχνευση των κυτταροκινών Τύπου 2 (IL-4, IL-5 και IL-10). Γενικά απαιτούνται πολλά δείγματα ελέγχου της μεθόδου των ενδοκυτταρίων κυτταροκινών, δείγματα που αποδεικνύουν την επαρκή ενεργοποίηση του δείγματος, τη δράση του αναστολέα της μεταφοράς, την αυθόρμητη παραγωγή κυτταροκίνης χωρίς διέγερση, την αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης, την ικανότητα αντίδρασης του μονοκλωνικού αντισώματος.

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται πλέον ευρέως σε πολλές μελέτες βασικής ανοσολογίας αλλά και συμβάλλει στην παρακολούθηση κλινικών καταστάσεων, όπως σταδίων της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου πριν και μετά την αντιρετροϊκή θεραπεία (13), Τ δερματικών λεμφωμάτων, αλλεργικών καταστάσεων, μεταμοσχεύσεων μυελού των οστών και συμπαγών οργάνων κ.ά.

Τελευταία η ανάπτυξη μεθόδων που αποτελούν εφαρμογή της ELISA και της κυτταρομετρίας ροής, όπως η CBA (κυτταρομετρική μέθοδος σφαιριδίων) και η Luminex (μέθοδος προσδιορισμού πολλαπλών παραμέτρων με μικροσφαιρίδια) έδωσε τη δυνατότητα, ανίχνευσης και ποσοτικού προσδιορισμού των κυτταροκινών και άλλων βιομορίων, με υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα και ταχύτητα, χρησιμοποιώντας ελάχιστο όγκο δείγματος.

Η κλινική σημασία της μέτρησης των κυτταροκινών, στη διάγνωση και παρακολούθηση της πορείας μιας νόσου, αρχίζει να διασαφηνίζεται μέσα από πληθώρα μελετών της βασικής έρευνας σε πειραματικά μοντέλα όσο και με ερευνητικά πρωτόκολλα σε ανθρώπους. Η κατανόηση των μηχανισμών ανοσιακής απάντησης, η διάγνωση και η παρακολούθηση των λοιμώξεων, ο σχεδιασμός και ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας των εμβολίων έναντι των ιών, ο σχεδιασμός και η παρακολούθηση των θεραπειών απευαισθητοποίησης σε αλλεργίες, η μελέτη TH1/TH2 ανοσιακής απάντησης σε νοσήματα όπως Συστηματική Σκλήρυνση, Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, νόσο Crohn, Διαβήτης τύπου 1, Φυματίωση, Ελονοσία, Ψωριασική Αρθρίτιδα είναι μερικές από τις μέχρι σήμερα κλινικές εφαρμογές της μέτρησης των

επιπέδων των κυτταροκινών (14,15).

Είναι προφανές ότι στα πλαίσια μιας νόσου, οι κυτταροκίνες έχουν μια δυναμική που αφορά στην ποσότητα και στην πολύπλοκη βιολογική τους δράση. Το γεγονός αυτό καθιστά αναγκαία τη γρήγορη ανίχνευση των κυτταροκινών σε καταστάσεις όπως η σηπτική καταπληξία, με στόχο τη δημιουργία του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος. Επιπλέον, δεδομένου ότι η παραγωγή και δράση των κυτταροκινών γίνεται με τη μορφή καταρράκτη, η ταχεία και ακριβής καταγραφή των επιπέδων τους, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενεργητική ανοσοθεραπεία με κυτταροκίνες για νοσήματα όπως κακοήθη ή αυτοάνοσα, είναι απαραίτητη για την ελαχιστοποίηση της τοξικότητας και τη μεγιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος (16).

Η καταγραφή των γονιδιακών πολυμορφισμών των κυτταροκινών στα πλαίσια κυρίως του προμεταμοσχευτικού ελέγχου για την πρόγνωση της απόρριψης του μοσχεύματος (17), καθώς και η μελέτη τους στα πλαίσια της γενωμικής, πρωτεωμικής και κυτταρωμικής προσέγγισης των ανοσολογικά ή μη ανοσολογικά διαμεσολαβούμενων νοσημάτων, αποτελούν ακόμα και σήμερα το σημείο αναφοράς πολλών ερευνητικών προσπαθειών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abbas A, Lichtman A. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology, (5th) Saunders 2003; 243-274.
2. Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Analysis of cytokine expression in dermatology. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1189-1196.
3. Ψαρρά Αικ. Μέτρηση επιπέδων κυτταροκινών-Ενδοκυττάρια έκφραση κυτταροκινών. Τόμος Πρακτικών Σεμινάριο Ανοσολογίας (20^{ος} Κύκλος) 2002, 164-168.
4. Sullivan EK, Cutilli J, Piliero LM et al. Measurement of cytokine secretion, intracellular protein expression, and mRNA in resting and stimulated peripheral blood mononuclear cells. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7:920-924.
5. Guthrie J, Hamula C, Zhang H et al. Assays for cytokines using aptamers. *Methods* 2006; 38: 324-330.
6. Boyle M, Hess J, Nuara AA et al. Application of immunoproteomics to rapid cytokine detection. *Methods* 2006; 38: 342-350.
7. Davas EM, Tsirogianni A, Kappou I et al. Serum IL-6, TNF α , p55srTNF α , p75srTNF α , srlL-2 α , levels and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Rheumatology* 1999; 18: 17-22.
8. Μπουφίδου Φ. Μεθοδολογία Elispot διερεύνηση ανοσολογικά διαμεσολαβούμενων νόσων. Σεμινάριο Ανοσολογίας (21^{ος}). *Ανοσία* 2007, 3: 84-87.
9. Letsch A, Scheibenbogen C. Quantification and characterization of specific T-cells by antigen-specific cytokine production using Elispot assay or intracellular cytokine staining. *Methods* 2003; 31: 143-149.
10. Meager A. Measurement of cytokines by bioassay: theory and application. *Methods* 2006; 38: 237-252.
11. Ghanekar SA, Maecker HT. Cytokine flow cytometry: multiparametric approach to immune function analysis. *Cytotherapy* 2003; 5: 1-6.
12. Καρακάντζα Μ. Νέες αναλυτικές μέθοδοι στη μέτρηση της ανοσιακής απόκρισης: Ανίχνευση κυτταροκινών με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής. *Ανοσία* 2007, 3:88-91.
13. Betts MR, Nason MC, West SM et al. HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8⁺ T cells. *Blood* 2006; 107: 4781-4789.
14. Kirou KA, Lee C, Crow MK. Measurement of cytokines in autoimmune disease. *Methods Mol Med* 2004; 102:129-154.
15. Ferreira MA. Cytokine expression in allergic inflammation: systematic review of in vivo challenge studies. *Mediators Inflamm* 2003; 12:259-267.
16. Lotze MT, Rees RC. Identifying biomarkers and surrogate of tumors (cancer biometrics): correlation with immunotherapies and immune cells. *Cancer Immunother* 2004; 53:256-261.
17. Romagnani P. From basic science to clinical practice: use of cytokines and chemokines as therapeutic targets in renal diseases. *J Nephrol* 2005; 18:229-233.

Κυτταροκίνες και Ανοσοπαρέμβαση

Β Καψιμάλη

Η βαθύτερη κατανόηση του ρόλου των κυτταροκινών στους ανοσοπαθογενετικούς μηχανισμούς ενός ευρέος φάσματος νοσημάτων σε συνδυασμό με την ανάπτυξη της τεχνολογίας, άνοιξαν νέους θεραπευτικούς ορίζοντες τα τελευταία χρόνια. Ειδικότερα, η διαπίστωση ότι οι κυτταροκίνες κατέχουν κεντρικό ρόλο στην ανοσοπαθολογία διαφόρων φλεγμονωδών αλλά και άλλων νοσημάτων ανοσιακής αρχής, καθιστά αυτά τα μόρια ελκυστικούς στόχους θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Η ανοσοπαρέμβαση που βασίζεται στο χειρισμό των κυτταροκινών αφορά είτε τη χορήγησή τους, είτε την αναστολή της δράσης τους, μέσω ποικίλων στρατηγικών.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Η χορήγηση κυτταροκινών αποτελεί μια από τις πλέον δοκιμασμένες και τεκμηριωμένες κλινικές εφαρμογές ανοσοθεραπείας.

Η χορήγηση IFN-α (πρωτεΐνη με αντιική και ανοσορυθμιστική δράση) είναι καθιερωμένη πρακτική στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β και C και επάγει μακροχρόνιες υφέσεις σε σημαντικό ποσοστό ασθενών (1,2). Η σύνδεση του κλασικού μορίου της IFN-α με το μεγαλομόριο της πολυαιθυλενικής γλυκόλης (PEG) οδήγησε στο σχηματισμό ενώσεως με τροποποιημένη φαρμακοκινητική που χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη απορρόφηση και μειωμένη αντιγονικότητα.

IFN-α επίσης έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία κονδυλωμάτων, σαρκώματος Kaposi, κακοήθους μελανώματος, υπερηωσινοφιλικού συνδρόμου, λευχαιμίας από τριχωτά κύτταρα και οζώδους λεμφώματος.

Η χρήση της IFN-β αποτελεί μια πολύ σημαντική εξέλιξη στην αντιμετώπιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας, και έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά της στη θεραπεία της υποτροπιάζουσας μορφής της νόσου (3).

Η IFN-γ έχει δοκιμασθεί σε ασθενείς με χρόνια κοκκωματώδη νόσο (4), όπου ελαττώνει τις σοβαρές λοιμώξεις χωρίς όμως να αναστέλλει το σχηματισμό του κοκκιώματος, επίσης στον καρκίνο των ωοθηκών, και στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (5).

Σε κλινικές δοκιμές έχουν χρησιμοποιηθεί IL-2 σε μεταστατικό καρκίνο νεφρού, μεταστατικό μελάνωμα, καρκίνο προστάτη, IL-10 σε νόσο Crohn, ελκώδη κολίτιδα, ψωρίαση, IL-11 σε ασθενείς με θρομβοπενία που ελάμβαναν χημειοθεραπεία.

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΔΡΑΣΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Οι κυτταροκίνες και οι υποδοχείς τους συνιστούν ένα πολύπλοκο και πολυσύνθετο δίκτυο στα πλαίσια του οποίου λειτουργούν και ασκούν τις δράσεις τους που με τη σειρά τους ρυθμίζονται και ελέγχονται από μια σειρά μηχανισμών. Όπως είναι λοιπόν ευνόητο, η αναστολή της δραστηριότητάς τους μπορεί να επιτευχθεί με πολλούς τρόπους που αφορούν είτε χειρισμό των ιδίων των κυτταροκινών, είτε των υποδοχέων τους.

Οι στρατηγικές σχεδιασμού φαρμάκων σε κλινικές εφαρμογές περιλαμβάνουν κυρίως μονοκλωνικά αντισώματα έναντι κυτταροκινών, διαλυτούς υποδοχείς κυτταροκινών και ανταγωνιστές υποδοχέων.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (MoAbs)

Η ανακάλυψη των MoAbs θεωρείται ότι είναι ένας από τους πιο σημαντικούς σταθμούς στην ιστορία των Ιατρικών Επιστημών. Με την ανάπτυξη της μοριακής γενετικής και χρησιμοποιώντας τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA έγινε εφικτή η παρασκευή χιμαιρικών, εξανθρωποποιημένων και τελικά και ανθρώπινων μονοκλωνικών αντισωμάτων για να ξεπεραστεί το πρόβλημα της ανοσογονικότητας. Επίσης μπορεί να τροποποιηθούν ποικιλοτρόπως για να διευρυνθεί το λειτουργικό εύρος, ή να συνδεθούν με ένζυμα ή τοξίνες. Στους μηχανισμούς δράσης τους περιλαμβάνονται, ο αποκλεισμός της δράσης των μορίων

στόχων και η μεταγωγή σήματος με αποτέλεσμα την κυτταροτοξικότητα. Τα MoAbs έναντι του TNF είναι μια πολύ σημαντική μορφή ανοσοπαρέμβασης με ειδικότητα ως προς το στόχο, που έχει καθιερωθεί στη θεραπεία ορισμένων νοσημάτων όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια.

ΔΙΑΛΥΤΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Οι διαλυτοί υποδοχείς αποτελούν μηχανισμό αναστολής της δράσης των κυτταροκινών αποκλείοντας τη σύνδεση τους με τους κυτταρικούς υποδοχείς. Οι φυσικοί διαλυτοί υποδοχείς προέρχονται κυρίως από την πρωτεολυτική διάσπαση των κυτταρικών υποδοχέων, ή από εναλλακτικό RNA splicing όπως στην περίπτωση του διαλυτού υποδοχέα της IL-4. Οι περισσότερο μελετημένοι είναι, οι δύο φυσικοί διαλυτοί υποδοχείς του TNF (p55kDa/sTNFR1 και p75kDa/sTNFRII) και οι διαλυτοί υποδοχείς των κυτταροκινών IL-1, IL-2, IL-4, IL-6. Σε επίπεδο κλινικής εφαρμογής χρησιμοποιείται κυρίως ο sTNFRII, όπως θα αναφερθεί παρακάτω.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Οι ανταγωνιστές υποδοχέων κυτταροκινών, όπως και οι διαλυτοί υποδοχείς αποτελούν ρυθμιστικούς παράγοντες της δράσης των κυτταροκινών. Τα μόρια αυτά ανταγωνίζονται τη σύνδεση της αντίστοιχης κυτταροκίνης στον υποδοχέα της. Ο πιο γνωστός ανταγωνιστής υποδοχέα και ο πλέον μελετημένος είναι αυτός της IL-1 (IL-1Ra), ο οποίος συνδέεται στον υποδοχέα της IL-1 (χωρίς να προκαλεί κυτταρική ενεργοποίηση) και εμποδίζει τις βιολογικές της δράσεις. Όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια χρησιμοποιείται και στην κλινική πράξη.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Τα συσσωρευμένα ερευνητικά δεδομένα της τελευταίας δεκαετίας, που αφορούν την ανοσοπαθολογία των αυτοανόσων φλεγμονωδών νοσημάτων και κυρίως της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA), ιδιαίτερα δε οι πληροφορίες για τον πρωταρχικό ρόλο των κυτταροκινών, αποτέλεσαν τη βάση για το σχεδιασμό νέων φαρμάκων των λεγομένων βιολογικών παραγόντων, που πραγματικά αποτελούν ορόσημο στη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Πληθώρα πειραματικών στοιχείων έχει αναδείξει τον κεντρικό ρόλο του TNF στη φλεγμονώδη διαδικασία του αρθρικού υμένα αλλά και στη βλάβη χόνδρου/οστού, ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα

(6-8). Σύμφωνα με τη διατύπωση της κλασικής υπόθεσης, η απορρυθμισμένη παραγωγή TNF στη θέση της ανοσολογικής προσβολής (άρθρωση) μπορεί να προκαλέσει χρόνια ενεργοποίηση του σκέλους της φυσικής ανοσίας και χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση που στη συνέχεια οδηγεί σε ειδικές ιστολογικές αλλοιώσεις, καταστροφή του χόνδρου και οστικές διαβρώσεις. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από το πειραματικό πρότυπο του διαγονιδιακού ποντικού για τον ανθρώπινο TNF, ο οποίος αναπτύσσει χρόνια φλεγμονώδη αρθρίτιδα με ιστολογικά χαρακτηριστικά όμοια με τη RA του ανθρώπου (9,10). Η επιτυχημένη θεραπευτική αντιμετώπιση με αντι-TNF παράγοντες, μεγάλου αριθμού ασθενών με RA, επιβεβαίωσε τη σημασία του TNF στην ανοσοπαθολογία της νόσου (11-16). Η αναστολή της βιολογικής δραστηριότητας του TNF αναχαιτίζει την εξελικτική πορεία της νόσου, βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και παράλληλα με την κλινική ύφεση, απενεργοποιεί τον καταρράκτη των φλεγμονωδών κυτταροκινών, περιορίζει την επιστράτευση των ανοσοκυττάρων στον πάσχοντα ιστό και προκαλεί μεταβολές στην παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσεως και χημειοκινών, και μεταβολές της αγγειακής διαπερατότητας και της νεο-αγγειογένεσης.

Οι αναστολές της δράσης του TNF που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι: Το *Etanercept*, είναι διμερής πρωτεΐνη (προϊόν τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA) που περιλαμβάνει το εξωκυττάριο τμήμα του p75TNFRII συνδεδεμένο με το Fc τμήμα της IgG (CH2, CH3 και αρθρωτή περιοχή) που αυξάνει το χρόνο ημίσειας ζωής του προϊόντος. Δεσμεύει τη διαλυτή και τη μεμβρανική μορφή του TNF-α και του TNF-β, αποκλείοντας τη σύνδεσή τους στους κυτταρικούς υποδοχείς, και δεν επάγει την κυτταρική λύση. Χορηγείται υποδορίως και τα αντισώματα που μπορεί να προκαλέσει σε πολύ μικρό ποσοστό ασθενών, δεν είναι εξουδετερωτικά.

Το *Infliximab* είναι χημειοκινικό (IgG1κ) μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α που συνδέεται με υψηλή συγγένεια με τον διαλυτό και τον μεμβρανικό TNF-α και μπορεί να τον εξουδετερώσει *in vitro* και *in vivo* και να επάγει κυτταροτοξικότητα *in vitro*. Χορηγείται ενδοφλεβίως και μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

Το *Adalimumab* είναι ανασυνδυασμένο ανθρώπινο (IgG1) μονοκλωνικό αντίσωμα, που δεσμεύει όλες τις μορφές του TNF-α, είναι λιγότερο ανοσογονικό και χορηγείται υποδορίως.

Η χρησιμοποίηση όμως των αντι-TNF παραγόντων ανέδειξε και μια άλλη πλευρά του θέματος που αφορά την επαγωγή αντιπυρηνικών αλλά και αντι- dsDNA

αντισωμάτων (17), την ανάπτυξη κλινικής εικόνας συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου ή ψωρίασης (18) και την εμφάνιση επιταχυνόμενης απομυελίνωσης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (19). Οι παρατηρήσεις αυτές είναι συμβατές με παλιότερα (20) αλλά και πρόσφατα δεδομένα (21) και δείχνουν ότι ο ρόλος του TNF είναι πολύ πιο περίπλοκος και ότι εκτός του ότι επάγει την εμφάνιση αυτοανόσου νοσήματος, ασκεί και προστατευτική δράση. Σε αντίθεση λοιπόν με τις τεκμηριωμένες επαγωγικές επιδράσεις της χρόνιας φλεγμονής σε αυτοάνοσα νοσήματα, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η επαγόμενη από τον TNF φλεγμονή μπορεί να αναστέλλει την ανάπτυξη αυτοανοσίας. Πράγματι, πειραματικά δεδομένα έδειξαν την πρόληψη αυτοάνοσου διαβήτη σε διαγονιδιακά ποντίκια NOD, που παρουσίαζαν αυξημένη έκφραση TNF στα νησίδια του παγκρέατος. Επίσης, σε ποντίκια χωρίς έκφραση TNF διαπιστώθηκε επιδείνωση της πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας. Υπάρχουν επομένως ενδείξεις ότι η απορρύθμιση της παραγωγής του TNF μπορεί να είναι και παθογόνος και προστατευτική *in vivo*.

Εκτός όμως από τον TNF, και μια άλλη φλεγμονώδης κυτταροκίνη, η IL-1 διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στην παθογένεια των φλεγμονωδών νοσημάτων. Στους ανοσοπαθογενετικούς μηχανισμούς της ρευματοειδούς αρθρίτιδας κατέχει κεντρική θέση και συμμετέχει στην πρόκληση της φθοράς του αρθρικού χόνδρου και των οστικών διαβρώσεων (22). Εξάλλου, η χρόνια φλεγμονώδης αρθρίτιδα που αναπτύσσεται αυτόματα στα διαγονιδιακά ποντίκια για τον ανθρώπινο TNF, αντιστρέφεται με ανταγωνιστές της IL-1, υποδηλώνοντας ότι ο TNF προκαλεί καταστροφική βλάβη και μέσω της IL-1. Το Anakinra (χορηγείται υποδορίως) είναι ανασυνδυασμένη μορφή του ανταγωνιστή του ανθρώπινου υποδοχέα της IL-1 (IL-1 receptor antagonist/ILRa) και στοχεύει στον τύπου 1 υποδοχέα, εμποδίζοντας τις βιολογικές δράσεις της IL-1 (23).

Σε πρόσφατες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με RA έχουν χρησιμοποιηθεί μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της IL-6 και IL-15 και δοκιμάζονται επίσης αναστολείς των IL-17 και IL-18, κυτταροκίνες που φαίνεται να συμμετέχουν επίσης στη φλεγμονώδη διαδικασία.

Οι βιολογικοί παράγοντες εφαρμόζονται στην κλινική πράξη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αλλά και σε ψωριασική αρθρίτιδα (24), αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (25), Still ενηλίκων (26), νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα (27), ψωρίαση (28), Crohn (29), ελκώδη κολίτιδα, ενώ έχουν χρησιμοποιηθεί και σε άλλα νοσήματα όπως κοκκιωμάτωση Wegener (30), σαρκοειδωση (31), ραγοειδίτιδα επί εδάφους

Behcet (32), γαγγραινώδες πυόδερμα.

Η ευρεία χρήση των βιολογικών παραγόντων συσχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως λοιμώξεις, νεοπλάσματα, αιματολογικές διαταραχές (απλαστική αναιμία, λεμφώματα), αλλεργικές αντιδράσεις, άσηπτη μηνιγγίτιδα, απομυελινωτικά σύνδρομα, επαγωγή αυτοαντισωμάτων. Από τις ανεπιθύμητες εκδηλώσεις πολλές δεν έχουν ερμηνευθεί και η συσχέτιση παραμένει ασαφής.

Το ζητούμενο στη χορήγηση των βιολογικών παραγόντων είναι, η επίδραση τους στο ανοσιακό σύστημα να επιφέρει κλινικά οφέλη χωρίς να διαταράσσει τους μηχανισμούς άμυνας (λοιμώξεις, νεοπλασίες) και χωρίς να προκαλεί παρεκκλίνουσες ανοσιακές αντιδράσεις (αυτοανόσου τύπου).

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Πρωταρχικής σημασίας είναι η εκτίμηση της μακροχρόνιας ασφάλειας και η επαγρύπνηση γενικότερα όσον αφορά στη χρήση των βιολογικών παραγόντων.

Ο σχεδιασμός νέων φαρμάκων βασίζεται κυρίως στην αναστολή της δράσης των κυτταροκινών με διαφορετικές πιο εκλεπτυσμένες και πλέον ειδικές προσεγγίσεις.

Υποψήφιοι στόχοι είναι παράγοντες/μεσολαβητές της οδού μεταβίβασης μηνυμάτων μέσω κυτταροκινών, όπως ο μεταγραφικός παράγων NFκB (Nuclear Factor κB), η πρωτεΐνη IκB, η p38 MAP κινάση. Στόχος επίσης θεραπευτικών παρεμβάσεων θεωρείται η μεταλλοπρωτεάση/ένζυμο TACE (TNF-converting enzyme) που διασπά τον μεμβρανικό TNF για να σχηματισθεί η διαλυτή μορφή του TNF. Άλλες μελλοντικές στρατηγικές αφορούν χειρισμούς με *anti sense oligonucleotide*, siRNA, αλλά και εμβολιασμό έναντι αυτολόγων κυτταροκινών (autovaccination)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Keefe EM, Dietetich DT, Han S et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: An update. *Clin Gastroenter Hepatol* 2006; 4:936-962.
2. Melian EB, Plosker GL. Interferon alfa: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of chronic hepatitis C. *Drugs* 2001; 61:1661-1691.
3. Stuart MH. Selecting a disease-modifying agent as platform therapy in the long term management of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63:S19-27.
4. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991; 324:509-516.

5. Strieter RM, Starko KM, Enelow RI et al. Effects of interferon-gamma 1b on biomarker expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:133-140.
6. Doan T. Rheumatoid Arthritis: an overview of new and emerging therapies. *J Clin Pharmacol* 2005; 45:751-762.
7. Zwerina J, Redlich K, Schett et al. Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Targeting Therapy. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1051:716-729.
8. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-911.
9. Sfikakis PP, Kollias G. TNF biology in experimental and clinical arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:380-386.
10. Douni E, Sfikakis PP, Fernadez P et al. Attenuation inflammatory polyarthritis in TNF transgenic mice by Diacerein. Comparative analysis with Dexamethasone, Methotrexate and anti-TNF protocols. *Arthritis Res Therapy* 2004; 6:R65-72.
11. Taylor PC, Steuer A, Gruber J et al. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year- delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:47-53.
12. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3432-3443.
13. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM et al. Long term safety, efficacy and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:1232-1242.
14. Klareskog L, van der Heijde DM, de Jager JP et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double- blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-681.
15. Emery P, Schiff MH, Kalden JR et al. Adalimumab plus methotrexate induces sustained remission in both early and long- standing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:S138.
16. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M et al. Efficacy and safety of Adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:508-516.
17. Charls PJ, Smeenk RG, De Jong J et al. Assessment of antibodies to double- stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to TNF alpha: findings in open- label and randomized placebo- controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2383-2389.
18. Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A et al. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: A paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2513-2518
19. Mohan N, Edwards ET, Cups TR et al. Felerar Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2862- 2869
20. Theofilopoulos A, Lawson BR. Tumor necrosis factor and other cytokines in murine lupus. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:S149-S155
21. Via CS, Shustof A, Rus V et al. In vivo neutralization on TNF-alpha promotes humoral autoimmunity by preventing the induction of CTL. *J Immunol* 2001; 167:6821-6826.
22. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344:907-916.
23. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1006-1012.
24. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004, 50:2264-2272.
25. Braun J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359:1187-1193.
26. Weinblatt ME, Maier AL, Mease PJ et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1171-1176.
27. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:763-769.
28. Cauza E, Spak M, Cauza K et al. Treatment of psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris with the tumor necrosis factor inhibitor infliximab. *Rheumatol Int* 2002; 22:227-232.
29. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Chron's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359:1541-1549.
30. Gause AM, Arbach O, Reinhold-Keller E et al. Induction of remission with infliximab in active generalized Wegener's granulomatosis is effective but complicated by severe infections. Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, 25-27 Oct 2003, Orlando, USA, Abstract no 450.
31. Utz JP, Limper AH, Kalra S et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124:177-185.
32. Sfikakis PP, Theodossiadi PG, Katsiari CG et al. Effect of infliximab on sight- threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001; 358:295-296.

Πνευμονικές εκδηλώσεις σε νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος

Κ Πηγάκης, Μ Φερδούτσης, Γ Μελέτης

SUMMARY

PIGAKIS K, FERDOUTSIS M, MELETIS J. Pulmonary disorders in diseases of gastroenteric system. Various diseases of gastroenteric system are characterized by a relatively wide spectrum of respiratory symptoms. Also, side effects of various therapeutic regimens that are applied in patients with diseases of gastroenteric system are often expressed with symptoms from the respiratory system. The diseases that offend the oesophagus can cause or worsen some diseases of respiratory system, as asthma and bronchiectasies. Celiac disease often coexists with alveolitis or idiopathic pulmonary haemosiderosis. The inflammatory diseases of intestine (Crohn disease and ulcerous colitis) or side effect from their therapy can cause inflammation of airways, bronchiectasies and pleuritis. Also a lot of disturbances are presented in terminal stage of chronic hepatic disease with hepatic insufficiency. The hepatopulmonary syndrome is characterized by arterial hypoxia and the presence of pulmonary vascular enlargement (varice). Patients with liver cirrhosis that develop hepatopulmonary syndrome have worse prognosis. The portopulmonary hypertension is the pulmonary hypertension that is presented in combination with portal hypertension. Cirrhotic hydrothorax is frequent in decompensated liver cirrhosis, with or without ascitis. The ascitic liquid can be infected with result the appearance of spontaneous bacterial empyema. The primary biliary cirrhosis can be complicated with interstitial lung disease and deformations of thoracic cage. Acute pancreatitis can cause hypoxemia, which is proportional with the gravity of pancreatitis. Also, it a common cause of acute respiratory distress syndrome (ARDS), which requires supporting treatment and mechanical ventilation. Pancreatitis is often connected with the appearance of pleural fluid. The abdominal operations and the pharmaceutical treatment of many diseases of gastroenteric system can be presented with pulmonary manifestations. The main inherited disorders of gastroenteric and respiratory system are the cystic fibrosis, the deficiency of α 1-antitrypsin and the syndrome Osler – Weber – Rendu. Often, malignances of gastroenteric system give metastases to the lung. **Nosokomiaka Chronika, 70, 33-45, 2008.**

Key words: aspiration, inflammation bowel disease, gastroesophageal reflex, hepatic disease

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Διάφορες παθήσεις του πεπτικού συστήματος χαρακτηρίζονται από ένα σχετικά ευρύ φάσμα αναπνευστικών εκδηλώσεων. Επίσης, παρενέργειες των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων που εφαρμόζονται σε ασθενείς με παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος εκδηλώνονται

συχνά με συμπτωματολογία από το αναπνευστικό σύστημα. Τα νοσήματα που προσβάλλουν τον οισοφάγο μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν αρκετές παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος, όπως το άσθμα και οι βρογχεκτασίες. Η κοιλιοκάκη συχνά συνυπάρχει με κυψελιδίτιδα ή ιδιοπαθή πνευμονική αιμοσιδήρωση. Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα) ή η φαρμακευτική τους αγωγή μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονή των αεραγωγών, βρογχεκτασίες καθώς και πνευρίτιδα. Πολλές είναι και οι διαταραχές που εμφανίζονται σε έδαφος χρόνιας ηπατικής νόσου τελικού σταδίου με συνοδό ηπατική ανεπάρκεια. Το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αρτηριακή υποξυγοναιμία και την παρουσία πνευμονικών αγγειακών διατάσεων (κισρών). Η πυλαιοπνευμονική υπέρταση είναι η πνευμονική υπέρταση που εμφανίζεται σε συνδυασμό με πυλαία υπέρταση. Ο κίρρωτικός υδροθώρακας είναι πολύ συχνός σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση, με ή χωρίς την παρουσία ασκίτικού υγρού. Μπορεί να μολυνθεί με αποτέλεσμα την εμφάνιση του αυτόματου βακτηριακού εμπύματος. Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση μπορεί να επιπλακεί με διάμεση πνευμονική νόσο και παραμορφώσεις του θωρακικού κλωβού. Η οξεία παγκρεατίτιδα μπορεί να προκαλέσει υποξυγοναιμία, η οποία είναι ανάλογη της βαρύτητας της νόσου. Μπορεί, επίσης, να αναπτυχθεί σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), το οποίο απαιτεί υποστηρικτική θεραπεία και μηχανικό αερισμό. Η παγκρεατίτιδα συσχετίζεται συχνά με την εμφάνιση εκσεσημασμένης πλευριτικής συλλογής. Διάφορες ειδικές καταστάσεις όπως είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιά και η φαρμακευτική αγωγή ορισμένων νοσημάτων του γαστρεντερικού συστήματος, μπορεί να εκδηλώσουν συμπτωματολογία από το αναπνευστικό σύστημα. Οι κύριες συγγενείς παθήσεις που προσβάλλουν το γαστρεντερικό και αναπνευστικό σύστημα είναι η ινοκυστική νόσος του παγκρέατος, η συγγενής έλλειψη α₁ αντιθρυψίνης καθώς και η συγγενής αιμορραγική τελαγγειεκτασία ή σύνδρομο Osler – Weber – Rendu (σπάνια συγγενής πάθηση). Τέλος, συχνά όργανα από διάφορα όργανα του πεπτικού συστήματος μεθίστανται στον πνεύμονα και πολλές φορές η διάγνωση τίθεται από τις δευτεροπαθείς αυτές εντοπίσεις. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τις πνευμονικές εκδηλώσεις των νοσημάτων του γαστρεντερικού συστήματος. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, 33-45, 2008.**

Λέξεις κλειδιά: εισρόφηση, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ηπατική ανεπάρκεια

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένας μεγάλος αριθμός νοσημάτων του πεπτικού συστήματος χαρακτηρίζονται από ένα ευρύ φάσμα αναπνευστικών εκδηλώσεων. Επίσης, παρενέργειες των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων που εφαρμόζονται σε ασθενείς με παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος εκδηλώνονται συχνά με συμπτωματολογία από το αναπνευστικό σύστημα. Μελετώντας την υπάρχουσα βιβλιογραφία, επιχειρείται παρακάτω να γίνει μια σύντομη παρουσίαση των παθήσεων του πεπτικού συστήματος, οι οποίες μπορούν να εμφανίσουν στην κλινική τους εικόνα εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα.

2. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Ο οισοφάγος και ο πνεύμονας έχουν κοινή εμβρυϊκή

καταγωγή. Αναπνευστική νόσος μπορεί να προκύψει είτε από συγγενείς είτε από επίκτητες διαταραχές του οισοφάγου. Αν υπάρχουν διαταραχές του οισοφάγου που προκαλούν εισρόφηση, τότε μπορεί να παρατηρηθούν συχνά επεισόδια βρογχοπνευμονικής φλεγμονής. Η οισοφαγοπνευμονική παλινδρόμηση μπορεί να προκαλέσει βήχα και αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας ή να επιδεινώσει αρκετές παθήσεις του αναπνευστικού, όπως το άσθμα και οι βρογχεκτασίες. Σπανιότερα, η πίεση από οισοφαγικές μάζες μπορεί να προκαλέσει βήχα και δύσπνοια. Κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, οι κύριες ανωμαλίες της ανάπτυξης του οισοφάγου, που μπορούν να προκαλέσουν αναπνευστική νόσο είναι η αποτυχία διαχωρισμού και η δημιουργία συριγγίων, η αναδίπλωση του οισοφάγου και η αποτυχία σχηματισμού οισοφαγικού αυλού, η οποία οδηγεί είτε σε οισοφαγική ατρησία είτε σε παραμονή μεμβρανών. Οι πρωτοπα-

θείς διαταραχές της κινητικότητας του οισοφάγου περιλαμβάνουν την αχλασία, τον διάχυτο οισοφαγικό σπασμό και άλλες μη ειδικές καταστάσεις (1).

2.1. Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση (ΓΟΠ)

Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί που αποτρέπουν την ελεύθερη παλινδρόμηση του γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο. Το κατώτερο τμήμα του οισοφάγου εκτίθεται στην αρνητική ενδοθωρακική πίεση, ενώ το ενδοκοιλιακό τμήμα υφίσταται τη θετική ενδοκοιλιακή πίεση. Ο οισοφάγος εισέρχεται στο στόμαχο σε λοξή γωνία. Ο κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας έχει εύρος 3 – 5 cm, αποτελείται από εξειδικευμένο λείο μυϊκό ιστό και διατηρεί μια βασική ενδοαυλική πίεση κατά 10 cm H₂O περίπου μεγαλύτερη από την ενδοκοιλιακή πίεση. Η ΓΟΠ είναι ένα πολύ συχνό σύμπτωμα το οποίο εμφανίζεται καθημερινά και σε υγιή άτομα, σε ποσοστό 10 – 50% (2). Τις περισσότερες φορές παρουσιάζεται με οπισθοστερνική καυσalgία.

Τα αποτελέσματα της ΓΟΠ στο αναπνευστικό σύστημα διακρίνονται σε συχνά και σπανιότερα. Τα συχνά είναι α) χρόνιος βήχας, β) βρογχικό άσθμα, γ) λαρυγγίτιδα, δ) πνευμονία από εισρόφηση, ε) λόξυγκας. Τα σπανιότερα είναι α) βρογχίτιδα, β) βρογχεκτασίες, γ) αιμόπτυση, δ) πνευμονική ίνωση (3).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι άτομα τα οποία πάσχουν από αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, εμφανίζουν συχνότερα ΓΟΠ και η θεραπευτική αντιμετώπιση με χρήση CPAP, έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τον βαθμό της παλινδρόμησης (4).

Βήχας

Ο χρόνιος βήχας μπορεί να αποτελεί τη μοναδική εκδήλωση της ΓΟΠ (5). Η παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου προς τον οισοφάγο, πυροδοτεί, μέσω τοπικού οισοφαγοβρογχικού αντανακλαστικού, την έκλυση βήχα, ο οποίος, με την σειρά του, ευνοεί την παλινδρόμηση με την αύξηση της διαδιαφραγματικής πίεσης ή προκαλώντας διαταραχές στη χάλασση του σφιγκτήρα του οισοφάγου. Ο βήχας που οφείλεται σε ΓΟΠ έχει τα εξής χαρακτηριστικά: είναι ξηρός, επιδεινώνεται ιδιαίτερα κατά την κατάκλιση και μπορεί να συνοδεύεται από οπισθοστερνική καυσalgία και αίσθημα αναγωγής γαστρικού περιεχομένου. Πολλές φορές, όμως, μπορεί και να μην υπάρχουν τα παραπάνω συμπτώματα, οπότε, αν δεν βρεθούν άλλα αίτια του βήχα, πρέπει να γίνει μέτρηση του pH του οισοφάγου. Στις περιπτώσεις ΓΟΠ, το pH του οισοφάγου είναι κάτω του 4,0 (6). Θεραπευτικά συνιστάται η ανύψωση της κεφαλής κατά την κατάκλιση, η αποφυγή γευμάτων 2 ώρες πριν από την

κατάκλιση, η λήψη μη λιπαρής τροφής και η αποφυγή καφεΐνης, αλκοολούχων και ανθρακούχων ποτών. Αν δεν υπάρξει ύφεση των συμπτωμάτων, χορηγείται συνδυασμός της παραπάνω συντηρητικής αγωγής με φαρμακευτικά σκευάσματα. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν α) την σιμετιδίνη και ρανιτιδίνη, που αποτελούν ανταγωνιστές των υποδοχέων της ιστομίνης και μειώνουν την γαστρική έκκριση, β) σκευάσματα της κατηγορίας των PPI, που επίσης προκαλούν άμεσα παρεμπόδιση της έκκρισης γαστρικού οξέος και γ) ουσίες που προκαλούν βελτίωση της συσπαστικότητας του οισοφάγου, αύξηση της πίεσης του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα και αύξηση της κένωσης του στομάχου (μετοκλοπραμίδη). Στην περίπτωση που τα παραπάνω μέτρα δεν φανούν αποτελεσματικά, συνιστάται η χειρουργική επέμβαση, η οποία φαίνεται ότι έχει πολύ καλά αποτελέσματα (1).

Άσθμα

Ο μηχανισμός με τον οποίο εκλύεται βρογχόσπασμος με την αναγωγή γαστρικού περιεχομένου, παραμένει ασαφής. Θεωρείται ότι πάνω από το 50% των ενηλίκων με άσθμα, παρουσιάζουν ΓΟΠ (7). Η ΓΟΠ, επίσης, θεωρείται ότι αποτελεί την αιτία του παροξυσμού του νυχτερινού άσθματος, σε ποσοστό πάνω από το 25% των ασθματικών παιδιών (8). Τονίζεται ότι η χορήγηση θεοφιλίνης, σε ασθματικά άτομα, μπορεί να εκλύει ή να επιδεινώνει την ΓΟΠ, αυξάνοντας την έκκριση του γαστρικού οξέος και ελαττώνοντας τον τόνο του οισοφαγικού σφιγκτήρα. Το 95% των ασθματικών με ΓΟΠ, οι οποίοι είχαν μερική ανταπόκριση στη χορήγηση συντηρητικής αγωγής, παρουσίασε μετά τη χειρουργική, πλήρη και μόνιμη ύφεση των συμπτωμάτων της ΓΟΠ και το 50% από αυτούς παρουσίασε σημαντική ύφεση του άσθματος (9).

Λαρυγγίτιδα

Η ΓΟΠ μπορεί να προκαλέσει λαρυγγίτιδα και χρόνιο βράγχος φωνής, το αναφερόμενο και σαν σύνδρομο Cherry – Donner. Έχει μετρηθεί το 24ωρο pH του οισοφάγου σε ασθενείς με χρόνιο βράγχος φωνής και βρέθηκε ότι το 75% από αυτούς παρουσίαζαν παθολογικού βαθμού ΓΟΠ (10).

