

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 70 • Τεύχος 4
Οκτώβριος – Δεκέμβριος 2004

Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	237	Σαρκοείδωση <i>Α. Σιχλετίδης, Δ. Χλωρός</i>
	247	Πολυφαρμακευτική αντοχή στην οξεία λευχαιμία των παιδιών <i>Μ. Κούρτη, Φ. Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου</i>
	256	Διαταραχές υγείας σε αθλητές κολύμβησης <i>Ν. Κουτλιάνος</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	264	Πορεία της C αντιδρώσας πρωτεΐνης σε ασθενείς με θρομβολυθέν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και συσχέτισή της με την ενδονοσοκομειακή και την απώτερη πρόγνωση <i>Α. Ζιάκας, Σ. Γαβριηλίδης, Γ. Γιαννόγλου, Ε. Σούλιου, Κ. Γκεμιτζής, Θ. Στεφανίδης, Μ. Αρβανιτίδου-Βαγιωνά, Ι. Πινδόνια, Γ. Παρχαρίδης, Γ. Λουρίδας</i>
	272	TH-1 και TH-2 κυτταροκίνες στη χρόνια ηπατίτιδα Β και C <i>Ε. Λάλλα, Μ. Ραπτοπούλου-Γιγή, Ε. Ορφανού, Ε. Σινάκος, Ε. Βρεττού</i>
	279	Οι μεταβολές του ισοπροστανίου 8-ISO-PGF_{2α} στα μεσοκνιτάρια υγρά των μυών αιμοκαθαιρόμενων ασθενών <i>Ι. Καραμούξης, Δ. Γρέκας, Μ. Καραμούξης, Sv. Valivena-Staikova D. Kovachev, Α. Τριάντος, Στ. Ηλιάδης, Γ. Παπαγεωργίου, Δ. Δημητριάδου</i>
<i>Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις</i>	286	Χειρουργική θεραπεία μετεμφραγματικού ψευδοανευρύσματος αριστερής κοιλίας με μικρού βαθμού στεφανιαία νόσο <i>Κ. Ράμμος, Χ. Καρβούνης</i>
<i>Άρθρο σύνταξης</i>	289	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και καρδιαγγειακή νόσος Νέες απόψεις για μια κλασική πρωτεΐνη <i>Χ. Λαφάρας</i>

Helliniki Iatriki

Volume 70 • No 4
October – December 2004

Contents

<i>Brief reviews</i>	237	Sarcoidosis <i>Sichletidis L, Chloros D.</i>
	247	Multidrug resistance of childhood acute leukemia <i>Kourti M, Athanasiadou-Piperopoulou F.</i>
	256	Health disorders in swimmers <i>Koultianos N.</i>
<i>Investigative papers</i>	264	Time course of C-reactive protein (CRP) levels in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolysis and their relationship to inhospital and to further follow up period prognosis <i>Ziakas A, Gabriilidis S, Giannoglou G, Souliou E, Gemitzis K, Stefanidis Th, Arvanitidou-Vagiona M, Pindonia I, Parcharidis G, Louridas G.</i>
	272	Th1 and Th2 cytokine production in patients with chronic hepatitis B and C <i>Lalla E, Raptopoulou-Gigi M, Orfanou E, Sinakos E, Brettou E.</i>
	279	The changes of muscle interstitial F₂-isoprostane 8-iso-PGF_{2a} in hemodialyzed patients <i>Karamouzis I, Grekas D, Karamouzis M, Valiveva-Staikova Sv, Kovachev D, Triantos A, Eliadis St, Papageorgiou G, Dimitriadou A.</i>
<i>Cases report</i>	286	Surgical treatment of a left ventricular pseudoaneurysm in a patient with minimal coronary artery disease <i>Rammos K, Karvounis Ch.</i>
<i>Editorial</i>	289	C-reactive protein and cardiovascular disease. New opinions for a classic protein <i>Lafaras Ch.</i>

Σαρκοείδωση

Λάζαρος Σιχλετίδης, Διαμαντής Χλωρός

Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων από το Περιβάλλον, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Η σαρκοείδωση είναι χρόνια πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος άγνωστης αιτιολογίας, που συχνότατα προσβάλλει τους πνεύμονες. Το χαρακτηριστικό ιστολογικό της γνώρισμα είναι ο σχηματισμός μη νεκρωτικών επιθηλιοειδών κοκκιωμάτων στα προσβαλλόμενα όργανα. Εμφανίζεται κυρίως σε νέους ενήλικες και η επίπτωσή της ποικίλλει από χώρα σε χώρα. Πιθανολογείται η ύπαρξη ενός, άγνωστου ακόμη, περιβαλλοντικού παράγοντα, ίσως λοιμώδους, ως αιτίου της νόσου, από την άλλη όμως πλευρά υπάρχουν ενδείξεις, ότι η νόσος αναπτύσσεται σε ορισμένα γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα. Τα συμπτώματα και σημεία ποικίλλουν ανάλογα με τα προσβαλλόμενα όργανα. Σημαντικό ρόλο στη διάγνωση της σαρκοείδωσης

παίζει η ανάλυση του υγρού της βρογχοκυψελικής έκπλυσης (BAL) στο οποίο παρατηρείται χαρακτηριστικά μεγάλη αύξηση ενεργοποιημένων CD4 T-λεμφοκυττάρων, η HRCT πνευμόνων, το σπινθηρογράφημα με γάλλιο-67 και η μέτρηση του αγγειομετατρεπτικού ενζύμου του ορού (ACE). Η σίγουρη διάγνωση γίνεται μόνο με βιοψία από το κατάλληλα επιλεγόμενο σημείο. Η νόσος ακολουθεί συνήθως καλοήγη πορεία και συχνά αυτοϊάται. Εάν απαιτηθεί χορήγηση θεραπείας, αυτή συνίσταται στη χορήγηση κορτικοστεροειδών ή/και κυτταροτοξικών φαρμάκων. Τελευταίως χρησιμοποιούνται, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, φάρμακα που αναστέλλουν τον TNF-α.

Ελλην Ιατρ 2004, 70: 237 - 246.

ΟΡΙΣΜΟΣ

Η σαρκοείδωση είναι κοκκιωματώδης πολυσυστηματική νόσος άγνωστης αιτιολογίας. Προσβάλλει κυρίως τους πνεύμονες, από τους οποίους συνήθως προέρχεται η διάγνωση.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η σαρκοείδωση προσβάλλει κυρίως νέους ενήλικες κάτω των 40 ετών. Σε ορισμένες περιοχές του πλανήτη (Σκανδιναβικές χώρες και Ιαπωνία) παρατηρείται αύξηση της συχνότητας της νόσου σε γυναίκες άνω των 50 ετών¹. Στη μοναδική μελέτη σε γενικό πληθυσμό, στις ΗΠΑ, η συχνότητα της νόσου ήταν 5,9 ανά 100.000 άτομα το χρόνο για τους άνδρες και 6,3 ανά 100.000 άτομα το χρόνο για τις γυναίκες². Η μεγαλύτερη επίπτωση στον κόσμο παρατηρείται στους Σουηδούς, τους Δα-

νούς και τους μαύρους των ΗΠΑ³, στους οποίους η νόσος φαίνεται ότι είναι πιο σοβαρή. Η εξωθωρακική εντόπιση είναι πιο συχνή σε ορισμένους πληθυσμούς (π.χ. η χρόνια ραγοειδίτιδα στους μαύρους των ΗΠΑ, ο δερματικός λύκος στους Πορτορικανούς και το οζώδες ερύθημα στους Ευρωπαίους). Η σαρκοείδωση καρδιάς και οφθαλμών είναι πιο συχνή στην Ιαπωνία⁴, όπου η προσβολή του μυοκαρδίου αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου από σαρκοείδωση. Οποδήποτε αλλού στον κόσμο η πιο συχνή αιτία θανάτου είναι η αναπνευστική ανεπάρκεια.

Άλλοι παράγοντες που έχουν συνδεθεί με την επιδημιολογία της νόσου είναι:

1. **Γεωγραφικός τόπος:** Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται από τον ισημερινό προς τους πόλους. 2. **Οικογενειακό περιβάλλον:** Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις σαρκοείδωσης στην ίδια οι-

κογένεια. 3. **Επίκτητοι παράγοντες:** Η νόσος παρουσιάζεται συχνότερα σε μη καπνιστές. 4. **Γενετικοί παράγοντες:** Ορισμένοι γενετικοί παράγοντες μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην κλινική εμφάνιση, την εξέλιξη και την πρόγνωση της νόσου. 5. **Περιβαλλοντικοί παράγοντες:** Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί κατά καιρούς ως πιθανή αιτία σαρκοείδωσης. Από τους λοιμώδεις παράγοντες το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης αποτελούσε για μεγάλο χρονικό διάστημα το σημαντικότερο ύποπτο αιτιολογικό παράγοντα, δεδομένου ότι και στα δύο νοσήματα παρατηρούνται κοκκιώματα με μόνη διαφορά την τυροειδή νέκρωση στη φυματίωση. Η θεωρία αυτή δεν αποδείχτηκε, τα τελευταία όμως χρόνια αναζωπυρώθηκε το ενδιαφέρον για την πιθανότητα συσχέτισης, δεδομένου ότι σε σαρκοειδικές βλάβες απομονώθηκε με PCR το DNA οξεάντοχων μυκοβακτηριδίων⁵. Ενοχοποιήθηκε και ο ιός Epstein-Barr, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε αύξηση των ειδικών αντισωμάτων στον ορό ατόμων με σαρκοείδωση. Το βηρύλλιο, το αργίλιο και το ζιρκόνιο μπορεί να προκαλέσουν δημιουργία κοκκιωμάτων όμοιων με εκείνα της σαρκοείδωσης. Από πρόσφατες μελέτες στις ΗΠΑ⁶ δεν αποδείχτηκε σχέση σαρκοείδωσης με περιβαλλοντικούς παράγοντες. 6. **Μεταμόσχευση οργάνων και σαρκοείδωση:** Έχει βρεθεί ότι σε πνεύμονες που έχουν μεταμοσχευτεί σε ασθενείς με σαρκοείδωση τελικού σταδίου μπορεί να αναπτυχθούν κοκκιώματα. Υποτροπή σαρκοείδωσης έχει παρατηρηθεί επίσης μετά από μεταμόσχευση άλλων οργάνων. Αντιστρόφως, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εμφάνισης της νόσου σε άτομα τα οποία δέχτηκαν μοσχεύματα από πάσχοντες από σαρκοείδωση. 7. **Σαρκοείδωση και ανοσοθεραπεία:** Εμφάνιση ή υποτροπή της σαρκοείδωσης παρατηρήθηκε μετά από χορήγηση IFN-α και IFN-β. Στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό εμπλέκονται τα Th λεμφοκύτταρα⁷. Η χορήγηση IL-2 σε ασθενείς με AIDS ενοχοποιήθηκε για την πρόκληση σαρκοείδωσης.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

Η δημιουργία σαρκοειδικών κοκκιωμάτων φαίνεται ότι προκαλείται από αδιευκρίνιστο αντιγονικό ερέθισμα, το οποίο ενεργοποιεί τα κυψελιδικά μακροφάγα που απελευθερώνουν κυτταροκίνες (IL-1), διεγείρουν τα CD4 T-λεμφοκύτταρα που με τη σειρά τους απελευθερώνουν IL-2. Η τελευταία δρα ως τοπικός αυξητικός παράγοντας για τα T-λεμφοκύτταρα, τα οποία διεισδύουν στο πνευμονι-

κό παρέγχυμα και άλλους ιστούς με τελικό αποτέλεσμα την ανάπτυξη σαρκοειδικού κοκκιώματος⁸.

Τα ανοσολογικά χαρακτηριστικά της σαρκοείδωσης είναι:

1. Καταστολή της επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησίας. Τα T-κύτταρα του περιφερικού αίματος ασθενών με ενεργό σαρκοείδωση υστερούν σημαντικά σε απαντητική ικανότητα⁹. Η ανενεργία αυτή θα μπορούσε να εξηγήσει την καταστολή της επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας του δέρματος σε διάφορα αντιγόνα (αργητική Mantoux).

2. Συσσώρευση T-λεμφοκυττάρων και μακροφάγων στις βλάβες.

3. Υπεργαμμασφαιριναιμία. Οφείλεται στην ενεργοποίηση των B-λεμφοκυττάρων από τα ενεργοποιημένα Th λεμφοκύτταρα.

4. Απελευθέρωση κυτταροκινών από τα μακροφάγα.

5. Ανεύρεση CD4 στα κοκκιώματα.

6. Αύξηση του λόγου CD4/CD8 σε 5-15/1 στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα. Στο 18% των ασθενών με σαρκοείδωση ο λόγος CD4/CD8 βρέθηκε κάτω από 2. Ενώ στις εξωγενείς κυψελιδίτιδες όπου χαρακτηριστικά ο λόγος CD4/CD8 είναι χαμηλός, βρέθηκε ότι στο 12% των περιπτώσεων είναι πάνω από 3,5¹⁰.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

Το χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα της σαρκοείδωσης είναι το μη νεκρωτικό επιθηλιοειδές κοκκίωμα, που αποτελείται από καλά διαφοροποιημένα μονοπύρνα φαγοκύτταρα (επιθηλιοειδή κύτταρα και γιγαντοκύτταρα τύπου Langhans) και λεμφοκύτταρα. Τα γιγαντοκύτταρα μπορεί να περιέχουν αστεροειδή σωματίδια και σωματίδια Schaumann. Στο κέντρο του κοκκιώματος υπάρχουν κυρίως CD4 λεμφοκύτταρα, ενώ στην περιφέρεια CD8¹¹. Το σαρκοειδικό κοκκίωμα μπορεί να αναπτύξει ουλοποίηση από την περιφέρεια προς το κέντρο. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί υαλοειδής νέκρωση. Στους πνεύμονες τα κοκκιώματα εντοπίζονται στο διάμεσο ιστό.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗΣ

1. **Μη ειδικά συμπτώματα:** Το ένα τρίτο των ασθενών με σαρκοείδωση εμφανίζει γενικά συμπτώματα όπως: α. Πυρετό, ο οποίος συνήθως είναι χαμηλός, αλλά μπορεί να φτάσει μέχρι 40° C. Η σαρκοείδωση αποτελεί συχνή αιτία πυρετού άγνωστης

αιτιολογίας¹², β. Κακουχία, γ. Καταβολή, δ. Απώλεια βάρους. Συνήθως 2 με 6 kg 3-4 μήνες πριν από την εμφάνιση της νόσου.