Πνευμονία από εισρόφηση

Η πνευμονία από εισρόφηση, αποτελεί σημαντική παρενέργεια της ΓΟΠ και για να προκύψει, θα πρέπει να εισροφηθούν πάνω από 50 ml γαστρικού περιεχομένου και το pH να είναι κάτω από 2,5. Η πνευμονία από εισρόφηση, μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS). Η

αρχική ιστολογική εκδήλωση σχετίζεται άμεσα με το αποτέλεσμα της επίδρασης του γαστρικού οξέος στο πνευμονικό παρέγχυμα και στη συνέχεια επιπλεκεται από βακτηριδιακή πνευμονία. Πειραματικές ιστοπαθολογικές μελέτες έδειξαν ότι η ενστάλαξη οξέος προκαλεί άμεσα πνευμονικό οίδημα και αιμορραγία, διάσπαση του βλεννογόνου των βρόγχων και νέκρωση των κυψελιδικών κυττάρων I και II. Οι κυψελίδες πληρούνται με εξίδρωμα. Η διαδικασία αποκατάστασης διαρκεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες και μπορεί να οδηγήσει σε ουλή στο πνευμονικό παρέγχυμα και, ορισμένες φορές, σε αποφρακτική βρογχιολίτιδα. Μεγάλη σημασία έχει το γεγονός, ότι η προσπάθεια ουδετεροποίησης του όξινου pH του στομάχου σε ορισμένους ασθενείς, προκαλεί την ανάπτυξη gram αρνητικών βακτηριδίων μέσα στο στόμαχο (11). Η μεταφορά των βακτηριδίων αυτών από το στομάχι στο αναπνευστικό σύστημα (μετά από αναγωγή γαστρικού περιεχομένου), το αποικίζει με δυνητικά παθογόνα μικρόβια (12), τα οποία μπορεί να αποτελέσουν σημαντικό παράγοντα ενδονοσοκομειακής πνευμονίας.

Διάχυτη πνευμονική ίνωση

Εκτός από τις τεκμηριωμένες λοιμώδεις επιπλοκές της πνευμονικής εισρόφησης που προκαλείται από οισοφαγική νόσο, αναφέρονται και κάποιες περιπτώσεις με εικόνα διάχυτης πνευμονικής ίνωσης (13,14). Αυτό συνήθως αντιπροσωπεύει επούλωση μετά από οξεία αναπνευστική λοίμωξη, αλλά είναι πολύ πιθανό οι επαναλαμβανόμενες εισροφήσεις να προκαλούν μη λοιμώδη χρόνια φλεγμονώδη βλάβη, η οποία οδηγεί στη διάχυτη διάμεση ίνωση. Η αυξημένη συχνότητα πνευμονικής ίνωσης σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι αποδεδειγμένη (15,16). Παραμένει άγνωστο κατά πόσο αυτή η παλινδρόμηση σχετίζεται αιτιολογικά ή αποτελεί συνοδό φαινόμενο.

2.2 Βρογχοοισοφαγικό συρίγγιο

Τα βρογχοοισοφαγικά ή τα τραχειοοισοφαγικά συρίγγια μπορεί να είναι είτε συγγενή είτε επίκτητα. Στο 90% των συγγενών συριγγίων, υπάρχει επικοινωνία μεταξύ του κατώτερου τμήματος του οισοφάγου και της τραχείας. Το 50% των επίκτητων επικοινωνιών οφείλεται σε κακοήθη όγκο είτε του βρογχικού δένδρου είτε του οισοφάγου, ενώ οι υπόλοιπες περιπτώσεις οφείλονται σε τραυματισμό ή λοιμώξεις (οξεία μεσοθωρακίτιδα, κοκκιώματα κ.λπ.). Στο 5% των ασθενών με νόσο του Crohn, μπορεί να προκληθεί επίσης τραχειοοισοφαγική επικοινωνία (17). Το βασικότερο σύμπτωμα της τράχειο- ή βρόγχο-οισοφαγικής επικοινωνίας, είναι η έκλυση βήχα μετά από κατάποση υγρών και συχνά μπορεί να παρατηρούνται υποτροπιάζουσες λοιμώξεις

του αναπνευστικού, βρογχιεκτασίες και συρίπτοντες. Η διάγνωση τίθεται με την έγχυση σκιαγραφικού.

2.3 Γαστρεντερικές κύστεις

Οι κύστεις αυτές αναπτύσσονται από το αρχέγονο έντερο και παριστούν την αποτυχία του οισοφάγου να μετασηματιστεί σε λειτουργικό σωλήνα. Οι κύστεις αυτές παρατηρούνται συνήθως στην παρασπονδυλική περιοχή του οπισθίου μεσοθωρακίου. Οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και ανακαλύπτονται τυχαία σε απεικονιστικό έλεγχο που γίνεται για κάποια άλλη αιτία και παρουσιάζονται σαν μάζες στο οπίσθιο μεσοθωράκιο, ενίοτε με παρουσία επιπέδου υγρού (18). Όπως ειπώθηκε ήδη, οι κύστεις μπορεί να είναι ασυμπτωματικές, αλλά όταν είναι ευμεγέθεις μπορούν να προκαλούν δυσφαγία, βήχα, και συριγμό. Η αξονική τομογραφία επιτρέπει τη διαφορική διάγνωση των κύστεων από τις στερεές μάζες. Μια παραλλαγή της παραπάνω κατάστασης είναι η εκκολπωμάτωση του Zenker. Πρόκειται για φαρυγγοοισοφαγικό εκκόλπωμα, το οποίο μπορεί να εντοπίζεται στο ανώτερο μεσοθωράκιο και να προκαλεί δυσφαγία και χρόνιο βήχα.

2.4 Αναδίπλωση οισοφάγου

Η αναδίπλωση του οισοφάγου είναι σπάνια, με το 75% των περιπτώσεων να εμφανίζονται στην παιδική ηλικία με τη μορφή μάζας στο οπίσθιο μεσοθωράκιο, που μπορεί να προκαλέσει δυσφαγία, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και δύσπνοια καθώς αυξάνεται σε μέγεθος (19). Η ακτινογραφία θώρακα με βάριο ή η αξονική τομογραφία θώρακα είναι συνήθως οι διαγνωστικές μέθοδοι. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από το λειομύωμα ή κύστη και η θεραπεία είναι χειρουργική.

2.5 Αχαλασία του οισοφάγου

Πρόκειται για πάθηση άγνωστης αιτιολογίας που προκαλεί αδυναμία χάλασης του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα την ώρα της κατάποσης και απώλεια του περισταλτισμού του οισοφάγου. Η πίεση του οισοφαγικού σφιγκτήρα είναι μεγάλη και η περισταλτική δραστηριότητα διαταραγμένη. Το κλασικό σύμπτωμα της πάθησης αυτής είναι η δυσφαγία για στερεά και υγρά, που αυξάνεται προοδευτικά και εξελίσσεται για μια περίοδο πολλών ετών και συνοδεύεται από παλινδρόμηση άπεπτης τροφής. Η παλινδρόμηση αυτή προκαλεί βήχα, ειδικά νυχτερινό, στο 20% των περιπτώσεων και πνευμονία από εισρόφηση στο 5% των περιπτώσεων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε

ARDS. Η αχλασία του οισοφάγου μπορεί να φαίνεται στην ακτινογραφία θώρακα, σαν διάταση του άνω μεσοθωρακίου, ενώ με τη χορήγηση βαριούχου γεύματος αποκαλύπτεται χαρακτηριστικά ο μεγαοισοφάγος και απεικονίζεται η χαρακτηριστική εικόνα δίκην “ράμφος πτηνού” με στένωση του κατώτερου οισοφάγου. Η θεραπεία περιλαμβάνει μακράς δράσης νιτρώδη ή ανταγωνιστές του ασβεστίου. Η οριστική αντιμετώπιση είναι η ενδοσκοπική διάταση με αεροθάλαμο (μπαλονάκι), η εξωβλεννογονική οισοφαγομυοτομή (επέμβαση Heller) ή σε κάποιες περιπτώσεις, η τοπική ένεση αλλαντικής τοξίνης (20).

3. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

3.1 Διαφραγματοκήλη

Πρόκειται για διολίσθηση του στομάχου μέσα στην θωρακική κοιλότητα. Στην ακτινογραφία θώρακα απεικονίζεται σκίαση οπισθοκαρδιακά και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να διαγράφεται με υδραερικό επίπεδο, οπότε τότε η διάγνωση είναι πλέον εύκολη. Μετά την χορήγηση βαριούχου γεύματος διαγράφεται ο στόμαχος να έχει διολισθήσει μέσα στο θώρακα. Τα συμπτώματα της διαφραγματοκήλης μπορεί να υποδύονται εκείνα της στεφανιαίας νόσου, αλλά η συσχέτισή τους με τη λήψη τροφής και την κατάκλιση, υποχρεώνουν τον γιατρό να σκεφθεί την πρώτη νόσο. Στην περίπτωση που η διαφραγματοκήλη είναι μεγάλη, τότε μπορεί να πιέζει το πνευμονικό παρέγχυμα και να προκαλεί ατελεκτασία ή ακόμα και περιοριστικό σύνδρομο. Η πνευμονία από εισρόφιση αποτελεί την πιο σοβαρή επιπλοκή της διαφραγματοκήλης από το αναπνευστικό σύστημα. Πάνω από το 50% των περιπτώσεων ΓΟΠ οφείλεται στην ύπαρξη διαφραγματοκήλης.

3.2 Πεπτικό έλκος

Η συχνότητα εμφάνισης του πεπτικού έλκους στους ασθενείς με ΧΑΠ κυμαίνεται από 10 – 35% των περιπτώσεων, σε αντίθεση με ποσοστό 3 – 5% που εμφανίζεται στον γενικό πληθυσμό (22). Η αυξημένη αυτή επίπτωση φαίνεται να οφείλεται στην αυξημένη έκκριση γαστρικού οξέος, λόγω του καπνίσματος.

3.3 Γαστρεκτομή και φυματίωση

Μετά από ολική ή υφολική γαστρεκτομή, έχει παρατηρηθεί ότι η επίπτωση της πνευμονικής φυματίωσης αυξάνει και φτάνει σε επίπεδα από 1 – 5% (3,23). Ασθενείς με πνευμονική φυματίωση, αναφέρουν στο ιστορικό τους γαστρεκτομή, σε ποσοστά από 2 – 20%

και τα μεγαλύτερα ποσοστά παρατηρούνται στα ηλικιωμένα άτομα (23,24). Ο λόγος της στενής αυτής συσχέτισης δεν είναι γνωστός. Επισημαίνεται ότι τα άτομα που έχουν υποστεί γαστρεκτομή ανήκουν στην Β ομάδα κινδύνου, στην οποία η Mantoux θεωρείται θετική όταν βρεθεί να είναι >10 mm.

4. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Τα νοσήματα του εντέρου που μπορούν να προκαλέσουν πνευμονική προσβολή, είναι: α) τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, β) η μη τροπική κοιλιοκάκη, γ) η νόσος Whipple, δ) παρασιτικά νοσήματα.

4.1 Φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου

Τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου είναι η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn. Τόσο το ένα νόσημα όσο και το άλλο μπορούν να εκδηλωθούν με εξωεντερικές εκδηλώσεις. Οι παθήσεις αυτές προκαλούν μεγάλη ποικιλία εκδηλώσεων και από το αναπνευστικό σύστημα. Προσβολή των αεραγωγών παρατηρείται στο 35 – 70% των ασθενών (25) με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος και του υπεζωκότα στο 3 – 6% των ασθενών (26,27). Στο 80% των περιπτώσεων, οι πνευμονικές επιπλοκές ακολουθούν την έναρξη της εντερικής νόσου, ενώ στο 10% προηγούνται και στο υπόλοιπο 10% εκδηλώνονται ταυτόχρονα (28).

Τα νοσήματα των αεραγωγών που προκαλούνται από τα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, είναι: α) βρογχολίτιδα, β) βρογχεκτασίες, γ) χρόνια βρογχίτιδα, δ) αυξημένη επίπτωση άσθματος. Τα νοσήματα που προκαλούνται στο πνευμονικό παρέγχυμα και στον υπεζωκότα από τα χρόνια φλεγμονώδη εντερικά νοσήματα περιλαμβάνουν: α) ίνωση των πνευμονικών κορυφών, β) φυσαλιδώδη νόσο των πνευμόνων, γ) αποφολιδωτική διάμεση πνευμονίτιδα (DIP), δ) λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονίτιδα (LIP), ε) πνευμονικό οίδημα, στ) μείωση της διάχυσης του μονοξειδίου (DLCO), ζ) υπεζωκοτική συλλογή, η) τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο, θ) βλάβες από τη φαρμακευτική θεραπεία.

Το 30% των ασθενών με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου παρουσιάζουν τιμές FEV₁ κάτω του 50% της προβλεπόμενης, ενώ το 30% των ασθενών παρουσιάζουν μείωση της DLCO κατά 25% (29). Η πρόκληση πνευμονικών διηθημάτων τα οποία οφείλονται στη σουλφασαλαζίνη, έχει έντονα αμφισβητηθεί, παρά το ότι έχουν αναφερθεί ορισμένα μεμονωμένα περιστατικά (3). Σήμερα θεωρείται μάλλον απίθανο ότι το φάρμακο αυτό μπορεί να ενέχεται στην πρόκληση πνευμονικών διηθημάτων και δύσπνοιας και ότι τα

μεμονωμένα περιστατικά οφείλονται σε άλλα αίτια.

4.2 Μη τροπική κοιλιοκάκη

Η κοιλιοκάκη χαρακτηρίζεται από ατροφία των λαχνών του βλεννογόνου του εντέρου λόγω μιας ανοσολογικής αντίδρασης κατά της γλουτεΐνης της τροφής ή των μεταβολιτών της. Η νόσος σχετίζεται με την παρουσία αντισωμάτων και ευαισθητοποιημένων T- κυττάρων στη γλουτεΐνη. Η κλινική εικόνα της παθήσεως είναι τα συμπτώματα του συνδρόμου δυσασπορρόφησης που παρατηρείται. Υπάρχουν αναφορές ότι η κοιλιοκάκη μπορεί να συνδέεται με την εξωγενή αλλεργική κυψελιδίτιδα (πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία) και έχει βρεθεί ότι και στα δυο νοσήματα υπάρχει το αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA – D3 (30). Έχουν ανακοινωθεί περιπτώσεις ασθενών με κοιλιοκάκη και ίνωση από εξωγενή αλλεργική κυψελιδίτιδα, στον ορό του αίματος των οποίων βρέθηκαν οι ιζηματίνες του πνεύμονα των αγροτών (31).

4.3 Νόσος Whipple

Αποτελεί μια σπάνια πολυσυστηματική διαταραχή που προκαλείται από χρόνια βακτηριακή λοίμωξη και εκδηλώνεται συνήθως σε άτομα με μακροχρόνιο ιστορικό πολυαρθρίτιδας και δυσασπορρόφησης με επακόλουθη διάρροια, απώλεια βάρους και αναιμία (32). Η νόσος μπορεί να προσβάλλει το κυκλοφορικό, το ΚΝΣ, το δέρμα, τους οφθαλμούς, τους πνεύμονες και τον υπεζωκότα (33). Η πνευμονική συμμετοχή της νόσου μπορεί να εκδηλώνεται με υπεζωκοτικό πόνο και συλλογή υπεζωκοτικού υγρού, δύσπνοια, βήχα και πνευμονικά διηθήματα (34). Οι λειτουργικές αναπνευστικές δοκιμασίες συνήθως δίνουν εικόνα περιοριστικού τύπου διαταραχής. Οι εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα μπορεί να οφείλονται σε φλεγμονώδη αντίδραση λόγω τοπικής εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων, τα οποία περιέχουν βακτηριακά αντιγόνα (35).

5. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Τα νοσήματα του ήπατος μπορεί να προκαλέσουν πολλαπλές εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα. Από όλα τα ηπατικά νοσήματα, η ηπατική κίρρωση παρουσιάζει τη μεγαλύτερη επίδραση στο αναπνευστικό σύστημα. Το 15 – 20% των ασθενών με κίρρωση του ήπατος εμφανίζει αρτηριακή υποξυγοναιμία, πηκτροδακτυλία, υπεζωκοτική συλλογή με ή χωρίς ασκίτη, υπεραερισμό και πλατύπνοια (δύσπνοια που εμφανίζεται ή επιδεινώνεται στην όρθια θέση) – ορθοδοξία (αποκορεσμός της αιμοσφαιρίνης όταν

ο ασθενής βρίσκεται σε όρθια θέση) (36).

Η υπεζωκοτική συλλογή

Αποτελεί την συχνότερη εκδήλωση από το αναπνευστικό σύστημα σε ασθενείς με νοσήματα του ήπατος και ιδίως με κίρρωση. Το 5 – 10% των ασθενών με κίρρωση του ήπατος αναπτύσσει διιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή, χωρίς αυτή να οφείλεται σε νόσημα καρδιάς. Η συλλογή τότε ονομάζεται ηπατικός υδροθώρακας, όταν όμως επιπλακεί από λοίμωξη, το υγρό μετατρέπεται σε εξίδρωμα. Τις περισσότερες φορές το υγρό συνοδεύεται από μεγάλη παρουσία ασκητικού υγρού, αν και ορισμένες φορές μπορεί να μην βρεθεί ασκίτης (37). Η υπεζωκοτική συλλογή συνήθως είναι μικρή ή μέτριας ποσότητας, αλλά μερικές φορές μπορεί να είναι μεγάλη και να προκαλέσει δύσπνοια. Συνήθως παρουσιάζεται σαν δεξιά πλευριτική συλλογή (65 – 85%), λιγότερο συχνά σαν αριστερή (13 – 17%) και σπάνια σαν αμφοτερόπλευρη (2 – 17%). Διάφοροι μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη του κίρρωτικού υδροθώρακα: α) υπολευκωματιναιμία και μειωμένη κολλοειδοσμητική πίεση, β) αυξημένη πίεση στο φλεβικό σύστημα της αζύγου φλεβας, γ) λεμφική διαφυγή από το θωρακικό πόρο και δ) είσοδος του ασκητικού υγρού από την περιτοναϊκή κοιλότητα στον υπεζωκοτικό χώρο διαμέσου του διαφράγματος. Σύμφωνα με την επικρατέστερη θεωρία, η παρουσία του υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα, οφείλεται στο γεγονός της ύπαρξης μικρών ελλειμμάτων του διαφράγματος και της διαφοράς πίεσης μεταξύ της περιτοναϊκής κοιλότητας και της υπεζωκοτικής κοιλότητας (38). Η ροή του υγρού είναι πάντοτε από την περιτοναϊκή κοιλότητα προς την υπεζωκοτική. Η αρνητική πίεση της υπεζωκοτικής κοιλότητας και το γεγονός ότι οι οπές του διαφράγματος λειτουργούν σαν βαλβίδες μιας κατεύθυνσης, ευνοούν τη μεταφορά και παραγωγή του υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Η ύπαρξη μέτριας ή σημαντικής ποσότητας υγρού μέσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα, έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση των πνευμονικών όγκων, τη μείωση της πνευμονικής διατασιμότητας και την αύξηση της ενδοϋπεζωκοτικής πίεσης. Συνέπεια των παραπάνω καταστάσεων είναι η διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων, με αποτέλεσμα την πρόκληση υποξυγοναιμίας, λόγω διαταραχών V/Q (αερισμού/αιμάτωσης) και αύξησης του ενδοπνευμονικού shunt.

Αυτόματο βακτηριακό εμπύημα

Το αυτόματο βακτηριακό εμπύημα του θώρακα είναι λοίμωξη του κίρρωτικού υδροθώρακα. Η συχνότητα του αυτόματου βακτηριακού εμπύηματος

του θώρακα σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ασκίτη είναι 1 – 2%. Οι ασθενείς με αυτόματο βακτηριακό εμπύημα συνήθως εμφανίζουν θωρακικό άλγος, δύσπνοια και βήχα. Πυρετός παρατηρείται σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις. Το αυτόματο βακτηριακό εμπύημα προκαλείται από Gram αρνητικά βακτηρίδια της εντερικής χλωρίδας. Το πλευριτικό υγρό μπορεί να μολυνθεί με δυο μηχανισμούς: α) με αιματογενή διασπορά και β) με ροή ήδη μολυσμένου ασκίτικού υγρού, διαμέσου των διαφραγματικών ελλειμμάτων.

Το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο

Σαν ηπατοπνευμονικό σύνδρομο ορίζεται η παρουσία σοβαρής υποξυγοναιμίας ($\text{PaCO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) σε άτομο με χρόνια ηπατική ανεπάρκεια, που όμως δεν εμφανίζει παράλληλα νόσο από το καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα, παρά μόνο την παρουσία μεγάλου αριθμού ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων (προτριχοειδικά και τριχοειδικά αγγεία, με φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα). Το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο παρατηρείται κυρίως στην ηπατική κίρρωση, αλλά μπορεί να παρατηρείται και σε συνδυασμό με κάθε μορφή χρόνιας ηπατικής νόσου, όπως η χρόνια ηπατίτιδα, η ηπατοφακοειδή εκφύλιση του Wilson και η μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση (39). Η επίπτωση του συνδρόμου είναι περίπου 20% στα άτομα με τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια. Η κλινική σημασία του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου, έγκειται στα εξής: α) σημαίνει κακή πρόγνωση, β) δεν υπάρχει ουσιαστική συντηρητική αγωγή, γ) παρουσιάζει σημαντική βελτίωση ή και ίαση, μετά από μεταμόσχευση ήπατος (40).

Το πιο έκδηλο ιστοπαθολογικό εύρημα του συνδρόμου, είναι η σημαντική διάταση όλων των περιφερικών κλάδων της πνευμονικής κυκλοφορίας στο επίπεδο ανταλλαγής των αερίων (τριχοειδών και προτριχοειδών). Δεν υπάρχουν ορατές αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες ενώ το πνευμονικό παρέγχυμα γύρω από τις αγγειακές αυτές διατάσεις, έχει απόλυτα φυσιολογική δομή. Η διάταση αυτή των τριχοειδών δημιουργεί προβλήματα στην ανταλλαγή του οξυγόνου λόγω αύξησης της απόστασης αίματος – κυψελδικού αέρα και πρέπει εκεί να οφείλεται η υποξυγοναιμία (λειτουργικό shunt) (39).

Πυλαίοπνευμονική υπέρταση

Είναι σύνδρομο κατά το οποίο διαπιστώνεται αυξημένη πίεση στην πνευμονική αρτηρία (πνευμονική υπέρταση), τόσο κατά την ηρεμία (μέση τιμή πάνω από 25 mmHg), όσο και κατά την άσκηση (πάνω από 30 mmHg) που συμβαίνει στα πλαίσια πυλαίας

υπέρτασης από οποιαδήποτε αιτία (41). Ιστολογικά, το σύνδρομο της καρδιοπνευμονικής υπέρτασης χαρακτηρίζεται από τους πνεύμονες, από τη λεγόμενη πλεγματογενής πνευμονική αρτηριοπάθεια, όπου παρατηρείται υπερτροφία του μέσου χιτώνα των μικρών κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας, συγκεκριμένη ίνωση και πλεγματογενείς αλλοιώσεις (42,43). Το σύνδρομο είναι πολύ σπάνιο και παρατηρείται σε ποσοστό 0,25% - 0,75% των ασθενών με πυλαία υπέρταση (44), αλλά η συχνότητα σε κίρρωτικούς ασθενείς είναι σαφώς μεγαλύτερη από ότι στα φυσιολογικά άτομα. Τα συχνότερα συμπτώματα του συνδρόμου είναι η δύσπνοια στην κόπωση, ο θωρακικός πόνος, τα συγκοπτικά φαινόμενα και η αιμόπτυση (45). Η μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία δεν είναι τόσο ψηλή όσο στην πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση και η συνολική πρόγνωση των ασθενών αυτών είναι καλύτερη από εκείνη των ασθενών με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση.

Όπως και οι ασθενείς με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, έτσι και οι πάσχοντες από πυλαίοπνευμονική υπέρταση, θα πρέπει να υποβληθούν στη δοκιμασία εκτίμησης του βαθμού της αναστρεψιμότητας, με τη χορήγηση νιφεδιπίνης και προστακυκλίνης (PGI). Μείωση κατά 20%, τόσο της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης όσο και της πνευμονικής φλεβικής αντίστασης, αποτελεί κριτήριο αναστρεψιμότητας. Η μεταμόσχευση ήπατος δεν φαίνεται να έχει καλά αποτελέσματα.

Πρωτοπαθής χολική κίρρωση (ΠΧΚ)

Πρόκειται για χρόνια αυτοάνοση διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από κοκκιωματώδη προσβολή των ενδοηπατικών χοληφόρων, με αποτέλεσμα τη χολόσταση και σε εκτεταμένη προσβολή, την κίρρωση και την ηπατική ανεπάρκεια. Συχνά συνοδεύεται από νοσήματα του συνδετικού ιστού, όπως σύνδρομο Sjogren και σκληρόδερμα (46).

Η ΠΧΚ μπορεί να συνοδεύεται από τις εξής εκδηλώσεις από τους πνεύμονες: α) διάμεση πνευμονική ίνωση, β) υποκλινική ανάπτυξη κοκκιωμάτων που υποδύονται σαρκοειδωση (με αύξηση των CD4+ στο BAL), γ) αποφρακτική πνευμονοπάθεια (χρόνια βρογχίτιδα, βρογχεκτασίες) (46). Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι πνευμονικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν πριν από την ηπατική νόσο. Επιπρόσθετα οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παρουσιάζουν οστεοπενικού τύπου αλλοιώσεις από τον θώρακα, λόγω ανώμαλου μεταβολισμού της βιταμίνης D και του ασβεστίου. Από πλευράς λειτουργικών διαταραχών των πνευμόνων, όταν συνυπάρχουν στοιχεία ίνωσης ή παραμόρφωσης του θωρακικού κλωβού, τότε η πλέον εμφανής

διαταραχή είναι το περιοριστικό λειτουργικό σύνδρομο με ή χωρίς μείωση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων.

6. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Το κυριότερο νόσημα του παγκρέατος το οποίο προκαλεί επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα, είναι η παγκρεατίτιδα. Στην οξεία παγκρεατίτιδα, οι επιπλοκές από το αναπνευστικό είναι συχνές και προκαλούν επιβάρυνση της πρόγνωσης. Θεωρείται ότι ποσοστό 20 – 30%, των θανάτων από παγκρεατίτιδα, οφείλονται σε επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα (47). Ο πιο ενδεικτικός προγνωστικός δείκτης είναι η πτώση της $PaO_2 < 60$ mmHg (48). Οι συχνότερες επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα είναι η υπεζωκοτική συλλογή και η αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ λιγότερο συχνές επιπλοκές είναι τα πνευμονικά διηθήματα, ατελεκτασίες των κατώτερων πνευμονικών τμημάτων, ετερόπλευρη άνοδος του διαφράγματος και υπεζωκοτική πάχυνση (49).

6.1 Υπεζωκοτική συλλογή σε παγκρεατίτιδα

Η υπεζωκοτική συλλογή παρατηρείται τόσο στην οξεία, όσο και στη χρόνια παγκρεατίτιδα και βρίσκεται σε ποσοστό περίπου 20% των ασθενών, είναι συνήθως αριστερά και μικρή σε ποσότητα (50). Παθογενετικά, η παρουσία υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα σχετίζεται με τα εξής: α) αυξημένη διαπερατότητα των λεμφαγγείων και έξοδος υγρού, τα οποία μεταφέρονται μέσω των λεμφαγγείων, από την περιτοναϊκή πλευρά προς τη θωρακική πλευρά του διαφράγματος, β) δυσχέρεια στην ομαλή κυκλοφορία του υπεζωκοτικού υγρού μέσω των λεμφικών αγγείων, λόγω απόφραξης τους από το υγρό που έχει μεγάλη περιεκτικότητα σε ένζυμα, δ) αύξηση της βατότητας των διαφραγματικών τριχοειδών, λόγω της φλεγμονής του παγκρέατος. Κλινικά, η κυρίαρχη συμπτωματολογία είναι από το πεπτικό σύστημα, με κοιλιακό άλγος, ναυτία και εμετούς, ενώ σπανιότερα απαντώνται συμπτώματα από το αναπνευστικό, όπως δύσπνοια και υπεζωκοτικός πόνος. Το υπεζωκοτικό υγρό, είναι πολυμορφοπυρηνικό εξίδρωμα, οροαιματηρό, με πολύ αυξημένη την τιμή της LDH και των λευκωμάτων, ενώ η τιμή της αμυλάσης είναι ιδιαίτερα αυξημένη και είναι πιο αυξημένη από την τιμή της στο πλάσμα (50). Το υγρό συνήθως απορροφάται αυτόματα με τη μείωση της παγκρεατικής φλεγμονής, συνήθως μέσα σε 15 μέρες. Επίμονη, χρονιότητα ή υποτροπή του υγρού μπορεί να σημαίνει: α) χρόνια παγκρεατίτιδα, β) παγκρεατικό απόστημα, γ) παγκρεατική ψευδοκύστη. Στις περι-

πτώσεις χρονιότητας του υγρού, η ποσότητά του είναι συνήθως μεγάλη και οι ασθενείς παραπονούνται για δύσπνοια και θωρακικό πόνο. Ο λόγος είναι ότι στην περίπτωση παγκρεατικής ψευδοκύστης, που αποτελεί και τη συχνότερη αιτία χρονιότητας του υγρού, η συνυπάρχουσα παγκρεατοϋπεζωκοτική επικοινωνία, αποσυμπιέζει την ψευδοκύστη (50).

6.2 Αναπνευστική ανεπάρκεια σε παγκρεατίτιδα

Υποξυγοναιμία παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα. Έχει βρεθεί ότι από τους ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα που είχαν αρχική $PaO_2 < 65$ mmHg, οι περισσότεροι (67%) ανέπτυξαν έντονη δύσπνοια μετά από ώρες και από αυτούς περίπου το 40% απεβίωσε (51). Σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα, οι οποίοι αναπτύσσουν αναπνευστική ανεπάρκεια, η ακτινογραφία θώρακα παραμένει σχεδόν φυσιολογική. Γι' αυτό το λόγο, επιβάλλεται, όλοι οι ασθενείς, τις πρώτες 3 μέρες να παρακολουθούνται και για την οξυγόνωση τους με μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης ή με αέρια αίματος. Ο μηχανισμός που προκαλεί την υποξυγοναιμία στην οξεία παγκρεατίτιδα, δεν έχει διευκρινισθεί. Η έγκαιρη διάγνωση της υποξυγοναιμίας και η διόρθωση της με χορήγηση οξυγόνου ελαττώνει σημαντικά τη θνητότητα από την οξεία παγκρεατίτιδα. Ικανοποιητική οξυγόνωση θεωρείται, όταν η PaO_2 είναι > 70 mmHg. Το 15% των ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα παρουσιάζει ARDS και από αυτούς, το 75% πεθαίνει (52). Οι ασθενείς αυτοί, εμφανίζουν συμπτώματα μεταξύ της 2^{ης} και 3^{ης} ημέρας μετά την οξεία εισβολή της παγκρεατίτιδας. Τα απεικονιστικά ευρήματα εξελίσσονται γρήγορα σε τυπική εικόνα ARDS με αναπνευστική ανεπάρκεια που δεν διορθώνεται με τη χορήγηση υψηλών μεγεθών οξυγόνου. Με ποιον μηχανισμό αναπτύσσεται ARDS στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα, δεν είναι γνωστό. Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι η ίδια με εκείνη που εφαρμόζεται στις άλλες μορφές ARDS. Μερικοί συνιστούν τη χορήγηση αναστολέων έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων, με αμφίβολα όμως αποτελέσματα.

7. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

7.1 Διαγνωστικές και θεραπευτικές επεμβάσεις στο πεπτικό και ο πνεύμονας

Επιπλοκές της σκληροθεραπείας των κισμών του οισοφάγου

Η σκληροθεραπεία των κισμών του οισοφάγου

έχει σαν στόχο τον περιορισμό της αιμορραγίας και θεωρείται θεραπεία εκλογής για ασθενείς που έχουν αιμορραγήσει από οισοφαγικούς κισσούς που έχουν υποστεί ρήξη. Τα σκληρυντικά μέσα τα οποία χρησιμοποιούνται, μπορεί να προκαλέσουν επιπλοκές από τον θώρακα όπως: α) υπεζωκοτική συλλογή (50%), β) μεσοθωρακίτιδα (65%), γ) ατελεκτασία (15%). Σπανιότερες επιπλοκές μπορεί να είναι η βρογχίτιδα, η πνευμονία και η οισοφαγοπλευρική επικοινωνία. Θεωρείται ότι η πλευριτική συλλογή έχει σχέση με την εξαγγείωση του σκληρυντικού στον οισοφαγικό βλεννογόνο, με αποτέλεσμα μια έντονη φλεγμονώδη αντίδραση στο μεσοθωρακίο και στον υπεζωκότα (53).

Διάτρηση του οισοφάγου

Πρόκειται για σπάνια κατάσταση, η οποία τις περισσότερες φορές είναι ιατρογενής (90%) σαν αποτέλεσμα οισοφαγοσκόπησης ή άλλων ιατρικών χειρισμών στον οισοφάγο, καθώς και μετά από ακτινοθεραπεία στον θώρακα. Η αρχική βλάβη είναι η οξεία μεσοθωρακίτιδα. Πάνω από το 50% των ασθενών με διάτρηση οισοφάγου αναπτύσσουν υπεζωκοτική συλλογή και το μισό περίπου από αυτό το ποσοστό, αναπτύσσει πνευμοθώρακα. Η υπεζωκοτική συλλογή είναι εξίδρωμα με αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης, σιελικής αμυλάσης, χαμηλό pH και πλακώδη κύτταρα μέσα στο υγρό και ίσως και υπολείμματα τροφής. Η διάγνωση της ρήξης του οισοφάγου γίνεται όταν ο ασθενής αναφέρει έντονο αιφνίδιο πόνο στον θώρακα, δυσφαγία, πυρετό και υποδόριο εμφύσημα. Η χορήγηση γαστρογραφίνης αποδεικνύει την έγχυση του φαρμάκου μέσα στον οισοφάγο και μέσα στο μεσοθωρακίο..

Γαστρεκτομή

Μετά από ολική ή υφολική γαστρεκτομή, έχει παρατηρηθεί ότι η επίπτωση της πνευμονικής φυματίωσης αυξάνει και φτάνει σε επίπεδα από 1-5%. Επίσης ασθενείς με πνευμονική φυματίωση, αναφέρουν στο ατομικό αναμνηστικό τους γαστρεκτομή, σε ποσοστά από 2 - 20% και τα μεγαλύτερα ποσοστά παρατηρούνται στα άτομα μεγάλης ηλικίας.

Υπεζωκοτική συλλογή μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Οι περισσότεροι ασθενείς στους οποίους γίνεται μεταμόσχευση ήπατος, αναπτύσσουν μετεγχειρητικά υπεζωκοτική συλλογή. Το ποσοστό των ασθενών αυτών κυμαίνεται από 75 - 90% (54,55). Η συλλογή αναπτύσσεται συνήθως μέσα στις πρώτες 72 ώρες από τη μεταμόσχευση, είναι συνήθως δεξιά και στην περίπτωση που είναι αμφοτερόπλευρη, είναι μεγαλύτερη δεξιά από ότι αριστερά. Η παθογένεια της πλευριτικής συλλογής δεν είναι σαφής. Έχει θεωρηθεί ότι το υγρό μπορεί να οφείλεται στον ερεθισμό ή τραυματισμό του διαφράγματος. Η συλλογή αυξάνει σταδιακά τις 3 πρώτες μέρες μετά την επέμβαση και στην συνέχεια εξαλείφεται επίσης σταδιακά σε μερικές εβδομάδες ή μερικούς μήνες (54).

Μικρή υπεζωκοτική συλλογή παρατηρείται συχνά μετά από επεμβάσεις στην κοιλιά στο 50% περίπου των ασθενών. Η παρακέντηση θώρακα γίνεται μόνο όταν το πάχος του υγρού είναι πάνω από 10 mm στην κατακλιμένη θέση. Στο 80% περίπου των περιπτώσεων το υγρό είναι εξίδρωμα. Άλλες αιτίες μετεγχειρητικής πλευριτικής συλλογής είναι η πνευμονική εμβολή και το υποδιαφραγματικό απόστημα. Συνήθως η μικρή υπεζωκοτική συλλογή που εμφανίζεται μέσα στις πρώτες 72 ώρες μετά από χειρουργείο κοιλιάς δεν έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία και εξαλείφεται αυτόματα (56).

Υπεζωκοτική συλλογή μετά από χειρουργικές επεμβάσεις της κοιλιάς

Μικρή υπεζωκοτική συλλογή παρατηρείται συχνά μετά από επεμβάσεις στην κοιλιά στο 50% περίπου των ασθενών. Η παρακέντηση θώρακα γίνεται μόνο όταν το πάχος του υγρού είναι πάνω από 10 mm στην κατακλιμένη θέση. Στο 80% περίπου των περιπτώσεων το υγρό είναι εξίδρωμα. Άλλες αιτίες μετεγχειρητικής πλευριτικής συλλογής είναι η πνευμονική εμβολή και το υποδιαφραγματικό απόστημα. Συνήθως η μικρή υπεζωκοτική συλλογή που εμφανίζεται μέσα στις πρώτες 72 ώρες μετά από χειρουργείο κοιλιάς δεν έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία και εξαλείφεται αυτόματα (56).

7.2 Φαρμακευτική πνευμονοπάθεια από φάρμακα που χορηγούνται σε νοσήματα του πεπτικού

Σουλφασαλαζίνη και μεσαλαζίνη

Τα αμινοσαλικυλικά χορηγούνται για την θεραπεία των φλεγμονωδών εντεροπαθειών τόσο στην ενεργό φάση όσο και στην θεραπεία συντήρησης και αποτελούν φάρμακα πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση των παθήσεων αυτών (57,58). Τα αμινοσαλικυλικά είναι δυνατόν να προκαλέσουν παρενέργειες στον πνεύμονα οι οποίες εκδηλώνονται με διαμέσου τύπου κυψελιδικά διηθήματα, τα οποία μπορεί να καταλήξουν σε πνευμονική ίνωση (57,58). Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί εικόνα ηωσινοφιλικής πνευμονίας με ή χωρίς περιφερική ηωσινοφιλία. Μετά από χρήση μεσαλαζίνης έχουν περιγράψει περιπτώσεις πνευμονίας από υπερευαισθησία (61) καθώς και μια περίπτωση ηωσινοφιλικής πλευρίτιδας (58).

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται στους ασθενείς που έχουν πιο βαριά μορφή της νόσου και τα αμινοσαλικυλικά δεν βοηθούν. Τα κορτικοστεροειδή ελαττώνουν την άμυνα του οργανισμού οδηγώντας με αυτό τον τρόπο σε πιο συχνές και πιο σοβαρές λοιμώξεις ανάλογα με την ένταση της ανοσοκαταστολής. Οι κίνδυνοι εμφάνισης λοιμώξεων του αναπνευστικού είναι αυξημένοι σε ασθενείς που χρησιμοποιούν κορ-

τικοστεροειδή από το στόμα. Επίσης, τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της πνευμονικής φυματίωσης και, συνεπώς, χρειάζεται χορήγηση χημειοπροφύλαξης με ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη όταν χρησιμοποιούνται σε αρρώστους με ανενεργό πνευμονική φυματίωση.

Μεθοτρεξάτη

Ο αντιμεταβολίτης της μεθοτρεξάτης χρησιμοποιείται στη θεραπεία των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου. Η χρήση της προκαλεί μια ποικιλία πνευμονικών επιπλοκών. Η πιο συχνή είναι η πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία, αλλά έχουν περιγραφεί επίσης πνευμονική ίνωση, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα και πλευρίτιδα (59).

Ινφλιξιμάμπη

Έχει εισαχθεί πρόσφατα στη θεραπεία των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου σε άτομα ανθεκτικά στην συμβατική θεραπεία των παθήσεων αυτών. Πρόκειται για μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο στρέφεται κατά του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (anti-TNFα παράγοντας). Η χρήση της ινφλιξιμάμπης είναι δυνατόν να προκαλέσει παρενέργειες στον πνεύμονα. Η πιο συχνή πνευμονική επιπλοκή είναι το ARDS και η διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία. Η ινφλιξιμάμπη αυξάνει τον κίνδυνο αναζωπύρωσης της πνευμονικής φυματίωσης και όταν χορηγείται σε αρρώστους με ανενεργό πνευμονική φυματίωση χρειάζεται χορήγηση χημειοπροφύλαξης. Η αναζωπύρωση της φυματίωσης συμβαίνει περίπου 12 εβδομάδες μετά της έναρξη της θεραπείας με ινφλιξιμάμπη (60,61).

7.3 Συγγενείς παθήσεις που προσβάλλουν το γαστρεντερικό και αναπνευστικό σύστημα

Οι κύριες συγγενείς παθήσεις που προσβάλλουν το γαστρεντερικό και αναπνευστικό σύστημα είναι η ινοκυστική νόσος του παγκρέατος και η συγγενής έλλειψη α₁ αντιθρυψίνης. Η συγγενής αιμορραγική τελαγγειεκτασία ή σύνδρομο Osler – Weber – Rendu είναι σχετικά σπάνια συγγενής πάθηση.