2. Συμπτώματα από το αναπνευστικό: Οι πνεύμονες προσβάλλονται στο 90% των ασθενών με σαρκοείδωση. Τα κύρια συμπτώματα από το αναπνευστικό που εμφανίζονται έως και στο 50% των ασθενών με σαρκοείδωση είναι: α. Ξηρός βήχας, β. Δύσπνοια, γ. Θωρακικό άλγος και δ. Αιμόπτυση (σπάνια).

Η κλινική εικόνα της πνευμονικής σαρκοείδωσης περιλαμβάνει: α. Συμπτώματα από το αναπνευστικό στο 30-50% των περιπτώσεων, β. Γενικά συμπτώματα στο 30% των περιπτώσεων και γ. Παθολογική ακτινογραφία θώρακα χωρίς συμπτώματα στο 20% των περιπτώσεων.

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ακτινολογικά διακρίνουμε 5 στάδια της νόσου:

Στάδιο 0: Φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα (10%)

Στάδιο I: Πυλαία λεμφαδενίτιδα (50%), (Εικ. 1).

Στάδιο II: Πυλαία λεμφαδενίτιδα και παρεγχυματικές βλάβες (20-30%), (Εικ. 2).

Στάδιο III: Παρεγχυματικές βλάβες (10-15%), (Εικ. 3).

Στάδιο IV: Πνευμονική ίνωση μη αναστρέψιμη, (Εικ. 4).

Ασυνήθεις βλάβες αποτελούν η υπεζωκοτική συλλογή (Εικ. 5), ο πνευμοθώρακας, οι επασβεστωμένοι λεμφαδένες (Εικ. 6) και η τήξη (σπήλαιο) (Εικ. 7)¹³.

Συνηθέστερα ευρήματα στη HRCT θώρακα είναι: α. Διάχυτες μικροοζώδεις σκιάσεις (Εικ. 8), β. Πάχυνση μεσολοβίων διαφραγμάτων (Εικ. 9), γ.



Εικ. 1. Αμφοτερόπλευρη διόγκωση πυλαίων και παρατραχειακών λεμφαδένων (στάδιο I). Άρρωστος ετών 21.



Εικ. 2. Αμφοτερόπλευρη διόγκωση πυλαίων λεμφαδένων, διάσπαρτες ανισομεγέθεις οξυδιακές σκιάσεις (στάδιο II). Άρρωστος ετών 23 με Κνεϊμ θετική και βιοψία δερματική θετική.



Εικ. 3. Διάχυτες ανομοιογενείς σκιάσεις (στάδιο III). Άρρωστος, ετών 31, με Κνεϊμ θετική και βιοψία δέρματος θετική.



Εικ. 4. Εκτεταμένη πνευμονική ίνωση. Παρατηρούνται επασβεστωμένοι αδένες αριστερά (στάδιο IV). Άρρωστη, ετών 70, με Κνεϊμ θετική και βιοψία λεμφαδένα θετική.



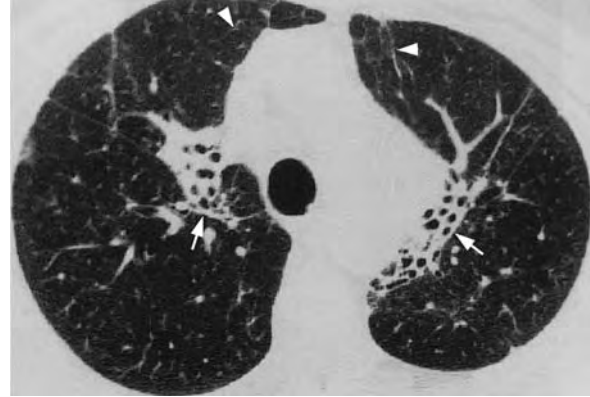
Εικ. 5. Διάσπαρτες δικτυοζώδεις σκιάσεις. Διακρίνεται συλλογή υγρού δεξιά (στάδιο III). Ασθενής, 25 ετών, με θετική Κνεϊμ και βιοψίες δέρματος και υπεζωκότα θετικές.



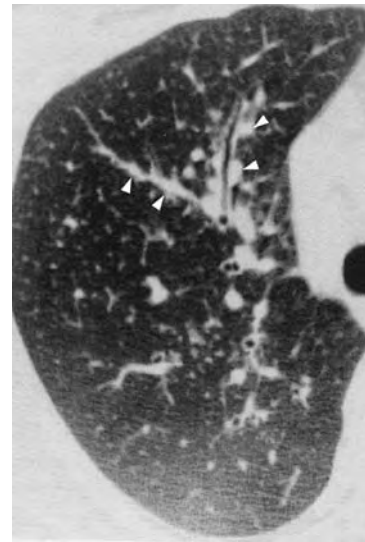
Εικ. 6. Επασβεστιώσεις δίκην κελύφους αυγού (egg shell). Ασθενής, 56 ετών, με Κνεϊμ θετική και βιοψία λεμφαδένα θετική.



Εικ. 7. Διάσπαρτες μεγαλοζώδεις σκιάσεις με εικόνα τήξης (στάδιο III). Ασθενής, 55 ετών, με Κνεϊμ θετική και βιοψία πνεύμονα θετική.



Εικ. 9. HRCT παρατηρούνται: α) Ευθεία βέλη: Βρογχεκτασίες και β) Κυρτά βέλη: Πάχυνση μεσολοβίων διαφραγμάτων.

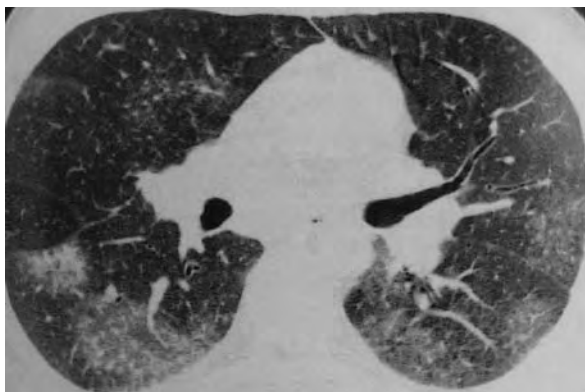


Εικ. 8. HRCT παρατηρούνται: α) Βέλη: οξίδια κατά μήκος των βρόγχων και β) Κεφαλές βελών: οξίδια κατά μήκος αγγείων.

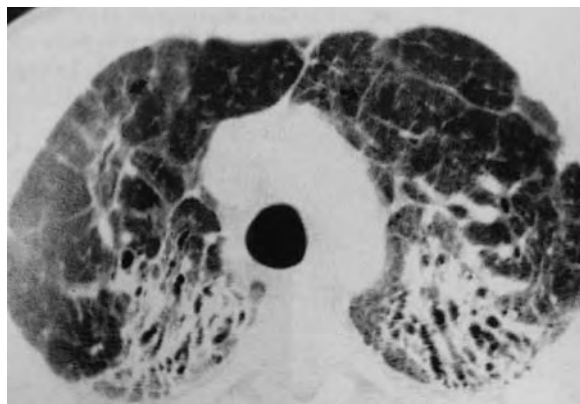
Εικόνα θολής υάλου (ground-glass) (Εικ. 10), διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής (Εικ. 11) και ε. Κύστεις και βρογχεκτασίες.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

Οι διαγνωστικοί χειρισμοί στη σαρκοείδωση περιλαμβάνουν: 1. **Ιστορικό-φυσική εξέταση**, 2. **Ακτινογραφία-HRCT πνευμόνων**, 3. **Αντίδραση Κνεϊμ**, η οποία είναι δερμοαντίδραση στην οποία γίνεται έγχυση ενδοδερμικά, στην πρόσθια επιφάνεια του αντιβραχίου, και σε ποσότητα 0,1-0,2 ml, ανθρώπινου σαρκοειδικού ιστού, ο οποίος λαμβάνεται από ένα τραχηλικό λεμφαδένα ασθενούς με σαρκοείδωση. Μετά 20 ημέρες λαμβάνεται βιοψία



Εικ. 10. HRCT παρατηρούνται: α) Εικόνα θολής βάλου και β) Αμφοτεροπλευρη λεμφαδενίτιδα.