Κυστική ίνωση

Είναι η πιο συχνή σοβαρή αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσος της Καυκάσιας φυλής, με συχνότητα φορέων 1 στους 25 και επίπτωση 1 στις 2500 γεννήσεις ζώντων. Η κυστική ίνωση είναι το αποτέλεσμα μετάλλαξης γονιδίου (που βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7) που κωδικοποιεί ένα διάυλο ιόντων χλωρίου γνωστό σαν ρυθμιστή διαμεμβρανικής

αγωγής σχετικό με την κυστική ίνωση (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR), ο οποίος είναι σημαντικός για τη διαμεμβρανική μετακίνηση χλωριούχου νατρίου και νερού. Η γενετική αυτή ανωμαλία έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του χλωριούχου νατρίου που περιέχεται στον ιδρώτα και την αύξηση του ηλεκτρικού δυναμικού κατά μήκος του αναπνευστικού επιθηλίου, που μπορεί να προσδιοριστεί στο ρινικό επιθήλιο. Αυτό οδηγεί σε αύξηση του ιξώδους των εκκρίσεων τόσο των πνευμόνων όσο και των άλλων οργάνων, προκαλώντας έτσι δυσλειτουργία των κροσσών και χρόνια βρογχική λοίμωξη. Οι υποτροπιάζουσες εξάρσεις βρογχικών λοιμώξεων που παρατηρούνται προδιαθέτουν σε βλάβη του βρογχικού τοιχώματος, και κατ' επέκταση σε βρογχεκτασίες, που αρχικά εντοπίζονται στους άνω λοβούς αλλά στη συνέχεια επεκτείνονται σε όλη την έκταση και των δυο πνευμόνων με τελική απόληξη τον θάνατο από αναπνευστική ανεπάρκεια (62).

Συγγενής έλλειψη α₁ αντιθρυψίνης

Ο σημαντικότερος γνωστός γενετικός παράγοντας δημιουργίας εμφυσήματος είναι η έλλειψη α₁ αντιθρυψίνης (α₁AT). Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, η οποία ανήκει στις α₁ σφαιρίνες. Παράγεται από τα ηπατικά κύτταρα (1,5 – 3 gr/24ωρο). Είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης και αναστέλλει πολλές πρωτεΐνάσες, όπως θρυψίνη, χυμοθρυψίνη, παγκρεατική ελαστάση, πλασμίνη, θρομβίνη και κυρίως την ελαστάση των πολυμορφοπύρηνων. Η ελαστάση εκκρίνεται σε αυξημένα επίπεδα από τα πνευμονικά ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα σε απάντηση στο κάπνισμα και στις πνευμονικές λοιμώξεις. Λόγω της πολλαπλής ανασταλτικής δράσης της ονομάστηκε α₁PI (α₁ protease inhibitor). Άτομα με χαμηλή συγκέντρωση α₁AT στον ορό εμφανίζουν πνευμονικό εμφύσημα. Η νόσος είναι χειρότερη σε καπνιστές και μπορεί να προκαλέσει ΧΑΠ σε νεαρή ηλικία. Μελέτες των οικογενειών των πασχόντων έδειξαν ότι η διαταραχή είναι κληρονομική και μεταβιβάζεται με αυτόσωμο υπολειπόμενο χαρακτήρα. Δηλαδή τα επίπεδα α₁AT για τα φυσιολογικά άτομα είναι 100%, για τους ετεροζυγώτες ή φορείς είναι 50 – 60% και για τους ομοζυγώτες πάσχοντες 10 – 15%. Μέχρι σήμερα περίπου 75 διαφορετικά αλληλία έχουν αναγνωριστεί για το συγκεκριμένο γονίδιο στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 4. Τα πιο συχνά αλληλία είναι το M αλληλίο (φυσιολογικό), το μερικώς ελαττωματικό S αλληλίο, και το σχεδόν πλήρως ελαττωματικό Z αλληλίο.

- MM είναι ο φυσιολογικός φαινότυπος.
- MS, MZ έχουν 50 – 70% των φυσιολογικών επιπέδων α₁AT.

- SZ, SS έχουν 35 – 50% των φυσιολογικών επιπέδων.
- Οι ομοζυγώτες ZZ έχουν μόνο 10 – 20% των φυσιολογικών επιπέδων και είναι ο γονότυπος ο οποίος σχετίζεται πιο έντονα με την ανάπτυξη εμφυσήματος.

Προσυμπτωματικός έλεγχος της νόσου θα πρέπει να πραγματοποιείται κυρίως σε ασθενείς με ΧΑΠ, οι οποίοι είναι μικρότεροι των 40 ετών. Οι συγγενείς θα πρέπει να ελέγχονται και θα πρέπει να τονίζεται η ιδιαίτερη σημασία της αποφυγής του καπνίσματος και του παθητικού καπνίσματος. Η θεραπεία με ενζυμική υποκατάσταση για την επιβράδυνση της έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας έχει εφαρμοστεί αλλά τα αποτελέσματα είναι ακόμα υπό συζήτηση (63).

Συγγενής αιμορραγική τελαγγειεκτασία (σύνδρομο Osler-Weber-Rendu)

Χαρακτηρίζεται από την παρουσία τελαγγειεκτασικών αλλοιώσεων στο πρόσωπο, στο ρινικό και στοματικό βλεννογόνο, στα χείλη, στο γαστρεντερικό βλεννογόνο και στους πνεύμονες. Τα κύρια συμπτώματα των ασθενών είναι ρινορραγία (87%) και γαστρεντερική αιμορραγία (29%). Η κύρια πνευμονική εκδήλωση της νόσου είναι η παρουσία μονήρων ή πολλαπλών αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών, που έχουν αναφερθεί σε 17% των ασθενών. Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα περιλαμβάνουν δύσπνοια, αιμόπτυση και βήχα. Η υποξαιμία στους ασθενείς αυτούς οφείλεται σε διαφυγή και ενδέχεται να είναι εκσεσημασμένη. Όπως σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, η δύσπνοια και η υποξαιμία ενδέχεται να είναι πιο εκσεσημασμένες στην όρθια στάση. Μονήρεις πνευμονικές αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες πρέπει να υποβάλλονται σε έγκαιρη χειρουργική επέμβαση.

7.4 Πνευμονικές μεταστάσεις από νεοπλάσματα του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνά όγκοι από διάφορα όργανα του πεπτικού συστήματος μεθίστανται στον πνεύμονα. Οι πνευμονικές μεταστάσεις είναι συνήθως αποτέλεσμα λεμφογενούς ή αιματογενούς διασποράς και σπανιότερα “κατά συνέχεια ιστού” (64-67). Η συχνότητα των πνευμονικών μεταστάσεων από τα διάφορα όργανα του πεπτικού είναι: πάγκρεας 25 – 40%, παχύ έντερο 25 – 40%, οισοφάγος 20 – 40%, στόμαχος 20 – 30%, στόμα 13 – 40% (64-67). Τα συμπτώματα εξαρτώνται από την εντόπιση του όγκου και μπορεί μεταστάσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα να είναι ασυμπτωματικές για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μόνο το 10 – 30%

των μεταστάσεων αυτών έχουν αναγνωριστεί πριν το θάνατο. Η λεμφαγγειακή διασπορά προκαλεί δύσπνοια και ξηρό βήχα. Οι ενδοβρογχικές μεταστάσεις προκαλούν βρογχική απόφραξη, ατελεκτασία και πνευμονικές λοιμώξεις, ενώ η μετάσταση στον υπεζωκότα πλευριτική συλλογή. Ακτινολογικά είναι δυνατό να υπάρχουν ένας ή περισσότεροι πνευμονικοί όζοι ή μάζες όλων των διαστάσεων και σχημάτων (64-67). Υπολογίζεται ότι το 25% των πνευμονικών μεταστάσεων είναι μονήρεις. Επίσης το 3 – 5% από το σύνολο των μονήρων πνευμονικών όζων αντιπροσωπεύουν στην πραγματικότητα μονήρεις πνευμονικές μεταστάσεις. Συνηθέστερα, μονήρεις πνευμονικές μεταστάσεις δίνουν ο καρκίνος του παχέος εντέρου και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Παρόλο που οι πολλαπλές πνευμονικές μεταστάσεις μπορούν να πάρουν οποιαδήποτε ακτινολογική μορφή, κάποιες συγκεκριμένου τύπου σκιάσεις υποδηλώνουν συγκεκριμένου τύπου καρκίνο. Σκιάσεις που μοιάζουν με μπάλες κανονιού (cannonball) συνδυάζονται με καρκίνο του εντέρου και του ορθού. Οι αποστηματοποιημένοι όγκοι αντιπροσωπεύουν κυρίως το καρκίνωμα του εντέρου και σπανιότερα τον καρκίνο του παγκρέατος. Με λεμφαγγειακή διασπορά συνδυάζονται συχνότερα τα καρκινώματα του παγκρέατος, του στομάχου και του εντέρου. Με ενδοβρογχικές μεταστάσεις συνδυάζεται συχνότερα ο καρκίνος του ορθοσιγμοειδούς. Με πλευριτική συλλογή συνδυάζονται τα καρκινώματα του παγκρέατος και του στομάχου. Η κυτταρολογική εξέταση των πτυέλων μπορεί να είναι διαγνωστική στο 35% περίπου των περιπτώσεων. Το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο όταν υπάρχει ενδοβρογχική βλάβη. Ο βρογχοσκοπικός έλεγχος και η διαβρογχική βιοψία μπορεί να έχουν μεγάλη διαγνωστική αξία. Η διαθωρακική βιοψία με λεπτή βελόνα είναι διαγνωστική σε περιφερικές βλάβες και σε λεμφαγγειακή διασπορά. Χρήσιμες είναι τέλος και οι νεώτερες τεχνικές με ραδιοσημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα, που συνδέονται με συγκεκριμένα αντιγόνα πρωτοπαθών όγκων. Η θεραπεία είναι συνήθως παρηγορητική και συνδυάζεται με χημειοθεραπεία η οποία αποσκοπεί στην καταστολή του πρωτοπαθούς όγκου και των μεταστάσεων. Αν οι μεταστατικές εστίες εντοπίζονται μόνο στον πνεύμονα και έχει θεραπευτεί ο πρωτοπαθής όγκος, μπορεί να επιχειρηθεί χειρουργική αφαίρεση των πνευμονικών μεταστάσεων. Τα αποτελέσματα είναι ικανοποιητικά, όταν υπάρχουν λίγες και σαφώς αφοριζόμενες μεταστάσεις (64-67).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Irwin RS, French CL, Curley FJ et al. Chronic cough due

- to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 1993; 104:1511-1517.
2. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21:953-956.
 3. Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest* 1994; 106:1793-1796.
 4. Kerr P, Shoenuit JP, Millar T et al. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992; 101:1539-1544.
 5. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ et al. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1294-300.
 6. Castell DO. Asthma and gastroesophageal reflux. *Chest* 1989, 96:2-3.
 7. Roisin RR, Barbera JA. Pulmonary complication of abdominal disease. In: Murray-Nadel: Textbook of Respiratory Medicine, 3rd ed. 2000 Saunders, Vol. II, pp. 2267-2284.
 8. Wilson NM, Charette L, Thomson AH et al. Gastroesophageal reflux and childhood asthma: the acid test. *Thorax* 1985; 40:592-597.
 9. Perrin-Fayolle M, Gormand F, Braillon G et al. Long-term results of surgical treatment for gastroesophageal reflux in asthmatic patients. *Chest* 1989; 96:40-45.
 10. Koufman J. Reflex laryngitis and its sequelae: The role of ambulatory 24 pH monitoring. *J Voice* 1988; 2:78.
 11. Moulin GL. Aspiration of gastric bacteria in antacid treated patients: A frequent cause of postoperative colonization of the airway. *Lancet* 1982; 2:242.
 12. Garrey MB. Effects of gastric alkalinisation on bacterial colonization in critically ill patients. *Crit Care Med* 1989; 17:211.
 13. Kastelik JA, Redington AE, Aziz I et al. Abnormal oesophageal motility in patients with chronic cough. *Thorax* 2003; 58:699-702.
 14. Wetscher GJ, Glaser K, Hinder RA et al. Respiratory symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease following medical therapy and following antireflux surgery. *Am J Surg* 1997; 174:639-642; discussion 642-643.
 15. Mays EE, Dubois JJ, Hamilton GB. Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration. A study of the frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in interstitial pulmonary fibrosis of obscure etiology. *Chest* 1976; 69:512-515.
 16. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1804-1808.
 17. Tishler JM, Helman CA. Crohn's disease of the esophagus. *J Can Assoc Radiol* 1984; 35:28-30.
 18. Sirivella S, Ford WB, Zikria EA, et al. Foregut cysts of the mediastinum. Results in 20 consecutive surgically treated cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:776-782.
 19. Mikaelian DO, O'Keefe JJ, Simonian S. Duplication of the esophagus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90:392-395.
 20. Vantrappen G, Hellemans J. Treatment of achalasia and related motor disorders. *Gastroenterology* 1980; 79:144-154.
 21. Zeller FA, Cannan CR, Prakash UB. Thoracic manifestations after esophageal variceal sclerotherapy. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:727-732.
 22. Zasly L, Baum GL, Rumball JM. The incidence of peptic ulceration in chronic obstructive pulmonary emphysema: a statistical study. *Dis Chest* 1960; 37:400-5.
 23. Snider DE. Tuberculosis and gastrectomy. *Chest* 1985, 87:414-415.
 24. Alvarez S, Shell C, Berk SL. Pulmonary tuberculosis in elderly men. *Am J Med* 1987; 82:602-606.
 25. Neilly JB, Main AN, McSharry C et al. Pulmonary abnormalities in Crohn's disease. *Respir Med* 1989; 83:487-491.
 26. Kraft SC, Earle RH, Roesler M et al. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1976; 136:454-459.
 27. Rogers BH, Clark LM, Kirsner JB. The epidemiologic and demographic characteristics of inflammatory bowel disease: an analysis of a computerized file of 1400 patients. *J Chronic Dis* 1971; 24:743-773.
 28. Butland RJ, Cole P, Citron KM et al. Chronic bronchial suppuration and inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1981; 50:63-75.
 29. Heatley RV, Thomas P, Prokipchuk EJ et al. Pulmonary function abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1982; 51:241-250.
 30. Koning G. Extrinsic allergic alveolitis combined with celiac disease spine in childhood. *Respiration* 1982; 43:444.
 31. Robinson TJ. Coeliac disease with farmers' lung. *Br Med J* 1976; 1:745-746.
 32. Swartz MN. Whipple's disease--past, present, and future. *N Engl J Med* 2000; 342:648-650.
 33. Bayless TM, Knox DL. Whipple's disease: a multisystem infection. *N Engl J Med* 1979; 300:920-921.
 34. Kelly CA, Egan M, Rawlinson J. Whipple's disease presenting with lung involvement. *Thorax* 1996; 51:343-344.
 35. Symmons DP, Shepherd AN, Boardman PL et al. Pulmonary manifestations of Whipple's disease. *Q J Med* 1985; 56:497-504.
 36. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:407-418.
 37. Lieberman FL, Hidemura R, Peters RL et al. Pathogenesis and treatment of hydrothorax complicating cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1966; 64:341-351.

38. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, et al. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991; 90:693-700.
39. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. *Chest* 1990; 98:1053-1054.
40. Rodríguez-Roisin R, Roca J. Hepatopulmonary syndrome: the paradigm of liver-induced hypoxaemia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11:387-406.
41. Hervé P, Lebrec D, Brenot F et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11:1153-1166.
42. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P et al. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24:861-880.
43. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003; 133:163-169.
44. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:437-441.
45. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:492-498.
46. Teckman JH, An JK, Loethen S et al. Fasting in alpha-1-antitrypsin deficient liver: constitutive [correction of consultative] activation of autophagy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283:G1156-1165.
47. Shapiro MS, Dobbins JW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of gastrointestinal disease. *Clin Chest Med* 1989; 10:617-643.
48. Agarwal N, Pitchumoni CS. Assessment of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1385-1391.
49. Basran GS, Ramasubramanian R, Verma R. Intrathoracic complications of acute pancreatitis. *Br J Dis Chest* 1987; 81:326-331.
50. Kaye MD. Pleuropulmonary complications of pancreatitis. *Thorax* 1968; 23:297-306.
51. Ranson JH, Turner JW, Roses DF et al. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1974; 179:557-566.
52. Imrie CW, Blumgart LH. Acute pancreatitis: a prospective study on some factors in mortality. *Bull Soc Int Chir* 1975; 34:601-603.
53. Bacon BR, Bailey-Newton RS, Connors AF Jr. Pleural effusions after endoscopic variceal sclerotherapy. *Gastroenterology* 1985; 88:1910-1914.
54. Spizarny DL, Gross BH, McLoud T. Enlarging pleural effusion after liver transplantation. *J Thorac Imaging* 1993; 8:85-87.
55. Afessa B, Gay PC, Plevak DJ et al. Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:427-434.
56. Light RW, George RB. Incidence and significance of pleural effusion after abdominal surgery. *Chest* 1976; 69:621-625.
57. Foster RA, Zander DS, Mergo PJ et al. Mesalamine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathologic manifestations. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9:308-315.
58. Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9:104-115.
59. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 5:373-381.
60. Panagi S, Palka W, Korelitz BI, et al. Diffuse alveolar hemorrhage after infliximab treatment of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:274-277.
61. Riegert-Johnson DL, Godfrey JA, Myers JL, et al. Delayed hypersensitivity reaction and acute respiratory distress syndrome following infliximab infusion. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:186-191.
62. Accurso FJ. Update in cystic fibrosis 2006. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:754-757.
63. ATS/ERS statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818-900.
64. Chiles C, Ravin CE. Pulmonary metastasis from an extrathoracic malignancy: A radiographic approach to patient evaluation. *Radiol Clin North Am* 1985; 23: 427-438.
65. Filderman AE, Mathay RA. Metastatic malignant tumors. In Bone RC (ed): *Pulmonary and Critical Care medicine* 1994; St. Louis, Mosby.
66. Mountain CF, McMurtrey MJ, Hermes KE. Surgery for pulmonary metastasis: A 20 year experience. *Am Thorac Syrg* 1994; 38: 323-330.
67. Van Halteren HK, Van Geel AN, Hart AA et al. Pulmonary resection for metastases of colorectal origin. *Chest* 1995; 107:1526-1531.

Ureaplasma urealyticum: παλαιά και νέα δεδομένα

Γ Πίμμα¹, Ε Πλατσούκα²

SUMMARY

PINA G, PLATSOUKA E. *Ureaplasma urealyticum*: old and new data. *Ureaplasma urealyticum* is frequently isolated from the lower genital tract of sexually active, asymptomatic women. It is transmitted in adults by sexual contact and from mothers to offspring either vertically, or through the placenta, whereas the newborn can be colonized during birth. It has been associated with various pathologic conditions in adults, as well as in children. It is an averred cause of urethritis in men and it has been associated with chronic prostatitis as well as with gonococcal urethritis. It has repeatedly occupied physicians and researchers concerning its impact on the gestation's outcome of colonized women as well as its influence on the respiratory system of newborns and various paediatric diseases. Therapy of colonized persons as well as of diseases attributed to the microbe is still an area of research and controversy. **Nosokomiaka Chronika, 70, 46-52, 2008.**

Key words: *Ureaplasma urealyticum*, urethritis, chronic prostatitis, chorioamnionitis, human papilloma virus (HPV), premature birth, chronic lung disease

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το *Ureaplasma urealyticum* απομονώνεται συχνά από το κατώτερο γεννητικό σύστημα σεξουαλικά δραστήριων, ασυμπτωματικών γυναικών. Μεταδίδεται στους ενήλικες μέσω της σεξουαλικής επαφής και από μητέρες σε έμβρυα είτε με την ανιούσα οδό από τον κόλπο της μητέρας είτε αιματογενώς μέσω του πλακούντα, ενώ το νεογνό μπορεί να αποικισθεί και κατά τον τοκετό. Έχει σχετισθεί με διάφορες παθολογικές καταστάσεις τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Είναι βεβαιωμένο αίτιο ουρηθρίτιδας σε άνδρες, ενώ έχει σχετισθεί με χρόνια προστατίτιδα καθώς επίσης και με γονοκοκκική ουρηθρίτιδα. Έχει κατ' επανάληψη απασχολήσει κλινικούς γιατρούς και ερευνητές σχετικά με την επίδρασή του στην πορεία της κύησης αποικισμένων γυναικών καθώς επίσης και σε ό,τι αφορά στο αναπνευστικό σύστημα νεογνών, αλλά και σε διάφορα παιδιατρικά νοσήματα. Η θεραπεία τόσο αποικισμένων ατόμων όσο και νοσημάτων που φαίνεται να αποδίδονται σε λοίμωξη από το μικρόβιο, αποτελεί πεδίο συνεχιζόμενης έρευνας και αμφισβήτησης. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, 46-52, 2008.**

Όροι ευρετηρίου: *Ureaplasma urealyticum*, ουρηθρίτιδα, χρόνια προστατίτιδα, χοριοαμνιονίτιδα, ιός των κονδυλωμάτων (HPV), πρόωρος τοκετός, χρόνια αναπνευστική νόσος

¹Ειδικευόμενη στη Βιοπαθολογία, ²Αν. Διευθύντρια Μικροβιολογικού Τμήματος ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το *Ureaplasma urealyticum* απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1954 σε άνδρες με μη -γονοκοκκική ουρηθρίτιδα. Ανήκει στο γένος *Ureaplasma*, οικογένεια *Mycoplasmataceae*, τάξη *Mycoplasmatales* στο βασίλειο των βακτηρίων και είναι ένα από τα μικρότερα σε μέγεθος μικρόβια που διαβιούν ελεύθερα με διάμετρο 0,2-0,3 μm. Χαρακτηριστικό του είναι η απουσία κυτταρικού τοιχώματος. Περιβάλλεται μόνο από κυτταροπλασματική μεμβράνη τριών στρωμάτων. Στην απουσία κυτταρικού τοιχώματος οφείλεται η αντοχή του στη δράση των β-λακταμικών αντιβιοτικών, το πλειομορφικό του σχήμα και η αδυναμία βαφής του με τη χρώση Gram.

Το *U. urealyticum* αποικίζει τους βλεννογόνους του ανώτερου αναπνευστικού και του ουρογεννητικού συστήματος. Δεν εισχωρεί στους υποβλεννογόνιους ιστούς, παρά μόνο σε ειδικές καταστάσεις όπως σε ανοσοκαταστολή ή ρήξη της βλεννογονικής ακεραιότητας. Απομονώνεται από τον γυναικείο κόλπο στο 40-80% σεξουαλικά δραστήριων, ασυμπτωματικών γυναικών. Μεταδίδεται στους ενήλικες μέσω της σεξουαλικής επαφής και από μητέρες σε έμβρυα είτε με την ανιούσα οδό από τον κόλπο της μητέρας είτε αιματογενώς μέσω του πλακούντα, ενώ το νεογνό μπορεί να αποικισθεί και κατά τον τοκετό. Η συχνότητα αποικισμού στα νεογνά κυμαίνεται από 18-55% και αρχίζει να μειώνεται από τον 3^ο μήνα. Τα μεγαλύτερα παιδιά και οι σεξουαλικά μη δραστήριοι ενήλικες αποικίζονται σε αριθμό μικρότερο του 10%.

Οι ποικίλες παθολογικές καταστάσεις όπως ουρηθρίτιδα, ιστολογική χοριοαμνιονίτιδα, αυτόματες αποβολές, χρόνια αναπνευστική νόσος, οι οποίες φαίνεται να σχετίζονται με το μικρόβιο, δικαιολογούν το μεγάλο αριθμό ερευνητικών εργασιών.

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να συνοψίσει τα χαρακτηριστικά και την παθογένεια του μικροβίου σε ενήλικες και παιδιά καθώς επίσης να παρουσιάσει σύγχρονες διαγνωστικές μεθόδους αλλά και πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Συλλογή –καλλιέργεια– ταυτοποίηση αποικιών

Το *U. urealyticum* μπορεί να απομονωθεί από ποικιλία κλινικών δειγμάτων όπως αίμα, αμνιακό υγρό, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ούρα, σπέρμα, προστατικές εκκρίσεις, πτύελα και βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα.

Για τη λήψη των δειγμάτων χρησιμοποιούνται

στυλεοί από υλικό Dacron ή Polyester (καλό είναι να αποφεύγονται οι στυλεοί με ξύλινο στέλεχος γιατί το ξύλο είναι τοξικό για το *U. urealyticum*). Οι στυλεοί πρέπει αμέσως μετά τη λήψη να τοποθετούνται σε ειδικό υλικό μεταφοράς. Το συνιστώμενο μέσο μεταφοράς και ανάπτυξης είναι ο ζωμός 10B Arginine ο οποίος περιέχει αμινοξέα, νιτρώδη και το αντιβιοτικό cefoperazone. Τα δείγματα ενοφθαλμίζονται σε ζωμό και σε άγαρ A7. Οι ζωμοί επωάζονται στους 37° C σε αερόβιες συνθήκες και τα τρυβλία επωάζονται στους 37° C σε ατμόσφαιρα με 5-10% CO₂.

Το *U. urealyticum* υδρολύει την ουρία και απελευθερώνει αμμωνία. Η αντίδραση οδηγεί σε αλλαγή του δείκτη του pH και αλλαγή του χρώματος του ζωμού. Η υδρόλυση της ουρίας γίνεται αρκετά γρήγορα με επακόλουθο το θάνατο των μικροοργανισμών. Αμέσως μετά την αλλαγή χρώματος απαιτείται ανακαλλιέργεια σε στερεό μέσο όπως το A7 και το A8 άγαρ. Ο ζωμός ελέγχεται καθημερινά για αλλαγή χρώματος. Το άγαρ ελέγχεται μικροσκοπικά (10×10) για αποικίες. Το *U. urealyticum* ανιχνεύεται σε καλλιέργεια μέσα σε τουλάχιστον 24-48 ώρες. Οι αποικίες του είναι πολύ μικρές, στρογγυλές, κοκκώδεις, σκούρο καφέ και σε υλικό που περιέχει ουρία και phenol red περιβάλλονται από κόκκινη άλω. Το *U. urealyticum* είναι το μόνο βακτήριο της οικογένειας *Mycoplasmataceae* που παράγει ουρεάση.

Στο εμπόριο υπάρχουν καλλιεργητικά kits για την ανίχνευση και την ευαισθησία του μικροβίου σε αντιβιοτικά. Εμφανίζονται να υπερτερούν της κλασικής καλλιέργειας, στο μικρότερο χρόνο επώασης και να μειονεκτούν σε ό,τι αφορά τον έλεγχο ποιότητας (quality control).

Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR - Polymerase Chain Reaction)

Η PCR, η οποία στοχεύει στο γονίδιο της ουρεάσης του *U. urealyticum* έχει μεγάλη ευαισθησία, τουλάχιστον ίση με αυτή της καλλιέργειας (1). Η μέθοδος κερδίζει έδαφος τα τελευταία χρόνια, καθώς πλην της αξιοπιστίας της, προσφέρει το πλεονέκτημα της γρήγορης διάγνωσης (εντός 24 ωρών) και κατά συνέπεια της έγκαιρης έναρξης θεραπείας.

Ορολογική ταυτοποίηση

Αύξηση του τίτλου ειδικών αντισωμάτων (IgG και IgM ανοσοσφαιρίνες) έναντι κάποιων συγκεκριμένων ορότυπων του *U. urealyticum* έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες με διακοπή κύησης και βρέφη με αναπνευστική νόσο (2). Οι αυξημένοι τίτλοι διαπιστώθηκαν με τρο-

ποποιοιμένη δοκιμασία αναστολής του μεταβολισμού και ανοσοφθορισμό, χωρίς ωστόσο να ανιχνευθούν αλλαγές του τίτλου των αντισωμάτων με ενζυμική ανοσοπροσοφορητική δοκιμασία (ELISA) (3). Πρόσφατες μελέτες προβάλλουν ενδεχόμενη προγνωστική αξία του προσδιορισμού της τιμής των ειδικών αντισωμάτων του *U. urealyticum*. Το ενδεχόμενο αυτό, στηρίζεται στην αυξημένη θνητότητα που παρατηρήθηκε σε βρέφη με αναπνευστική νόσο τα οποία είχαν αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων (4). Μια τέτοια μεταβολή του τίτλου των αντισωμάτων πάντως, ενώ υποδηλώνει ενεργό λοίμωξη από *U. urealyticum*, δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ο μικροοργανισμός είναι υπεύθυνος για μία συγκεκριμένη νεογνική νόσο (4).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ενήλικες

Το *U. urealyticum* είναι βεβαιωμένο αίτιο ουρηθρίτιδας σε άνδρες (5). Ο ορότυπος 2 του *U. urealyticum* έχει απομονωθεί σε άνδρες με μεταγονοκοκκική ουρηθρίτιδα μαζί με *Mycoplasma genitalium* και *Chlamydia trachomatis*. Επομένως, άνδρες με γονοκοκκική ουρηθρίτιδα θα πρέπει να θεραπεύονται προληπτικά με αντιβιοτικά δραστικά έναντι των *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* και *U. urealyticum* (6,7).

Η πιθανότητα να σχετίζεται με χρόνια προστατίτιδα ενισχύεται με βάση τα δεδομένα πρόσφατων μελετών στις οποίες αναφέρεται απομόνωση του μικροβίου σε αριθμό ανδρών με χρόνια προστατίτιδα και απουσία δομικών ή λειτουργικών ανωμαλιών του κατώτερου ουρογεννητικού συστήματος (8-10). Πιθανώς έχει παθογενετικό ρόλο στην αντιδραστική αρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων μετά από λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος (11).

Το *U. urealyticum* έχει κατ' επανάληψη συσχετισθεί με ιστολογική χοριοαμνιονίτιδα, αυτόματες αποβολές, ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου και πρόωρο τοκετό (12). Η πιθανότητα να σχετίζεται με διαταραχές της γονιμότητας παραμένει ακόμα υποθετική (13).

Απομονώνεται από φλεγμαίνουσες σάλπιγγες αλλά συνήθως μαζί με άλλα παθογόνα ενώ δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν έχει παθογενετικό ρόλο στην πυελική φλεγμονώδη νόσο (14). Η πιθανότητα ανάπτυξης προεκλαμψίας φαίνεται ότι είναι τρεις φορές συχνότερη σε εγκύους με το μικρόβιο στα ούρα (15).

Η παρουσία του *U. urealyticum* σε γυναίκες με λοίμωξη από τον ιό των κονδυλωμάτων (HPV) το ενοχοποιεί για συνέργεια με τον ιό, ενισχύει την έναρξη των κυτταρικών βλαβών από τον ιό και συμβάλλει στην παραμονή του. Προτείνεται λοιπόν, κάθε πα-

θολογικό PAP (Παπανικολάου) τεστ να συνοδεύεται από μικροβιολογική εξέταση του τραχήλου και του κόλπου για την πιθανή ανίχνευση *U. urealyticum* με σκοπό την έγκαιρη έναρξη θεραπείας και την αποτροπή επιπλοκών (16).

Νεογνά - Βρέφη - Παιδιά

Πολλές μελέτες (17-21) συσχετίζουν την απομόνωση του *U. urealyticum* από ενδοτραχειακές αναρροφήσεις, πλευριτικό υγρό ή αίμα νεογνών, με εκδηλώσεις πνευμονίας. Παρατηρείται κυρίως σε πρόωρα και νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης. Η πνευμονία που σχετίζεται με *U. urealyticum* είναι πολύ πιο πιθανό να οδηγήσει σε χρόνια αναπνευστική νόσο (ΧΑΝ), απ'ότι η πνευμονία που αποδίδεται σε άλλα βακτήρια (22,23). Ως χρόνια αναπνευστική νόσος ορίζεται η νόσος που απαιτεί επιπλέον παροχή οξυγόνου και/ή ο υποβοηθούμενος αερισμός σε πρόωρα και τελειόμνηνα νεογνά 1-28 ημερών σε συνδυασμό με παθολογική ακτινογραφία θώρακος. Η πιθανότητα συσχετισμού του μικροβίου με την ανάπτυξη χρόνιας αναπνευστικής νόσου έχει απασχολήσει τους ερευνητές με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα (24,25). Η πιθανότητα ανάπτυξης ΧΑΝ επηρεάζεται από το βαθμό της προϋπάρχουσας χοριοαμνιονίτιδας, την ανικανότητα του πρόωρου νεογνού να ρυθμίσει τη φλεγμονή, και την ανάγκη για μηχανικό αερισμό στη γέννηση. Η ΧΑΝ αποτελεί μεγάλο εμπόδιο στη φροντίδα των πρόωρων νεογνών, εξαιτίας της αυξημένης θνητότητας¹.

Η λοίμωξη των νεογνών από *U. urealyticum* ενοχοποιείται και για ποικίλες άλλες παθολογικές καταστάσεις. Ειδικότερα, το *U. urealyticum* περιγράφεται ως ασύνηθες αίτιο σήψης, αφού έχει απομονωθεί από τα ούρα ασθενών με κλινική εικόνα σήψης (26). Επιπλέον, αποτελέσματα διάφορων μελετών, παρουσιάζουν ότι το *U. urealyticum* μπορεί να επηρεάσει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) των νεογνών και να προκαλέσει μηνιγγίτιδα, ενδοκοιλιακή αιμορραγία και υδροκέφαλο (27,28). Το *U. urealyticum* έχει επίσης συσχετισθεί με οστεομυελίτιδα (30,31).

Αναφέρεται ότι η θνητότητα είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε αποικισμένα έναντι μη αποικισμένων βρεφών, πρόωρων ή τελειόμνηνων (31). Σημειώνεται ιδιαίτερα, η αυξημένη θνητότητα σε πρόωρα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους με αποικισμό του αναπνευστικού συστήματος (17,32).

Ο αποικισμός των βρεφών με *U. urealyticum* εξαφανίζεται μετά την ηλικία των τριών μηνών. Το μικρόβιο επανεμφανίζεται ωστόσο σε μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά, κατέχοντας έτσι ρόλο στην αιτιολογία των

φλεγμονωδών νοσημάτων σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα. Το *U. urealyticum* έχει επίσης απομονωθεί από ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα σε ασθενείς με κοκίτη (33).

Συριγμός σε βρέφη και παιδιά έως 3 ετών έχει συσχετισθεί με αποικισμό του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος από *U. urealyticum* (34,35). Επιπλέον, ο συσχετισμός μεταξύ αποικισμού του μητρικού κόλπου με *U. urealyticum* και οι νοσηλείες στη συνέχεια των παιδιών κατά την ηλικία 1-3 ετών για άσθμα, δείχνει ότι ο μικροοργανισμός, όταν αποκτάται πριν ή κατά τη διάρκεια του τοκετού, σχετίζεται με αντιδραστική νόσο των αεραγωγών σε παιδιά. Αναφέρεται ότι αυτό είναι ακόμη ισχυρότερο σε παιδιά αλλεργικών μητέρων (36).

Η απομόνωση του μικροβίου σε παιδιά και εφήβους, έχει συσχετιστεί με τη φυλή και τις ατομικές συνήθειες όπως το κάπνισμα (37). Ο αποικισμός του κόλπου σε κορίτσια, σχετίζεται και με τη σεξουαλική κακοποίηση (38). Κορίτσια με επίκτητη λοίμωξη από *U. urealyticum* μπορεί να παρουσιάσουν συμπτώματα από το ουρογεννητικό, τα οποία δεν υποχωρούν με εμπειρική θεραπεία ουρολοίμωξης (39). Προτείνεται οι ιατροί να λαμβάνουν υπόψη τους την πιθανή λοίμωξη από *U. urealyticum* σε ασθενείς με συμπτώματα από το ουρογεννητικό που δεν υποχωρούν ή σε μη ανταπόκριση στη θεραπεία με λακταμικά αντιβιοτικά.

Το μικρόβιο έχει επίσης εμπλακεί στην εξέλιξη της φλεγμονώδους αρθρικής νόσου. Συγκεκριμένα, έχει απομονωθεί από υγρά άρθρωσης παιδιών σε περιπτώσεις πολυαρθρίτιδας και μονοαρθρίτιδας γόνατος ή ισχίου, καθώς επίσης και σε ασθενείς με υπογαμμασφαιριναιμία (40). Η θεραπεία σε αυτές τις περιπτώσεις, συχνά οδήγησε σε υποχώρηση της φλεγμονής και ίαση της αρθρίτιδας (41).

Το *U. urealyticum* με άλλα βακτήρια, όπως τα *Chlamydia trachomatis* έχει αποδειχθεί ότι πυροδοτεί την HLA-B27 αντιδραστική αρθρίτιδα. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η ευπάθεια σε αντιδραστική αρθρίτιδα συνδέεται με το αντιγόνο HLA-B27 δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί, το πιο πιθανό πάντως είναι, η αντίδραση μεταξύ HLA-B27 και ενός αντιγόνου επιφανείας του μικροβίου. Κλινικά, η νόσος χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη oligoarthritis κυρίως των περιφερικών αρθρώσεων των κάτω άκρων καθώς επίσης και εξωαρθρικές εκδηλώσεις, όπως ραγοειδίτιδα και δερματικές βλάβες (42,43). Έχει αναφερθεί περιστατικό με ιριδοκυκλίτιδα σε ασθενή θετικό για *U. urealyticum* με νόσο Reiter (μη γονοκοκκική ουριθρίτιδα, επιπεφυκίτιδα και αρθρίτιδα) (44).

Το *U. urealyticum* δεν έχει μέχρι στιγμής ταξινομηθεί στα βακτήρια τα σχετιζόμενα με HIV λοίμωξη (45).

Θεραπεία

Οι μακρολίδες, οι τετρακυκλίνες και η χλωραμφαινικόλη είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από *U. urealyticum*. Τελευταία αναφέρεται ότι μια καλή επιλογή για την εμπειρική θεραπεία λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος σεξουαλικά ενεργών γυναικών, αποτελεί η δοξυκυκλίνη, καθώς έχει αναφερθεί αντοχή στην ερυθρομυκίνη και τετρακυκλίνη (46).

Για τη θεραπεία της χρόνιας προστατίτιδας σε ασθενείς από το προστατικό έκκριμα των οποίων απομονώθηκε *U. urealyticum*, χρησιμοποιούνται, αζιθρομυκίνη ή δοξυκυκλίνη οι οποίες σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες είναι εξίσου αποτελεσματικές (47).

Η ερυθρομυκίνη είναι η μακρολίδη η οποία χρησιμοποιείται ευρέως στις παιδιατρικές λοιμώξεις από το 1950. Είναι το αντιβιοτικό εκλογής για νεογνικές λοιμώξεις από το μικρόβιο, χωρίς να επηρεάζει το ΚΝΣ (45). Είναι δραστική έναντι των περισσότερων στελεχών του *U. urealyticum* και έχει μελετηθεί και σε πρόωρα νεογνά (48,49).

Η θεραπεία των αποικισμένων νεογνών δεν εγγυάται προστασία από επακόλουθη ΧΑΝ. Αναφέρεται σε διάφορες μελέτες, τυχαίοποιημένες και μη-τυχαίοποιημένες (50,51) ότι αγωγή με μακρολίδες δεν επηρέασε σημαντικά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού, ή τη χορήγηση θετικής τελειοσπνευστικής πίεσης (CPAP- Continuous Positive Airway Pressure). Στη μελέτη των Jonsson και συνεργατών (52), 10ήμερη αγωγή με ερυθρομυκίνη οδήγησε σε αρνητικοποίηση των καλλιέργειών σε σημαντικό αριθμό αναπνευστικά αποικισμένων παιδιών, ενώ οι καλλιέργειες παρέμειναν θετικές, σε όλα τα παιδιά που δεν είχαν λάβει αγωγή. Και η μελέτη αυτή, ωστόσο, απέτυχε να αποδείξει όφελος της αγωγής με ερυθρομυκίνη σε ΧΑΝ. Ο ρόλος του μικροβίου για ανάπτυξη ΧΑΝ σε πρόωρα νεογνά σε πολύ πρόωρο στάδιο φαίνεται να είναι σημαντικός και η θεραπεία είναι καλό να ξεκινά επίσης πολύ νωρίς, προτιμότερο κατά τη διάρκεια της κύησης. Άλλη μελέτη ωστόσο (53), συμπεραίνει ότι δεν υπήρχε ελάττωση σε ΧΑΝ και θνητότητα σε όποιο στάδιο και αν χορηγήθηκε η θεραπεία.

Η αναγνώριση των μητέρων και των βρεφών που θα πρέπει να λάβουν αγωγή, είναι πολύ δύσκολη, αφού σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων η χοριοαμνιονίτιδα είναι υποκλινική και η διάγνωση γίνεται μετά τον τοκετό (54). Μελέτες αναφέρουν ότι χορήγηση αγωγής σε μητέρες με αποικισμό του κόλπου, δεν μείωσε τον αριθμό των πρόωρων τοκετών (55) και ότι αντιβιοτική αγωγή σε γυναίκες με πρόωρη ρήξη μεμβρανών σπάνια

οδηγεί σε εκρίζωση της λοίμωξης (56).

Σε τυχαίοποιημένες μελέτες, αντιβιοτική αγωγή σε βακτηριακές κολπίτιδες σε γυναίκες με υψηλή επικινδυνότητα για πρόωρο τοκετό, έχει δείξει μείωση της συχνότητας πρόωρου τοκετού (57) όχι όμως και μείωση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS) στα νεογνά (58).

Πιθανές παρενέργειες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ερυθρομυκίνης στα νεογνά και βρέφη περιλαμβάνουν καρδιοτοξικότητα, ηπατοτοξικότητα, αλλαγές της εντερικής χλωρίδας, υπερτροφική στένωση πυλωρού και ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα (59).

Έχει βρεθεί ότι νεότερες μακρολίδες, όπως η αζιθρομυκίνη, είναι εξαιρετικά αποτελεσματικές έναντι του μικροβίου *in vitro*, αλλά δεν είναι ακόμη βέβαιη η ασφαλής χορήγησή τους σε παιδιά (60).

Συγκρινόμενη με άλλες μακρολίδες, η κλαριθρομυκίνη, έχοντας το πλεονέκτημα της πλακουντικής διόδου όταν χορηγείται μετά το πρώτο τρίμηνο, μετά δηλαδή την εμβρυογένεση, μπορεί να αποτελεί ένα καλό υποψήφιο φάρμακο σε λοιμώξεις από *U. urealyticum* κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (61).

Οι τετρακυκλίνες καθώς και η χλωραμφαινικόλη προτιμώνται για τη θεραπεία των λοιμώξεων που αφορούν στο ΚΝΣ λόγω της μεγαλύτερης διεισδύσής τους μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού συγκρινόμενες με την ερυθρομυκίνη (62,63). Οι τετρακυκλίνες ωστόσο, ενοχοποιούνται για εναποθέσεις σε οστά και δόντια κατά την ασβεστοποίηση ενώ η χλωραμφαινικόλη για τοξικότητα του νωτιαίου μυελού. Συνδυασμένη παρεντερική αγωγή ερυθρομυκίνης και χλωραμφαινικόλης (64), και μονό σχήμα δοξυκυκλίνης (65) έχουν χρησιμοποιηθεί για εκρίζωση του μικροβίου από ΕΝΥ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Blanchard A, Hentschel J, Duffy L, et al. Detection of *Ureaplasma urealyticum* by polymerase chain reaction in the urogenital tract of adults, in amniotic fluid and in the respiratory tract of newborns. *Clin Inf Dis* 1993; 17:S148-S153.
- Cassel GH, Waites KB, Crouse DT. Mycoplasmal infections. In JS Remington and JO Klein (ed.), *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 5th ed. The W.B. Saunders Co., Inc., Philadelphia, Pa. 2001; p 733-767.
- Skevaki C, Kafetzis DA. *Ureaplasma urealyticum* airway colonization and pulmonary outcome in neonates. *Expert Rev Anti-infect Ther* 2003; 1:183-191.
- Quin PA, Li HCS, Th'ng et al. Serological response to *Ureaplasma urealyticum* in the neonate. *Clin Inf Dis* 1993; 17:S136-S143
- Zdrodowska-Stefanow B, Klosowska WM, Ostaszewska-Puchalska I, et al. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* infections in male urethritis and its complications. *Adv Med Sci* 2006; 51:254-257.
- Yokoi S, Maeda S, Kubota Y, et al. The role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 in postgonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:866-871.
- Κατέβας Π, Χριστοφορίδου Μ, Δεληαργύρης Ν, και συν. Αναζήτηση των *Chlamydia trachomatis* και *Ureaplasma urealyticum* σε άνδρες με γονοκοκκική ουρηθρίτιδα. *Ιατρική Επιθεώρησης Ενόπλων Δυνάμεων* 1987; 21:303-305.
- Skerk V, Cajić V, Markovinović L, et al. Etiology of chronic prostatitis syndrome in patients treated at the university hospital for infectious diseases "Dr. Fran Mihaljević" from 2003 to 2005. *Coll Antropol* 2006; 30:S145-149.
- Πετρίκκος Γ, Κολιστάσης Δ, Τόσκας Α, και συν. Το πρόβλημα της χρόνιας προστατίτιδας (ΧΠ), τα αίτια και η επίπτωσή της σε άνδρες με συμβατά συμπτώματα. Η εμπειρία μιας 15ετίας. *Ιατρική* 2002; 81:326-336.
- Μανιάτης ΑΝ, Κατσάνης Γ, Μπατάλιας Λ. Χρόνια προστατίτιδα από τον *Streptococcus agalactiae* και το *Ureaplasma urealyticum*. *Ιατρική Επιθεώρησης Ενόπλων Δυνάμεων* 1992; 26:117-120.
- Butrimiene I, Ranceva J, Griskevicius A. Potential triggering infections of reactive arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35:459-462.
- Eschenbach DA. *Ureaplasma urealyticum* and premature birth. *Clin Inf Dis* 1993; 17:S100-106
- Guvan MA, Dilek U, Pata O, et al. Prevalance of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections in the unexplained infertile women. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276:219-223.
- Brihmer C, Kallings I, Nord CE, et al. Salpingitis; aspects of diagnosis and etiology: a 4-year study from a Swedish capital hospital. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 24:211-220.
- Gilbert GL, Garland SM, Fairley KF, et al. Bacteriuria due to ureaplasmas and other fastidious organisms during pregnancy: prevalence and significance. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:S239-243.
- Lukic A, Canzio C, Patella A, et al. Determination of cervicovaginal microorganisms in women with abnormal cervical cytology: the role of *Ureaplasma urealyticum*. *Anticancer Res* 2006; 26:4843-4849.
- Cassel GH, Waites KB, Crouse DT, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very low birth weight infants. *Lancet* 1988; 2:240-245.
- Waites KB, Crouse DT, Philips III JB, et al. *Ureaplasma pneumoniae* and sepsis associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr* 1989; 83:79-85.

19. Brus F, van Waarde WM, Schoots C, et al. Fatal ureaplasma pneumoniae and sepsis in a newborn infant. *Eur J Pediatr* 1991; 150:782-783.
20. Panero A, Pacifico L, Rossi N, et al. *Ureaplasma urealyticum* as a cause of pneumonia in preterm infants: analysis of the white cells response. *Arch Dis Child* 1995; 73:37-40.
21. Pacifico L, Panero A, Roggini M, et al. *Ureaplasma urealyticum* and pulmonary outcome in a neonatal intensive care population. *Pediatr Inf Dis J* 1997; 16:579-586.
22. Gannon H. *Ureaplasma urealyticum* and its role in neonatal lung disease. *Neonatal Netw* 1993; 12:13-18.
23. Crouse DT, Odrezin GT, Cutter GR, et al. Radiographic changes associated with tracheal isolation of *Ureaplasma urealyticum* from neonates. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 122-130.
24. van Waarde WM, Brus F, Okken A, et al. *Ureaplasma urealyticum* colonization, prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Eur Resp J* 1997; 10:886-890.
25. Agarwal P, Rajadurai VS, Pradeepkumar VK, et al. *Ureaplasma urealyticum* and its association with chronic lung disease in Asian neonates. *J Pediatr Child Health* 2000; 36:487-490.
26. Likitnukul S, Kusmiesz H, Nelson JD, et al. Role of genital mycoplasmas in young infants with suspected sepsis. *J Pediatr* 1986; 109:971-974.
27. Stahelin-Massik J, Levy F, Friderich P, et al. Meningitis caused by *Ureaplasma urealyticum* in a full term neonate. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:419-421.
28. Neal TJ, Roe MF, Shaw NJ. Spontaneously resolving *Ureaplasma urealyticum* meningitis. *Eur J Pediatr* 1994; 153:342-343.
29. Mohiuddin AA, Corren J, Harbeck RJ, et al. *Ureaplasma urealyticum* chronic osteomyelitis in a patient with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:104-107.
30. Jorup-Ronstrom C, Ahl T, Hammarstrom L, et al. Septic osteomyelitis and polyarthritis with *Ureaplasma* in hypogammaglobulinemia. *Infection* 1989; 17:301-303.
31. Kafetzis DA, Skevaki C, et al. Maternal genital colonization with *Ureaplasma urealyticum* promotes preterm delivery. Association of the respiratory colonization of the premature infants with chronic lung disease and increased mortality. *CID* 2004; 39:1113-1122.
32. Izraeli S, Samra Z, Sirota L, et al. Genital mycoplasmas in preterm infants: prevalence and clinical significance. *Eur J Pediatr* 1991; 150:804-807.
33. Ferrer A, Calico I, Manresa JM, et al. Microorganisms isolated in cases of pertussis-like syndrome. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:433-438.
34. Stephenson J. Studies suggest a darker side of "benign microbes". *JAMA* 1997; 278:2051-2052.
35. Kundsinn RB, DeLollis RD, Poulin SA. *Ureaplasma urealyticum* in young children with acute respiratory symptoms. *Infect Dis Clin Pract* 1996; 5:551-554.
36. Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of anti-asthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 72-77.
37. Ingram DL, White ST, Lyna P, et al. *Ureaplasma urealyticum* and large colony mycoplasma colonization in female children and its relationship to sexual contact, age and race. *Child Abuse Negl* 1992; 16:265-272.
38. Hammerschlag MR, Doraiswamy B, Cox P, et al. Colonization of sexually abused children with genital mycoplasmas. *Sex Transm Dis* 1987; 14:23-25.
39. Waites KB, Brown MB, Stagno S, et al. Association of genital mycoplasmas with exudative vaginitis in a 10-year old: a case of misdiagnosis. *Pediatrics* 1983; 71:250-252.
40. Poggio TV, Orlando N, Galanternik L, et al. Microbiology of acute arthropathies among children in Argentina: *Mycoplasma pneumoniae* and *hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Pediatr Inf Dis J* 1998; 17:30.
41. Stuckey M, Quinn PA, Gelfand EW. Identification of *Ureaplasma urealyticum* (T-strain mycoplasma) in patient with polyarthritis. *Lancet* 1978; 28:2:917-920.
42. Geloni V, Fantini F. Reactive arthritis. *Pediatr Med Chir* 1990; 12:447-451.
43. Smith RJ. Evidence for *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* in a patient with Reiter's disease. *J Adolesc Health Care* 1989; 10:155-159.
44. Bialasiewicz AA, Holbach L. Ocular findings in infection-linked immune phenomena and secondary diseases (the so-called Reiter's syndrome). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1990; 196:196-201.
45. Haussain A, Lane W, Robson M, et al. Mycoplasma Penetrans and other Mycoplasmas in urine of HIV+ children. *Journal of Clinical Microbiology* 1999; 1518-1523.
46. Karabay O, Topcuoglu A, Kocoglu E, et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of genital *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in a university hospital in Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006; 33:36-38.
47. Skerk V, Mareković I, Markovinović L, et al. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by *Ureaplasma urealyticum*. *Chemotherapy* 2006; 52:9-11.
48. Waites K, Crouse D, Cassel G. Therapeutic considerations for *Ureaplasma urealyticum* infection of neonates. *Clin Infect Dis* 1993; 17:S208-214.
49. Waites K, Sims B, Crouse D, et al. Serum concentrations of erythromycin after intravenous infusion in preterm neonates treated for *Ureaplasma urealyticum* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:287-293.
50. Baier RJ, Loggins J, Krugger TE. Failure of erythromycin to eliminate airway colonization with *Ureaplasma urealyticum* in very low birth weight infants. *BMC Pediatr*

- 2003; 4:3-10.
51. Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, et al. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4:CD00:37-44.
 52. Jónsson B, Rylander M, Faxelius G. *Ureaplasma urealyticum*, erythromycin and respiratory morbidity in high-risk preterm neonates. *Acta Paediatr* 1998; 87:1079-1084.
 53. Mhanna MJ, Delong LJ, Aziz HF. The value of *Ureaplasma urealyticum* tracheal culture and treatment in premature infants following an acute respiratory deterioration. *J Perinatol* 2003; 23:541-544.
 54. Goldenber R, Andrews W. Editorial: Intrauterine infection and why preterm prevention programs have failed. *Am J Publ Health* 1996; 86:781-783.
 55. Cassel G, Waites K, Watson H, et al. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6:69-87.
 56. Gomez R, Romero R, Nien JK, et al. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20:167-173.
 57. Hauth J, Goldenberg R, Andrews W, et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333:1732-1736.
 58. Egarter C, Leitich H, Karas H, et al. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:589-597.
 59. Farrar HC, Walsh-Sukys MC, Kyllonen K, et al. Cardiac toxicity associated with intravenous erythromycin lactobionate: Two case reports and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:688-691.
 60. Matlow A, Th'ng C, Kovach D, et al. Susceptibilities of neonatal respiratory isolates of *Ureaplasma urealyticum* to antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1290-1292.
 61. Witt A, Sommer EM, Cichna M, et al. Placental passage of erythromycin surpasses other macrolide antibiotics. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:816-819.
 62. Shaw NJ, Pratt BC, Weindling AM. *Ureaplasma* and mycoplasma infections of the central nervous system in preterm infants (letter). *Lancet* 1989; 2:1530-1531.
 63. Hentschel J, Abele-Horn M, Peters J. *Ureaplasma urealyticum* in the cerebrospinal fluid of a premature infant. *Acta Paediatr* 1993; 82:690-693.
 64. Garland SM, Murton LJ. Neonatal meningitis caused by *Ureaplasma urealyticum*. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:868-870.
 65. Waites KB, Rudd PT, Crouse DT, et al. Chronic *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections of central nervous system in preterm infants. *Lancet* 1988; 1:17-21.

Σαν βλεννόρροια ή καρκίνος...

Φαίνεται ότι οι ιατρικές παρομοιώσεις αρέσουν σε μερικούς ανθρώπους (όχι πάντα τους καλύτερους!) αν θυμηθούμε και τον δικό μας Παπαδόπουλο με τους γύψους του...

Από αγόρευση βουλευτή, συνεργάτη του Μακάρθι, στο Κογκρέσο των ΗΠΑ το 1951: "Επί πολλά χρόνια δεν αναφερόμαστε δημόσια σε ορισμένες ασθένειες όπως η βλεννόρροια ή ο καρκίνος. Όταν όμως συζητήθηκαν με ειλικρίνεια προόδευσε και η αντιμετώπισή τους. Είναι καιρός να φέρουμε στη δημοσιότητα και το θέμα της ομοφυλοφιλίας και να το αναγνωρίσουμε σαν τέτοιο" (δηλαδή σαν καρκίνο ή βλεννόρροια...)

A.K.

Προληπτικός έλεγχος (screening) νεοπλασμάτων παχέος εντέρου το 2008. Πού βρισκόμαστε;

Δ Γεωργιάδης, Ν Βιάζης, ΔΓ Καραμανώλης

SUMMARY

GEORGIADIS D, VIAZIS N, KARAMANOLIS DG. Colorectal cancer screening in 2008. Current Guidelines. Colorectal cancer is the 2nd commonest cancer in the world. In 2002 one million new cases have been reported together with 529.000 deaths. The male/female ratio is 1.2/1. Colorectal cancer is ideal for screening since it evolves through a sequence of events that lasts from 7-12 years and leads from the normal epithelium to the development of adenoma and subsequently carcinoma. If we can intervene at the stage of adenoma we can prevent the development of cancer. Once cancer has been established the 5 year survival rate depends on the stage of the disease. In stage Duke's A the 5 year survival rate is >80% in B 60-80% in C 30-40% and in D 5%. These percentages point out the importance of implementing screening guidelines for the detection for colorectal cancer as early as possible. These guidelines aim at detecting neoplasia in asymptomatic individuals. Current guidelines are as follows. **Nosokomiaka Chronika, 70, 53-58, 2008.**

Key words: colon cancer, colonoscopy, screening

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος στο κόσμο. Το 2002 οι νέες περιπτώσεις παγκοσμίως ανήλθαν σε 1.000.000 περίπου και οι θάνατοι που αποδόθηκαν σ' αυτήν την αιτία σε 529.000, με αναλογία ανδρών/γυναικών 1,2/1. Ο ΚΠΕ είναι ιδανική περίπτωση νόσου για την εφαρμογή μαζικής ανίχνευσης στο γενικό πληθυσμό (screening), δεδομένου ότι ακολουθεί μια συγκεκριμένη διαδικασία εξέλιξης που διαρκεί 7-12 χρόνια και οδηγεί σε μετάπτωση του φυσιολογικού επιθηλίου σε αδένωμα και καρκίνωμα. Παρέμβαση στο στάδιο πριν την εξαλλαγή και αφαίρεση της βλάβης σε προκαρκινικό στάδιο οδηγεί σε πραγματική πρόληψη της νόσου. Όταν η νόσος εγκατασταθεί, η πενταετής επιβίωση των ατόμων με καρκίνο του παχέος εντέρου είναι ανάλογη με το στάδιο της νόσου. Έτσι στη σταδιοποίηση κατά Duke's η συχνότητα της πενταετούς επιβίωσης είναι >80%, 60-80%, 30-40% και 5% για τα στάδια A, B, C και D αντίστοιχα. Τα παραπάνω ποσοστά τονίζουν και την αξία των προληπτικών προγραμμάτων ελέγχου για την πρόληψη ή/και ανίχνευση της νόσου σε πρώιμο στάδιο στο γενικό πληθυσμό. Τα προγράμματα αυτά στοχεύουν στην αναζήτηση νεοπλασίας σε πληθυσμό ο οποίος είναι ασυμπτωματικός. Συμπτωματικοί ασθενείς ή ασθενείς με θετικές δοκιμασίες ανίχνευσης υφίστανται διαγνωστική εκτίμηση ούτως ή άλλως. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, 53-58, 2008.**

Όροι ευρητηρίου: Καρκίνος παχέος εντέρου, κολονοσκόπηση, προληπτικός έλεγχος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος στον κόσμο. Το 2002 οι νέες περιπτώσεις παγκοσμίως ανήλθαν σε 1.000.000 περίπου και οι θάνατοι που αποδόθηκαν σ' αυτήν την αιτία σε 529.000, με αναλογία ανδρών/γυναικών 1,2/1.

Ο ΚΠΕ είναι ιδανική περίπτωση νόσου για την εφαρμογή μαζικής ανίχνευσης στο γενικό πληθυσμό (screening), δεδομένου ότι ακολουθεί μια συγκεκριμένη διαδικασία εξέλιξης που διαρκεί 7-12 χρόνια και οδηγεί σε μετάπτωση του φυσιολογικού επιθηλίου σε αδένωμα και καρκίνωμα. Παρέμβαση στο στάδιο πριν την εξαλλαγή και αφαίρεση της βλάβης σε προκαρκινικό στάδιο οδηγεί σε πραγματική πρόληψη της νόσου.

Όταν η νόσος εγκατασταθεί, η πενταετής επιβίωση των ατόμων με καρκίνο του παχέος εντέρου είναι ανάλογη με το στάδιο της νόσου. Έτσι στη σταδιοποίηση κατά Duke's η συχνότητα της πενταετούς επιβίωσης είναι >80%, 60-80%, 30-40% και 5% για τα στάδια Α, Β, C και D αντίστοιχα. Τα παραπάνω ποσοστά τονίζουν και την αξία των προληπτικών προγραμμάτων ελέγχου για την πρόληψη ή/και ανίχνευση της νόσου σε πρώιμο στάδιο στο γενικό πληθυσμό. Τα προγράμματα αυτά στοχεύουν στην αναζήτηση νεοπλασίας σε πληθυσμό ο οποίος είναι ασυμπτωματικός. Συμπτωματικοί ασθενείς ή ασθενείς με θετικές δοκιμασίες ανίχνευσης υφίστανται διαγνωστική εκτίμηση ούτως ή άλλως.

ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1. Συνήθους κίνδυνος (Average risk)

Στην κατηγορία αυτή ανήκει η μέγιστη πλειονότητα των περιπτώσεων του ΚΠΕ (περίπου 75%) και περιλαμβάνει άτομα χωρίς γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες της νόσου. Ωστόσο η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, αρχίζοντας γύρω στην ηλικία των 50 ετών. Η κατηγορία αυτή αποτελεί τον λεγόμενο σποραδικό ΚΠΕ.

2. Αυξημένος κίνδυνος (High risk)

α) **Άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΚΠΕ** (πρώτου βαθμού συγγενείς) που δεν εμπίπτουν στα γνωστά γενετικά σύνδρομα. Το ποσοστό της κατηγορίας αυτής είναι 15-20% όλων των περιπτώσεων του ΚΠΕ. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε αυτούς των οποίων οι συγγενείς ανέπτυξαν ΚΠΕ σε νεότερη ηλικία (κάτω των 50 ετών).

β) Κληρονομικός μη πολυποδιασικός ΚΠΕ (Σύνδρομο Lynch I & II)

Στην κατηγορία αυτή ανήκει περίπου το 5% των περιπτώσεων ΚΠΕ. Για να τεθεί η διάγνωση του συνδρόμου πρέπει, να πάσχουν τουλάχιστον 3 συγγενείς εκ των οποίων οι 2 να είναι πρώτου βαθμού, ο καρκίνος να εμφανίζεται σε 2 τουλάχιστον γενεές και ένας ασθενής να εμφανίσει τον καρκίνο σε ηλικία κάτω των 50 ετών. Στο σύνδρομο Lynch II είναι δυνατόν να συνυπάρχει καρκίνος στομάχου, παγκρέατος, ενδομητρίου, ωθήκης ή μαστού.

γ) Οικογενής αδενωματοδής πολυποδίαση (FAP)

Ευθύνεται για το 1% των περιπτώσεων ΚΠΕ. Είναι σύνδρομο που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη πολλαπλών αδενωματοδών πολυπόδων στο στόμαχο, στο δωδεκαδάκτυλο, στο λεπτό και στο παχύ έντερο. Τα άτομα μπορούν επίσης να αναπτύξουν εγκεφαλικούς όγκους, επιδερμικές κύστες, οστεώματα και ινωματώδεις όγκους (σύνδρομο Gardner). Ασθενείς με οικογενή πολυποδίαση παρουσιάζουν αναπόφευκτη εξέλιξη προς εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου συνήθως εντός 8-10 ετών.

δ) Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΙΦΝΕ)

Ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα στους οποίους η νόσος χρονολογείται περισσότερο από 10 χρόνια και προσβάλλει το παχύ έντερο σε μεγαλύτερη έκταση (πέραν της αριστερής κολικής καμπής), έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ. Έχει υπολογιστεί ότι τα πρώτα 10 χρόνια η συχνότητα είναι όση και του γενικού πληθυσμού και ακολούθως αυξάνεται κάθε έτος κατά 1%. Ασθενείς με Crohn κολίτιδα έχουν ανάλογο αυξημένο κίνδυνο ΚΠΕ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Η Ι.Φ.Ν.Ε., ευθύνεται περίπου για το 1% όλων των περιπτώσεων ΚΠΕ.

ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρωτογενής πρόληψη περιλαμβάνει την ενημέρωση του πληθυσμού για την ελαχιστοποίηση των παραγόντων κινδύνου.

Προστατευτικοί παράγοντες

α) Διατροφή πλούσια σε λαχανικά και φρούτα

Οι τροφές αυτές ασκούν τον προστατευτικό τους ρόλο στην ανάπτυξη ΚΠΕ με τις ουσίες που περιέχουν όπως, φυλλικό οξύ, βιταμίνη C και E, σελήνιο, καρβοτινοειδή και φαινόλες, που έχουν αντιοξειδωτική και

αντικαρκινική δράση.

β) Δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες

Ο όρος φυτικές ίνες περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα υδατανθράκων και πολυμερών ενώσεων που ανθίσταται στην πέψη από τα υδρολυτικά ένζυμα. Ο προστατευτικός ρόλος των φυτικών ινών δεν έχει επιβεβαιωθεί σε όλες τις μελέτες και παραμένει αμφιλεγόμενος, αλλά συνιστάται στη διατροφή για την πρόληψη του ΚΠΕ.

γ) Ασβέστιο

Η πρόσληψη ασβεστίου σχετίζεται με τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΚΠΕ. Ο προστατευτικός ρόλος αποδίδεται στη σύνδεση με τα λιπαρά οξέα και τα χολικά άλατα με αποτέλεσμα την ανασταλτική δράση στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό του εντερικού βλεννογόνου.

δ) Φυλλικό οξύ/Μεθειονίνη

Το φυλλικό οξύ έχει προστατευτική δράση με τη μεθυλίωση του DNA που καθορίζει τη δομή των χρωμοσωμάτων, τη δέσμευση με ιστόνες και τη μεταγραφική γονιδίων. Η ανάπτυξη ΚΠΕ εκφράζεται από την έλλειψη φυλλικού οξέος και μεθειονίνης που προδιαθέτει στην ανάπτυξη αδενωμάτων.

ε) Φυσική άσκηση

Η τακτική φυσική άσκηση έχει προστατευτικό ρόλο γιατί, μεταξύ άλλων καταπολεμά την παχυσαρκία και τη συσσώρευση λίπους.

στ) Λήψη ασπιρίνης και άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ)

Συχνή λήψη ασπιρίνης και ΜΣΑΦ για μακρό χρονικό διάστημα σχετίζεται με χαμηλή συχνότητα ΚΠΕ και αδενωμάτων. Η παρατήρηση όμως αυτή δεν αποτελεί ακόμα ένδειξη για τακτική χορήγηση ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ για την πρόληψη ΚΠΕ, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου με την κατάλληλη χρήση μεθόδων ανίχνευσης, παρακολούθησης και διάγνωσης.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ

Υπάρχουν πολλαπλές διαθέσιμες επιλογές ανίχνευσης συμπεριλαμβανομένων της μικροσκοπικής εξέτασης της αιμοσφαιρίνης των κοπράνων, της ορθοσιγμοειδοσκόπησης, του βαριούχου υποκλυσμού και της κολονοσκόπησης.

Μικροσκοπική εξέταση της αιμοσφαιρίνης των κοπράνων

Σε μία μελέτη που διενεργήθηκε για να εξετασθεί η αποτελεσματικότητα της χρήσης της αιμοσφαιρίνης των κοπράνων ως εργαλείο ανίχνευσης έλαβαν μέρος 46.551 συμμετέχοντες ηλικίας από 50 έως 80 ετών, οι οποίοι διαχωρίστηκαν τυχαία σε μία ομάδα που θα υποβάλλονταν στην εξέταση ετησίως, σε μία άλλη ομάδα που θα υποβάλλονταν στην εξέταση κάθε 2 χρόνια και στην ομάδα ελέγχου. Η 13ετής συνολική θνησιμότητα από τον καρκίνο του παχέος εντέρου για κάθε 1000 άτομα ήταν 5.88 για την ετησίως παρακολουθούμενη ομάδα, 8,33 για τη διετούς παρακολουθούμενη ομάδα και 8,83 για την ομάδα ελέγχου. Η μικροσκοπική εξέταση της αιμοσφαιρίνης των κοπράνων προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα ως εργαλείο ανίχνευσης καθώς έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της σε τυχαίοποιημένες μελέτες, δεν είναι επεμβατική μέθοδος και έχει αποδεκτή σχέση κόστους/αποτελέσματος. Παρόλα αυτά η μείωση της θνησιμότητας είναι μικρή (15-33%) και η σωστή εκτίμηση μιας θετικής απάντησης είναι συχνά ανεπαρκής.

Ορθοσιγμοειδοσκόπηση

Η ορθοσιγμοειδοσκόπηση μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως ένα εργαλείο ανίχνευσης, δεδομένου ότι μειώνει τη θνησιμότητα σε ποσοστό 60-70% και η προετοιμασία είναι πολύ πιο εύκολη για τους ασθενείς σε σύγκριση με την κολονοσκόπηση. Παρόλα αυτά, ανακαλύπτει μόνο τα μισά από τα αδενώματα και το 40% των καρκίνων βρίσκονται κεντρικότερα της σπληνικής καμπής.

Υπάρχει μία ορθολογική βάση στη σύσταση της πραγματοποίησης ενός συνδυασμού μικροσκοπικής εξέτασης της αιμοσφαιρίνης των κοπράνων και ορθοσιγμοειδοσκόπησης προτείνοντας την πρώτη εξέταση να γίνεται ετησίως και τη δεύτερη κάθε 5 χρόνια. Ο συνδυασμός αυτός επιτρέπει την απεικόνιση του αριστερού κόλου και παρέχει καλή ευαισθησία με την αιμοσφαιρίνη των κοπράνων για την εντόπιση εγγύτερων καρκίνων που δεν μπορούν να αναδειχθούν με την ορθοσιγμοειδοσκόπηση. Παρόλο που η πρακτική αυτή δεν έχει μελετηθεί σε κάποια τυχαίοποιημένη έρευνα, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε πως η χρησιμοποίηση της αιμοσφαιρίνης των κοπράνων, έστω και μια φορά, μαζί με την ορθοσιγμοειδοσκόπηση αύξησε τη συχνότητα ανεύρεσης νεοπλασίας σε 76%, από 70% μόνο με την ορθοσιγμοειδοσκόπηση.

Βαριούχος υποκλυσμός

Ο βαριούχος υποκλυσμός παρέχει το πλεονέκτημα ότι είναι μια εξέταση που έχει θετική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και εξετάζεται ολόκληρο το παχύ έντερο. Παρόλα αυτά ποτέ δεν έχει μελετηθεί ως μια εξέταση ανίχνευσης του πληθυσμού. Η NPS (National Polyp Study) στις Η.Π.Α. έδειξε ότι με τον βαριούχο υποκλυσμό δεν ανευρίσκονται το 50% των αδενωμάτων <1εκ.

Κολονοσκόπηση

Η κολονοσκόπηση είναι ικανή να βοηθήσει στην πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου με τον εντοπισμό των αδενωμάτων πολυπόδων και την πολυπεκτομή. Η κολονοσκόπηση επιτρέπει την εξέταση ολόκληρου του αυλού του παχέος εντέρου με αποτέλεσμα τόσο απώτερες βλάβες όσο και εγγύτερες να είναι δυνατόν να ανακαλυφθούν. Έχει τη μεγαλύτερη ευαισθησία από όλες τις μεθόδους στην ανίχνευση του καρκίνου. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι το κόστος, οι αυξημένοι κίνδυνοι διάτρησης και αιμορραγίας, η δυσκολία κατά την προετοιμασία των ασθενών και η ανάγκη για νάρκωση. Σε σύγκριση με το βαριούχο υποκλυσμό η κολονοσκόπηση είναι πιο αποτελεσματική μέθοδος παρακολούθησης.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ

Παρά τις προσπάθειες που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια, η συμμόρφωση του πληθυσμού στα προγράμματα προληπτικού ελέγχου ανίχνευσης του καρκίνου του παχέος εντέρου παραμένει χαμηλή. Σε ασθενείς χωρίς ατομικό αναμνηστικό πολυποδίασης ή καρκίνου ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου το 50%, 19,6%, 39,8% και 17,5% δεν είχαν ποτέ υποβληθεί σε δοκιμασία ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα, ορθοσιγμοειδοσκόπηση, βαριούχο υποκλυσμό και κολονοσκόπηση αντίστοιχα. Ανάμεσα σε αυτούς είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό η συμμόρφωση ήταν μεγαλύτερη με 62,9% έναντι 39,7%. Σε μια παναμερικανική έρευνα μόνο 33,6% των ατόμων κάτω των 50 ετών το 1999 είχαν υποβληθεί σε ορθοσιγμοειδοσκόπηση ή κολονοσκόπηση τα τελευταία 5 χρόνια.

Πώς μπορεί να αυξηθεί η χρησιμοποίηση των μεθόδων ανίχνευσης έτσι ώστε να γίνει ο έλεγχος πιο αποτελεσματικός; Καταρχήν το ευρύ κοινό οφείλει να κατανοήσει την χρησιμότητα και τα οφέλη του ελέγχου για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Φαίνεται όμως ότι υπάρχουν δυο φραγμοί στη μη κατανόηση

από πλευράς του πληθυσμού της αναγκαιότητας της διενέργειας μεθόδων ανίχνευσης. Οι περισσότεροι φοβούνται να υποβληθούν σε αυτές τις μεθόδους καθώς έχουν την πεποίθηση ότι είναι επίπονες. Επίσης υποεκτιμούν την αναγκαιότητα διενέργειάς τους χωρίς την ύπαρξη ανάλογων συμπτωμάτων. Η κατάλληλη επιμόρφωση απαιτείται για να ξεπεραστούν όλες αυτές οι αντιλήψεις.

Η Αμερικάνικη Εταιρία Γαστρεντερολογίας προτείνει σε άτομα συνήθους κινδύνου την έναρξη του ελέγχου στην ηλικία των 50 ετών με τη διενέργεια κολονοσκόπησης κάθε 10 χρόνια. Σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου η πρώτη κολονοσκόπηση θα πρέπει να πραγματοποιείται στην ηλικία των 40 ετών ή 10 έτη νωρίτερα από το έτος διάγνωσης της νόσου του πιο νέου από πλευράς ηλικίας συγγενή. Οι ιδιωτικές ασφαλιστικές εταιρείες καλύπτουν το κόστος της προληπτικής κολονοσκόπησης και ήδη το 2005 το 50,6% όλων των κολονοσκοπήσεων που έγιναν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Ουάσιγκτον ήταν για screening.

Στη Γερμανία το εθνικό πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου, το οποίο ξεκίνησε το 1976 και τροποποιήθηκε το 2002, περιλαμβάνει τη διενέργεια μικροσκοπικής εξέτασης για την ανίχνευση αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα σε κάθε άτομο >50 ετών ετησίως καθώς και κολονοσκόπηση κάθε 10ετία για όλα τα άτομα >55 ετών. Στα πλαίσια παρακολούθησης μετά πολυποδεκτομή προτείνεται νέα κολονοσκόπηση ανά 5ετία.

Στην Ιταλία από το 2000, οι ασφαλιστικοί φορείς καλύπτουν προληπτική κολονοσκόπηση από την ηλικία των 45 ετών, ενώ και στην Αυστρία από το 2005 καλύπτεται προληπτική κολονοσκόπηση από την ηλικία των 50 ετών.

Σύμφωνα και με τις οδηγίες της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας, όλα τα άτομα συνήθους κινδύνου, αλλά >50 ετών, πρέπει να ενθαρρύνονται να κάνουν ετήσιο έλεγχο κοπράνων για λανθάνουσα απώλεια αίματος, καθώς & ορθοσιγμοειδοσκόπηση κάθε 5 χρόνια ή ακόμα καλύτερα κολονοσκόπηση κάθε 10 χρόνια μέχρι την ηλικία των 75 ετών. Άτομα με ένα συγγενή α' βαθμού με Κ.Π.Ε., υποβάλλονται σε κολονοσκόπηση από την ηλικία των 40 ετών ή 10 έτη νωρίτερα από τη διάγνωση της νόσου στο συγγενή. Άτομα με 2 συγγενείς α' βαθμού ή με 1 συγγενή με Ca <60 ετών υποβάλλονται σε κολονοσκόπηση από την ηλικία των 40 ετών κάθε 5 χρόνια. Ολική κολονοσκόπηση συνιστάται, επίσης, μετά 3 χρόνια από πολυποδεκτομή για αδένωμα. Επί αρνητικής εξέτασης επανέλεγχος ανά 5ετία. Σε ασθενείς που έχουν χειρουργηθεί για καρκίνο παχέος εντέρου, πρώτος επανέλεγχος πρέπει να γίνεται με ολική

κολονοσκόπηση μετά 1 και 3 χρόνια από τη θεραπευτική αφαίρεση. Επί αρνητικής εξέτασης επανέλεγχος ανά 5ετία. Οι φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου της οικογενούς αδενωματοώδους πολυποδίασης θα πρέπει να υποβάλλονται σε ορθοσιγμοειδοσκόπηση ανά έτος από την ηλικία των 12 ετών. Για ασθενείς με σύνδρομο Lynch προτείνεται αρχική κολονοσκόπηση στην ηλικία των 25 ετών ή 10 χρόνια νωρίτερα από το έτος διάγνωσης της νόσου στο νεώτερο συγγενή. Επανέλεγχος κάθε 2 χρόνια. Παράλληλα πρέπει να γίνεται συχνός έλεγχος για Ca ενδομητρίου, ωοθηκών, παγκρέατος, λεπτού εντέρου, στομάχου, ουροποιητικού. Για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα προτείνεται έλεγχος με ολική κολονοσκόπηση και λήψη βιοψιών ανά 10 cm σε κάθε ελκώδη κολίτιδα πέραν του ορθού. Η έναρξη του ελέγχου πρέπει να γίνεται μετά από 8 έτη για εκτεταμένη νόσο και 12-15 έτη για αριστερή κολίτιδα. Επανεξέταση κάθε 1-2 έτη επί απουσίας δυσπλασίας και κάθε 6 μήνες επί παρουσίας ήπιας δυσπλασίας. Για ασθενείς με Crohn κολίτιδα προτείνεται έλεγχος με ολική κολονοσκόπηση και λήψη βιοψιών ανά 10 cm σε κάθε εκτεταμένη Crohn κολίτιδα. Η έναρξη του ελέγχου πρέπει να γίνεται μετά από 8 έτη για εκτεταμένη νόσο και 12-15 έτη για αριστερή κολίτιδα. Επανεξέταση κάθε 2 χρόνια επί απουσίας δυσπλασίας και κάθε 1 χρόνο επί παρουσίας ήπιας δυσπλασίας.

Στο μέλλον η εικονική κολονοσκόπηση, η κολονοσκόπηση με μικροσκοπική κάψουλα, η μεγενθυτική χρωμοενδοσκόπηση, η εξέταση του DNA μέσω των κοπράνων είναι νέες υποσχόμενες μέθοδοι ανίχνευσης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Αυτές οι μέθοδοι δεν έχουν ακόμα αναπτυχθεί επαρκώς έτσι ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν εξετάσεις ρουτίνας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η διενέργεια ελέγχου στο γενικό πληθυσμό έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως βασική ιατρική παροχή. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου μπορεί να προληφθεί. Χρησιμοποιώντας τις υπάρχουσες επιλογές ανίχνευσης (κυρίως την κολονοσκόπηση) και οδηγίες είναι δυνατόν να μειωθεί η επίπτωση του καρκίνου και να βελτιωθεί το επίπεδο ζωής. Η παροχή της ιατρικής περίθαλψης πρέπει να επιμορφώνει τους ασθενείς όχι μόνο στον έλεγχο αλλά και στις στρατηγικές πρόληψης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parkin D, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108
2. Chao A, Thun M, Connell C, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;293:172-182.
3. Winawer S, Zauber A, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334:82-87
4. Weinberg R. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. *CA Cancer J Clin* 1994; 44:160-170
5. Kinzler K, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87:159-170
6. Fearon E, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759-767.
7. Winawer S, Fletcher R, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642
8. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Gastrointestinal Consortium Panel: Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale - Update based on new evidence. *Am J Gastroenterology* 2003; 124:544-560.
9. Rex D, Johnson D, Lieberman D, et al. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:868-877.
10. Pox C, Schmiegell W, Classen M. Current status of screening colonoscopy in Europe and in the United States. *Endoscopy* 2007;39:168-173.
11. Mandel J, Bond J, Church T, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328:1365-1371
12. Lieberman D, Weiss D. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380: One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345:555-560
13. Winawer S, Stewart E, Zauber A, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1766-1772.
14. Schoen R, Weissfeld J, Trauth J, et al. A population-based, community estimate of total colon examination. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:446-451.
15. Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία: Οδηγίες για την πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Αθήνα 1998
16. Paspatis G, Kalafatis E, Oros L, et al. Folate status and adenomatous colonic polyps. A colonoscopically controlled study. *Dis Colon Rectum* 1995;38:64-68.
17. Paspatis G, Karamanolis DG, Vassilakaki T, et al. Proliferative activity in colonic adenomas as a predictor of metachronous adenomas as assessed by proliferating cell nuclear antigen immunohistochemistry. *Am J Gastroenterol* 1995;4:597-602.

18. Papatheodoridis G, Triantafyllou K, Tzouvala M, et al. Characteristics of rectosigmoid adenomas as predictors of synchronous advanced proximal neoplasms. *Am J Gastroenterol* 1996;91:180-1813.
19. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006;355:1863-72.
20. Levin T. Dealing with uncertainty: Surveillance colonoscopy after polypectomy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1745-47.
21. Bujanda L, Sarasqueta C, Zubiaurre L, et al. Low adherence to colonoscopy in the screening of first-degree relatives of patients with colorectal cancer. *Gut* 2007; 56:1714-18.
22. Bressler B, Pazat L, Chen Z, et al. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007; 132:96-102.
23. Pezzoli A, Matarese V, Rubini M, et al. Colorectal cancer screening: Results of a 5-year program in asymptomatic subjects at increased risk. *Digestive and Liver Disease* 2007; 39:33-39.
24. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler C, et al. Case-control study supports extension of surveillance interval after colonoscopic polypectomy to at least 5 yr. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1739-44.