Εικ. 11. HRCT παρατηρούνται: α) Βρογχεκτασίες και β) Διαταραχή της αοχιτεκτονικής.

και επί θετικού αποτελέσματος αποκαλύπτεται σαρκοειδικός ιστός. Η αντίδραση δεν εφαρμόζεται πλέον, 4. **Αγγειομετατρεπτικό ένζυμο του ορού (SACE).** Το 25% περίπου των ασθενών με ενεργό σαρκοειδωση δεν έχουν αυξημένο το ένζυμο αυτό στον ορό, υπάρχουν δε και άλλα νοσήματα, όπως η λέπρα, η λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια, η πνευμονία εξ υπερευαισθησίας, η αμυλοείδωση, η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, ο υπερθυρεοειδισμός, η ηπατίτιδα, η αλκοολική κίρρωση κ.ά. στα οποία μπορεί να παρουσιάζεται αύξηση του SACE^{14,15}, 5. **Σπινθηρογράφημα με γάλλιο-67.** Το γάλλιο-67 έχει την τάση να δεσμεύεται από τα μακροφάγα και τα κοκκιοκύτταρα¹⁶. Χορηγείται ενδοφλέβια και το σπινθηρογράφημα γίνεται μετά από τρεις ημέρες, οπότε και αποκαλύπτεται διάχυτη αύξηση της συγκέντρωσής του στα σαρκοειδικά κοκκιώματα. Όπως και το SACE, ο βαθμός της πρόσληψης του γαλλίου-67 επηρεάζεται αρνητικά από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Το σπινθηρογράφημα μπορεί να είναι θετικό και σε περιπτώσεις μιτωτικών και φλεγμονωδών εξεργασιών του πνεύμονα, 6. **Βρογχοκυψελιδική έκπλυση.** Χαρακτηριστικό εύρημα η σχέση CD4/CD8 5-15/1, 7. **Βιοψία.** Η μέθοδος που εφαρμόζεται στις περισσότερες περιπτώσεις είναι η διαβρογχική βιοψία πνεύμονα. Βιοψία μπορεί να γίνει και από τις ορατές αλλοιώσεις του βρογχικού βλεννογόνου. Για έναν έμπειρο βρογχοσκόπο η μακροσκοπική εικόνα των βρόγχων είναι μάλλον παθογνωμική. Όταν οι παραπάνω είναι αρνητικές και υπάρχουν βλάβες στο πνευμονικό παρέγχυμα, πρέπει να γίνεται ανοικτή βιοψία πνεύμονα. Η ύπαρξη λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο μπορεί να οδηγήσει σε μεσοθωρακοσκόπηση και βιοψία λεμφαδένων. Άλλες θέ-

σεις βιοψίας είναι το δέρμα, οι περιφερικοί λεμφαδένες, το ήπαρ, η προσκαληνική χώρα (κυρίως δεξιά), οι μύες της γαστροκνημίας και τα χείλη. Το οζώδες ερύθημα δίνει την εικόνα μη ειδικής αγγειίτιδας χωρίς την ύπαρξη κοκκιομάτων, οπότε η βιοψία δεν έχει κανένα νόημα. Ωστόσο το οζώδες ερύθημα πρέπει, με τις σημερινές γνώσεις, να οδηγήσει στην αναζήτηση της νόσου, 8. **Διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας.** Παρατηρούνται στο 20% των ασθενών σταδίου I σε σύγκριση με το 40-70% των ασθενών σταδίων II, III ή IV. Οι συννηθέστερες διαταραχές είναι η μείωση της διάχυσης και της ζωτικής χωρητικότητας¹⁷. Παρατηρούνται μικτές διαταραχές, περιοριστικού και αποφρακτικού τύπου¹⁸ (Πίν. 1), 9. **Αέρια αρτηριακού αίματος.** Υποξυγοναιμία και χρόνια υποκαπνία, 10. **Αιματολογικός έλεγχος.** Αιμολυτική ανααιμία, 11. **Οφθαλμολογικός έλεγχος.** Ραγοειδίτιδα, 12. **ΗΚΓ.** Αρρυθμίες, διαταραχές της αγωγιμότητας, ευρήματα καρδιακής ανεπάρκειας.

Πίνακας 1. Διαταραχές πνευμονικής λειτουργίας

	Στάδιο I	Στάδια II-III-IV % ασθενών με παθολογικές δοκιμασίες
DLCO	55	92
FVC	20	65
TLC	10-15	60
FEF 25-75%	40	50

ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ο καθορισμός της δραστηριότητας της νόσου γίνεται με βάση κλινικούς δείκτες που αφορούν στον τρόπο εμφάνισης της νόσου και την επιδείνωση ή

παραμονή των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη σαρκοείδωση. Οι κλινικοί δείκτες είναι τα γενικά συμπτώματα (πυρετός, αρθραλγίες), τα συμπτώματα από το αναπνευστικό και κλινικά σημεία, όπως το οζώδες ερύθημα, η ιριδοκυκλίτιδα, η διόγκωση παρωτίδων, δακρυϊκών αδένων και λεμφαδένων. Οι εργαστηριακοί δείκτες αφορούν εξετάσεις βιοχημικές, ακτινολογικές και ραδιοϊσοτοπικές. Οι κυριότεροι δείκτες δραστηριότητας της νόσου είναι: 1. SACE, 2. Ασβέστιο ούρων αίματος, 3. Σπιρομέτρηση-Διάχυση, 4. BAL CD4/CD8, 5. ΗΚΓ, 6. Βιοχημικές εξετάσεις ήπατος, 7. Α/α ή HRTC πνευμόνων, 8. Σπινθηρογράφημα με γάλλιο-67, 9. Φλουοροαγγειογραφία οφθαλμών και 10. MRI ή CT εγκεφάλου.

ΕΞΩΘΩΡΑΚΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗΣ

Το ποσοστό της εξωπνευμονικής σαρκοείδωσης υπολογίζεται στο 17% του συνόλου των περιπτώσεων, η δε διάγνωση είναι δύσκολη λόγω της πολύμορφης κλινικής συμπτωματολογίας. Οι εκδηλώσεις από τα διάφορα συστήματα έχουν ως εξής:

– **Οφθαλμοί:** Η συχνότητα προσβολής πλησιάζει το 25% και είναι πιο συχνή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η ραγοειδίτιδα είναι η συχνότερη εκδήλωση. Η πρόσθια ραγοειδίτιδα διακρίνεται σε οξεία και χρόνια ιριδοκυκλίτιδα. Η οξεία ιριδοκυκλίτιδα είναι αιφνίδια, με θορυβώδη έναρξη με πόνο, φωτοφοβία, θάμβος και ερυθρότητα οφθαλμών. Μπορεί να υποχωρήσει αυτόματα χωρίς να αφήσει μόνιμες βλάβες. Η χρόνια ιριδοκυκλίτιδα έχει ύπουλη έναρξη, με μακρά πορεία και η ίνωση που συνήθως ακολουθεί οδηγεί σε γλαύκωμα και καταρράκτη. Η οπίσθια ραγοειδίτιδα διαγιγνώσκεται δύσκολα και εφόσον δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, καταλήγει σε τύφλωση. Συχνή οφθαλμολογική εκδήλωση είναι και η επιπεφυκίτιδα.