Σπατάλες...

Η φύση δεν κάνει οικονομία σε ορισμένα πράγματα!

Το θήλυ έμβρυο έχει στις μη λειτουργούσες ακόμα ωοθήκες του περί τα 2-3 εκατομμύρια ωοθηλάκια. Κατά τη γέννηση διατηρούνται περί τις 300 χιλιάδες. Κατά την αναπαραγωγική της ηλικία η γυναίκα έχει περί τις 400 ωοθηκορρηξίες ενώ τα υπόλοιπα μένουν άτρητα. Και από αυτά τα 400, σπάνια θα επιτελέσουν το σκοπό τους πάνω από 4-5 καταλήγοντας σε κύηση... Και αν υπολογίσουμε και τα περίπου 200 εκατομμύρια σπερματοζωάρια ανά εκσπερμάτωση για τον άνδρα, η σπατάλη γίνεται πιο αντιληπτή...

A.K.

Αρχές Ηλεκτροχειρουργικής

ΚΒ Νούσης

SUMMARY

NOUTSIS K. Principles of Electrosurgery. Electrocautery uses direct current to create a red hot tip. It is safer for patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. Modern electrosurgery, encompasses a group of procedures by which high-frequency alternating electrical current is applied to living tissues in order to achieve superficial ablation, deep ablation, cutting of the skin. Since living tissue is a poor conductor of electricity, the flow of electrical current is hampered. This resistance to the flow of electricity results in the conversion to heat. The use of different varieties of electrosurgical current, each characterized by a distinctive wave form, results in unique biologic outcomes, including desiccation, coagulation or section of treated skin. **Nosokomiaka Chronika, 70, 59-65, 2008.**

Key words: Electrosurgery, radiosurgery, electrocautery, pacemakers, implantable cardioverter-defibrillators, electrodesiccation, electrofulguration, electrocoagulation, electrosection, electrolysis, electroepilation, thermolysis, monoterminal, biterminal, monopolar, bipolar, direct current, high frequency, alternating current

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σύγχρονη ηλεκτροχειρουργική περιλαμβάνει ομάδα τεχνικών στις οποίες εναλλασσόμενο ρεύμα υψηλής συχνότητας χρησιμοποιείται για επιπολής και βαθύτερη εκτομή στιβάδων του δέρματος, τομή ιστών, εκτομή βλαβών, και αιμόσταση. Επειδή οι ζώντες ιστοί είναι κακοί αγωγοί του ηλεκτρισμού, παρέχουν αντίσταση στη ροή του ηλεκτρισμού με αποτέλεσμα την παραγωγή θερμότητας. Η χρησιμοποίηση ηλεκτρικού ρεύματος με ποικιλία κυματομορφών (waveform) δημιουργεί διαφορετικά βιολογικά αποτελέσματα, περιλαμβανομένων της ηλεκτροαποξήρανσης, της ηλεκτροπηξίας και τομής του δέρματος. Η παραδοσιακή ηλεκτροκαυτηρίαση χρησιμοποιεί συνεχές ηλεκτρικό ρεύμα για να πυρακτώσει το άκρο του ηλεκτροδίου της χειρολαβής. Είναι ασφαλέστερη σε ασθενείς με βηματοδότη και απινιδωτή. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, 59-65, 2008.**

Όροι ευρετηρίου: Ηλεκτροχειρουργική, ραδιοχειρουργική, ηλεκτροκαυτηρίαση, βηματοδότες, εμφυτεύσιμοι απινιδωτές, ξήρανση ζωικών ιστών με ηλεκτρικό ρεύμα, ηλεκτροπηξία, τομή, εκτομή ιστών με ηλεκτρικό ρεύμα, ηλεκτρόλυση, ηλεκτροαποτρίχωση, θερμόλυση, χρησιμοποίηση ενός ακροδέκτου (monoterminal), δυο ακροδεκτών (biterminal), μονοπολική, διπολική, συνεχές ρεύμα, υψίσυχο εναλλασσόμενο ρεύμα

Η ηλεκτροχειρουργική χρησιμοποιείται στη θεραπευτική αντιμετώπιση μεγάλου αριθμού καλοήθων και κακοήθων δερματικών βλαβών. Η ηλεκτροχειρουργική είναι πολύ δημοφιλής, επειδή η απαιτούμενη συσκευή δεν είναι δαπανηρή, και η εκμάθηση των τεχνικών της είναι σχετικά εύκολη. Το κύριο μειονέκτημά της είναι ότι καταστρέφει τη δερματική βλάβη και έτσι δεν μπορεί να γίνει ιστολογική εξέταση. Γι' αυτό σε πιθανολογούμενη κακοήθη δερματική βλάβη θα πρέπει να ληφθεί βιοψία πριν από την ηλεκτροχειρουργική (1-6).

ΣΥΝΕΧΕΣ ΚΑΙ ΕΝΑΛΛΑΣΣΟΜΕΝΟ ΡΕΥΜΑ

Οι ηλεκτροχειρουργικές συσκευές χρησιμοποιούν συνεχές ή εναλλασσόμενο ρεύμα. Οι περισσότερες ηλεκτροχειρουργικές συσκευές χρησιμοποιούν υψηλής συχνότητας και υψηλού δυναμικού εναλλασσόμενο ρεύμα. Οι συσκευές αυτές μπορούν να μετατρέπουν το ρεύμα 110 ή 220V σε ρεύμα αρκετών χιλιάδων Volts και να αυξήσουν τη συχνότητα 60Hz του εναλλασσόμενου ρεύματος σε 3.5 MHz. Η ηλεκτροκαυτηρίαση (electrocautery) και η ηλεκτρόλυση (electrolysis) είναι οι κύριες τεχνικές, που χρησιμοποιούν συνεχές ρεύμα (7).

Ορολογία

Λόγω της παρατηρούμενης συγχύσεως στον ορισμό και τη χρησιμοποίηση όρων, σχετιζομένων με την ηλεκτροχειρουργική επιχειρείται βραχεία επεξήγηση της ορολογίας.

ΗΛΕΚΤΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Είναι γενικός όρος αναφερόμενος σε όλες τις μεθόδους χρησιμοποίησεως του ηλεκτρισμού στη χειρουργική και περιλαμβάνει την ηλεκτροκαυτηρίαση (electrocautery), την ηλεκτρόλυση (electrolysis), την καταστροφή ζωικών ιστών δι' ηλεκτρικών σπινθήρων (electro fulguration), την ξήρανση ζωικών ιστών με ηλεκτρικό ρεύμα (electrodesiccation), την ηλεκτροπηξία (electrocoagulation) και την κοπή (τομή) ιστών με ηλεκτρικό ρεύμα (electrosection).

ΗΛΕΚΤΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΜΕΝΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΙΣΧΥΣ (Electrosurgical devices and Outputs)

Με την πάροδο των ετών οι ηλεκτροχειρουργικές συσκευές βελτιώθηκαν και συνεχώς εξελίσσονται. Από μια συσκευή δυνατόν να έχουμε ποικιλία στην παραγόμενη ηλεκτρική ισχύ, με χαρακτηριστική παραγόμενη

κυματομορφή (wave form) και χρησιμότητα. Με κατάλληλη επιλογή της παραγόμενης ηλεκτρικής ισχύος έχουμε κλινική εφαρμογή σε εκλεκτική τομή, εκτομή, αφαίρεση επιφανειακών και βαθύτερων στοιβάδων της επιδερμίδος ή πήξη ιστών. Για την άριστη χρησιμοποίηση μιας ηλεκτροχειρουργικής συσκευής, ο ιατρός θα πρέπει να έχει βασικές γνώσεις της λειτουργίας της συσκευής αυτής. Το σύνθετο ηλεκτρικό ρεύμα αρχικά περνάει από μετασχηματιστή, ο οποίος αλλάζει το δυναμικό (Voltage) και προσδίδει στο ρεύμα ιδιότητες απαραίτητες για τη λειτουργία διαφόρων κυκλωμάτων. Το ρεύμα εν συνεχεία περνάει από transistors για να αυξηθεί η ηλεκτρική συχνότητα. Και ακολούθως η ηλεκτρική ενέργεια ελευθερώνεται στο ηλεκτρόδιο θεραπείας. Κάθε ηλεκτροχειρουργικό ρεύμα παράγει τη δική του μοναδική, ξεχωριστή κυματομορφή (wave form). Οι κυματομορφές αυτές γίνονται ορατές στην οθόνη παλμοσκοπίου (oscilloscope) ή αποτυπώνονται σε παλμογράφο (oscillograph). Οι κυματομορφές αυτές δυνατόν να είναι damped ή undamped ανάλογα με τον τύπο του χρησιμοποιούμενου κυκλώματος. Η κυματομορφή damped wave αποτελείται από σύντομη ριπή ηλεκτρικής ενέργειας, στην οποία το εύρος κύματος βαθμιαία ελαττώνεται μέχρις ότου μηδενισθεί.

Με τη χρησιμοποίηση ηλεκτρονικής λυχνίας λαμβάνουμε πιο ομοιόμορφη ηλεκτρική ισχύ (undamped κυματομορφή). Ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο κύκλωμα έχουμε μερική ή πλήρη μετατροπή του εναλλασσόμενου ρεύματος σε συνεχές.

Οι διάφοροι τύποι κυματομορφών, προκαλούν διάφορα βιολογικά αποτελέσματα και χρησιμοποιούνται σε διάφορες ηλεκτροχειρουργικές επεμβάσεις. Γενικά damped κυματομορφές παρέχουν οι electrodesiccation και electro fulguration, ενώ undamped κυματομορφές ρεύματος έχουμε σε electrocoagulation και cutting currents (ρεύμα τομής ιστών).

Ορολογία: Monopolar, Bipolar, monoterminial, Biterminial

Το ηλεκτρικό ρεύμα δυνατόν να μεταφέρεται στον ασθενή με ένα ηλεκτρόδιο θεραπείας με ή χωρίς τη χρησιμοποίηση ηλεκτροδίου διασποράς (Indifferent, dispersive electrode, γείωση, ground plate). Όταν χρησιμοποιείται ένα μόνο θεραπευτικό ηλεκτρόδιο, χωρίς το ηλεκτρόδιο γειώσεως η μέθοδος καλείται monoterminial. Η electrodesiccation και η ποικιλία της η electro fulguration, στις οποίες το ηλεκτρόδιο γειώσεως δεν εξυπηρετεί καμιά σκοπιμότητα θεωρούνται monoterminial.

Όταν χρησιμοποιούνται δύο ηλεκτρόδια η μέθοδος χαρακτηρίζεται biterminial. Η biterminial μέθοδος

περαιτέρω διαιρείται σε δύο τεχνικές: monopolar και bipolar (μονοπολική και διπολική). Στη μονοπολική το ρεύμα ρέει μεταξύ του ηλεκτροδίου θεραπείας της χειρολαβής και του ηλεκτροδίου γειώσεως, που προσκολλάται σε θέση του δέρματος μακριά από τη θέση θεραπείας. Η ηλεκτροπηξία (electrocoagulation) αποτελεί την πιο συχνή μονοπολική θεραπεία. Όταν το ρεύμα ρέει μεταξύ των δύο σκελών λαβίδας η τεχνική αναφέρεται ως διπολική (4,6,7).

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Τρεις είναι οι κύριες εφαρμογές της ηλεκτροχειρουργικής: α) καταστροφή επιπολής ιστών (electrodesiccation), β) βαθύτερη καταστροφή ιστών (electrocoagulation) και γ) τομή ιστών (electrosection).

Η καταστροφή και η αφαίρεση δερματικών βλαβών με την ηλεκτροχειρουργική θα πρέπει να γίνεται με τη μικρότερη δυνατή βλάβη των πέριξ υγιών ιστών.

Κατά τη χρησιμοποίηση ηλεκτροχειρουργικής, κρυσταλλοχειρουργικής ή CO₂ laser, όσο βαθύτερη η καταστροφή του δέρματος, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα δημιουργίας ανεπιθύμητης ουλής. Επειδή το καταστροφικό αποτέλεσμα της electrocoagulation επεκτείνεται βαθύτερα συγκριτικά προς την electrodesiccation, ο ιατρός λαμβάνοντας υπόψη την ιστολογία της δερματικής βλάβης επιλέγει το κατάλληλο ρεύμα.

Δεν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις στη χρησιμοποίηση της ηλεκτροχειρουργικής. Προφυλάξεις όμως θα πρέπει να λαμβάνονται κατά τη θεραπεία ασθενών με βηματοδότη ή απινιδωτή (6,7).

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ

Γίνεται προεγχειρητική εκτίμηση του ασθενούς σχετικά με πιθανούς κινδύνους για τον ίδιο, τον ιατρό και το παραϊατρικό προσωπικό.

Απαραίτητη είναι η λήψη ιστορικού του ασθενούς σχετικά με αλλεργικές αντιδράσεις σε καθαριστικά, τοπικά αναισθητικά, τοπικά αντιβιοτικά. Συσκευή εκκενώσεως του καπνού θα πρέπει να είναι διαθέσιμη για την ασφαλή απομάκρυνση του καπνού, ιδιαίτερα σε μεγάλες ηλεκτροχειρουργικές επεμβάσεις όπως εκτεταμένες ηλεκτροτομές (electrosection). Ο ιατρός και οι συνεργάτες του θα πρέπει να φορούν μάσκα, προστατευτικά γυαλιά για την αποφυγή εκθέσεως σε μικρόβια, μεταφερόμενα με τον καπνό. Γάντια θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε κάθε ηλεκτροχειρουργική επέμβαση. Προεγχειρητικά η προς θεραπεία βλάβη και οι πέριξ ιστοί καθαρίζονται με μη αλκοολούχα

καθαριστικά, όπως χλωρεξιδίνη ή Povidone Iodine. Το οινόπνευμα θα πρέπει να αποφεύγεται γιατί υπάρχει η πιθανότητα ανάφλεξης.

Σχεδόν πάντοτε γίνεται τοπική αναισθησία, με 1% λιδοκαΐνη με επινεφρίνη. Τοπική αναισθησία παραλείπεται κατά τη θεραπεία μικρών επιφανειακών ευρυαγγειών του προσώπου. Ο ασθενής θα πρέπει να είναι ξαπλωμένος σε εξεταστικό κρεβάτι για την αποφυγή λιποθυμίας. Προσδιορίζουμε την ένταση του ρεύματος, επιλέγουμε το κατάλληλο θεραπευτικό ηλεκτρόδιο και τοποθετούμε το ηλεκτρόδιο γειώσεως. Η απόληξη (tip) που προσαρμόζεται στο άκρο του θεραπευτικού ηλεκτροδίου θα πρέπει να αποστειρώνεται ή να είναι μιας χρήσεως (disposable). Η χειρολαβή καλύπτεται με αποστειρωμένο προστατευτικό περίβλημα (π.χ. αποστειρωμένο γάντι).

Είναι εσφαλμένη η άποψη ότι η θερμότης καταστρέφει τους μικροοργανισμούς στην απόληξη του ηλεκτροδίου. Ο όρος καυτηρίαση (cautery) αναφέρεται στην άμεση επαφή πυρακτωμένου μεταλλικού αντικειμένου με ζωνικό ιστό με αποτέλεσμα τη νέκρωση και πήξη (συμπύκνωση) του ιστού.

Κατά την ηλεκτροκαυτηρίαση (electrocautery) ηλεκτρικά θερμαινόμενος μεταλλικός ακροδέκτης φέρεται σε άμεση επαφή με ζωνικό ιστό μεταφέροντας θερμότητα και προκαλώντας έγκαυμα, χωρίς τη διόδο ηλεκτρικού ρεύματος στον ιστό.

Ηλεκτροχειρουργική με υψίσυχο ρεύμα (high-frequency electrosurgery) αναφέρεται σε οποιαδήποτε τεχνική, η οποία χρησιμοποιεί υψίσυχο εναλλασσόμενο ρεύμα για να επιτύχει καυτηρίαση, πήξη, ή τομή ιστών (electrofulguration, electrodesiccation, electrocoagulation, electrosection). Στην ηλεκτροχειρουργική με υψίσυχο ρεύμα ο μεταλλικός ακροδέκτης είναι ψυχρός (cold tip). Καθώς το εναλλασσόμενο ρεύμα διέρχεται από τον ιστό, η αντίσταση του ιστού παράγει θερμότητα και θερμική βλάβη.

Ηλεκτρόλυση (electrolysis) είναι η εξεργασία, κατά την οποία χαμηλής εντάσεως, συνεχές ηλεκτρικό ρεύμα διέρχεται από ένα ιστό μεταξύ δύο ηλεκτροδίων, με αποτέλεσμα βλάβη του ιστού με χημική αντίδραση, η οποία συμβαίνει στο άκρον του ενός εκ των ηλεκτροδίων. Συνήθως χρησιμοποιείται για την καταστροφή τριχικών θυλάκων.

Η θερμόλυση (thermolysis) χρησιμοποιεί υψίσυχο εναλλασσόμενο ρεύμα χαμηλού δυναμικού και χαμηλής ισχύος για τη θερμική καταστροφή τριχικών θυλάκων (αποτρίχωση, epilation). Η ηλεκτροαποτρίχωση (electroepilation) αποτελεί έναν άλλο χρησιμοποιούμενο όρο για τη θερμόλυση.

ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΙΣΤΩΝ ΔΙ' ΗΛΕΚΤΡΙΚΩΝ ΣΠΙΝΘΗΡΩΝ (Electrofulguration)

Είναι η χρησιμοποίηση ενός ηλεκτροδίου θεραπείας, που παράγει σπινθήρες χωρίς επαφή με τον ιστό. Το ηλεκτρόδιο κρατιέται σε απόσταση 1-3mm από το δέρμα και οι παραγόμενοι αδρόι σπινθήρες γεφυρώνουν το χάσμα. Ηλεκτρόδιο διασποράς δεν χρησιμοποιείται και η μέθοδος θεωρείται *monoterminal* (με ένα ακροδέκτη). Το ρεύμα έχει ισχύ 0,50-0,75 A και Voltage μεγαλύτερο των 2000 V. Η παραγόμενη θερμότητα ποικίλλει ανάλογα με την ισχύ και το δικτυωτό χόριο δεν επηρεάζεται επειδή η απανθράκωση των επιφανειακών στοιβάδων της επιδερμίδας αποτελεί μονωτικό φραγμό. Το δέρμα επουλούται πολύ καλά με ελάχιστες ή καθόλου υπολειμματικές υποχρωμικές ή ουλωτικές βλάβες. Οι πιο συχνές ενδείξεις *electrofulguration*: η θεραπεία καλοήθων επιδερμικών βλαβών όπως, μυρμηκίες, ακροχορδόνες, σμηγματορροϊκές υπερκερατώσεις, σμηγματογόνος υπερπλασία (4,6,7).

ΗΛΕΚΤΡΟΑΠΟΞΗΡΑΝΣΗ (Electrodesiccation)

Είναι *monoterminal* όμοια με την *electrofulguration* με εξαίρεση ότι το ηλεκτρόδιο θεραπείας έρχεται σε επαφή με τον ιστό και παράγονται λεπτοί ή καθόλου σπινθήρες. Το ρεύμα έχει την ίδια ισχύ 0,50-0,75A και voltage μεγαλύτερο των 2000V. Το άκρο του ηλεκτροδίου είτε μετακινείται απαλά στην επιφάνειά της προς θεραπεία βλάβης, είτε εισέρχεται σε παχιά υπερκερατωσική βλάβη, επιτρέποντας βαθύτερη διείσδυση του ρεύματος. Αιμόσταση επιτυγχάνεται τοποθετώντας το άκρο του ηλεκτροδίου σε άμεση επαφή με το αιμορραγούν αγγείο ή με τη λαβίδα που σφίγγει το αιμορραγούν αγγείο. Επιπλέον, προς τη θεραπεία καλοήθων επιδερμικών βλαβών και ευρυαγγειών ή *electrodesiccation* συχνά χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την απόξεση (*Curettage*) για τη θεραπεία μικρών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων. Για την τεκμηρίωση κακοήθους βλάβης προηγείται λήψη βιοψίας πριν την ηλεκτροχειρουργική. Καλά ποσοστά ίασεως έχουμε με τον συνδυασμό *electrodesiccation* και *curettage* σε βασικοκυτταρικά επιθηλιώματα διαμέτρου μικρότερης των 2cm, με σαφή όρια και σε ανατομικές θέσεις όχι υψηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή. Μετά την τοπική αναισθησία και την απόξεση το ηλεκτρόδιο έρχεται απαλά σε επαφή με τη βάση της βλάβης, ασκώντας ελάχιστη πίεση. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο κύκλος *curettage-electrodesiccation* επαναλαμβάνεται τρεις φορές. Ακολουθεί επάλειψη με τοπική αντιβιοτική αλοιφή και επίδεση του τραύματος (4,6,7)

ΗΛΕΚΤΡΟΠΗΞΙΑ (Electrocoagulation)

Χρησιμοποιεί ρεύμα με μεγαλύτερη ισχύ και μικρότερο Voltage συγκριτικά με την *electrodesiccation*, με αποτέλεσμα βαθύτερη διείσδυση του ρεύματος και μεγαλύτερη καταστροφή ιστών. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία μικρών βασικοκυτταρικών και ακανθοκυτταρικών επιθηλιωμάτων και τριχοεπιθηλιωμάτων. Το ηλεκτρόδιο φέρεται σε άμεση επαφή με τον ιστό και μετακινείται βραδέως κατά μήκος της βλάβης, η οποία απανθρακούται. Ξέστρο (*Curette*) χρησιμοποιείται για την αφαίρεση του απανθρακωθέντος ιστού. Ο κύκλος ηλεκτροπηξία - απόξεση επαναλαμβάνεται αρκετές φορές (4,6,7).

Η ηλεκτροπηξία χρησιμοποιείται επίσης στην αντιμετώπιση επιπολής ευρυαγγειών, αποτρίχωση και εισφρηση ονύχων (*electrosurgical matrixectomy*). Αιμόσταση με ηλεκτροπηξία επιτυγχάνεται με μονοπολική ή διπολική μέθοδο. Επειδή η ηλεκτροχειρουργική ενέργεια μεταφέρεται αρκετά mm κατά μήκος του τοιχώματος του αγγείου, σκόπιμο είναι να χρησιμοποιούμε τον ελάχιστο δυνατό χρόνο έκθεσης και την ελάχιστη δυνατή ισχύ ρεύματος για να αποφύγουμε όψιμη αιμορραγία από το καταστραφέν αγγείο. Χρησιμοποιείται μονοπολικό ηλεκτρόδιο σε άμεση επαφή με το αιμορραγούν αγγείο, είτε σε επαφή με αιμοστατική λαβίδα που σφίγγει το αιμορραγούν αγγείο. Στη διπολική ηλεκτροπηξία η διπολική λαβίδα επιτυγχάνει πιο ακριβή αιμόσταση και μικρότερη καταστροφή των πέριξ ιστών (4,6,7).

ΗΛΕΚΤΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΟΜΗ (Electrosection)

Χρησιμοποιεί *biterminal* μέθοδο, χαμηλό voltage, υψηλή ισχύ, προκαλεί ελάχιστη βλάβη των πέριξ ιστών και έχει το πλεονέκτημα να επιτυγχάνει ταυτόχρονα αιμόσταση και τομή ιστών.

Η *electrosection* χρησιμοποιείται για ταχεία και εύκολη τομή και αφαίρεση βλαβών. Ηλεκτρόδια με μορφή βρόχου (*loop*), τριγώνου, ρόμβου χρησιμοποιούνται για τη γρήγορη αφαίρεση ακροχορδόνων, θηλωμάτων, χοριακών σπύλων και άλλων εξωφυτικών βλαβών. Ευθύ λεπτό ηλεκτρόδιο χρησιμοποιείται πιο συχνά για τομή ιστών με γρήγορες, συνεχείς κινήσεις, όπως το πινέλλο βαφής. Η διαφορά μεταξύ *electrosection* και τομής με χειρουργικό νυστέρι είναι εμφανής. Ρυθμίζοντας κατάλληλα την ισχύ, το ηλεκτρόδιο κόβει και περνάει μέσα σε βούτυρο. Εάν κατά τη διάρκεια *electrosection* παράγονται σπινθήρες αυτό σημαίνει υπερβολικά υψηλή ισχύ, εάν το ηλεκτρόδιο κινείται αργά και δύσκολα σημαίνει ότι η ισχύς είναι υπερβολικά χαμηλή. Μειονέκτημα της ηλεκτροχειρουργικής αποτελεί η

κατά την εξάχνωση των ιστών παραγωγή καπνού, που είναι δυσάρεστος για τον ασθενή και τον ιατρό. Ο καπνός δυνατόν να περιέχει δυνητικά μολυσματικά σωματίδια ιών και η συσκευή εκκένωσης του καπνού (smoke evacuation) είναι απαραίτητη (4-7).

Η electrosection είναι πολύ χρήσιμη για τη σχεδόν αναίμακτη αφαίρεση μεγάλων, ογκωδών βλαβών όπως: χηλοειδής ακμή του αυχένος και ρινόφυμα. Στις περιπτώσεις αυτές το χειρουργικό έλλειμμα αφήνεται να επουλωθεί κατά το δεύτερο σκοπό (7).

Ηλεκτροχειρουργική αφαίρεση, ακολουθούμενη από συρραφή των χειλέων του τραύματος χρησιμοποιείται σε κρημνούς και αισθητική χειρουργική, βλεφαροπλαστική, ρυτιδεκτομή με άριστα αποτελέσματα (7).

ΚΑΡΔΙΑΚΟΙ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΑΠΙΝΙΔΙΣΜΟΥ (Cardiac pacemakers, implantable cardioverter- defibrillator - I.C.D)

Κατά τη χρησιμοποίηση της ηλεκτροχειρουργικής σε ασθενείς με καρδιακό βηματοδότη ή απινιδωτή εγείρεται το θέμα κατά πόσον η ροή ηλεκτρικής ενέργειας δυνατόν να παρεμβαίνει στη λειτουργία των συσκευών αυτών. Αν και οι σύγχρονοι καρδιακοί βηματοδότες και οι απινιδωτές έχουν βελτιωμένη τεχνολογία προστασίας για να προφυλάσσονται από την επιρροή εξωτερικών ηλεκτρομαγνητικών ρευμάτων, η σύνεση απαιτεί λήψη κάποιων προληπτικών μέτρων. Εάν η ηλεκτροχειρουργική χρησιμοποιείται χωρίς προσοχή στους ασθενείς αυτούς δυνατόν να πυροδοτήσει έκτακτες συστολές, αναπρογραμματισμό του βηματοδότη, πυροδότηση του απινιδωτή, ασυστολία ή βραδυκαρδία. Προφυλάξεις συνιστώμενες κατά τη χρήση ηλεκτροχειρουργικής σε ασθενείς με βηματοδότη και απινιδωτή περιλαμβάνουν (3,8):

i) Χρησιμοποίηση ηλεκτροχειρουργικής μικρής εντάσεως και βραχείας μικρότερης των 5 sec διάρκειας.
ii) αποφυγή electrosection, iii) αποφυγή ηλεκτροχειρουργικής σε περιοχές γύρω από βηματοδότη ή απινιδωτή. Αν και συνιστώνται στη βιβλιογραφία οι περισσότεροι δερματολόγοι δεν ακολουθούν ειδικές προφυλάξεις, όπως έλεγχο και παρακολούθηση κατά την διάρκεια της επεμβάσεως, προεγχειρητική καρδιολογική εξέταση ή μετεγχειρητική αξιολόγηση της καρδιακής συσκευής από καρδιολόγο. Αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι μέχρι σήμερα δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παρεμβολής σε βηματοδότη ή απινιδωτή σε δερματολογικά τμήματα. Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι εμπειρία καρδιολογικών επιπλοκών λόγω ηλεκτροχειρουργικής παρέμβασης είναι σπάνια στους δερματολόγους (3,6-8).

Υπάρχει μικρότερος κίνδυνος, πιθανών επιπλοκών

όταν το ηλεκτροχειρουργικό ρεύμα περιορίζεται σε πολύ μικρή περιοχή, όπως στην περίπτωση χρησιμοποίησης διπολικής λαβίδος ως ηλεκτροδίου. Ένας τρόπος να αποκλείσουμε ουσιαστικά ένα τέτοιο κίνδυνο σε καρδιοπαθείς με βηματοδότη ή απινιδωτή, είναι να χρησιμοποιούμε την κλασική ηλεκτροκαυτηρίαση στην οποία δεν υπάρχει ροή ρεύματος για να προκαλέσει ηλεκτρική παρέμβαση, παρά άλλες μορφές ηλεκτροχειρουργικής (3,6-8).

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Συνήθης μετεγχειρητική φροντίδα με αντιβιοτική αλοιφή και επίδεση. Σε βαθύτερα τραύματα η σχηματιζόμενη εσχάρα αποχωρίζεται μετά 2-4 εβδομάδες.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι ασθενείς προειδοποιούνται για την πιθανότητα όψιμης αιμορραγίας και καθυστερούνται ότι μπορούν να τη σταματήσουν πιέζοντας σταθερά την αιμορραγούσα θέση επί 20-30 λεπτά. Επίσης πληροφορούμε τους ασθενείς για πιθανή μετεγχειρητική υποχρωμία και σχηματισμό ουλής.

ΑΝΑΦΛΕΞΗ

Υπάρχει κίνδυνος αναφλέξεως ή εκρήξεως εάν η ηλεκτροχειρουργική διεξαχθεί παρουσία οίνοπνεύματος, οξυγόνου ή αερίων του εντέρου (μεθάνιο). Στο χειρουργικό πεδίο δεν πρέπει να υπάρχουν υπολείμματα οίνοπνεύματος. Το οξυγόνο δεν αποτελεί πρόβλημα με εξαίρεση τον χειρουργικό θάλαμο. Τα αέρια του εντέρου είναι πολύ εύφλεκτα. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην περιεδρική χώρα (4,6,7).

ΘΕΡΜΟΗΛΕΚΤΡΙΚΑ ΕΓΚΑΥΜΑΤΑ

Αν και οι σύγχρονες γεννήτριες είναι μονωμένες με γείωση και συχνά εφοδιασμένες με σύγχρονα συστήματα παρακολούθησεως και ελέγχου, το ρεύμα μπορεί να εκτραπεί μακριά από το ηλεκτρόδιο επιστροφής και να προκαλέσει έγκαυμα στο σημείο στο οποίο εγκαταλείπει το σώμα του ασθενούς. Εναλλακτικές οδοί εμφανίζονται όταν το ρεύμα εκτρέπεται από το ηλεκτρόδιο επιστροφής και βρίσκει εναλλακτική οδό να επιστρέψει στη γεννήτρια. Όταν το σημείο επαφής μεταξύ ασθενούς και γειωμένου αντικείμενου είναι μικρό, ακόμη και ρεύμα με σχετικά χαμηλή ισχύ μπορεί να δημιουργήσει επαρκή πυκνότητα ρεύματος για να προκαλέσει έγκαυμα. Γειωμένα αντικείμενα δυνατόν να περιλαμβάνουν μεταλλικά τμήματα του

χειρουργικού τραπεζιού, εξαρτήματα του τραπεζιού ή ηλεκτρόδια ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Το πρόβλημα ελαττούται, αλλά δεν εξαλείφεται με τη χρήση μονωμένων ηλεκτροχειρουργικών μονάδων, οι οποίες έχουν λίγη ή καμμία σύνδεση με τη γη (3,4,8).

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

Υπάρχει η πιθανότητα μεταδόσεως μικροοργανισμών είτε μέσω του ηλεκτροδίου είτε μέσω εισπνοής του παραγομένου κατά την ηλεκτροχειρουργική καπνού. Καμμία όμως από τις πιθανότητες αυτές δεν έχει ερευνηθεί σε βάθος για να έχουμε αδιαμφισβήτητα αποτελέσματα (7).

Η χρησιμοποίηση ηλεκτροδίων μιας χρήσεως και αποστειρωμένων ηλεκτροδίων ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο μεταδόσεως μικροβίων με τα ηλεκτρόδια. Υπάρχουν προσαρμογείς (adapters) οι οποίοι επιτρέπουν τη χρησιμοποίηση μιας χρήσεως μεταλλικών υποδερμικών βελονών ως ηλεκτροδίων (1,2,6,7).

ΚΑΠΝΟΣ ΠΑΡΑΓΟΜΕΝΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΗΛΕΚΤΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Κατά τη διάρκεια επεμβάσεων με τη χρησιμοποίηση laser ή ηλεκτροχειρουργικής μονάδας, η θερμική καταστροφή ιστών δημιουργεί καπνό, ως υποπροϊόν. Ερευνητικές μελέτες έδειξαν ότι ο καπνός αυτός δυνατόν να περιέχει τοξικά αέρια βενζόλιο, υδροκυανίδιο, φορμαλδεΐδη, βιοαεροσόλες, νεκρά και ζώντα κυτταρικά στοιχεία (στοιχεία αίματος, ιούς). Σε μεγάλες πυκνότητες ο καπνός προκαλεί ερεθισμό των οφθαλμών και των ανωτέρων αεροφόρων οδών στο ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό και προβλήματα όρασης, στον ιατρό. Ο καπνός έχει επίσης δυσάρεστη οσμή και μεταλλαξιγόνο δραστηριότητα. Έρευνα του Εθνικού Ινστιτούτου για την επαγγελματική ασφάλεια και υγεία (National Institute for Occupational Safety and Health) έδειξε ότι μεταφερόμενοι με τον αέρα μολυσματικοί παράγοντες, παραγόμενοι κατά τις ηλεκτροχειρουργικές επεμβάσεις μπορούν να απομακρυνθούν με κατάλληλο εξαερισμό, χρησιμοποιώντας φορητές συσκευές εκκενώσεως του καπνού. Η συσκευή εκκενώσεως του καπνού πρέπει να είναι υψηλής αποδοτικότητας στην ελάττωση των αιωρούμενων σωματιδίων και να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστού. Το φίλτρο πρέπει να παγιδεύει αποτελεσματικά τα αιωρούμενα σωματίδια. Τα φίλτρα και η συσκευή αναρροφήσεως απαιτούν έλεγχο και αντικατάσταση σε τακτά χρονικά διαστήματα και απαιτούν κατάλληλη διάθεση, επειδή θεωρούνται βιολογικά επικίνδυνα. Το στόμιο

του σωλήνος από τη συσκευή αναρροφήσεως πρέπει να τοποθετείται σε απόσταση 2 ιντσών (2×2,54)→ 5,08 εκ. από το χειρουργικό πεδίο για να αιχμαλωτίζει αποτελεσματικά τους μεταφερόμενους με τον αέρα μολυσματικούς μικροοργανισμούς (1,2,7).

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ

Στις τελευταίες δύο δεκαετίες υπήρξε έξαρση του ενδιαφέροντος και σημαντικές καινοτομίες στο χώρο της ηλεκτροχειρουργικής με τη χρησιμοποίηση συστημάτων CO₂ laser (7).

Οι δερματολόγοι έχουν κατανοήσει ότι μπορούν με καλή συσκευή ηλεκτροχειρουργικής να επιτύχουν επιπολής και βαθύτερη εκτομή στιβάδων του δέρματος, τομή ιστών με άμεση αιμόσταση χωρίς να καταφύγουν σε δαπανηρά συστήματα lasers. Ο ρόλος της ηλεκτροχειρουργικής στο δερματολογικό ιατρείο συνεχώς επεκτείνεται. Ως παράδειγμα αναφέρεται η ειδικά διασκευασμένη ηλεκτροχειρουργική συσκευή η οποία χρησιμοποιείται για την αφαίρεση της επιδερμίδας και επιφανειακών στοιβάδων του χορίου και την ανανέωση του δέρματος του προσώπου. Η τεχνική αυτή αποτελεί εναλλακτική θεραπεία προς το βαθύ χημικό peeling, το dermabrasion και το CO₂ laser resurfacing. Η συσκευή Ellman Surgitron χρησιμοποιείται και για τη βελτίωση χειρουργικών ουλών. Η ιατρική βιβλιογραφία τα τελευταία χρόνια κατακλύζεται από πολλά άρθρα περιγράφοντα νέες τεχνικές ηλεκτροχειρουργικής. Πρόσφατη σχετικά εξέλιξη αποτελεί η μη επεμβατική σύσφιξη του χαλαρού δέρματος με τη χρησιμοποίηση της συσκευής Radiofrequency Surgitron Dual Frequency RF, Ellman. Το ρεύμα με ραδιοσυχνότητα παράγει θερμότητα μέσω της αντιστάσεως στο χόριο και τον υποδόριο ιστό. Τα ινίδια του κολλαγόνου θερμαινόμενα υφίστανται μετουσίωση και σύσπαση, με αποτέλεσμα την παρατηρούμενη σύσφιξη του δέρματος. Η νέα αυτή ένδειξη της συσκευής Surgitron Dual Frequency RF έχει εγκριθεί από το Food and Drug Administration των ΗΠΑ το 2007 και οι αρχικές μελέτες δείχνουν ικανοποίηση των ασθενών και βραχύ χρόνο αποθεραπείας (5,7,9,10).

Πολλές εξελίξεις τα τελευταία χρόνια κατέστησαν την ηλεκτροχειρουργική ασφαλέστερη και πιο φιλική στον χρήστη. Η ύπαρξη ποικιλίας ηλεκτροδίων μιας χρήσεως, συστημάτων εκκενώσεως του καπνού, πληρέστερου εξοπλισμού σε λογικές τιμές καθιστούν εμφανές ότι οι συσκευές ηλεκτροχειρουργικής θα εξακολουθήσουν και στο μέλλον, να έχουν μεγάλη σημασία για τους δερματολόγους. Η μεγάλη έμφαση στις μέρες μας στην κοσμητική δερματολογία θα διατηρήσει την ηλεκτροχειρουργική στο προσκήνιο της

δερματολογίας, καθώς οι κοσμητικές εφαρμογές της συνεχώς εξελίσσονται (5,7,9,10).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bennett RG, Kraffert CA. Bacterial transference during electrodesiccation and electrocoagulation. *Arch Dermatol* 1990; 126:751-755.
2. Berberian BJ, Burnett JW. The potential role of common dermatologic practice techniques in transmitting disease. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:1057-1058.
3. El-Gamal HM, Dufresne RG Jr, Saddler K. Electrosurgery pacemakers and ICDs. A survey of precaution and complications experiences by cutaneous surgeons. *Dermatol Surg* 2001; 27:385-390.
4. Goodman MM. Principles of electrosurgery. In: Wheeland GR. *Cutaneous Surgery*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1994; p. 206-219.
5. Grekin RC, Tope WD, Yarborough JM Jr, et al. Electrosurgical facial resurfacing: A prospective multicenter study of efficacy and safety. *Arch Dermatol* 2000; 136:1309-1316.
6. Leal-Khouri S, Lodha R, Nouri K. Electrosurgery. In: Nouri K, Leal-Khouri S. *Techniques in Dermatologic Surgery*. Edinburgh, Mosby, 2003; p. 81-83.
7. Pollack VS. Electrosurgery. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*, Mosby Elsevier 2008; p. 2139-2145.
8. Riordan AT, Gamache C, Fosko SW. Electrosurgery and cardiac devices. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:250-255.
9. Rusciani A, Curinga G, Menichini G, et al. Non-surgical tightening of skin laxity. A new radiofrequency approach. *J Drugs Dermatol* 2007; 6:381-386.
10. Sherertz EF, Davis GL, Rice RW, et al. Transfer of hepatitis B virus by contaminated reusable needle electrodes after electrodesiccation in simulated use. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:1242-1246.

Διαθέσιμα μέσα

Όταν υπάρχει κάτι, γιατί να μην το χρησιμοποιούμε -ιδίως αν έχουμε τα χρήματα για να το πληρώσουμε;

Τα διευθυντικά στελέχη στην Αμερική μπορούν να προσθέσουν στο συνηθισμένο "τσεκ-απ" (χωρίς επιστημονικά αποδεδειγμένη χρησιμότητά τους...)

– Μια υπολογιστική τομογραφία "χαμηλής δόσης" για πνευμονικά προβλήματα, αντί 200-300 δολαρίων.

– Μια ολόσωμη υπολογιστική τομογραφία με ειδική τεχνική "ηλεκτρονικής δέσμης" για αγγειακά ή οστικά προβλήματα ή απαρχή όγκων, αντί 500-700 δολαρίων.

– Μια τομογραφία "εκπομπής ποζιτρονίων" για ανίχνευση και λειτουργικών (όχι μόνο ανατομικών) στοιχείων αντί 2000-3000 δολαρίων.

Για τους έχοντες και κατέχοντες...

TIME, Φεβ. 2001

A.K.