– **Γαστρεντερικό σύστημα:** Η συχνότητα προσβολής του ήπατος είναι 25% και τα σαρκοειδικά κοκκιώματα δεν δημιουργούν συνήθως συμπτώματα. Η αλκαλική φωσφατάση και η ασπαρτική τρανσαμινάση (SGPT) μπορεί να είναι αυξημένες. Συνήθης είναι και η σπληνομεγαλία.

– **Νευρικό σύστημα:** Προσβολή διαπιστώνεται σε ποσοστό 10% των ασθενών με σαρκοείδωση. Η πιο συχνή εκδήλωση είναι η πάρεση του προσωπικού νεύρου, ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη. Άλλες εκδηλώσεις είναι η μηνιγγίτιδα, η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, οι επιληπτικές κρίσεις και

οι περιφερικές νευροπάθειες.

– **Καρδιαγγειακό σύστημα:** Διαπιστώθηκε, νεκροτομικά, προσβολή 5 έως 30%. Εκδηλώνεται με παροξυσμικές κοιλιακές και υπερκοιλιακές αρρυθμίες, πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, αποκλεισμούς δεματίου, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, βαλβιδικές δυσλειτουργίες (συχνότερα ανεπάρκεια της μιτροειδούς), στήθαγχικό πόνο λόγω της συμμετοχής των μικρών αγγείων, μυοκαρδιοπάθεια, ανεύρυσμα κοιλίας και αιφνίδιο θάνατο¹⁹. Το σπινθηρογράφημα με θάλλιο αποτελεί χρήσιμη μέθοδο για τη διαφορική διάγνωση της σαρκοείδωσης του μυοκαρδίου από τη δευτεροπαθή προσβολή της καρδιάς.

– **Ουροποιητικό σύστημα:** Η συχνότητα προσβολής, που διαπιστώνεται νεκροτομικά, ανέρχεται στο 10-20%. Η σαρκοείδωση προκαλεί νεφρική νόσο με δύο μηχανισμούς απόλυτα διευκρινισμένους: α. Με απευθείας συμμετοχή των νεφρών η οποία προκαλεί κοκκιωματώδη διάμεση νεφρίτιδα και β. Μέσω των επιπτώσεων της διαταραχής μεταβολισμού του ασβεστίου η οποία οδηγεί σε νεφρασβέσωση, ουρολιθίαση ή υπερασβεστιαϊκή νεφρική ανεπάρκεια²⁰. Η διαταραχή στο μεταβολισμό του ασβεστίου στη σαρκοείδωση οφείλεται σε αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D που παράγεται από τα μακροφάγα στα σαρκοειδικά κοκκιώματα. Αυτό το γεγονός οδηγεί στην αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου από το λεπτό έντερο, με αποτέλεσμα υπερασβεστιαϊμία και ασβεστιουρία.

– **Αιμοποιητικό σύστημα:** Παρατηρείται υπερασπληνισμός με επακόλουθο θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία με συχνότητα 30%, λευκοπενία και λεμφοπενία με συχνότητα 30%, εωσινοφιλία με συχνότητα 30% και διόγκωση των λεμφαδένων.

– **Μυοσκελετικό σύστημα:** Προσβάλλεται σε συχνότητα 40%. Η προσβολή των οστών συχνότερα αφορά στις τελικές φάλαγγες των δακτύλων των χεριών και των ποδιών. Ακτινολογικά διαπιστώνονται κυστικές αλλοιώσεις των φαλάγγων. Οίδημα του μαλακού ιστού που εντοπίζεται άνωθεν των κύστεων των οστών είναι συχνό εύρημα και μπορεί πολλές φορές να προηγείται της ακτινολογικής απεικόνισης. Η προσβολή των αρθρώσεων εμφανίζεται με τρεις μορφές: α. Μεταναστευτική πολυαρθρίτιδα σχετιζόμενη με οζώδες ερύθημα, β. Μεμονωμένα ή υποτροπιάζοντα επεισόδια πολυαρθρίτιδας ή μονοαρθρίτιδας και γ. Επιμέρους αρθρίτιδα²¹. Η ανάπτυξη σαρκοειδικών κοκκιωμάτων μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιονδήποτε μυ του ανθρώπινου σώματος, με συ-

χνότερες εντοπίσεις τους μυς της ωμικής ζώνης και της γαστροκνημίας.

– **Δέρμα:** Συχνότητα προσβολής 25%. Το οζώδες ερύθημα είναι η συχνότερη δερματική εκδήλωση, συνοδευόμενη μάλιστα συχνά από πυρετό και αρθραλγίες και προδικάζει μάλλον ευνοϊκή πορεία της νόσου, μολονότι μπορεί να υποτροπιάζει για πολλά χρόνια²². Η τριάδα «οζώδες ερύθημα, αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενίτιδα και οξεία ιριδοκυκλίτιδα», αποτελεί το σύνδρομο Löfgren, το οποίο έχει καλή πρόγνωση. Μπορεί να παρατηρηθούν κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και υποδόρια οξίδια. Έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις χειμετλοειδούς λύκου. Αποτελεί τη σοβαρότερη δερματική μορφή. Εντοπίζεται στη μύτη και τις παρειές και μπορεί να εκτείνεται στα αυτιά και τα χείλη.

– **Ανώτεροι αεραγωγοί:** Συχνότητα προσβολής 1-2%. Αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ασυμπτωματικής σαρκοειδωσης της μύτης, του φάρυγγα και του λάρυγγα με βράγχος φωνής και ρινική συμφόρηση.

– **Ενδοκρινείς αδένες:** Σπάνια προσβάλλονται η υπόφυση και ο υποθάλαμος με αποτέλεσμα δευτεροπαθή άποιο διαβήτη¹⁹.

– **Σιελογόνοι, παρωτιδικοί και δακρυϊκοί αδένες:** Η προσβολή των σιελογόνων αδένων είναι συχνή. Η βιοψία χείλους δίδει θετικά αποτελέσματα σε ποσοστό 60%²³. Η συχνότητα προσβολής των παρωτίδων είναι 6%²³. Η συμμετοχή των δακρυϊκών αδένων είναι συχνή και προκαλεί μειωμένη έκκριση δακρύων που οδηγεί σε φλεγμονή και εκφύλιση του κερρατοειδή χιτώνα και του επιπεφυκότα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για την περίπτωση σαρκοειδωσης πρέπει να απανηθούν τα ερωτήματα:

- Υπάρχει ιστολογική επιβεβαίωση;
- Έχει γίνει εκτίμηση της έκτασης και της σοβαρότητας της προσβολής διάφορων οργάνων;
- Έχει εκτιμηθεί η δραστηριότητα της νόσου;
- Χρειάζεται θεραπεία ο ασθενής;

Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη, ότι η σαρκοειδωση είναι καλοήθης νόσος η οποία αυτοϊάται τα πρώτα τρία χρόνια στο 60-70%, παρουσιάζει στασιμότητα ή επιδείνωση στο 20-30% και έχει θνητότητα 0,5-5%²⁴.