Ασθενής με σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας και εμφάνιση εκτεταμένων νεκρωτικών βλαβών άνω άκρου λόγω εξαγγειώσεως χημειοθεραπευτικών φαρμάκων με ασυνήθη μηχανισμό

ΜΜ Βασιλαματζής¹, Ο Καστανά², Γ Παπαξοΐνης¹, Ν Αλεβιζόπουλος¹,
Χ Ζουμπλιός¹, Χ Σταθόπουλος¹, Γ Ρέμπελος², Α Παπαδούρη³,
Μ Γεωργακοπούλου², Π Γεωργάκα³, Γ Αλεξάκης²

SUMMARY

VASLAMATZIS MM, KASTANA O, PAPAXOINIS G, ALEVIZOPOULOS N, ZOUMBLIOS CH, STATHOPOULOS C, REBELOS G, PAPADOYRIS A, GEORGAKOPOULOU M, GEORGAKA P, ALEXAKIS G. Massive tissue damage due to chemotherapeutic drug extravasation of unusual mechanism in patients with superior vena cava syndrome. A 63 year old man presented with superior vena cava syndrome due to massive mediastinal lymph node infiltration by small cell lung cancer and underwent combined chemotherapy including vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide and etoposide via right mesobasilic vein. No clinical evidence of extravasation was recorded during chemotherapy administration. Nevertheless 16 hours later the patient presented right upper limb edema and warmth and multiple bullus lesions appeared, peripherally from the access line site to the axilla. Although patient was treated symptomatic for the all above damage and his neoplastic disease was in excellent response, on the 35th day of his hospitalization the limb edema was deteriorated accompanied by fever, whereas the necrotic lesions expanded throughout the entire arm, with a life threatening risk. The patient was subjected to consecutive and extended operations with deep, entire surgical necrotic lesions removal, followed by autologous cutaneous transplantation. All transplant tissues were excellent accepted with no further side effects, although cytotoxic chemotherapy was simultaneously administered. The patient was in complete response for 6 months and then he relapsed with brain metastases and finally died due to his CNS disease progression. This case report is really too interesting because of the absence of clinical signs of extravasation during chemotherapeutic regimen infusion, the recorded slow rate of tissue damage and the extensive massive involvement of the overall limb. We suggest a pathophysiological mechanism explaining the damage, rarely met, based upon increased peripheral vein pressure in combination with superior vena cava syndrome. *Nosokomiaka Chronika*, 70, 66-73, 2008.

Key words: Small cell lung carcinoma, extravasation, superior vena cava syndrome, chemotherapy, tissue injury.

¹Ογκολογικό, ²Πλαστικής Χειρουργικής, ³Νοσηλευτικό, Τμήματα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ασθενής 63 ετών με μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα και πλήρως εκδηλωθέν σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας εξαιτίας εκτεταμένης λεμφαδενικής νόσου στο μεσοθωράκιο, έλαβε συνδυασμένη χημειοθεραπεία με βινκριστίνη, δοξορουμπικίνη, κυκλοφωσφαμίδη και ετοποσιδίη από τη μεσοβασιλική φλέβα του δεξιού άνω άκρου χωρίς κλινικά (υποκειμενικά, αντικειμενικά) σημεία οξείας εξαγγειακής διαφυγής των φαρμάκων, κατά τη διάρκεια χορηγήσεώς τους. Εντούτοις, 16 ώρες αργότερα εμφάνισε σημεία σοβαρής εξαγγειώσεως, περιφερικά του σημείου φλεβοκεντήσεως προς την άκρα χείρα και κεντρικά προς τη μασχάλη, αρχικά με οίδημα και θερμότητα του άκρου και στη συνέχεια με εμφάνιση φυσαλίδων και νεκρωτικών εσχαρών σε ολόκληρο το δεξιό άνω άκρο. Παρά τη συμπτωματική αντιμετώπιση των βλαβών και την ταχεία ανταπόκριση της βασικής νόσου στη χημειοθεραπεία, ο ασθενής από την 35η ημέρα παρουσίασε υψηλό πυρετό και επιδείνωση της τοπικοπεριοχικής σημειολογίας με εμφάνιση εντόνου γενικευμένου οιδήματος, εκτεταμένη εξάπλωση των νεκρωτικών βλαβών στο άνω άκρο και άμεση απειλή της λειτουργικότητας και της βιωσιμότητας του μέλους. Αντιμετωπίστηκε με επανειλημμένους εκτεταμένους χειρουργικούς καθαρισμούς, εκτομή περιτονιών και μεταμόσχευση δερματικών κρημνών. Η εξέλιξη των μοσχευμάτων ήταν ικανοποιητική παρά τη συνεχιζόμενη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Η βασική νόσος οδηγήθηκε σε πλήρη ύφεση για 6 μήνες, τελικώς όμως ο ασθενής εμφάνισε εγκεφαλικές μεταστάσεις και κατέληξε 11 μήνες από την αρχική διάγνωση της νόσου. Το ενδιαφέρον του περιστατικού συνίσταται στην απουσία σημείων οξείας εξαγγειώσεως κατά τη διάρκεια εγχύσεως των φαρμάκων, στη βραδύτητα εξελίξεως των βλαβών και στην εκτεταμένη, και βαρύτερη προσβολή ολόκληρου του άκρου. Προτείνεται μηχανισμός δημιουργίας των βλαβών εξαιρετικά ασυνήθης, οφειλόμενος στην αυξημένη περιφερική φλεβική πίεση λόγω του συνδρόμου συμπίεσεως της άνω κοίλης φλέβας. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, 66-73, 2008.**

Όροι ευρετηρίου: μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα, εξαγγείωση, σύνδρομο συμπίεσεως άνω κοίλης φλέβας, χημειοθεραπεία, καταστροφή ιστών

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Τον Ιανουάριο 2007 ασθενής 63 ετών, καπνιστής ≥ 50 τσιγάρων ημερησίως για 45 χρόνια, με ιστορικό χολοκυστεκτομής, σκωληκοειδεκτομής, γαστρίτιδας, υπερχοληστεριναιμίας γνωστής τουλάχιστον από 15ετίας υπό άτακτη αγωγή και λοιμώξεως από ηπατίτιδα C, εισήχθη επειγόντως στην Ογκολογική Κλινική λόγω πλήρως αναπτυσσόμενου συνδρόμου άνω κοίλης φλέβας (δύσπνοια, ορθόπνοια, μεγάλη καθυστέρηση στην κένωση και την πλήρωση των φλεβών των άνω άκρων), σε έδαφος καρκινώματος πνεύμονα μικροκυτταρικού τύπου, για θεραπευτική αντιμετώπιση. Η λεπτομερής κλινική/εργαστηριακή εξέταση έδειξε εκτεταμένη λεμφαδενική νόσο στο μεσοθωράκιο διαστάσεων 10x8cm, block δεξιών υπερκλειδίων και τραχηλικών λεμφαδένων, διαστάσεων 6x4cm και τρεις με τέσσερις διογκωμένους αριστερούς τραχηλικούς λεμφαδένες, διαστάσεων 2x2cm. Στη βρογχοσκόπηση

η οποία είχε γίνει 20 ημέρες προηγουμένως σε άλλο Νοσοκομείο, αποδείχθηκε διήθηση και αποπλάτυση της κύριας τρόπιδος, διήθηση του δεξιού διαμέσου και πλήρης (100%) απόφραξη του μέσου βρόγχου του δεξιού πνεύμονα και διήθηση του τοιχώματος του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία δεξιού υπερκλειδίου λεμφαδένα, η ιστολογική εξέταση του οποίου έδειξε διήθηση από μικροκυτταρικό καρκίνωμα με προέλευση τους πνεύμονες ενώ το μυελόγραμμα και η οστεομυελική βιοψία ανέδειξαν διάχυτη και κατά ομάδες διήθηση του μυελού των οστών από καρκινωμάτωδη κύτταρα με φαινότυπο CD56(+), EMA(+), CAM5-2(-). Η υπόλοιπη σταδιακή εξέλιξη του ασθενούς ήταν αρνητική για ύπαρξη νόσου αλλαχού και δη στην κοιλιά, στον εγκέφαλο και στα οστά. Στον ασθενή λόγω βαρύτητας των συμπτωμάτων από τη συμπίεση της άνω κοίλης αποφασίσθηκε άμεση έναρξη χημειοθεραπείας. Τα αποτελέσματα του αιματολογικού εργαστηριακού

ελέγχου, προ της ενάρξεως της χημειοθεραπείας, δίνονται στον Πίνακα 1.

Ο ασθενής αμέσως μετά την εισαγωγή του στο Ογκολογικό Τμήμα εντάχθηκε σε πρόγραμμα συνδυασμένης χημειοθεραπείας με βινκριστίνη, δοξορουμπικίνη, κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, ετοπσοσίδη και λευκοβορίνη. Για τη χορήγηση της θεραπείας επελέγη η μεσοβασίλικη φλέβα του δεξιού άνω άκρου δεδομένων του επείγοντος των συμπτωμάτων και της χρονικής αδυναμίας χειρουργικής παρασκευής περιφερικής φλέβας των κάτω άκρων, σε σύντομο διάστημα. Από τη συγκεκριμένη φλεβική οδό ο ασθενής την πρώτη ημέρα έλαβε βινκριστίνη 2mg IV stat, δοξορουμπικίνη 40mg/m² (συνολική δόση 72mg) IV stat και ετοπσοσίδη 80mg/m² IVI σε 2 ώρες (συνολική δόση 145 mg) χωρίς εμφάνιση πόνου, δυσανεξίας, περιοχικού οιδήματος ή ερυθρότητας. Μετά 16 ώρες από τη χορήγηση των φαρμάκων και ενώ από τη φλέβα χορηγείτο μόνον ορός N/S 0.9%, ο ασθενής εμφάνισε οίδημα στο δεξιό αντιβράχιο, με φλεγμονώδη διήθηση του δέρματος και φουσαλίδες στην περιοχή της φλεβοκεντήσεως. Μολονότι κατά τον έλεγχο του φλεβοκαθετήρα υπήρχε φλεβική επαναφορά, αποφασίσθηκε καθετηριασμός περιφερικής φλέβας στο αριστερό άνω άκρο από την οποία και χορηγήθηκαν τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα των ημερών 2-5. Τα ευρήματα του δεξιού άνω άκρου αντιμετωπίστηκαν αρχικά συντηρητικά με τοποθέτηση του άκρου σε ανάρροπη θέση, διήθηση με υδροκορτιζόνη, επιθέματα, αλοιφές, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα συστηματικά και ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή. Εντούτοις, το δεξιό άνω άκρο από την 3^η ημέρα μετά τη χορήγηση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων εμφάνιζε καθημερινά αύξηση της τοπικής θερμοκρασίας, επιδεινούμενο οίδημα και εμφάνιση εσχάρων και φουσαλίδων οι οποίες επεκτείνονταν περιφερικά προς τον καρπό και κεντρικά προς τη μασχάλη, κυρίως κατά την έσω επιφάνεια του άνω άκρου (εικόνα 1). Στη συγκεκριμένη χρονική περίοδο οι περιφερικές σφύξεις και η φλεβική κυκλοφορία παρέμεναν φυσιολογικές, ενώ το πλέον χαρακτηριστικό σύμπτωμα του ασθενούς ήταν το έντονο περιοχικό άλγος, το οποίο απαιτούσε χρήση οπιοειδών (κωδεΐνης) σε ημερήσια δόση 40 mg και αναστολέα των COX-2 (παρακεζόλη) σε ημερήσια δόση 40 mg. Μεταξύ 9^{ης} - 13^{ης} ημέρας από την έναρξη της χημειοθεραπείας ο ασθενής εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία grade IV κατά WHO, η οποία αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή (ceftazidime + linezolid + clindamycin) και αυξητικό παράγοντα των λευκών αιμοσφαιρίων. Ήδη όμως, από την 8^η ημέρα υπήρχε νέα κλινική επιδείνωση των βλαβών με εμφάνιση σκληροειδήματος, επίταση του

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αποτελέσματα αιματολογικού εργαστηριακού ελέγχου προ της ενάρξεως της χημειοθεραπείας.

Αιματοκρίτης	44%
Αιμοσφαιρίνη	15,7 g/dL
Λευκά αιμοσφαίρια	29200/uL
Ουδετερόφιλα	30%
Λεμφοκύτταρα	66%
Μονοκύτταρα	3,3%
Αιμοπετάλια	81000/uL
Γλυκόζη	115 mg/dl
Ουρία	45 mg/dl
Κρεατινίνη	0,91 mg/dl
AST	43 IU/L
ALT	40 IU/L
γ-GT	73 IU/L
Αλκαλική φωσφατάση	40 IU/L
Χολερυθρίνη	1,27 mg/dl
Γαλακτική αφυδρογονάση (LDH)	721 IU/L (Φ.Τ. <225)
Ολικά λευκώματα	8,1gr%
Χοληστερίνη ορού	295 mg/dl
Τριγλυκερίδια	270 mg/dl
HDL	39 mg/dl
LDL	215 mg/dl
Αλβουμίνη	5gr%
Νάτριο	134 mmol/L
Κάλιο	4,6 mmol/L
Ολικό Ασβέστιο	10,9 mg/dl
Φωσφόρος	3,6 mg/dl
Μαγνήσιο	2,45 mg/dl
Ουρικό οξύ	5,2 mg/dl
CEA	0,8 ng/ml (Φ.Τ. <5 ng/ml)
CA19-9	32,1 U/mL (Φ.Τ. <37 U/mL)
CA125	21,1 U/mL (Φ.Τ. <35 U/mL)
CA72-4	2,1 U/mL (<Φ.Τ. 6,9 U/mL)
SCC	0,1 ng/mL (<Φ.Τ. 1,5 ng/ml)
TPA-M	416 IU/mL (Φ.Τ. <75 IU/mL)
CYFRA-21	11,28 ng/mL (Φ.Τ. <3,3 ng/ml)
NSE	471 ng/mL (Φ.Τ. <16,3 ng/ml)

φουσαλιδώδους εξανθήματος και φλεγμονώδη διήθηση του υποδορίου ιστού και των υποκειμένων μυϊκών μαζών (εικόνα 2). Ο γενόμενος στη φάση αυτή υπε-



ΕΙΚΟΝΑ 1. 4η ημέρα.

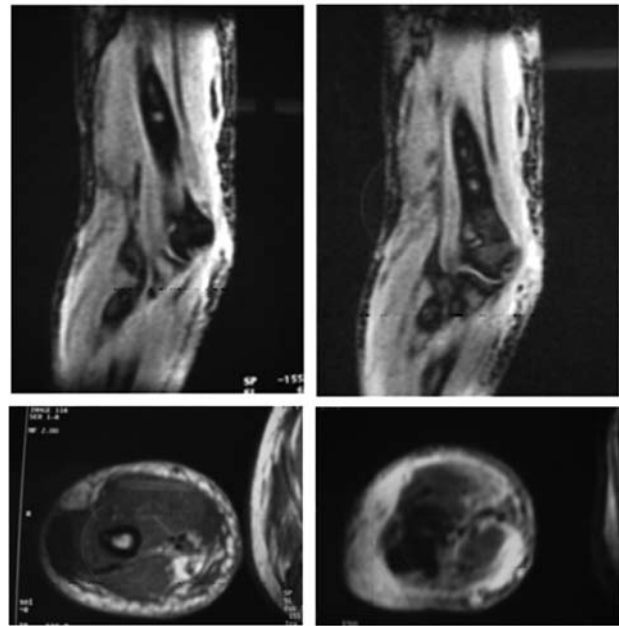


ΕΙΚΟΝΑ 2. 8η ημέρα.

ρηχογραφικός έλεγχος των αγγείων του δεξιού άνω άκρου, έδειξε βατότητα των αρτηριών και φλεβών, ενώ η μαγνητική τομογραφία του άκρου τη 12^η ημέρα ανέδειξε οίδηματώδη απεικόνιση με συλλογές παθολογικών υγρών μεταξύ μυϊκών ομάδων του πήχewος του δεξιού άνω άκρου, χωρίς νεκρώσεις των εν τω βάθει ιστών (εικόνα 3). Στον ασθενή συνεχίσθηκε η συμπτωματική αντιμετώπιση με σχάσεις των μυϊκών ομάδων, αφαίρεση των νεκρωτικών εσχαρών δέρματος και του υποδορίου. Την 21^η ημέρα από την έναρξη της χημειοθεραπείας, στον ασθενή χορηγήθηκε το δεύτερο χημειοθεραπευτικό σχήμα με τα ίδια φάρμακα και αυξητικό παράγοντα των λευκών αιμοσφαιρίων (G-CSF) στα πλαίσια δευτερογενούς προφυλάξεως. Στη συγκεκριμένη αυτή χρονική περίοδο δεν πραγματοποιήθηκε άμεσος χειρουργικός καθαρισμός, εξαιτίας της μικρής σοβαρότητας των βλαβών και της ελλείψεως αξιολόγων συμπτωμάτων (απουσία έντονου πόνου, πυρετού, μεγάλου οιδήματος). Η κλινική εξέταση μετά τον δεύτερο χημειοθεραπευτικό κύκλο έδειξε πολύ καλή ανταπόκριση της νεοπλασματικής νόσου, με πλήρη εξαφάνιση του συνδρόμου συμπίεσεως της άνω κοίλης φλέβας με απρόσκοπτη πλήρωση και κένωση των φλεβών του (δυναμένου να αξιολογηθεί λεπτομερώς) αριστερού άνω άκρου και σμίκρυνση κατά >70%, των διογκωμένων περιφερικών τραχηλικών/ υπερκλειθρίων λεμφαδένων.

Από τις απλές εργαστηριακές εξετάσεις σημειώνονταν: Ht: 34%, Hb: 12gr%, Λευκά αιμοσφαίρια: 6460/uL (Πολυμορφοπύρρηνα 40%, Λεμφοκύτταρα 39%, Μονοκύτταρα 19%, Ηωσινόφιλα 2%), Αιμοπετάλια 219000/uL, LDH 318 IU/L, NSE 28 ng/ml, ενώ η ακτινογραφία θώρακος έδειχνε σαφέστατη βελτίωση της διογκώσεως του μεσοθωρακίου και της δεξιάς

MRI



ΕΙΚΟΝΑ 3. Μαγνητικές τομογραφίες του άκρου κατά τη 12η ημέρα.

πνευμονικής πύλης, σε σύγκριση με την ακτινογραφία προ της έναρξεως της χημειοθεραπείας.

Εντούτοις την 35^η ημέρα, ο ασθενής παρουσίασε έντονο άλγος, διάχυτο οίδημα του δεξιού άνω άκρου και πυρετό, με εκτεταμένη εξάπλωση των νεκρωτικών βλαβών στη συνολική επιφάνεια του μέλους και άμεση απειλή της λειτουργικότητας ή/και της βιωσιμότητάς

του (εικόνα 4). Εισήχθη στην Πλαστική και Επανορθωτική Χειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου και αντιμετωπίστηκε με αντιπηκτική και αντιβιοτική αγωγή, με παροδική υποχώρηση των συμπτωμάτων του. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των αγγείων του δεξιού άνω άκρου δεν ανέδειξε παθολογία. Την 40^η ημέρα, η κατάσταση του άκρου επιδεινώθηκε περαιτέρω, με την εμφάνιση νεκρωτικού ιστού στη θέση των εσχάρων και φουσαλίδων και την αύξηση του τοπικού – περιοχικού πόνου (εικόνα 5). Ο ασθενής υπό γενική νάρκωση υποβλήθηκε σε χειρουργικό καθαρισμό, εκτομή των περιτονιών και λήψη καλλιέργειών και βιοψιών από το οπίσθιο και πρόσθιο διαμέρισμα των μυών του άκρου. Το οξύ σύνδρομο διαμερισματοποίησης των μυών ετέθη στον διαφοροδιαγνωστικό προβληματισμό και αποκλείστηκε δεδομένης της ιστοικής βιωσιμότητας κατά την ιστολογική εξέταση των εξαιρεθεισών μυϊκών ομάδων. Κατά τη διάρκεια του χειρουργικού καθαρισμού, αποδείχθηκε ότι η ιστοική καταστροφή ήταν επιφανειακή και περιοριζόμενη στην επιφάνεια της περιτονίας, χωρίς προσβολή των υποκειμένων μυών. Στον αγκώνα και το κάτω τριτημόριο του αντιβραχίου, περιοχές όπου το δέρμα και το υποδόριο λίπος ήταν λεπτά, παρατηρήθηκαν βλάβες τενόντων και αρθρώσεων, οι οποίες δημιουργούσαν επιπλέον πρόβλημα για την κάλυψη των τοπικών και άπω κρημνών. Κατά τη διάρκεια της χειρουργικής παρέμβασης για την περιποίηση των βλαβών του δεξιού άνω άκρου, στον ασθενή τοποθετήθηκε καθετήρας Hickmann, από όπου χορηγήθηκαν οι επόμενοι κύκλοι της χημειοθεραπείας.

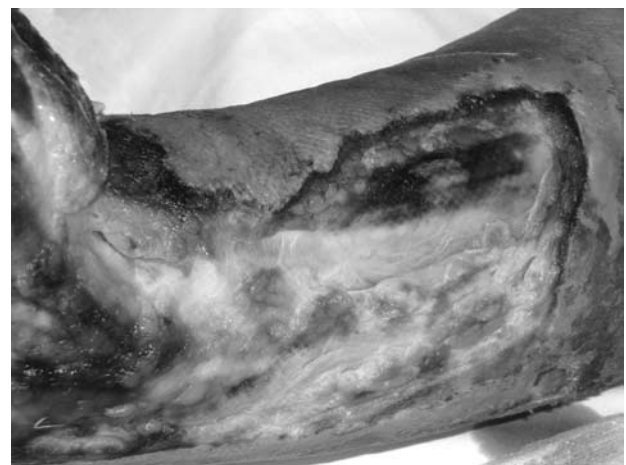
Την 48^η (εικόνα 6) και 83^η ημέρα (εικόνα 7), έγιναν χειρουργικοί καθαρισμοί από τους οποίους ο τελευταίος ήταν ευρύς και περιελάμβανε την επικάλυψη των προσβεβλημένων περιοχών με μεταμοσχευθέν δέρμα από τον μηρό του ασθενούς, παρά τον προβληματισμό για την πιθανή δυσμενή επίδραση των κυτταροτοξικών παραγόντων στη βιωσιμότητα του δερματικού κρημνού. Αν και την 4^η μετεγχειρητική (87^η συνολικά) ημέρα μετά τη μεταμόσχευση, η κατάσταση του δερματικού μοσχεύματος ήταν άριστη, οι επόμενες ημέρες αποκάλυψαν την απαρχή απορρίψεώς του (εικόνα 8). Οι ιστοικές καλλιέργειες ανέδειξαν μόνον παρουσία μικροβίων. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ο ασθενής έλαβε τους προγραμματισμένους 3^ο και 4^ο κύκλους της χημειοθεραπείας του. Μετά τη χορήγηση και του 5^{ου} χημειοθεραπευτικού σχήματος αποφασίστηκε η διακοπή της κυτταροτοξικής θεραπείας, δεδομένου ότι η κλινική εικόνα, η αντικειμενική εξέταση, τα εργαστηριακά ευρήματα και ο συνολικός απεικονιστικός έλεγχος του θώρακος ήταν φυσιολογικά ενώ, παράλληλα, εκτιμήθηκε ότι η παρατεταμένη



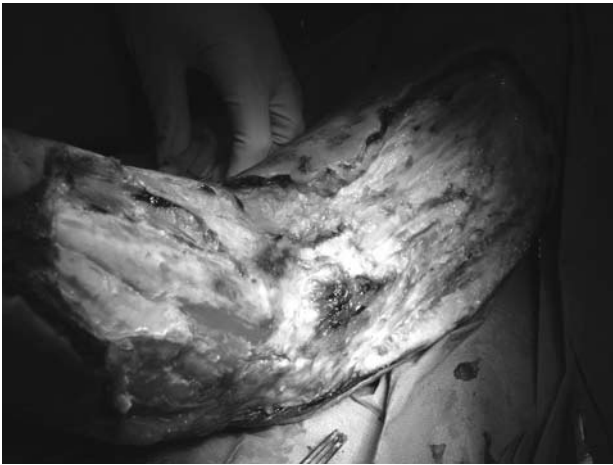
EIKONA 4. 35η ημέρα.



EIKONA 5. 40η ημέρα.



EIKONA 6. 48η ημέρα.



ΕΙΚΟΝΑ 7. 2ος χειρουργικός καθαρισμός (83η ημέρα).



ΕΙΚΟΝΑ 8. 4η μετεχειρητική ημέρα (87η ημέρα).

χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων θα εμπόδιζε την επιτυχή επούλωση του μοσχεύματος.

Μετά την πάροδο δύο μηνών από τη λήξη της χημειοθεραπείας και ενώ η κατάσταση του μοσχεύματος βελτιωνόταν, στη συνολική επανεκτίμηση του ασθενούς τεκμηριώθηκε πρόοδος νόσου στο Κ.Ν.Σ., με πολλαπλές οζώδεις υπέρπυκνες εστίες στον εγκέφαλο με συνοδό περιεσσιακό οίδημα και στον θώρακα με την ανάδειξη, συμπαγούς εξεργασίας 7,2 εκ στην περιοχή της πύλης του δεξιού πνεύμονα. Στον ασθενή χορηγήθηκε χημειοθεραπεία 2^{ης} γραμμής, με συνδυασμό ιρινοτεκάνης και σισπλατίνης και προφυλακτική χορήγηση G-CSF. Μετά το 2^ο κύκλο ο ασθενής εμφάνισε βαριά τοξικότητα με εμπύρετη πανκυτταροπενία grade IV κατά WHO. Στη φάση αυτή το σπινθηρογράφημα οστών ήταν φυσιολογικό μην αφήνοντας υπόνοιες διηθήσεως

του μυελού των οστών, ενώ η αξονική τομογραφία εγκεφάλου έδειχνε σχεδόν πλήρη εξάλειψη των μεταστατικών εντοπίσεων στα εγκεφαλικά ημισφαίρια αλλά η αξονική τομογραφία θώρακος δεν έδειχνε σημαντικές μεταβολές στο μέγεθος της μάζας στην πύλη του δεξιού πνεύμονα. Μετά τον 3^ο κύκλο της χημειοθεραπείας 2^{ης} γραμμής, παρατηρήθηκε επανάληψη σοβαρής αιματολογικής τοξικότητας (αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία), grade IV κατά WHO, μολονότι είχε προηγηθεί μείωση των δόσεων των χορηγηθέντων φαρμάκων κατά 25%. Η τοξικότητα παρετάθη επί μακρόν παρά την έντονη συμπτωματική αγωγή και ιδίως η θρομβοπενία διήρκεσε για περισσότερο από 2 μήνες. Όταν ο ασθενής ανένηψε πλήρως αιματολογικά, εμφάνισε σύγχυση επιδεινούμενη προϊόντος του χρόνου, αποπροσανατολισμό στο χώρο και στο χρόνο και αδυναμία αναγνώρισεως οικείων προσώπων. Η επανάληψη της αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου έδειξε πολλαπλές δευτεροπαθείς εντοπίσεις με συνοδό παρουσία οιδήματος. Ο ασθενής τέθηκε σε μεγάλες δόσεις dexamethasone + mannitol, με προσωρινή βελτίωση και ετέθη το θέμα της ανακουφιστικής ολοκρανιακής ακτινοθεραπείας. Εντούτοις το συγγενικό του περιβάλλον προτίμησε συνέχιση της παρηγορικής φροντίδας με τη φροντίδα του οικογενειακού γιατρού και ο ασθενής εξήλθε από το Νοσοκομείο και τελικώς απεβίωσε στις 15/12/2007.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εξαγγείωση κυτταροτοξικών φαρμάκων αποτελεί επικίνδυνη επιπλοκή των αντινεοπλασματικών θεραπειών και έχει περιγραφεί σε ποσοστό έως 6% [1,2,3]. Ως εξαγγείωση ορίζεται η διαφυγή του ενδοφλεβίως χορηγούμενου φαρμάκου, στους πέριξ του αγγείου ιστούς. Η βαρύτητα των προκαλούμενων βλαβών εξαρτάται από το είδος των αντινεοπλασματικών φαρμάκων και την εξαγγειούμενη ποσότητά τους. Τα συχνότερα από τα φάρμακα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν (άλλοτε άλλου βαθμού) ιστικές βλάβες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Εξαγγείωση όγκου >20 mL ή διαλύματος φαρμάκου πυκνότητας >0.5 mg/mL δύνανται να προκαλέσει ιστική νέκρωση (4)

Στο πλείστον των περιπτώσεων την εξαγγείωση των φαρμάκων ακολουθεί έντονο άλγος στην περιοχή της φλεβοκεντήσεως, το οποίο αποτελεί το πρώτο και πλέον ενοχλητικό σημείο τοπικού ερεθισμού για τον ασθενή και οδηγεί σε άμεση διακοπή της χορηγήσεως των φαρμάκων. Άλλες ενδείξεις φλεγμονής – ιστικής βλάβης παρατηρούμενες σε διαφορετική ένταση κατά περίπτωση, είναι ο κνησμός, το περιοχικό οίδημα, η ερυθρότητα και η τοπική θερμότητα, σημεία τα οποία

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Φάρμακα που προκαλούν ιστικές βλάβες όταν εξαγγειωθούν.

Amsacrine	Dactinomycin	Fluorouracil/Floxuridine	Oxaliplatin (rare)	Vincristine
Carboplatin	Daunorubicin	Idarubicin	Paclitaxel	Vindesine
Carmustine	Docetaxel	Ifosfamide	Streptozocin	Vinorelbine
Cisplatin	Doxorubicin	Mechlorethamine	Teniposide	
Cyclophosphamide	Epirubicin	Mitoxantrone	Thiotepa	
Dacarbazine	Etoposide	Mitomycin	Vinblastine	

Από: Payne AS, Harris JE, Savarese DMF. Chemotherapy extravasation injury. Literature review uptodate.accessed 11.9.2007, version 16.1: January 2008.

συνήθως μετά βραχύ χρονικό διάστημα ολίγων ημερών ή εβδομάδων, αυτοπεριορίζονται χωρίς περαιτέρω επιπλοκές [1,2]. Είναι ενδιαφέρον ότι η εξαγγείωση ορισμένων αντινεοπλασματικών φαρμάκων σε ικανή ποσότητα εφόσον δεν αντιμετωπισθεί επιτυχώς μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμες βλάβες στους ιστούς. Όταν η νέκρωση είναι πολύ εκτεταμένη μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε βασικές δομές του άκρου το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την έγχυση του φαρμάκου [3,5,6]. Στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτών η νέκρωση εμφανίζεται στην περιοχή στην οποία συνέβη η εξαγγείωση και επεκτείνεται στους πέριξ ιστούς. Έντονος τοπικός πόνος περιγράφεται στο σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων [7]. Η αναφορά στο περιστατικό μας γίνεται για να επισημανθούν ορισμένες σημαντικές ιδιαιτερότητες στην εκδήλωση των σημείων και συμπτωμάτων του και οι οποίες περιγράφονται στον Πίνακα 3.

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί επανειλημμένα συμβάματα, άλλοτε άλλης βαρύτητας, από την εξαγγείωση κυτταροτοξικών φαρμάκων. Στη συντριπτική πλειοψηφία η διαφυγή καυστικού αντινεοπλασματικού φαρμάκου εκτός της φλεβικής οδού προκαλεί οξέως τοπικά φαινόμενα, από τα οποία ο πόνος είναι το πρώτο και πλέον ενοχλητικό σύμπτωμα. Τα αντικειμενικά σημεία (ερυθρότητα, θερμότητα, οίδημα) αφορούν στην περιοχή της φλεβοκεντήσεως και εξαγγείωσης του φαρμάκου [1-3]. Στην περίπτωση μας δεν υπήρξαν τα χαρακτηριστικά κλινικά σημεία εξαγγείωσης, ο πόνος εμφανίσθηκε τουλάχιστον 16 ώρες μετά τη χορήγηση της κυτταροτοξικής θεραπείας, ενώ οι βλάβες είχαν σύγχρονη εξέλιξη και αφορούσαν σε μεγάλη έκταση του δεξιού άνω άκρου και κυρίως κατά την πορεία της κεφαλικής, βασιλικής και πρόσθιας μέσης, φλεβών του πήχεως.

Παρουσιάζουμε το συγκεκριμένο περιστατικό, επειδή νομίζουμε ότι αποτελεί παράδειγμα προκλήσεως τοπικής ιστικής καταστροφής από κυτταροτοξικά φάρμακα, πέραν της συνήθους απλής εξαγγείωσης

τους, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις εξόδου του φαρμάκου εκτός του φλεβικού στελέχους (8,9). Δεδομένων των ιδιαιτεροτήτων του περιστατικού όπως περιγράφονται στον πίνακα 3, υποθέτουμε βασίμως ότι η εξαγγείωση του φαρμάκου στον ασθενή μας έγινε από περισσότερες της μιας θέσεως της παρακεντηθείσας φλέβας με μηχανισμό αρκετά σπάνιο και εκδηλούμενο σε ακραίες συνθήκες συνδυασμού υψηλής υδροστατικής πίεσεως και αργής περιφερικής φλεβικής ροής, με αποτέλεσμα τη μεγάλη συγκέντρωση και την παρατεταμένη παραμονή κυτταροτοξικών φαρμάκων στην τοπική φλεβική κυκλοφορία (1-3). Είναι ενδιαφέρον ότι μολονότι οι συγκεκριμένες προϋποθέσεις αποτελούν γνωστούς παράγοντες αυξημένου κινδύνου

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Ιδιαιτερότητες του περιγραφόμενου περιστατικού.

1. Πλήρης έλλειψη σημείων τοπικού ερεθισμού (πόνος, οίδημα), στη φάση εξαγγείωσης των αντινεοπλασματικών φαρμάκων.
2. Η καταστροφή των ιστών αφορούσε σε ευρεία περιοχή του σημείου της φλεβοκεντήσεως, πέριξ των φλεβικών στελεχών και επεκτεινόταν κατά μήκος όλης της έσω επιφάνειας του άνω άκρου.
3. Η κλινική εκδήλωση και ο ρυθμός εξέλιξης των βλαβών ήταν βραδύτερα των αναμενομένων σε περιπτώσεις σοβαρής εξαγγείωσης.
4. Ο ασθενής είχε πλήρως εκδηλωμένο σύνδρομο συμπίεσεως της άνω κοίλης φλέβας με σημαντική καθυστέρηση στην κένωση και πλήρωση των φλεβών των άνω άκρων και το συμβάν παρατηρήθηκε την πρώτη ημέρα χορηγήσεως της χημειοθεραπείας.
5. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα το οποίο χρησιμοποιήθηκε, περιελάμβανε φάρμακα (Daunorubicin, Etoposide, Vincristine, Πίνακας 2) με γνωστή ικανότητα ιστικής καταστροφής σε περίπτωση διαφυγής των, εκτός της φλεβικής οδού.

για εξαγγείωση, στην προσιτή διεθνή βιβλιογραφία δεν περιγράφονται περιστατικά ιστικών καταστροφών οι οποίες να οφείλονται στους μηχανισμούς αυτούς. Σε σχέση με το περιστατικό μας εκτιμούμε ότι ο συνδυασμός αυτών των ακραίων συνθηκών είναι πιθανό να συνετέλεσε στη διαφυγή του φαρμάκου στους πέριξ του αγγείου ιστούς, όχι μαζικά, γρήγορα και τοπικά όπως στις συνήθεις περιπτώσεις εξαγγειώσεως, αλλά σταδιακά, βραδέως και κατά μήκος όλης της φλέβας η οποία παρακεντήθηκε. Είναι προφανές ότι η διαφεύγουσα ποσότητα του διαλύματος του φαρμάκου είναι μεγαλύτερη στη θέση της φλεβοκεντήσεως, ενώ για το υπόλοιπο αγγειακό στέλεχος εξαρτάται από την τοπική κατάσταση του ενδοθηλίου. Υποθέτουμε βασίμως, ότι η ακεραιότητα του ενδοθηλίου των αγγείων του ασθενούς μας, ήταν σοβαρά επηρεασμένη λόγω της μεγάλης χρήσεως καπνού από πολλών ετών και του μακρού ιστορικού μη ελεγχόμενης υπερχοληστεριναιμίας. Με τον προτεινόμενο μηχανισμό εκτιμούμε ότι μπορεί να εξηγηθούν όλες οι ιδιαιτερότητες του περιστατικού μας:

1. Η πλήρης έλλειψη πόνου και οιδήματος κατά τον χρόνο της υποτιθέμενης, διαφυγής των αντινεοπλασματικών φαρμάκων και για το άμεσο διάστημα μετά την εξαγγείωσή τους.
2. Η κατανομή των ιστικών βλαβών η οποία αφορούσε σε ευρεία περιοχή πέριξ του σημείου της φλεβοκεντήσεως και των φλεβικών στελεχών του άνω άκρου.
3. Η βραδεία κλινική εκδήλωση και ο καθυστερημένος ρυθμός εξελίξεως των καταστροφικών βλαβών, σε σχέση με τα αντιστοίχως, συμβαίνοντα συνήθως.

Η γνώση του προτεινόμενου μηχανισμού καταστροφικής ιστικής βλάβης από εξαγγείωση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων θα μπορούσε να οδηγήσει στη λήψη ορισμένων προληπτικών μέτρων κατά τη χορήγηση κυτταροτοξικής θεραπείας σε ασθενείς με πλήρως αναπτυγμένο σύνδρομο συμπίεσεως της άνω κοίλης φλέβας και μεγάλη καθυστέρηση της φλεβικής κυκλοφορίας. Τα κυριότερα προληπτικά μέτρα τα οποία

φαίνεται ότι έχουν ιδιαίτερη αξία είναι η αποφυγή εγχύσεως πυκνών διαλυμάτων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και η χρησιμοποίηση της μηριαίας ή περιφερικής φλέβας των κάτω άκρων (10). Ατυχώς στον συγκεκριμένο ασθενή η πυκνότητα των χορηγούμενων φαρμάκων ήταν δεδομένη λόγω του προβλεπόμενου χρόνου εγχύσεώς τους σε συγκεκριμένο όγκο ορών και η δυνατότητα χρησιμοποίησεως της μηριαίας φλέβας θα σήμαινε, όπως ήδη αναφέρθηκε, χρονική καθυστέρηση δεδομένης της ανάγκης χειρουργικής παρασκευής του αγγείου, καθυστέρηση την οποία η γενική κατάσταση του ασθενούς δεν επέτρεπε.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14(suppl 3):iii26-iii30.
2. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol* 2004; 15: 858-862.
3. Kassner E. Evaluation and treatment of chemotherapy extravasation injuries. *J Pediatric Oncol Nurs* 2000; 17: 135-148.
4. Payne AS, Harris JE, Savarese DMF. Chemotherapy extravasation injury. Literature review upto date. accessed 11.9.2007, version 16.1: January 2008.
5. Upton J, Mulliken J, Murray J. Major intravenous extravasation injuries. *Am J Surg* 1979; 137:497-506.
6. Langstein H, Duman H, Seelig D, et al. Retrospective study of the management of chemotherapeutic extravasation injuries. *Ann Plast Surg* 2002; 49: 369-374.
7. D'Andrea F, Onesti MG, Nicoletti GF, et al. Surgical treatment of ulcers caused by extravasation of cytotoxic drugs. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2004; 38: 288-292.
8. Patel JS, Krusa M. Distant and delayed mitomycin C extravasation. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1002-1005.
9. Goon PKY, Dalal M. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 1064-1065.
10. Carlson R. Oncologic emergencies: Cardiovascular emergencies. *ACP Medicine Online* 2002.

Θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών μετά αορτοστεφανιαία παράκαμψη

Δ Ζερβάκης¹, Α Κουτσούκου¹, Σ Σούρλας¹, Σ Νανάς¹, Χ Ρούτση¹, Π Δεδελιάς²,
Π Αγγελιδάκης³, Ε Μποβιάτσας⁴, Σ Κλημόπουλος⁵, Ι Κασκαρέλης⁶, Χ Ρούσσοσ¹

SUMMARY

ZERVAKIS D, KOUTSOUKOU A, SOURLAS S, NANAS S, ROYTSI C, DEDELIAS P, AGELIDAKIS P, BOVIATSIS E, KLIMOPOULOS S, KASKARELIS I, ROUSSOS C. Brain sinus thrombosis after coronary artery by-pass surgery: a case report. A case of brain sinus thrombosis after coronary artery by-pass surgery is reported. Clinical appearance consisted of severe brain dysfunction emerging immediately after the operation and gradually evolving into intracranial hypertension syndrome during the next weeks. Opening cerebrospinal fluid pressure measurement and detailed brain parenchyma and vessel imaging set the diagnosis. Angiography revealed defective flow through the front half of the oblique sinus as well as the left transverse sinus. The patient was treated with aggressive anticoagulation along with cerebrospinal fluid drainage procedures. He was released in good condition after a total of 102 days of hospitalization in the ICU. We propose intracranial pressure estimation either by lumbar puncture or by magnetic resonance imaging with phlebography protocol in cases with undiagnosed brain dysfunction after cardiac surgery. *Nosokomiaka Chronika, 70, 74-78, 2008.*

Key words: brain dysfunction, brain sinus, thrombosis, cardiac surgery

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς με θρόμβωση φλεβώδους κόλπου εγκεφάλου μετά αορτοστεφανιαία παράκαμψη για στεφανιαία νόσο δύο αγγείων και παρατεταμένη στηθάγχη. Μετεγχειρητικά, η προσπάθεια απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα απέτυχε επανειλημμένα, λόγω εγκεφαλικής δυσλειτουργίας. Λόγω της εμφάνισης διεγχειρητικά εμφράγματος του προσθίου τοιχώματος και κολπικής μαρμαρυγής, θεωρήθηκε αρχικά ως τυπική περίπτωση εγκεφαλικής αιματικής υποάρδευσης. Με την πάροδο του χρόνου όμως εγκαταστάθηκε χαρακτηριστική κλινική σημειολογία ενδοκρανίου υπερτάσεως, πράγμα που επιβεβαιώθηκε με μέτρηση της πίεσης εξόδου του ΕΝΥ κατά τη διάρκεια οσφουονωτιαίας παρακεντήσεως. Ο απεικονιστικός έλεγχος των εγκεφαλικών αγγείων που ακολούθησε απέδειξε μειονεκτική φλεβική απορροή στο πρόσθιο ήμισυ του οβελιαίου και τον αριστερό εγκάρσιο φλεβώδη κόλπο. Ο ασθενής υπεβλήθη σε εντατική αντιπηκτική αγωγή και σε τοποθέτηση αρχικά οσφουονωτιαίας και στη συνέχεια οσφουοπεριτοναϊκής παροχέτευσης ΕΝΥ για την αντιμετώπιση της ενδοκρανίου υπερτάσεως. Ο ασθενής εξήλθε της μονάδας εντατικής θεραπείας μετά συνολικά 102 ημέρες νοσηλείας σε

¹Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών, ²Νευρολογική Κλινική, ³Β' Καρδιοχειρουργική Κλινική, ⁴Νευροχειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ⁵Β' Χειρουργική Κλινική, ⁶Τμήμα Επεμβατικής Ακτινολογίας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

καλή κατάσταση. Προτείνεται η εκτίμηση της ενδοκρανίου πίεσης και η διενέργεια μαγνητικής φλεβογραφίας εγκεφάλου μαζί με την ενδεικνυόμενη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε κάθε περίπτωση εγκεφαλικής δυσλειτουργίας με αρνητική αξονική τομογραφία εγκεφάλου μετά καρδιοχειρουργική επέμβαση. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, 74-78, 2008.**

Όροι ευρητηρίου: Εγκεφαλική δυσλειτουργία, φλεβώδεις κόλποι εγκεφάλου, θρόμβωση, καρδιοχειρουργική

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

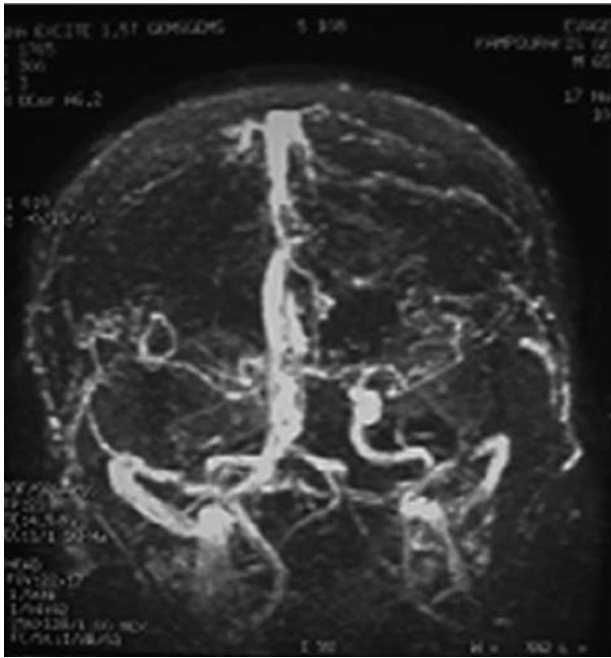
Ασθενής άνδρας 56 ετών, οικοδόμος στο επάγγελμα, μετεφέρθη στη μονάδα εντατικής θεραπείας 10 ημέρες μετά αορτοστεφανιαία παράκαμψη με αδυναμία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα λόγω εγκεφαλικής δυσλειτουργίας. Ο ασθενής έπασχε από ασταθή στηθάγχη με στεφανιογραφική αποτύπωση βλαβών στο δίκτυο δύο εκ των στεφανιαίων αρτηριών. Υπεβλήθη σε τριπλή αορτοστεφανιαία παράκαμψη με τοποθέτηση φλεβικών μοσχευμάτων σε πρόσθιο κατιόντα και αριστερή περισπώμενη αρτηρία. Ο χρόνος ισχαιμίας και συνολικής χρήσης εξωσωματικής κυκλοφορίας ήταν 45 και 95 λεπτά αντίστοιχα. Ο ασθενής μετεφέρθη άμεσα μετεχειρητικά στη μονάδα καρδιοχειρουργικής ανάνηψης. Τη δεύτερη μετεχειρητική ημέρα, η διακοπή της καταστολής ανέδειξε εγκεφαλική δυσλειτουργία με σύγχυση, διέγερση και διαταραχές του προσανατολισμού. Κατά τις επόμενες μετεχειρητικές ημέρες, ο ασθενής εμφάνισε πυρετό, υπόταση και προϊούσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μετά από μια δεύτερη ανεπιτυχή προσπάθεια αφύπνισης, μετεφέρθη στη γενική μονάδα εντατικής θεραπείας.

Στην υποδοχή ο ασθενής ήταν υπό καταστολή, με πυρετό, υπόταση και ολιγουρία. Ο καρδιακός ρυθμός ήταν κολπική μαρμαρυγή προσφάτου (διεχειρητικής) ενάρξεως και το ηλεκτροκαρδιογράφημα είχε ευρήματα νέκρωσης μυοκαρδίου προσοσθίου τοιχώματος περιορισμένης έκτασης (απαγωγές V1-V3). Ο δεξιός καρδιακός καθετηριασμός έδειξε φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης και φυσιολογική καρδιακή παροχή. Η πρώτη προσπάθεια διακοπής της καταστολής και πάλι ανέδειξε εικόνα σύγχυσης, διέγερσης, υπέρπνοιας με υποκαπνία, χωρίς εστιακά νευρολογικά σημεία. Ο έλεγχος για εστιές εμβόλων που περιέλαβε διοισοφάγιο υπερηχογράφημα καρδιάς και υπερηχογράφημα καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών ήταν αρνητικός. Ο ασθενής θεωρήθηκε συνήθης περίπτωση εγκεφαλικής υποάρδευσης παρά το γεγονός ότι η καρδιακή λειτουργία δεν είχε εμφανή έκπτωση και δεν αναφέρονταν μείζονα δι ή μετεχειρητικά

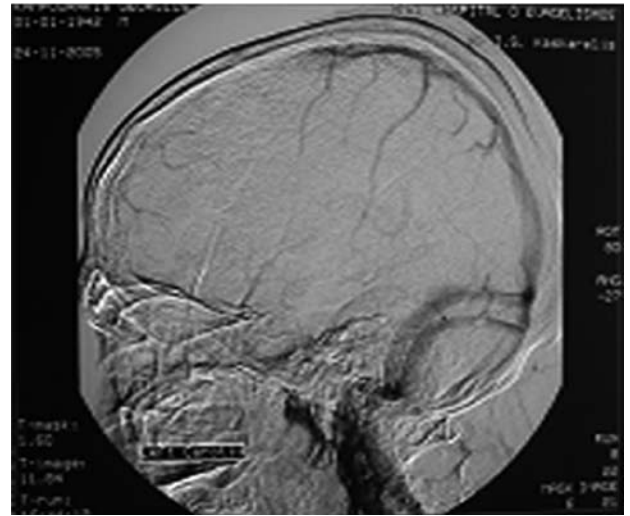
υποτασικά επεισόδια. Υπεστηρίχθη με περιοδική χορήγηση υγρών, ινοτρόπων, καταστολής και χειρισμούς ελέγχου μικροβιακών εστιών (χορήγηση αντιβιοτικών, παροχέτευση παραρινίων κόλπων και χολοκυστεκτομή για νεκρωτική χολοκυστίτιδα) κατά το διάστημα των επόμενων 40 ημερών.

Το εγκεφαλικό παρέγχυμα βρέθηκε φυσιολογικό στις αξονικές τομογραφίες της 2^{ης}, 6^{ης} και 21^{ης} ημέρας νοσηλείας όπως επίσης και στη μαγνητική τομογραφία της 21^{ης} ημέρας. Η νευρολογική εξέταση στις διαδοχικές προσπάθειες διακοπής της καταστολής ανέδειξε βαθμιαία χαρακτηριστικά σημεία ενδοκρανίου υπερτάσεως όπως κεντρογενή υπέρπνοια, αμφοτερόπλευρη πάρεση του απαγωγού νεύρου και γενικευμένη υπέρτονια με έσω στροφή των μελών του σώματος. Η τοποθέτηση ενδοκράνιου καθετήρα δεν κρίθηκε σκόπιμη λόγω της παράλα αυτά διατήρησης επαρκούς επιπέδου εγρήγορης (βαθμολογία κλίμακας Γλασκώβης 9) και για τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Έτσι επελέγη η μέτρηση της πίεσης εξόδου του ENY κατά τη διάρκεια οσφουοντιαίας παρακέντησης που διεξήχθη την 31^η μέρα νοσηλείας και βρέθηκε 33cm στήλης νερού. Ακολούθησε μαγνητική φλεβογραφία εγκεφάλου την 33^η μέρα κατά την οποία εκφράστηκε υπόνοια για μειονεκτική ροή στον οβελιαίο και τον αριστερό εγκάρσιο φλεβώδη κόλπο (εικόνα 1) και συνεστήθη επεμβατική αγγειογραφία εγκεφάλου με φλεβικό σκέλος. Η αγγειογραφία που έγινε την 43^η μέρα νοσηλείας ανέδειξε έλλειψη σκιαγράφησης του προσοσθίου ημίσεως του οβελιαίου κόλπου (εικόνα 2), μειονεκτική ροή στον αριστερό εγκάρσιο φλεβώδη κόλπο (εικόνα 3) και πλήρη έλλειψη σκιαγράφησης της εκφύσεως της αριστερής έσω σφαγίτιδος φλέβας (εικόνα 4). Επειδή η αριστερή έσω σφαγίτιδα φλέβα είχε καθετηριαστεί δύο φορές στο παρελθόν διενεργήθηκε επιπλέον υπερηχογραφικός έλεγχος που ανέδειξε φυσιολογική ροή στα κατωφερέστερα τμήματα αυτής. Κατά τη χρονική περίοδο της διερεύνησης, ο ασθενής παρέμενε εμπύρετος με διακυμαινόμενου βαθμού αιμοδυναμική αστάθεια.

Με τη διάγνωση της θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών, ο ασθενής ετέθη σε εντατικοποιημένη ηπα-



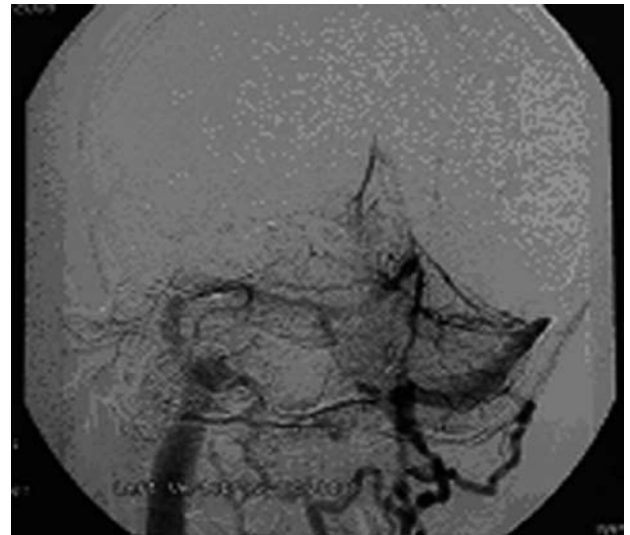
Εικόνα 1. Μαγνητική φλεβογραφία με ελλείμματα πλήρωσης του οβελιαίου κόλπου και πλημμελή σκιαγράφιση του αριστερού εγκάρσιου φλεβώδους κόλπου.



Εικόνα 2α. Επεμβατική αγγειογραφία ανύπαρκτη σκιαγράφιση του προσθίου ημίσεος του οβελιαίου κόλπου.



Εικόνα 2β. Επεμβατική αγγειογραφία με πλημμελή σκιαγράφιση του αριστερού εγκάρσιου φλεβώδους κόλπου.



Εικόνα 2γ. Επεμβατική αγγειογραφία με ανύπαρκτη σκιαγράφιση της εκφύσεως της αριστερής έσω σφαγίτιδος φλέβας.

ρινοθεραπεία με υψηλούς χρόνους μερικής θρομβοπλαστίνης και υπεβλήθη σε παροχετευτικούς του ΕΝΥ χειρισμούς αρχικά με εξωτερική οσφυϊκή παροχέτευση και σε δεύτερο χρόνο με οσφυοπεριτοναϊκό shunt. Η αποτελεσματικότητα των χειρισμών ελέγχθηκε

κατ'αρχήν κλινικά με διαπίστωση βελτίωσης του επιπέδου συνείδησης μετά αφαίρεση ποσότητας ΕΝΥ και μείωση της ενδοκρανίου πίεσεως. Με τα ανωτέρω θεραπευτικά μέτρα, ο ασθενής βαθμιαία βελτιώθηκε και έγινε εφικτή η πλήρης διακοπή των κατασταλτικών και ινοτρόπων φαρμάκων. Εξήλθε από τη μονάδα εντατικής θεραπείας την 102^η μέρα νοσηλείας και μετά επιπρόσθετη νοσηλεία 45 ημερών έλαβε εξιτήριο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εγκεφαλική δυσλειτουργία μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι συχνή (17-61% για όλους τους τύπους) και γενικά φέρει επιφυλακτική πρόγνωση (1). Η παράταση της διάρκειας της επέμβασης, ή ηλικία, τυχόν προηγούμενη νοσηρότητα και η χρήση αντλίας εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι οι κυριότεροι επιβαρυντικοί παράγοντες (1). Ενεχόμενοι μηχανισμοί θεωρούνται η εγκεφαλική υποάρδευση, το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (οπίσθιας κυκλοφορίας η μεγάλη ημισφαιρική ισχαιμία), τά φάρμακα, η μαζική μικροεμβολή από θρομβωτικό, λιπώδες υλικό ή αέρα που σχηματίζονται στο κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας ή αθηρωματικό υλικό κατά τη διάρκεια των χειρισμών της αορτής και τέλος η ενεργοποίηση του φλεγμονώδους καταρράκτη σε όλο τον οργανισμό του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένου (1). Η κλινική εικόνα στις πιο σοβαρές περιπτώσεις χαρακτηρίζεται από κώμα, διέγερση ή σύγχυση με ελάχιστα ή ανύπαρκτα εστιακά νευρολογικά ευρήματα. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου είναι συχνά αρνητική (2), αλλά η μαγνητική τομογραφία όταν διενεργείται καταδεικνύει βλάβες στην πλειονότητα των ασθενών (3). Η αύξηση της ενδοκρανίου πίεσεως περιγράφεται στα πλαίσια εγκεφαλικού οιδήματος μετά καρδιοχειρουργική επέμβαση (4), αλλά εμμένουσα σημειολογία ενδοκρανίου υπερτάσεως μετά τις επεμβάσεις αυτές πρακτικά δεν αναφέρεται.

Η θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου είναι μια νοσολογική οντότητα που αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο με τα σύγχρονα διαγνωστικά μέσα. Χαρακτηρίζεται από συμπτώματα και σημεία ενδοκρανίου υπερτάσεως, πυρετό, αύξηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και εμφάνιση εμφράκτων με αιμορραγική μετατροπή σε χαρακτηριστικές περιοχές του εγκεφαλικού παρεγχύματος που δεν αντιστοιχούν σε αρτηριακή άρδευση (5). Τά ευρήματα του εμμένου πυρετού και της αυξημένης ΤΚΕ υπήρχαν και στον ασθενή αυτόν. Ελαφρές περιπτώσεις με κεφαλαλγίες ή εστιακούς σπασμούς αναγνωρίζονται όλο και συχνότερα. Στο 25-33% των περιπτώσεων οι εκδηλώσεις της ενδοκρανίου υπερτάσεως μονοπωλούν την κλινική εικόνα (5). Οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η κύηση, οι καταστάσεις υποάρδευσης, η μαζική παραγωγή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, το κρανιακό τραύμα και οι υπερπηκτικές καταστάσεις. Η πρόγνωση εξαρτάται κυρίως από την αρχική κλινική εμφάνιση αλλά θεωρείται καλύτερη από ότι παλαιότερα αφού αναγνωρίζονται πολλές περιπτώσεις πιο πρόωρα (6). Η διάγνωση τίθεται συνήθως αρχικά ως υποψία από

την αξονική τομογραφία με έγχυση σκιαγραφικού και τεκμηριώνεται με τη μαγνητική φλεβογραφία εγκεφάλου. Στις αμφίβολες περιπτώσεις, όπως αυτή που περιγράφεται, διενεργείται επεμβατική αγγειογραφία που παραμένει η πιο αξιόπιστη εξέταση (5,7,8). Η θεραπεία συνίσταται σε επιθετική ηπαρινοθεραπεία για την οξεία φάση σε συνδυασμό με χειρουργικούς χειρισμούς για μείωση της ενδοκρανίας πίεσης (9).

Κανένας άλλος προδιαθεσικός παράγων για την ανάπτυξη της νόσου πέραν της περιεγχειρητικής πιθανής υποάρδευσης και των χορηγηθέντων παραγόντων για την αναστροφή της δράσης της απαιτούμενης ηπαρίνης για την εξωσωματική κυκλοφορία δεν ανιχνεύθηκε στον ασθενή. Ειδικότερα ο έλεγχος για αντιπηκτικό λύκου, αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, μειωμένη δραστηριότητα πρωτεΐνης C, S AT III, καθώς και ο έλεγχος με μοριακές μεθόδους για τις μεταλλάξεις Q506, G20210A, 677T ήταν όλα φυσιολογικά. Η θρόμβωση στα πλαίσια θρομβοπενίας από ηπαρίνη δεν ελέγχθηκε αφού τα αιμοπετάλια δεν παρουσίασαν πτωτική τάση σε όλη τη διάρκεια της νοσηλείας. Ο ασθενής παρουσιάστηκε αρχικά με εικόνα γενικευμένης εγκεφαλικής δυσλειτουργίας αλλά βαθμιαία εγκατέστησε χαρακτηριστική σημειολογία ενδοκρανίου υπερτάσεως. Αν και παλαιότερα θα είχε θεωρηθεί ως τυπική περίπτωση εγκεφαλικού ψευδοόγκου (10) (pseudotumor cerebri), τελικά διεγνώσθη ως θρόμβωση εγκεφαλικών κόλπων με βάση τα αγγειογραφικά ευρήματα. Επιπλέον διατηρούσε τα στοιχεία της αυξημένης ΤΚΕ, του πυρετού και της κυμαινόμενης αιμοδυναμικής αστάθειας που θεωρούνται χαρακτηριστικά του συνοδού φλεγμονώδους συνδρόμου που πλαισιώνει συχνά την κλινική εικόνα του συνδρόμου. Η αυξημένη πίεση εξόδου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν το έναυσμα για περαιτέρω διερεύνηση και επελέγη με σκοπό να δώσει την ευκαιρία μιας ακριβούς διάγνωσης χωρίς να προσθέσει περαιτέρω νοσηρότητα. Καθόλο το διάστημα της νοσηλείας το εγκεφαλικό παρέγχυμα παρέμεινε ελεύθερο αλλοιώσεων με όλες τις διαθέσιμες απεικονιστικές μεθόδους, κάτι που ενέτεινε τον έλεγχο για πιθανές εναλλακτικές διαγνωστικές λύσεις, αλλά από τελεολογικής πλευράς είναι συνυφασμένο με την καλή κλινική έκβαση. Επιπλέον η χορήγηση πλήρους αντιπηκτικής αγωγής στα πλαίσια της κολπικής μαρμαρυγής (και η οποία ανετάχθη στην όψιμη φάση) πιθανό να παρείχε βαθμό προστασίας έναντι της περαιτέρω προόδου της θρομβωτικής διαδικασίας. Στη βιβλιογραφία εκτός από την προαναφερθείσα παθογενετική σχέση γενικά με τις καταστάσεις υποάρδευσης, η μόνη αναφορά σε σχέση με καρδιοχειρουργική επέμβαση αφορά ένα περιστατικό θρόμβωσης της οφθαλμικής φλέβας (11). Η εκτί-

μηση της ενδοκρανίου πίεσεως ειδικά όταν υπάρχουν χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις και η διενέργεια επιπροσθέτως μαγνητικής φλεβογραφίας εγκεφάλου σε αδιάγνωστες περιπτώσεις εγκεφαλοπάθειας μετά

από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις θα μπορούσαν να υποβοηθήσουν την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση σε κάποιους από τους ασθενείς αυτούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ

1. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, et al. Central nervous complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000, 84:378-393.
2. Hedberg M, Boivie P, Edstrom C, et al. Cerebrovascular accidents after cardiac surgery: an analysis of C-T scans in relation to clinical symptoms. *Scand Cardiovasc J* 2005, 39:299-305.
3. Perez-Vela J, Ramos-Gonzalez A, Lopez-Almodovar L, et al. Neurologic complications in the immediate postoperative period after cardiac surgery. Role of Magnetic Reasonance Imaging. *Rev Esp Cardiol* 2005, 58(9):1014-1021.
4. Smith P. Cerebral dysfunction after cardiac surgery: closing address. *Ann Thorac Surg* 1995, 59:1359-1362.
5. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses, *New England Journal of Medicine*, 2005; 352:1791-1798.
6. Ferro JM, Canhao P, Stam J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the international study on cerebral vein and dural thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004, 35:664-670.
7. Ehtisham A, Stern B. Cerebral vein thrombosis: a review. *Neurologist*, 2006, 12(1):32-38.
8. Agid R, Shelef I, Scott JN, et al. Imaging of the Intracranial Venous System. *Neurologist* 2008, 14(1):12-22.
9. Einhaupl K, Bousser M-G, de Bruijn SFTM, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006, 13:553-559.
10. Higgins JN, Gillard JH, Owler BK, et al. MR venography in idiopathic intracranial hypertension: unappreciated and misunderstood. *J Neurol Neurosurg Psych* 2004, 75:621-625.
11. Fosnot J, Glazer-Hockstein C, Tolentino MJ. Central retinal vein occlusion immediately following cardiac surgery. *Opth Surg Las Imag* 2003, 34(3):215-216.

Βραβεία...

Μερικά βραβεία Νόμπελ Ιατρικής απονεμήθηκαν μάλλον άδικα, είτε ως προς την ουσία του αντικειμένου είτε ως προς τον βραβευόμενο...

– Το 1926 το κέρδισε ο Fibiger επειδή “ανακάλυψε ένα παράσιτο που προκαλεί καρκίνο”.

– Το 1927 ο Wagner von Jawregg για τη θεραπεία ψυχοπαθών μολύνοντάς τους με ελονοσία.

– Το 1949 ο Moniz για την προμετωπιαία λοβοτομή.

– Το 1976 ο Gajdusek για μελέτες ιών στο νότιο Ειρηνικό (το 1997 καταδικάστηκε σε 18μηνη φυλάκιση για σεξουαλική κακοποίηση ενός εφήβου που είχε φέρει από τα νησιά των ερευνών του).

TIME, Οκτ. 2000

A.K.

Πλαστική χειρουργική αποκατάσταση ελλειμμάτων που οφείλονται σε νεκρωτική φασσιίτιδα

Ο Καστανά

SUMMARY

CASTANA O. Plastic surgery reconstruction of the defects caused by necrotizing fasciitis. Necrotizing fasciitis is a very heavy condition appearing as a progressive and rapidly spreading infection that locates in the deep fascia, followed by necrosis of the subcutaneous tissue. It is a soft tissue infection with a high morbidity. The overall morbidity and mortality is 70 – 80 %. The speed of spread is directly proportional to the thickness of the subcutaneous layer and it causes a general systemic toxicity. Necrotizing fasciitis may occur after trauma, IM injection, IV infusion, around foreign bodies in surgical wounds, or it can be idiopathic, especially in immunosuppressed patients with cancer, diabetes mellitus, HIV, vascular insufficiencies, organ transplants, etc. The group A haemolytic streptococci and Staphylococcus aureus, alone or in synergism are the more frequently initially infecting bacteria. After the soonest possible beginning of IV antibiotic therapy, the aggressive surgical debridement and the stabilization of the general condition of the patient, the plastic surgeon is called to reconstruct the appeared defects. The chosen method of the covering depends on the kind of exposed tissues on the wound bed. Reconstructive ladder demonstrates the fundamental principle in planning closure of a defect from simple to more complex: Allow wound to heal by secondary intention → Direct tissue closure → Skin graft → Local tissue transfers → Distant tissue transfers → Free tissue transfers. So when bones, tendons, vessels or joints are exposed they have to be covered with a well vascularized flap. When there is a wound bed with soft tissue exposure, a good granulation tissue must develop, in order to cover the defect with a skin graft. The Hyperbaric Oxygen therapy in acute necrotizing fasciitis has been proposed as an appropriate method for the better oxygenation of the tissues and the faster development of the granulation tissue. According to the literature a 2 – 8 times receiving hyperbaric oxygen therapy results increased subcutaneous oxygen tension levels. The method is not supposed to be a cost-effective one and it is difficult to be done as it requires a special room and equipment. Another contemporary method that is used widely is the negative pressure therapy. Vacuum Assisted Closure (VAC) method in 1 – 2 weeks creates new vessels, decreases the bacteria population and forms a well vascularized granulation tissue, ready to be covered by skin grafts. The method is cost-effective and does not need a special room nor immobilisation of the patient. In the middle period between the surgical debridement and the final covering of the wound beds many modern temporary wound dressings can be used. Their offer is to control the local infection, to relieve pain, to collect growth factors and to provide a better antisepsis as well as a faster development of a healthy granulation tissue. As permanent final wound dressings are counted: 1) the autologous skin grafts that can be split thickness grafts (include the epidermis and a variable amount of dermis) or full thickness (include the entire epidermis and dermis). Skin grafts

may be used as a sheet or meshed. A meshed skin graft will cover a larger area and allows drainage through the numerous holes. 2) skin auto grafts from cultured keratinocytes of the patient alone or combined with the use of artificial dermis (porous bovine collagen – glucosaminoglycan membrane covered by a silicone sheet). The plastic surgical approach of the defects caused by necrotizing fasciitis is the quickest possible reconstruction with the best functional and aesthetic results. **Nosokomiaka Chronika, 70, 79-84, 2008.**

Key words: necrotizing fasciitis, hemolytic streptococcal gangrene, reconstructive surgery, VAC, hyperbaric oxygen therapy

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νεκρωτική φρασίτιδα αποτελεί μια βαριά λοίμωξη των μαλακών μορίων που εμφανίζει μεγάλη θνητότητα. Η κύρια εκδήλωση της λοίμωξης είναι εκτεταμένες νεκρώσεις της εν τω βάθει περιτονίας και του υποδορίου ιστού κυρίως με εμφάνιση σοβαρής συστηματικής τοξικότητας. Οι συνήθως υπεύθυνοι μικροοργανισμοί είναι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι, κοαγκουλάση θετικοί σταφυλόκοκκοι, συνδυασμός και των δύο ή άλλοι μικροοργανισμοί. Μετά από την υποστηρικτική και αντιβιοτική θεραπεία καθώς και τους εκτεταμένους χειρουργικούς καθαρισμούς της οξείας φάσης προκειμένου να επιβιώσει ο ασθενής, συνήθως καταλείπονται μεγάλα ελλείμματα τα οποία καλύπτονται σε δεύτερο χρόνο. Η κάλυψη των ελλειμμάτων γίνεται όταν σταθεροποιηθεί η γενική κατάσταση του ασθενούς. Τα αποκαλυμμένα στοιχεία της κοίτης των ελλειμμάτων θα καθορίσουν και τον τρόπο κάλυψης, όπου ακολουθείται όπως σε όλα τα χειρουργικά τραύματα η επανορθωτική σκάλα. Έτσι όταν σπανιότερα έχουν αποκαλυφθεί ευγενή στοιχεία όπως οστά, τένοντες, αγγεία και αρθρώσεις, η κάλυψη πρέπει να γίνει με τοπικούς, απομακρυσμένους ή ελεύθερους κρημνούς. Όταν δεν έχουν αποκαλυφθεί ευγενή στοιχεία τότε εφόσον προηγηθεί μια καλή κοκκίωση του ελλείματος αυτό καλύπτεται με δερματικά αυτομοσχεύματα μερικού ή ολικού πάχους, ακέραια ή δικτυωτά. Σήμερα η κοκκίωση του τραύματος μπορεί να επιταχυνθεί με διάφορους τρόπους. Μία σύγχρονη και ευρέως εφαρμοζόμενη μέθοδος είναι η εφαρμογή τοπικής αρνητικής πίεσης (Vacuum Assisted Closure – VAC) η οποία μέσα σε 5 έως 10 ημέρες δημιουργεί νεοαγγεία, μειώνει τον μικροβιακό πληθυσμό και σχηματίζει ένα καλώς αιματούμενο κοκκιώδη ιστό έτοιμο να δεχθεί τα δερματικά αυτομοσχεύματα. Η χρήση του VAC μπορεί να γίνει με την ειδική συσκευή ή με απλή αναρρόφηση και με τους ειδικούς σπόγγους που απορροφούν τα υγρά του τραύματος, χωρίς να απαιτείται ακινητοποίηση του ασθενούς και με λογικό κόστος. Άλλη μέθοδος η οποία έχει επίσης καλά αποτελέσματα είναι η χρήση υπερβαρικού οξυγόνου η οποία αυξάνει την ιστική συγκέντρωση του οξυγόνου, βελτιώνει ή επιταχύνει την παραγωγή του κολλαγόνου, βελτιώνει την αγγειογένεση και επιδρά στον οξειδωτικό μηχανισμό των λευκοκυττάρων και της μικροβιοκτόνου ικανότητάς τους. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι απαιτεί ειδικούς θαλάμους με πολύ υψηλό κόστος. Στο μεσοδιάστημα από τον χειρουργικό καθαρισμό μέχρι την τελική κάλυψη του τραύματος μπορεί να χρησιμοποιηθούν και διάφορα προσωρινά υλικά κάλυψης τα οποία αποσκοπούν στην καλύτερη αποστείρωση και κοκκίωση του τραύματος. Αυτά είναι: Α) Ξενομοσχεύματα χοίρια ή βόεια. Β) Αλλομοσχεύματα συνήθως από πτωματικούς δότες που λαμβάνονται από τράπεζα δέρματος ή από ζώντες συγγενείς του τραυματία. Γ) Συνθετικά υλικά όπως Omiderm, Op Site, Duoderm, κ.λπ. που αποτελούν ημιδιαπερατές μεμβράνες που επιτρέπουν την παρακολούθηση της τραυματικής επιφάνειας. Δ) Συνθετικό δέρμα που αποτελείται από δύο στοιβάδες την εξωτερική από σιλικόνη και την εσωτερική από βόειο ή χοίρειο κολλαγόνο. Ε) Ανθρώπινα καλλιεργημένα μοσχεύματα από ακροποσθίες εμβρύων. ΣΤ) Διάφορα σύγχρονα βιοαπορροφήσιμα επιθέματα που ευοδώνουν

την επούλωση και βελτιώνουν τις τοπικές συνθήκες του τραύματος. Στα μόνιμα υλικά τελικής κάλυψης περιλαμβάνονται: Α) Τα δερματικά αυτομοσχεύματα. Αυτά χρησιμοποιούνται είτε ολόκληρα (συνήθως για λειτουργικούς ή αισθητικούς λόγους) είτε δικτυωτά ή υπό τη μορφή ελάχιστων τεμαχίων (σπάνια σήμερα). Β) Δερματικά αυτομοσχεύματα από καλλιεργημένα κερατινοκύτταρα του ασθενούς, μόνα τους ή σε συνδυασμό με σύνθετο δέρμα που προσωρινά έχει καλύψει την τραυματική επιφάνεια. Σε απώτερη φάση και μετά την αποκατάσταση με δερματικά μοσχεύματα σε καμπτικές περιοχές όπως αγκώνας, γόνατο, μασχάλη κ.λπ. δημιουργούνται ρικνωτικές ουλές οι οποίες παρεμποδίζουν τη λειτουργικότητα της περιοχής και είναι δυνατόν να γίνει αποκατάσταση με πλήρες δέρμα τοπικών ή απομακρυσμένων κρημνών. Η Πλαστική Χειρουργική αποκατάσταση των ελλειμμάτων που οφείλονται σε νεκρωτική φασιίτιδα αποσκοπεί στην όσο το δυνατόν ταχύτερη αποκατάσταση της συνέχειας του δέρματος με μέριμνα ώστε το τελικό αποτέλεσμα να είναι τόσο λειτουργικό όσο και αισθητικά αποδεκτό. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, 79-84, 2008.**

Όροι ευρητηρίου: νεκρωτική φασιίτις, γάγγραινα αιμολυτικού στρεπτοκόκκου, επανορθωτική χειρουργική, VAC, υπερβαρικό οξυγόνο

Η νεκρωτική φασιίτιδα αποτελεί μια βαριά λοίμωξη των μαλακών μορίων. Αποτελεί μια ραγδαίως εξελισσόμενη κατάσταση κατά την οποία η λοίμωξη που βρίσκεται στην εν τω βάθει περιτονία επεκτείνεται ταχύτατα ενώ ταυτόχρονα ακολουθεί νέκρωση του υποδορίου ιστού.

Είναι μια λοίμωξη των μαλακών μορίων με μεγάλη θνητότητα.

Η θνητότητα της νόσου φθάνει το 70 – 80 %.

Η μέση ηλικία των νοσούντων είναι 38 – 44 έτη, ενώ η νόσος εμφανίζεται σπάνια σε παιδιά.

Οι γυναίκες νοσούν συχνότερα από τους άνδρες.

Στη βιβλιογραφία η νόσος αναφέρεται και ως γάγγραινα του αιμολυτικού στρεπτόκοκκου, οξεία δερματική γάγγραινα, συνεργική νεκρωτική κυτταρίτιδα, νοσοκομειακή γάγγραινα, κ.α.

Η νόσος Fournier αποτελεί μορφή της νεκρωτικής φασιίτιδας που εντοπίζεται στην περιοχή του περινέου και των έξω γεννητικών οργάνων.

Η νεκρωτική φασιίτιδα μπορεί να εμφανιστεί μετά από λύση της συνέχειας του δέρματος, δήγμα εντόμων, γύρω από ξένα σώματα μετά από χειρουργικές επεμβάσεις ή ιδιοπαθώς.

Εμφανίζεται συνήθως σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς από Σακχαρώδη διαβήτη, καρκινική νόσο, HIV, μετά από μεταμόσχευση οργάνων, κ.λπ.

Πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές αναφέρουν την εμφάνιση της νόσου και μετά από κοσμητικές επεμβάσεις της Πλαστικής Χειρουργικής όπως η λιποαναρρόφηση, οι λιπεκτομές, η βλεφαροπλαστική κ.α.

Οι συνήθως υπεύθυνοι μικροοργανισμοί είναι βακτηριακοί στρεπτόκοκκοι, κοαγκουλάση θετικοί

σταφυλόκοκκοι, συνδυασμός και των δύο ή άλλοι μικροοργανισμοί.

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

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

Τα αποκαλυμμένα στοιχεία της κοίτης των ελλειμμάτων θα καθορίσουν και τον τρόπο κάλυψης, όπου ακολουθείται όπως σε όλα τα χειρουργικά τραύματα η επανορθωτική σκάλα, δηλαδή η αποκατάσταση ξεκινά από τον απλούστερο στον πιο σύνθετο τρόπο σύγκλεισης των ελλειμμάτων.

Σύγκλειση του τραύματος κατά δεύτερο σκοπό



Σύγκλειση του τραύματος κατά πρώτο σκοπό



Δερματικά μοσχεύματα



Τοπικοί κρημνοί



Απομακρυσμένοι κρημνοί



Ελεύθεροι κρημνοί

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

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

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

Μια συχνά αναφερόμενη μέθοδος στη θεραπεία της νεκρωτικής φρασιίτιδας είναι η χρήση υπερβαρικού οξυγόνου.

Κατά τη θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο ο ασθενής τοποθετείται σε ένα μονόχωρο ή πολύχωρο θάλαμο με αυξημένη πίεση οξυγόνου.

Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο κατά μερικούς συγγραφείς έχει βακτηριοστατική δράση αυξάνοντας τον κορεσμό του οξυγόνου στις πληγείσες από τη νόσο περιοχές και προστατεύει άλλες από την επέκταση των νεκρώσεων.

Δεν έχουν δημοσιευθεί ευρείες τυχαιοποιημένες μελέτες που να αποδεικνύουν τα ευεργετικά αποτελέσματα της μεθόδου στη νεκρωτική φρασιίτιδα, αλλά έχει δείχθει ότι βελτιώνει την αντίσταση των ιστών κατά της λοίμωξης και εμποδίζει την επέκταση της νέκρωσης.

Το υπερβαρικό οξυγόνο αυξάνει την ιστική συκέντρωση του οξυγόνου, βελτιώνει ή επιταχύνει την παραγωγή του κολλαγόνου, βελτιώνει την αγγειογένεση και επιδρά στον οξειδωτικό μηχανισμό των λευκοκυττάρων και της μικροβιοκτόνου ικανότητάς τους.

Οι θιασώτες της θεραπείας ισχυρίζονται ότι εάν εφαρμοστεί αμέσως μετά τον ευρύ χειρουργικό καθαρισμό μειώνεται η θνητότητα από τη νόσο.

Το προτεινόμενο πρωτόκολλο είναι τρεις συνεδρίες σε ένα πολύχωρο θάλαμο με 3 ατμόσφαιρες, 100% οξυγόνο επί 90 λεπτά, κατά το πρώτο 24ωρο μετά το χειρουργικό καθαρισμό, με τα απαραίτητα διαλλείματα.

Εναλλακτικά σε μονόχωρο θάλαμο, σε 2,5 – 2,8 ατμόσφαιρες, με 100% οξυγόνο, επί 90 λεπτά κατά συνεδρία. Μετά από 10 – 15 συνεδρίες αναμένεται η ανάπτυξη ενός υγιούς κοκκιώδους ιστού.

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

Μία σύγχρονη και ευρέως εφαρμοζόμενη μέθοδος είναι η εφαρμογή τοπικής αρνητικής πίεσης (Vacuum Assisted Closure – VAC) η οποία μέσα σε 5 έως 10 ημέρες δημιουργεί νεοαγγεία, μειώνει τον μικροβιακό πληθυσμό και σχηματίζει ένα καλώς αιματούμενο κοκκιώδη ιστό έτοιμο να δεχθεί τα δερματικά αυτο-

μοσχεύματα.

Η εφαρμογή της τοπικής αρνητικής πίεσης στα ελλείμματα ιστών περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Argenta και Morykwas το 1986.

Το 1997 οι Morykwas και συν δημοσίευσαν πειραματικό μοντέλο όπου αποδεικνυόταν η ελάττωση του μικροβιακού πληθυσμού και η ευόδωση της ανάπτυξης υγιούς κοκκιώδους ιστού με τη χρήση του VAC.

Το 2000 οι Teot και συν κατέδειξαν την αύξηση του αριθμού των αγγειογενετικών αυξητικών παραγόντων (VEGF) στην περιοχή του ελλείμματος με τη χρήση του VAC.

Επίσης υπάρχουν πολλές βιβλιογραφικές αναφορές για την ταχύτερη ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού σε όλους τους τύπους ελλειμμάτων ιστών.

Η χρήση του VAC μπορεί να γίνει με την ειδική συσκευή ή με απλή αναρρόφηση και με τους ειδικούς σπόγγους που απορροφούν τα υγρά του τραύματος, χωρίς να απαιτείται ακινητοποίηση του ασθενούς και με λογικό κόστος.

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

Αυτά είναι:

- A) Ξενομοσχεύματα χοίρεια ή βόεια.
- B) Αλλομοσχεύματα συνήθως από πτωματικούς δότες που λαμβάνονται από τράπεζα δέρματος ή από ζώντες συγγενείς του τραυματία.