Από τη δεκαετία του 1950 στη θεραπευτική αντιμετώπιση της σαρκοειδωσης εφαρμόστηκε η κορτικοθεραπεία. Το ενδιαφέρον στη θεραπεία έχει μετατοπιστεί στην απάντηση των παρακάτω

σπουδαίων ερωτημάτων:

- Ποιοι ασθενείς θα λάβουν κορτικοστεροειδή;
- Σε ποια δόση;
- Για πόσο χρονικό διάστημα;
- Επί αποτυχίας της κορτικοθεραπείας ποιες εναλλακτικές λύσεις υπάρχουν;

Κορτικοθεραπεία: Η δράση των κορτικοστεροειδών είναι αναστολή του σχηματισμού κοκκιωμάτων. Τα κορτικοστεροειδή βελτιώνουν:

α. Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα

β. Τα ακτινολογικά ευρήματα

γ. Την αναπνευστική λειτουργία^{25,26}.

Γενικά η απόφαση για χορήγηση κορτικοστεροειδών στηρίζεται: Στην κλινική εικόνα, στα ακτινολογικά ευρήματα από το θώρακα, στα ευρήματα από τις λειτουργικές δοκιμασίες αναπνευστικού, στα ευρήματα από το BAL και στην τιμή του SA-CE. Απόλυτη ένδειξη κορτικοθεραπείας είναι η επινέμηση ζωτικών οργάνων (καρδιά, οφθαλμοί, ΚΝΣ), η υπερασβεστιαμία και η ασβεστιουρία. Η ενδεικνυόμενη θεραπευτική αγωγή στις περιπτώσεις πνευμονικής σαρκοειδωσης είναι:

• **Στάδιο I:** Δε χορηγείται θεραπεία. Παρακολούθηση του ασθενή²⁷.

• **Στάδιο II και III:** Σε ασυμπτωματικούς παρακολούθηση για 3-6 μήνες και εάν επιδεινώνονται, όπως κρίνεται από τα συμπτώματα, την ακτινογραφία θώρακα και την αναπνευστική λειτουργία, χορηγείται θεραπεία.

• **Στάδιο II και III:** Σε συμπτωματικούς ασθενείς με διαταραχή αναπνευστικής λειτουργίας χορηγείται θεραπεία.

• **Στάδιο IV:** Χορηγούνται δοκιμαστικά κορτικοστεροειδή για 3 μήνες και ανάλογα με το αποτέλεσμα κρίνεται εάν θα συνεχιστεί ή όχι η χορήγησή τους.

Η δοσολογία κορτικοστεροειδών είναι 20-40 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως. Στους τρεις πρώτους μήνες πλήρης δόση, στη συνέχεια σταδιακή μείωση. Δόση συντήρησης 5-10 mg ημερησίως ή σε σχήμα μέρα παρά μέρα, τουλάχιστον για 12 μήνες. Σε περίπτωση υποτροπής εφαρμόζεται μακροχρόνια συνεχής θεραπεία με μικρότερες δόσεις_ διαπιστώθηκε ότι υπερέχει έναντι της διακεκομμένης θεραπείας.

Εναλλακτική θεραπεία: Η εναλλακτική θεραπεία στη σαρκοειδωση εφαρμόζεται σε ειδικές περιπτώσεις ασθενών²⁸. Δηλαδή περιπτώσεις χρονίζουσας ή υποτροπιάζουσας νόσου. Επίσης χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις αποτοχής της νόσου στην

Πίνακας 2. Εναλλακτική θεραπεία

Φάρμακα	Δοσολογία	Παρενέργειες
A. Ανθελονοσιακά Υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil)	Βλάβη αμφιβληστροειδούς, 200-400 mg/ημ	Κακουχία
B. Κυτταροτοξικά Μεθοτρεξάτη	10-25 mg/εβδ	Πνευμονίτιδα, μυελοτοξικό, ηπατοτοξικό
Αθαθειοπρίνη (Imuran)	50-200 mg/ημ	Μυελοτοξικό
Κυκλοφωσφαμίδη (Endoxan)	50-150 mg/ημ	Αιμορραγική κυστίτιδα, μυελοτοξικό
Χλωρομβουκίλη (Leukeran)	2-10 mg/ημ	Μυελοτοξικό
Γ. Αναστολείς του TNF-α Πεντοξυφυλίνη (Tarontal)	400 mg x 3 ημ	
Infliximab (Remicade)	3 mg/kg	
Θαλιδομίδη	100 mg/ημ	

κορτικοθεραπεία ή σε περιπτώσεις δυσανεξίας και σοβαρών επιπλοκών. Τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα χορηγούνται μόνα τους ή σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή σε μικρότερες δόσεις.

A) Κυτταροτοξικοί παράγοντες: Το περισσότερο χρησιμοποιούμενο φάρμακο είναι η μεθοτρεξάτη²⁹. Η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις χρονιότητας της νόσου. Σε περίπτωση επιμονής ή ταχείας επιδείνωσης ή επινέμησης του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος χρησιμοποιείται η κυκλοφωσφαμίδη. Σε περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας συνιστάται επίσης και η χρήση γλωραμβουκίλης.

B) Ανοσοδιεγερτικά φάρμακα: Φάρμακα τα οποία τροποποιούν την ανοσοποιητική λειτουργία ή αναστέλλουν τη δράση κυτταροκινών έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της σαρκοείδωσης²⁸. Τα ανθελονοσιακά φάρμακα (υδροξυχλωροκίνη) έχουν χρησιμοποιηθεί για αντιμετώπιση δερματικής σαρκοείδωσης ή περιπτώσεων υπερασβεστιαμίας-ασβεστιουρίας³⁰.

Από βιβλιογραφικά δεδομένα είναι γνωστό ότι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (Tumor necrosis factor-TNF) παράγεται σε μεγαλύτερα ποσά από τα κυψελιδικά μακροφάγα σε ασθενείς με σαρκοείδωση και ότι η χρήση κορτικοστεροειδών και μεθοτρεξάτης ελαττώνει την παραγωγή αυτή²⁸. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στη χρήση φαρμάκων τα οποία αναστέλλουν την παραγωγή του TNF, στη θεραπεία της σαρκοείδωσης. Ένα από τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι η πεντοξυφυλίνη, η οποία χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις οξείας πνευμονικής μορφής, αναφέρονται όμως υψηλά ποσοστά υποτροπής της νόσου, ενώ η χρόνια χρήση της δεν έχει μελετηθεί³¹. Άλλο φάρμακο με παρόμοια δράση εναντίον του

TNF, αλλά και της ιντερλευκίνης-12 είναι η θαλιδομίδη, που φαίνεται να έχει καλή δράση σε περιπτώσεις χρόνιας δερματικής μορφής της νόσου. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί η ουσία Infliximab (αναστολέας του TNF) με ενθαρρυντικά αποτελέσματα κυρίως σε περιπτώσεις επιμένουσας νόσου³².

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα εναλλακτικά φάρμακα, η δοσολογία τους και οι παρενέργειές τους.

Γ) Άλλες θεραπευτικές μέθοδοι: Σε περιπτώσεις σαρκοείδωσης ΚΝΣ με μονήρεις ογκομορφες βλάβες γίνεται ακτινοθεραπεία. Σε πολύ λίγα περιστατικά πνευμονικής σαρκοείδωσης έχει επιχειρηθεί η μεταμόσχευση των προσβεβλημένων οργάνων (ήπαρ, καρδιά, πνεύμονες, νεφροί)²⁹.

ΑΝΑΠΑΝΤΗΤΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Μολονότι είναι γνωστή από πολλά χρόνια η νόσος, εντούτοις υπάρχουν αναπάντητα ερωτήματα, τα οποία είναι:

- Πως αναγνωρίζονται ασθενείς με σαρκοείδωση που κινδυνεύουν να αναπτύξουν πνευμονική ίνωση;
- Ποιοί παράγοντες επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου και πως μπορεί να τροποποιηθούν;
- Ποιοί οι δείκτες παρακολούθησης της δραστηριότητας της νόσου;
- Ποιοί είναι οι γενετικοί παράγοντες που προδιαθέτουν για σαρκοείδωση;
- Ποιό ή ποια είναι τα αντιγόνα που εμπλέκονται στη σαρκοείδωση;
- Ποιά είναι η κατάλληλη θεραπεία για τους ασθενείς με σοβαρή νόσο;

ABSTRACT

Sichletidis L, Chloros D. Sarcoidosis. Hell Iatr 2004, 70: 237 - 246.

Sarcoidosis is a chronic multisystem inflammatory disease of unknown etiology that very often affects the lungs. The histologic hallmark is the formation of non-caseating epithelioid granuloma. It affects usually young adults and its incidence varies from country to country. It is speculated that an unknown yet and perhaps infectious environmental etiologic factor exists. On the other hand there is evidence that the disease develops in certain genetically predisposed individuals. The symptoms and signs may vary, depending on the affected organs. In the diagnosis of sarcoidosis the analysis of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid, in which characteristically large increase of the number of activated CD4+ T-lymphocytes is observed, plays a vital role, as well as the HRCT of the lungs, the scintigraphy with gallium-67 and the measurement of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) level. The diagnosis is reached safely only through biopsy from an appropriate organ, usually the lung. Sarcoidosis often follows a benign course and is self-limited. If treatment is required, it consists of corticosteroids or even cytotoxic agents. Recently, drugs that block the action of tumor necrosis factor (TNF- α) were used with encouraging results.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Milman N, Selroos O.* Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. *Epidemiology and clinical picture.* *Sarcoidosis* 1990, 7: 50-7.
2. *Henke CE, Henke G, Elveback LR, et al.* The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol* 1986, 123: 840-5.
3. *James DJ.* Sarcoidosis and other granulomatous disorders. New York: Marcel Dekker, 1994.
4. *Iwai K, Sekiguchi M, Hosoda Y, et al.* Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994, 11: 26-31.
5. *Bocart D, Lecossier D, De Lassence A, et al.* A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145: 1142-8.
6. *ACCESS Research Group.* Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *J Clin Epidemiol* 1999, 52: 1173-86.
7. *Li SD, Yong S, Srinivas D, et al.* Reactivation of sarcoidosis induced by interferon therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2001, 177: 199-201.
8. *Moller DR, Forman JD, Liu MC, et al.* Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996, 156: 4952-60.
9. *Hudspeth BN, Flint KC, Geraint-James D, et al.* Lack of immune deficiency in sarcoidosis: Compartmentalization of the immune response. *Thorax* 1987, 42: 250-5.
10. *Drent M, Grutters JC, Mulder PGH, et al.* Is the different T helper cell activity in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis also reflected by the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile? *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis* 1997, 14: 31-8.
11. *Colby TV.* Interstitial lung diseases. In: Thurlbeck W and Churg A Eds. *Pathology of the Lung*, 2nd ed. New York: Thieme, 1995: 589-737.
12. *Telenti A, Hermans PE.* Idiopathic granulomatosis manifesting as fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc* 1989, 64: 44-50.
13. *Σιγλετίδης Α, Τζημάκας Χ, Τσέρος Π, Βαμβακοπούλου Β, Ρίγγος Δ.* Ακτινομορφολογικά ευρήματα πνευμονικής σαρκοειδωσης. *Ελλην Ιατρ* 1985, 51: 420-8.
14. *Schaumann J.* Etude anatomo-pathologique et histologique sur les localisations viscerales de la lymphogranulomatose benigne. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1934: 1167-322.
15. *Crofton & Douglas.* Respiratory Diseases: Sarcoidosis, Blackwell 1989: 630-52.
16. *Hunninghake GW, Line BR, Szapiel SV, Crystal RG.* Activation of inflammatory cells increases the localization of gallium-67 at sites of disease. *Clin Res* 1981, 29: 171A.
17. *Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al.* Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149: 893-8.
18. *Argyropoulou PK, Patakas DA, Louridas GE.* Airway function in stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respiration* 1984, 46: 17-25.
19. *Moller DR.* Sarcoidosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR. *Comprehensive Respiratory Medicine*. Mosby: S. Louis, 1999: 9477-9.
20. *Romer FK.* Renal manifestations and abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. *Q J Med* 1980, 49: 233-47.
21. *Rizzato G, Montemurro L.* The locomotor system. In: DG James: *Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Marcel Dekker 1996: 349-73.
22. *Sohn HS, Kim EN, Park JM, et al.* Muscular sarcoidosis Ga-67 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *Clin Nucl Med* 2001, 26: 29-32.
23. *Fraser and Pare's.* Diagnosis of Diseases of the Chest. 4th ed. WB Saunders Co, vol. III, 1999: 1563-6.
24. *Reich JM.* Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings. Influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy. *Chest* 2002; 131: 32-9.
25. *Johns CJ, Michele TM.* The clinical management of sarcoidosis: a 50 year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine* 1999, 78: 65-111.

26. *Paramothen S, Jones PW*. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* 2002, 2807: 1301-7.
27. *Pietinalho A, Tukiainen P, Haahela T, et al*. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest* 2002, 121: 24-31.
28. *Robert P, Baughman BD*. Sarcoidosis in the 21st century diagnosis and management (interstitial lung disease). Therapeutic options for sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002, 8: 464-9.
29. *Muller-Quernheim J, Kienast K, et al*. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine –prednisolone regimen. *Eur Resp J* 1999, 16: 87-92.
30. *British Tuberculosis Association*. Chloroquine in the treatment of sarcoidosis. *Tubercle* 1967, 48: 257-72.
31. *Marques LJ, Zheng L, Poulakis N, et al*. Pentoxifylline inhibits TNF-alpha production from human alveolar macrophages. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 508-11.
32. *Yee AMF, Pochapin MB*. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab, anti-TNF-alpha therapy. *Ann Intern Med* 2001, 135: 27-31.

Αλληλογραφία:

Λ. Σιχλετίδης

Κ. Ντήλ 3

546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

L. Sichletidis

3, Ch. Diehl Str.