Για τη λήψη και τη χρήση των αλλομοσχευμάτων λαμβάνονται όλα τα προληπτικά μέτρα που εφαρμόζονται στις μεταμοσχεύσεις ιστών, όπως έλεγχος των δοτών για ηπατίτιδες B και C, νεοπλασματική νόσο, HIV, κ.λπ.

- G) Συνθετικά υλικά όπως Omiderm, Op Site, Duoderm, κ.λπ. που αποτελούν ημιδιαπερατές μεμβράνες, συνεχείς ή δικτυωτές, που επιτρέπουν την παρακολούθηση της τραυματικής επιφάνειας, την τοποθέτηση αντισηπτικών, αυξάνουν την ταχύτητα ανάπτυξης κοκκιώδους ιστού και μειώνουν τον πόνο.

Είναι φθηνά υλικά που έχουν όμως το μειονέκτημα ότι μειώνουν την κινητικότητα λόγω της μη ελαστικότητάς τους.

- Δ) Συνθετικό δέρμα που αποτελείται από δύο στοιβάδες την εξωτερική από σιλκόνη και την εσωτερική από βόειο ή χοίρειο κολλαγόνο (Integra, Renoskin, Pelnac, Matriderm).

Μετά την τοποθέτησή του το κολλαγόνο ενσωματώνεται με την κοίτη και διηθείται από αιμοφόρα αγγεία και ινοβλάστες.

Η εξωτερική στιβάδα σιλικόνης αφαιρείται μετά από 2 – 3 βδομάδες και το δημιουργημένο έλλειμμα καλύπτεται με ένα πολύ λεπτό μόσχευμα μερικού πάχους (0,1 χιλ.).

Η εφαρμογή τοπικής αρνητικής πίεσης (VAC) σε χαμηλή πίεση πάνω από το συνθετικό δέρμα έχει περιγραφεί και έχει σαν αποτέλεσμα να μειώνει την πιθανότητα επιμόλυνσης του συνθετικού δέρματος και να μειώνει το χρόνο διήθησης του συνθετικού δέρματος με αιμοφόρα αγγεία.

- Ε) Ανθρώπινα καλλιεργημένα μοσχεύματα από ακροποσθίες εμβρύων.
- ΣΤ) Διάφορα σύγχρονα βιοαπορροφήσιμα επιθέματα που ευοδώνουν την επούλωση και βελτιώνουν τις τοπικές συνθήκες του τραύματος παρέχοντας είτε βόειο κολλαγόνο σε ικρίωμα κυτταρίνης (Promogran), είτε αυξητικούς παράγοντες μαζί με χοίρειο κολλαγόνο (Oasis), είτε βόειο κολλαγόνο με κυτταρίνη και άργυρο (Prisma), κ.α.

Στα μόνιμα υλικά τελικής κάλυψης περιλαμβάνονται:

Α) Τα δερματικά αυτομοσχεύματα

Τα δερματικά αυτομοσχεύματα διακρίνονται ανάλογα με το πάχος τους σε μερικού και ολικού πάχους. Τα δερματικά μοσχεύματα μερικού πάχους έχουν το πλεονέκτημα ότι η δότρια επιφάνειά τους μπορεί να ξαναχρησιμοποιηθεί μετά από 10 – 15 ημέρες που επαναεπιθηλιοποιείται. Διακρίνονται σε λεπτά (0,1 – 0,25 χιλ), ενδιάμεσα (0,3 – 0,4 χιλ) και παχιά (0,6 – 0,7 χιλ). Χρησιμοποιούνται είτε ολόκληρα (συνήθως για λειτουργικούς ή αισθητικούς λόγους) είτε δικτυωτά ή υπό τη μορφή ελάχιστων τεμαχίων (σπάνια σήμερα). Λαμβάνονται με δερμοτόμο χειρός ή με ηλεκτρικό δερμοτόμο. Τα δικτυωτά μοσχεύματα μερικού πάχους περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1658 από τον Lanz ο οποίος κατασκεύασε τότε ένα εργαλείο με πολλές λάμες για τον σχηματισμό δικτυωτών μοσχευμάτων. Σήμερα γίνεται ευρεία χρήση των δικτυωτών μοσχευμάτων τα οποία σχηματίζονται με τη χρήση ειδικών δικτυωτών δερμοτόμων. Πλεονέκτημά τους είναι ότι καλύπτουν μεγαλύτερη επιφάνεια από αυτή της δότριας, δεν νεκρώνονται εύκολα ακόμα και όταν τοποθετηθούν σε αιμορραγούσες και διαπυημένες επιφάνειες, επειδή οι οπές του δικτύου διευκολύνουν την παροχέτευση. Το μοναδικό τους μειονέκτημα είναι ότι το δίκτυ παραμένει για πάντα στην επιφάνεια του δέρματος.

Τα δερματικά αυτομοσχεύματα ολικού πάχους αποτελούνται από την επιδερμίδα και τις δύο στιβάδες του χορίου. Για την πρόσληψή τους απαιτείται η πλήρης έλλειψη του υποδόριου λίπους.

Τα πλεονεκτήματα των δερμάτων ολικού πάχους είναι ότι διατηρούν την αρχιτεκτονική και το χρώμα της δότριας επιφάνειας και υφίστανται μικρή μόνο ρίκνωση. Έχουν άριστο αισθητικό αποτέλεσμα. Μειονεκτήματά τους είναι η δυσχερής τους πρόσληψη και οι περιορισμένες δότριες επιφάνειες που διατίθενται, αφού πρέπει να κλείσουν κατά πρώτο σκοπό ή να καλυφθούν με δερματικά αυτομοσχεύματα μερικού πάχους.

- Β) Δερματικά αυτομοσχεύματα από καλλιεργημένα κερατινοκύτταρα του ασθενούς, μόνα τους ή σε συνδυασμό με σύνθετο δέρμα που προσωρινά έχει καλύψει την τραυματική επιφάνεια. Η πρώτη επιτυχής καλλιέργεια κερατινοκυττάρων περιγράφηκε το 1975 από τους Rheinwald και Green. Ως υλικό για την καλλιέργεια κερατινοκυττάρων χρησιμοποιείται δέρμα ολικού πάχους του ίδιου του ασθενούς, διαστάσεων 2x5 εκατ. Μετά από 3 βδομάδες μπορεί να ληφθούν δερματικά μοσχεύματα σε όποια έκταση χρειάζεται ο ασθενής. Οι επιφάνειες που θα δεχτούν τα κερατινοκύτταρα πρέπει να βρίσκονται σε ιδανική κατάσταση με χαμηλή συγκέντρωση μικροβίων, καλά αιματούμενη κοίτη και χωρίς νεκρώματα. Πλεονέκτημα της μεθόδου θεωρείται ότι δεν δημιουργούνται νέες τραυματικές επιφάνειες (δότριες) και ότι μπορούν να καλύψουν απεριόριστες επιφάνειες. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι κυρίως το υψηλό κόστος, καθώς και η δυσχρωμία που εμφανίζεται αργότερα.

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

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baker DJ. Selected aerobic and anaerobic soft tissue infections - diagnosis and the use of hyperbaric oxygen. *Hyperbaric Medicine Practice* 1994; 395-418.
2. File TM Jr, Tan JS. Group A streptococcus necrotizing fasciitis. *Compr Ther* 2000; 26:73-81.
3. Hirn M, Niinikoski J, Lehtonen OP. Effect of hyperbaric

- oxygen and surgery on experimental gas gangrene. *Eur Surg Res* 1992; 24:356-362.
4. Hsiao GH, Chang CH, Hsiao CW et al. Necrotizing soft tissue infections. Surgical or conservative treatment? *Dermatol Surg* 1998; 24:243-247. Dis. 247-248.
 5. Korhonen K, Kuttilla K, Niinikoski J. Tissue gas tensions in patients with necrotising fasciitis and healthy controls during treatment with hyperbaric oxygen: a clinical study. *Eur J Surg* 2000;166:530-534.
 6. Larsson A, Elmqvist, Stenberg A. Cervical necrotizing fasciitis - 11 cases treated according to a multidisciplinary protocol. *Undersea Hyperb Med* 2002; 29:105.
 7. Meloney FL. Hemolytic streptococcus gangrene. *Arch Surg* 1924; 9:317-364.
 8. Umeda T, Ohara H, Hayashi O, et al. Toxic shock syndrome after suction lipectomy. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:204-207. Dis 208-209.
 9. Poehlmann S, Varaklis K. Necrotizing fasciitis after delayed secondary wound closure and cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1997; 90:704-705.
 10. Basoglu M, Ozbey I, Atamanalp SS, et al. Management of Fournier's gangrene: review of 45 cases. *Surg Today* 2007; 37:558-563.
 11. Sánchez Mazzaferri F, Fadil Iturralde JL, Provenzal, O et al. Fournier's gangrene. Our experience over 10 years. A review of the literature. *Arch Esp Urol* 1999; 52:721-727.
 12. Barillo DJ, McManus AT, Cancio LC et al. Burn center management of necrotizing fasciitis. *J Burn Care Rehabil* 2003; 24:127-132.
 13. Korhonen K. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections with a special reference to the effects on tissue gas tensions. *Ann Chir Gynaecol* 2000; 214: S7-S36.
 14. Korhonen K, Hirn M, Niinikoski J. Hyperbaric oxygen in the treatment of Fournier's gangrene. *Eur J Surg* 1998;164:251-255.
 15. Robson MC, Krizek TJ, Hegggers JP. Biology of surgical infection. *Curr Probl Surg* 1973:1-62.
 16. Tanner JC, Vandeput J, Olley JF. The mesh skin graft. *Plast Reconstr Surg* 1964;34:287-292.
 17. Zubowicz VN, Gravier M. Management of early human bites of the hand: a prospective randomized study. *Plast Reconstr Surg* 1991;88:111-114.
 18. Moran GJ, Talan DA. Hand infections. *Emerg Med Clin North Am* 1993;11:601-619.
 19. Roding B, Groeneveld PH, Boerema I. Ten years of experience in the treatment of gas gangrene with hyperbaric oxygen. *Surg Gynecol Obstet* 1972;134:579-585.
 20. Baracco GJ, Bisno AL. Therapeutic Approaches to Streptococcal Toxic Shock Syndrome. *Curr Infect Dis Rep* 1999; 1:230-237.
 21. Holmström B, Grimsley EW. Necrotizing fasciitis and toxic shock-like syndrome caused by group B streptococcus. *South Med J* 2000; 93:1096-1098.
 22. Demling RH, Way LW. Burns and other injuries. Current Surgical Diagnosis and Treatment. 8th ed. 1988; p. 211-223.
 23. DeMaria, Giovannini et al. Post-sternotomy infections 2000; 2001.
 24. Gottrup F, Jørgensen B, Karlsmark T, et al. Less pain with Biatain-Ibu: initial findings from a randomised, controlled, double-blind clinical investigation on painful venous leg ulcers. *Int Wound J* 2007; 4:24-34.
 25. Vin F, Teot L, Meaume S. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. *J Wound Care* 2002;11:335-341.
 26. Vowden P, Romanelli M, Peter R, et al. The effect of amelogenins (Xelma) on hard-to-heal venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2006;14:240-246.
 27. Ferreira PC, Reis JC, Amarante JM, et al. Fournier's gangrene: a review of 43 reconstructive cases. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:175-184.

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

Σαρκοείδωση: Μια πολυσυστηματική νόσος

Εμμανουήλ Ιακ. Διαμαντόπουλος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σαρκοείδωση εξακολουθεί να αποτελεί μια πολυσυστηματική αινιγματική νόσο εκατό και πλέον χρόνια μετά την αρχική περιγραφή της από το Νορβηγό Δερματολόγο Caesar Peter Moeller-Boeck (1899) και να απασχολεί τη βιβλιογραφία σχετικά με τις εξελίξεις στην αιτιοπαθογένεια, διαγνωστική προσπέλαση και θεραπεία της. Η κλινική πολυμορφία, η άγνωστη αιτιολογία της σαρκοείδωσης και η έλλειψη ειδικής διαγνωστικής εξέτασης καθιστούν τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπισή της πρόκληση για τον κλινικό ιατρό.

Ο επιπολασμός και η επίπτωση της νόσου ποικίλει ευρέως στη διεθνή βιβλιογραφία, όχι μόνο λόγω των φυλετικών διαφορών, οι οποίες φαίνεται πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προδιάθεσή της, αλλά και λόγω της απουσίας σταθερών διαγνωστικών κριτηρίων, της μεταβλητότητας των μεθόδων ανίχνευσης των περιπτώσεων και τις μικρής ευαισθησίας και ειδικότητας των διαγνωστικών δοκιμασιών.

Η σαρκοείδωση προκαλείται από άγνωστο εξωγενή παράγοντα, ο οποίος διεγείρει μία χαρακτηριστική ανοσιακή απάντηση σε γενετικά προδιατεθειμένο άτομο. Υπό έρευνα βρίσκονται περιβαλλοντικοί, επαγγελματικοί και γενετικοί παράγοντες χωρίς όμως τεκμηριωμένα ευρήματα. Η εξέλιξη της μοριακής βιολογίας ενδεχομένως να ταυτοποιήσει τους γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες και να διευκρινίσει τους διαφορετικούς φαινότυπους της σαρκοείδωσης.

Η διάγνωση απαιτεί την ανάδειξη των τυπικών κοκκιωμάτων σε δύο όργανα τουλάχιστον και τον

αποκλεισμό άλλων κοκκιωματωδών νοσημάτων. Η πρόγνωση της νόσου είναι γενικά ευνοϊκή. Τα περισσότερα άτομα παραμένουν ασυμπτωματικά, με σποραδικές εξάρσεις της νόσου, ενώ ένα ποσοστό 10-30 % παρουσιάζει χρόνια νόσηση με λειτουργική επιβάρυνση του προσβεβλημένου οργάνου ή συστήματος, κυρίως του αναπνευστικού.

Η θεραπεία είναι εξατομικευμένη και η χορήγησή της αμφισβητείται στις ασυμπτωματικές μορφές. Η θεραπευτική απόφαση εξαρτάται από τη βαρύτητα και την πορεία της νόσου. Αν και η κορτιζόνη, μόνη ή σε συνδυασμό με κυτταροστατικά ή ανθελανοσιακά, εξακολουθεί να παραμένει φάρμακο πρώτης γραμμής, νεώτεροι ανοσορρυθμιστικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες έχουν προστεθεί στη φαρμακευτική φαρέτρα.

Το Διοικητικό Συμβούλιο της Ένωσης Επιστημονικού Προσωπικού του Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός» και η Επιστημονική Επιτροπή του 13^{ου} Ετήσιου Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης αποφάσισε φέτος να συζητηθεί το θέμα της «Σαρκοείδωσης», επειδή η πολυσυστηματική αυτή νόσος παραμένει πάντα επίκαιρη και συνεχίζει να απασχολεί τόσο τους νεώτερους, όσο και τους παλαιότερους συναδέλφους όλων των ειδικοτήτων της Ιατρικής.

Έτσι, επίλεκτοι ομιλητές θα αναφερθούν στα πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα της νόσου, τις νεώτερες απόψεις περί την παθογένειά της, τους προβληματισμούς σχετικά με τα παθολογοανατομικά ευρήματα, την ποικιλομορφία των κλινικών εκδηλώσεων και τη σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση.

ΔΙΟΡΘΩΣΗ:

Επαναδημοσιεύουμε το ορθό κείμενο της ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ του ΕΠΙΚΑΙΡΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: «Σαρκοείδωση: Μια πολυσυστηματική νόσος», (Τόμος 70, Συμπληρωματικό Τεύχος 2, 2008, Σελ. 247, Πρακτικά του 13ου Ετήσιου Σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης του Νοσοκομείου «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», όπως ακριβώς μας είχε αποσταλεί από το συγγραφέα.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ: ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΜΙΑΣ ΜΟΝΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΩΣ

(Η σωστή απάντηση είναι μόνο μία)

ΕΡΩΤΗΣΗ 1η: Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι αλήθεια σχετικά με τη μέτρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR);

- A. Η κάθαρση κρεατινίνης υπερεκτιμά το GFR επειδή η ουρία επανααρροφάται από τα σωληνάρια
- B. Η κρεατινίνη ορού μπορεί να αυξηθεί μετά από κατανάλωση μαγειρεμένου κρέατος
- Γ. Για άτομα παρόμοιας ηλικίας και σωματικού βάρους, η κάθαρση κρεατινίνης σε μια γυναίκα θα είναι 75% του αντίστοιχου άνδρα με βάση την εξίσωση Cockcroft-Gault.
- Δ. Η κάθαρση ινουλίνης δεν είναι καλός δείκτης GFR εξαιτίας της νεφρικής απέκκρισης στα σωληνάκια
- E. Συμπωματική ουραιμία αναμένεται με GFR <30 mL/min.

ΕΡΩΤΗΣΗ 2η: Ποιοι από τους παρακάτω παράγοντες οδηγούν σε έκκριση αργινίνης βασοπρεσσίνης (αντιδιουρητική ορμόνη) από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης;

- A. Υπερωσμωτικότητα
- B. Υπερνατριαιμία
- Γ. Υπογκαιμία
- Δ. A και B
- E. A και Γ

ΕΡΩΤΗΣΗ 3η: Ασθενής με σκληρόδερμα με διάχυτη δερματική προσβολή προσέρχεται με κακοήθη υπέρταση, ολιγουρία, οίδημα, αιμολυτική αναιμία και νεφρική ανεπάρκεια. Τίθεται η διάγνωση της νεφρικής κρίσης σκληροδέρματος. Ποια είναι η συνιστώμενη θεραπεία;

- A. Καπτοπρίλη
- B. Καρβεδιλόλη
- Γ. Κλονιδίνη
- Δ. Διλτιαζέμη
- E. Νιτροπρωσσικό

ΕΡΩΤΗΣΗ 4η: Γυναίκα 62 ετών με υπέρταση εμφανίζει οξύ άλγος στο μεγάλο δάκτυλο του ποδιού. Λαμβάνει κλοπιδογρέλη και ραμιπρίλη. Ο οικογενειακός γιατρός της ασθενούς διαγιγνώσκει ουρική αρθρίτιδα και της χορηγεί ινδομεθακίνη. Μετά 3 ημέρες σε τακτικό έλεγχο η κρεατινίνη του ορού της ασθενούς έχει αυξηθεί από 0,7 σε 3,7 mg/dl. Ποιος είναι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του μειωμένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης στην ασθενή αυτή;

- A. Οξεία σωληναριακή νέκρωση
- B. Μειωμένη χάλαση των προσαγωγών αρτηριολίων
- Γ. Σπειραματονεφρίτιδα
- Δ. Υπογκαιμία
- E. Αυξημένη χάλαση των απαγωγών αρτηριολίων

ΛΥΣΕΙΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΣΕΛΙΔΩΝ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

ΕΡΩΤΗΣΗ 1η: Β σωστό

Απάντηση: Η παρακολούθηση του GFR είναι απαραίτητη σε πολλές περιπτώσεις. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι προσδιορισμού ή εκτίμησης του GFR. Συχνά η κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται σαν επικουρικός δείκτης του GFR, μια και ο GFR είναι ανάλογος με την έκκριση κρεατινίνης στα ούρα και αντίστροφως ανάλογος με την κρεατινίνη ορού. Ο συχνότερος τρόπος εκτίμησης του GFR είναι η χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault:

Κάθαρση κρεατινίνης (mL/min) = [(140 – ηλικία) × (ιδανικό βάρος σώματος, kg) (× 0.85 για τις γυναίκες)] × [κρεατινίνη πλάσματος (mg/dL) × 72]

Η εξίσωση μπορεί να προσαρμοστεί για τις γυναίκες οι οποίες έχουν μειωμένη μυϊκή μάζα για δεδομένο βάρος σώματος. Η κρεατινίνη ορού επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως η κατανάλωση μαγειρεμένου κρέατος (που μπορεί να την αυξήσει), χρόνια νοσήματα, υποθρεψία και ηλικία. Περισσότερο άμεσοι δείκτες του GFR αποτελούν η κάθαρση ουρίας, η κάθαρση ινουλίνης και η κάθαρση ραδιοσημασμένων ουσιών όπως το ¹²⁵I. Η κάθαρση ουρίας δεν είναι καλός δείκτης γιατί η ουρία επαναρροφάται στα σωληνάρια και έτσι υποεκτιμάται ο GFR. Η ινουλίνη και το ¹²⁵I διηθούνται στο σπείραμα και δεν απεκκρίνονται ούτε επαναρροφώνται στα σωληνάρια, επομένως αποτελούν εξαιρετικά ακριβείς δείκτες του GFR. Σπάνια κάποιος ασθενής αναπτύσσει συμπτωματική ουραιμία με GFR >15 ml/min.

ΕΡΩΤΗΣΗ 2η: Δ σωστό

Απάντηση: Η αργινίνη βασοπρεσσίνη (αντιδιουρητική ορμόνη) είναι μια νευροορμόνη που απελευθερώνεται από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης και συμμετέχει στο ισοζύγιο ύδατος του σώματος. Απελευθερώνεται κυρίως όταν υπάρχει υπερωσμωτικότητα και υπογκαιμία. Αν και το νάτριο είναι ο κύριος δείκτης υπερωσμωτικότητας, το νάτριο δεν είναι το μοναδικό ερέθισμα για την έκκριση βασοπρεσσίνης. Άλλα, λιγότερο ισχυρά ερεθίσματα είναι η κύηση, η ναυτία, ο πόνος, το stress και η υπογλυκαιμία. Επιπλέον πολλά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν απρόσφορη έκκριση βασοπρεσσίνης. Η βασοπρεσσίνη δρα στα κύτταρα των άπω εσπειραμένων σωληναρίων και προκαλεί επαναρρόφηση ύδατος. Αυτό γίνεται μέσω πυρηνικών μηχανισμών που κωδικοποιούνται από το γονίδιο της ακουαπορίνης-2 και οι οποίοι προκαλούν τη δημιουργία διόδων ύδατος στην αυλική επιφάνεια των κυττάρων. Το συνολικό αποτέλεσμα είναι η παθητική επαναρρόφηση ύδατος κατά μήκος του ωσμωτικού πρσανούς στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο.

ΕΡΩΤΗΣΗ 3η: Α σωστό

Απάντηση: Η πρόγνωση των ασθενών με σκληρόδερμα και νεφρική νόσο είναι πτωχή. Στους ασθενείς με νεφρική κρίση η άμεση θεραπεία με αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης (α-MEA) μπορεί να αναστρέψει την οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε πρόσφατες μελέτες η έναρξη θεραπείας με α-MEA οδήγησε το 61% των ασθενών σε κάποιο βαθμού νεφρική βελτίωση ώστε να μην χρειάζονται χρόνια αιμοκάθαρση. Μεταξύ των ασθενών που χρειάστηκαν αιμοκάθαρση, η θεραπεία με α-MEA οδήγησε στη διακοπή της αιμοκάθαρσης μετά 3 ως 18 μήνες. Επομένως οι α-MEA πρέπει να χρησιμοποιούνται ακόμα και αν οι ασθενείς χρειάζονται αιμοκάθαρση.

ΕΡΩΤΗΣΗ 4η: Β σωστό

Απάντηση: Η μειωμένη νεφρική αιμάτωση είναι συχνή αιτία νεφρικής ανεπάρκειας (προνεφρική ανεπάρκεια) και πολλές φορές είναι ταχέως αναστρέψιμη. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης διατηρείται σταθερός με τη χάλαση των προσαγωγών αρτηριολίων από τις προσταγλανδίνες και τη σύσπαση των απαγωγών αρτηριολίων από την αγγειοτασίνη-II. Όσα φάρμακα διαταράσσουν αυτό τον ομοιοστατικό μηχανισμό μπορούν να προκαλέσουν νεφρική ανεπάρκεια. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) διακόπτουν τη σύνθεση προσταγλανδινών και έτσι εμποδίζουν τη χάλαση των προσαγωγών αρτηριολίων. Αυτό οδηγεί στη σύσπασή τους με αποτέλεσμα μείωση του GFR, εξαιτίας μειωμένης ροής αίματος προς το σπείραμα. Αντίστροφα οι α-MEA μειώνουν τα επίπεδα αγγειοτασίνης II με επακόλουθη χάλαση των απαγωγών αρτηριολίων, πτώση της ενδοσπειραματικής πίεσης και μείωση του GFR. Η ασθενής με την ουρική αρθρίτιδα ήδη λαμβάνει α-MEA επομένως έχει χάσει τη συνεισφορά της αγγειοτασίνης II στη νεφρική αυτορρύθμιση της αιμάτωσης. Όταν προστίθεται στο σχήμα αυτό και ένα ΜΣΑΦ, οι νεφροί δεν ελέγχουν πλέον ούτε το προσαγωγό ούτε το απαγωγό αρτηρίδιο με αποτέλεσμα νεφρική ανεπάρκεια.

Μ.Σ.

“Υγεία για όλους το 2000”

Αυτό ήταν το σύνθημα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας στη 10ετία του '60. Ευγενή όνειρα...

13 εκατομμύρια Αφρικανοί έχουν πεθάνει από AIDS. Άλλα 10 εκατομμύρια αναμένεται να πεθάνουν τα επόμενα πέντε χρόνια λόγω της ραγδαίας εξάπλωσης της νόσου και της κατάρρευσης των μέτρων κυρίως για οικονομικούς λόγους. Στην Κένυα ένα άτομο στα επτά είναι θετικό και κάθε μέρα πεθαίνουν περίπου 500. Στην Μποτσουάνα, ένα στα τέσσερα είναι θετικό, στη Ζιμπάμπουε σχεδόν ένα στα τρία...

(Επίσημες εκκλήσεις στις διεθνείς φαρμακευτικές εταιρείες για φθηνότερα φάρμακα στην περιοχή δεν έχουν αποδώσει...)

TIME, Ιούλ. 2000
(Επίσημα στοιχεία)

A.K.

The Lancet

Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison

Rothwell MP, Giles FM, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave NEJ, Lovelock CE, Binney EL, Bull LM, Cuthbertson CF, Welch JVS, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver EL, Gutnikov AS, Mehta Z, on behalf of the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study

Background The risk of recurrent stroke is up to 10% in the week after a transient ischaemic attack (TIA) or minor stroke. Modelling studies suggest that urgent use of existing preventive treatments could reduce the risk by 80–90%, but in the absence of evidence many health-care systems make little provision. Our aim was to determine the effect of more rapid treatment after TIA and minor stroke in patients who are not admitted direct to hospital.

Methods We did a prospective before (phase 1: April 1, 2002, to Sept 30, 2004) versus after (phase 2: Oct 1, 2004, to March 31, 2007) study of the effect on process of care and outcome of more urgent assessment and immediate treatment in clinic, rather than subsequent initiation in primary care, in all patients with TIA or minor stroke not admitted direct to hospital. The study was nested within a rigorous population-based incidence study of all TIA and stroke (Oxford Vascular Study; OXVASC), such that case ascertainment, investigation, and follow-up were complete and identical in both periods. The primary outcome was the risk of stroke within 90 days of first seeking medical attention, with independent blinded (to study period) audit of all events.

Findings Of the 1278 patients in OXVASC who presented with TIA or stroke (634 in phase 1 and 644 in phase 2), 607 were referred or presented direct to hospital, 620 were referred for outpatient assessment, and 51 were not referred to secondary care. 95% (n=591) of all outpatient referrals were to the study clinic. Baseline characteristics and delays in seeking medical attention were similar in both periods, but median delay to assessment in the study clinic fell

from 3 (IQR 2–5) days in phase 1 to less than 1 (0–3) day in phase 2 ($p < 0.0001$), and median delay to first prescription of treatment fell from 20 (8–53) days to 1 (0–3) day ($p < 0.0001$). The 90-day risk of recurrent stroke in the patients referred to the study clinic was 10.3% (32/310 patients) in phase 1 and 2.1% (6/281 patients) in phase 2 (adjusted hazard ratio 0.20, 95% CI 0.08–0.49; $p = 0.0001$); there was no significant change in risk in patients treated elsewhere. The reduction in risk was independent of age and sex, and early treatment did not increase the risk of intracerebral haemorrhage or other bleeding.

Interpretation Early initiation of existing treatments after TIA or minor stroke was associated with an 80% reduction in the risk of early recurrent stroke. Further follow-up is required to determine long-term outcome, but these results have immediate implications for service provision and public education about TIA and minor stroke.

The Lancet 2007; **370**:1432-1442

Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study

Alexander T Cohen, Victor F Tapson, Jean-Francois Bergmann, Samuel Z Goldhaber, Ajay K Kakkar, Bruno Deslandes, Wei Huang, Maksim Zayaruzny, Leigh Emery, Frederick A Anderson Jr

Background Information about the variation in the risk for venous thromboembolism (VTE) and in prophylaxis practices around the world is scarce. The ENDORSE (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting) study is a multinational cross-sectional survey designed to assess the prevalence of VTE risk in the acute hospital care setting, and to determine the proportion of at-risk patients who receive effective prophylaxis.

Methods All hospital inpatients aged 40 years or over admitted to a medical ward, or those aged 18 years

or over admitted to a surgical ward, in 358 hospitals across 32 countries were assessed for risk of VTE on the basis of hospital chart review. The 2004 American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based consensus guidelines were used to assess VTE risk and to determine whether patients were receiving recommended prophylaxis.

Findings 68183 patients were enrolled; 30827 (45%) were categorised as surgical, and 37356 (55%) as medical. On the basis of ACCP criteria, 35329 (51.8%; 95% CI 51.4–52.2; between-country range 35.6–72.6) patients were judged to be at risk for VTE, including 19842 (64.4%; 63.8–64.9; 44.1–80.2) surgical patients and 15487 (41.5%; 41.0–42.0; 21.1–71.2) medical patients. Of the surgical patients at risk, 11613 (58.5%; 57.8–59.2; 0.2–92.1) received ACCP-recommended VTE prophylaxis, compared with 6119 (39.5%; 38.7–40.3; 3.1–70.4) at-risk medical patients.

Interpretation A large proportion of hospitalised patients are at risk for VTE, but there is a low rate of appropriate prophylaxis. Our data reinforce the rationale for the use of hospital-wide strategies to assess patients' VTE risk and to implement measures that ensure that at-risk patients receive appropriate prophylaxis.

The Lancet 2008; **371**:387-394

Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer

Background Oral contraceptives were introduced almost 50 years ago, and over 100 million women currently use them. Oral contraceptives can reduce the risk of ovarian cancer, but the eventual public-health effects of this reduction will depend on how long the protection lasts after use ceases. We aimed to assess these effects.

Methods Individual data for 23257 women with ovarian cancer (cases) and 87303 without ovarian cancer (controls) from 45 epidemiological studies in 21 countries were checked and analysed centrally. The relative risk of ovarian cancer in relation to oral contraceptive use was estimated, stratifying by study, age, parity, and hysterectomy.

Findings Overall 7308 (31%) cases and 32717 (37%)

controls had ever used oral contraceptives, for average durations among users of 4.4 and 5.0 years, respectively. The median year of cancer diagnosis was 1993, when cases were aged an average of 56 years. The longer that women had used oral contraceptives, the greater the reduction in ovarian cancer risk ($p < 0.0001$). This reduction in risk persisted for more than 30 years after oral contraceptive use had ceased but became somewhat attenuated over time – the proportional risk reductions per 5 years of use were 29% (95% CI 23–34%) for use that had ceased less than 10 years previously, 19% (14–24%) for use that had ceased 10–19 years previously, and 15% (9–21%) for use that had ceased 20–29 years previously. Use during the 1960s, 1970s, and 1980s was associated with similar proportional risk reductions, although typical oestrogen doses in the 1960s were more than double those in the 1980s. The incidence of mucinous tumours (12% of the total) seemed little affected by oral contraceptives, but otherwise the proportional risk reduction did not vary much between different histological types. In high-income countries, 10 years use of oral contraceptives was estimated to reduce ovarian cancer incidence before age 75 from 1.2 to 0.8 per 100 users and mortality from 0.7 to 0.5 per 100; for every 5000 woman-years of use, about two ovarian cancers and one death from the disease before age 75 are prevented.

Interpretation Use of oral contraceptives confers long-term protection against ovarian cancer. These findings suggest that oral contraceptives have already prevented some 200000 ovarian cancers and 100000 deaths from the disease, and that over the next few decades the number of cancers prevented will rise to at least 30000 per year.

The Lancet 2008; **371**:303-314

Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial

Michael Eddleston, Edmund Juszczak, Nick A Buckley, Lalith Senarathna, Fahim Mohamed, Wasantha Dissanayake, Ariyasena Hittarage, Shifa Azher, K Jeganathan, Shaluka Jayamanne, MH Rezvi Sheriff, David A Warrell, for the Ox-Col Poisoning Study collaborators

Background The case-fatality for intentional self-poisoning in the rural developing world is 10–50-fold higher than that in industrialised countries, mostly because of the use of highly toxic pesticides and plants. We therefore aimed to assess whether routine treatment with multi-

ple-dose activated charcoal, to interrupt enterovascular or enterohepatic circulations, offers benefit compared with no charcoal in such an environment.

Methods We did an open-label, parallel group, randomised, controlled trial of six 50 g doses of activated charcoal at 4-h intervals versus no charcoal versus one 50 g dose of activated charcoal in three Sri Lankan hospitals. 4632 patients were randomised to receive no charcoal (n=1554), one dose of charcoal (n=1545), or six doses of charcoal (n=1533); outcomes were available for 4629 patients. 2338 (51%) individuals had ingested pesticides, whereas 1647 (36%) had ingested yellow oleander (*Thevetia peruviana*) seeds. Mortality was the primary outcome measure. Analysis was by intention to treat. The trial is registered with controlled-trials.com as ISRCTN02920054.

Findings Mortality did not differ between the groups. 97 (6.3%) of 1531 participants in the multiple-dose group died, compared with 105 (6.8%) of 1554 in the no charcoal group (adjusted odds ratio 0.96, 95% CI 0.70–1.33). No differences were noted for patients who took particular poisons, were severely ill on admission, or who presented early.

Interpretation We cannot recommend the routine use of multiple-dose activated charcoal in rural Asia Pacific; although further studies of early charcoal administration might be useful, effective affordable treatments are urgently needed.

The Lancet 2008; **371**:579-587

Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Marc GH Besselink, Hjalmar C van Santvoort, Erik Buskens, Marja A Boermeester, Harry van Goor, Harro M Timmerman, Vincent B Nieuwenhuijs, Thomas L Bollen, Bert van Ramshorst, Ben JM Witteman, Camiel Rosman, Rutger J Ploeg, Menno A Brink, Alexander FM Schaapherder, Cornelis HC Dejong, Peter J Wahab, Cees JHM van Laarhoven, Erwin van der Harst, Casper HJ van Eijck, Miguel A Cuesta, Louis MA Akkermans, Hein G Gooszen, for the Dutch Acute Pancreatitis Study Group

Background Infectious complications and associated mortality are a major concern in acute pancreatitis. Enteral administration of probiotics could prevent infectious complications, but convincing evidence is scarce. Our aim was to assess the effects of probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute

pancreatitis.

Methods In this multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled trial, 298 patients with predicted severe acute pancreatitis (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [APACHE II] score ≥ 8 , Imrie score ≥ 3 , or C-reactive protein > 150 mg/L) were randomly assigned within 72 h of onset of symptoms to receive a multispecies probiotic preparation (n=153) or placebo (n=145), administered enterally twice daily for 28 days. The primary endpoint was the composite of infectious complications—ie, infected pancreatic necrosis, bacteraemia, pneumonia, urosepsis, or infected ascites—during admission and 90-day follow-up. Analyses were by intention to treat. This study is registered, number ISRCTN38327949.

Findings One person in each group was excluded from analyses because of incorrect diagnoses of pancreatitis; thus, 152 individuals in the probiotics group and 144 in the placebo group were analysed. Groups were much the same at baseline in terms of patients' characteristics and disease severity. Infectious complications occurred in 46 (30%) patients in the probiotics group and 41 (28%) of those in the placebo group (relative risk 1.06, 95% CI 0.75–1.51). 24 (16%) patients in the probiotics group died, compared with nine (6%) in the placebo group (relative risk 2.53, 95% CI 1.22–5.25). Nine patients in the probiotics group developed bowel ischaemia (eight with fatal outcome), compared with none in the placebo group (p=0.004).

Interpretation In patients with predicted severe acute pancreatitis, probiotic prophylaxis with this combination of probiotic strains did not reduce the risk of infectious complications and was associated with an increased risk of mortality. Probiotic prophylaxis should therefore not be administered in this category of patients.

The Lancet 2008; **371**:651-659

Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial

The Amadeus Investigators

Background Vitamin K antagonists, the current standard treatment for prophylaxis against stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation, require regular monitoring and dose adjustment; an unmonitored, fixed-dose anticoagulant regimen would be preferable. The aim of this randomised, open-label

non-inferiority trial was to compare the efficacy and safety of idraparinux with vitamin K antagonists.

Methods Patients with atrial fibrillation at risk for thromboembolism were randomly assigned to receive either subcutaneous idraparinux (2.5 mg weekly) or adjusted-dose vitamin K antagonists (target of an international normalised ratio of 2–3). Assessment of outcome was done blinded to treatment. The primary efficacy outcome was the cumulative incidence of all stroke and systemic embolism. The principal safety outcome was clinically relevant bleeding. Analyses were done by intention to treat; the non-inferiority hazard ratio was set at 1.5. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00070655.

Findings The trial was stopped after randomisation of 4576 patients (2283 to receive idraparinux, 2293 to receive vitamin K antagonists) and a mean follow-up period of 10.7 (SD 5.4) months because of excess clinically relevant bleeding with idraparinux (346 cases vs 226 cases; 19.7 vs 11.3 per 100 patient-years; $p < 0.0001$). There were 21 instances of intracranial bleeding with idraparinux and nine with vitamin K antagonists (1.1 vs 0.4 per 100 patient-years; $p = 0.014$); elderly patients and those with renal impairment were at greater risk of such complications. There were 18 cases of thromboembolism with idraparinux and 27 cases with vitamin K antagonists (0.9 vs 1.3 per 100 patient-years; hazard ratio 0.71, 95% CI 0.39–1.30; $p = 0.007$), satisfying the non-inferiority criterion. There were 62 deaths with idraparinux and 61 with vitamin K antagonists (3.2 vs 2.9 per 100 patient-years; $p = 0.49$).

Interpretation In patients with atrial fibrillation at risk for thromboembolism, long-term treatment with idraparinux was no worse than vitamin K antagonists in terms of efficacy, but caused significantly more bleeding.

The Lancet 2008; **371**:315–321

Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study

Alain C Tissot, Patrik Maurer, Juerg Nussberger, Robert Sabat, Thomas Pfister, Stanislav Ignatenko, Hans-Dieter Volk, Hans Stocker, Philipp Müller, Gary T Jennings, Frank Wagner, Martin F Bachmann

equately with existing drugs such as angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers. Nevertheless, treatment success is often restricted by patients not adhering to treatment. Immunisation against angiotensin II could solve this problem. We investigated the safety and efficacy of CYT006-AngQb—a vaccine based on a virus-like particle—that targets angiotensin II to reduce ambulatory blood pressure.

Methods In this multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa trial, 72 patients with mild-to-moderate hypertension were randomly assigned with a computer-generated randomisation list to receive subcutaneous injections of either 100 µg CYT006-AngQb ($n = 24$), 300 µg CYT006-AngQb (24), or placebo (24), at weeks 0, 4, and 12. 24-h ambulatory blood pressure was measured before treatment and at week 14. The primary outcomes were safety and tolerability. Analyses were done by intention to treat. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00500786.

Findings Two patients in the 100 µg group, three in the 300 µg group, and none in the placebo group discontinued study treatment. All patients were included in safety analyses; efficacy analyses did not include the five dropouts, for whom no data were available at week 14. Five serious adverse events were reported (two in the 100 µg group, two in the 300 µg group, and one in the placebo group); none were deemed to be treatment related. Most side-effects were mild, transient reactions at the injection site. Mild, transient influenza-like symptoms were seen in three patients in the 100 µg group, seven in the 300 µg group, and none in the placebo group. In the 300 µg group, there was a reduction from baseline in mean ambulatory daytime blood pressure at week 14 by $-9.0/-4.0$ mmHg compared with placebo ($p = 0.015$ for systolic and 0.064 for diastolic). The 300 µg dose reduced the early morning blood-pressure surge compared with placebo (change at 0800 h $-25/-13$ mmHg; $p < 0.0001$ for systolic, $p = 0.0035$ for diastolic).

Interpretation Immunisation with CYT006-AngQb was associated with no serious adverse events; most observed adverse events were consistent with local or systemic responses similar to those seen with other vaccines. The 300 µg dose reduced blood pressure in patients with mild-to-moderate hypertension during the daytime, especially in the early morning.

The Lancet 2008; **371**:821–827

Background Hypertension can be controlled ad-