546 23 Thessaloniki

Greece

Πολυφαρμακευτική αντοχή στην οξεία λευχαιμία των παιδιών

Μαρία Κούρτη, Φανή Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου

Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η χρήση σύγχρονων χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων στην οξεία λευχαιμία των παιδιών είχε σαν αποτέλεσμα την επίτευξη πλήρους ύφεσης στην πλειοψηφία των ασθενών. Παρόλα αυτά ένας σημαντικός αριθμός αυτών θα εμφανίσει υποτροπή της νόσου μετά την αρχική εισαγωγή στην ύφεση. Αυτό σε ένα μεγάλο ποσοστό αποδίδεται στην εμφάνιση ενδογενούς ή επίκτητης αντοχής των κακοήθων κυττάρων στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που αποκαλείται πολυφαρμακευτική αντοχή. Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί της περιλαμβάνουν την υπερέκφραση των αδενοτριφωσφορικών δεσμευτικών πρωτεϊνών (Ρ-γλυκοπρωτεΐνη, πρωτεΐνη πολλαπλής αντοχής, πρωτεΐνη αντοχής στον καρκίνο του μαστού) οι οποίες δρουν ελαττώνοντας την ενδοκυττάρια συγκέν-

τρωση των φαρμάκων, την τροποποίηση στη δραστηριότητα των ενζύμων του πυρήνα όπως οι τοποϊσομεράσες II και η αύξηση στη δραστηριότητα ενζύμων ενδοκυττάριας αποτοξίνωσης όπως οι γλουταθειονο-S-τρανσφεράσες και μεταβολές στην απόπτωση. Οι προσπάθειες για την αναστροφή της πολυφαρμακευτικής αντοχής έχουν κυρίως επικεντρωθεί στην Ρ-γλυκοπρωτεΐνη. Η κλινική όμως χρησιμότητα των αναστολέων της περιορίστηκε από την επιδείνωση της κλινικής τοξικότητας των χρησιμοποιούμενων χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Η αντιστροφή του φαινότυπου της πολυφαρμακευτικής αντοχής απαιτεί εκτός από την ανάπτυξη των ειδικών τροποποιητών της και την πληρέστερη κατανόηση της λευχαιμιόγenezης. *Ελλην Ιατρ 2004, 70: 247 - 255.*

Η οξεία λευχαιμία (ΟΛ) των παιδιών αποτελεί το 25-30% όλων των νεοπλασιών της παιδικής ηλικίας, με συχνότητα εμφάνισης 3-4 περιπτώσεις ετησίως ανά 100.000 παιδικού πληθυσμού ηλικίας κάτω των 15 ετών¹. Περίπου το 83% των περιπτώσεων είναι οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), και το 17% οξεία μη λεμφοβλαστική (ΟΜΛ)².

Είναι νόσημα με ευρύ και ετερογενές φάσμα τόσο ως προς τον αιματολογικό και κλινικό φαινότυπο, όσο και ως προς τους υποκείμενους βιολογικούς μηχανισμούς της παθογένειάς του. Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της ΟΛ δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, αλλά είναι πολύ πιθανό να οφείλεται σε γενετική βλάβη του πολυδύναμου αι-

μοποιητικού προγονικού κυττάρου που οδηγεί σε κλωνική εξάπλωση και αναστολή της διαφοροποίησής του σε κάποιο στάδιο ωρίμανσης.

Η πενταετής ελεύθερη νόσου επιβίωση παιδιών με ΟΛΛ, με τη χρήση σύγχρονων πολυχημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων, κυμαίνεται από 63-83%³, ενώ το ποσοστό ίασης της ΟΜΛ κυμαίνεται από 35-50%⁴⁻⁵. Παρά τη μεγάλη πρόοδο που έχει σημειωθεί στη θεραπεία των παιδιών με λευχαιμία, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών υποτροπιάζει μετά από την αρχική εισαγωγή σε ύφεση. Αυτό αποδίδεται κυρίως στην εμφάνιση αντοχής των κακοήθων κυττάρων στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, που αποκαλείται πολυφαρμακευτική αντοχή (multidrug resistance, MDR).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΛΥΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Η πολυφαρμακευτική αντοχή είναι ένα πολυπαράγοντικό φαινόμενο και οι κυριότεροι μηχανισμοί εμφάνισής της αντιπροσωπεύουν συστήματα κυτταρικής προστασίας. Αυτοί συνοψίζονται στον πίνακα 1 και περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω.

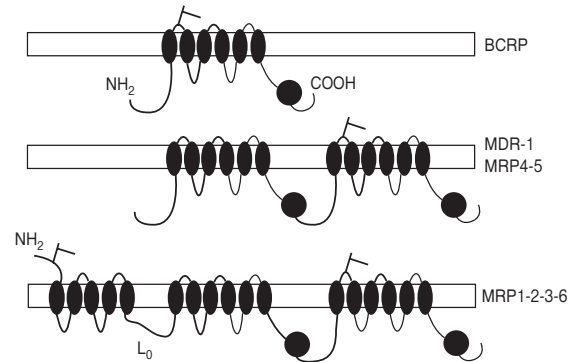
Πίνακας 1. Κυριότεροι μηχανισμοί πολυφαρμακευτικής αντοχής

1. Υπερέκφραση των ATP-δεσμευτικών πρωτεϊνών [P-γλυκοπρωτεΐνη (P-glycoprotein, P-gp), πρωτεΐνη πολλαπλής αντοχής (Multiple-Resistance Protein, MRP), πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (Breast Cancer-Resistance Protein, BCRP), που δρουν ως αντλίες αποβολής φαρμάκων.
2. Ελαττωμένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση φαρμάκου που οφείλεται σε άλλους μηχανισμούς εκτός των ATP-δεσμευτικών πρωτεϊνών, όπως η υπερέκφραση της πνευμονικής ανθεκτικής πρωτεΐνης (Lung-Resistance protein, LRP).
3. Τροποποίηση της δραστηριότητας του πυρηνικού ενζύμου τοποϊσομεράση II.
4. Υπερέκφραση των ενζύμων ενδοκυττάριας αποτοξίνωσης όπως οι γλουταθειονο-S-τρανσφεράσες.
5. Υπερέκφραση των ρυθμιστικών γονιδίων της απόπτωσης (bcl-2, bcl-xL).

1. Αδενοτριφωσφορικές δεσμευτικές πρωτεΐνες (ATP-binding cassette proteins, ABC-proteins)

α) P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp)

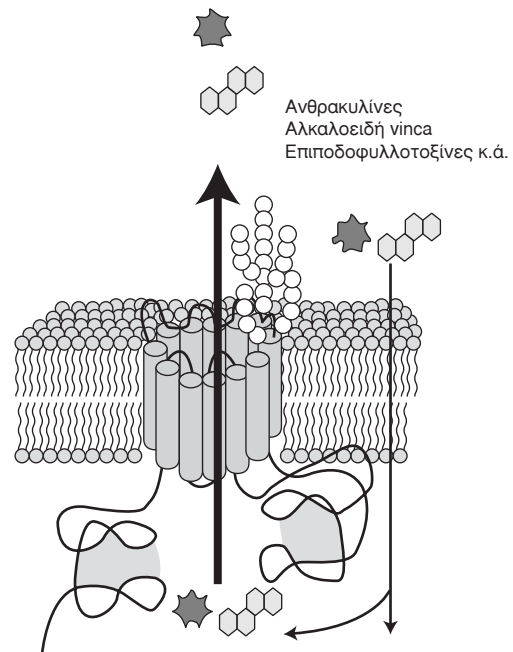
Η πρώτη αναφορά στη φαρμακευτική αντοχή έγινε το 1950 σε λευχαιμικά κύτταρα επίμυων τα οποία εμφάνισαν αντοχή στο 4-αμινο-N10-μεθυλπερογλουταμικό οξύ στα πλαίσια ερευνητικής εργασίας⁶. Το 1973, οι Dano και συνεργάτες ανακάλυψαν την απομάκρυνση της δαουνομυκίνης από ανθεκτικά κύτταρα που εμφάνιζαν αντοχή και σε άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως τα αλκαλοειδή της νίνκα και άλλες ανθρακυκλίνες⁷. Όλοι οι ερευνητές που αναπαρήγαγαν πειραματικά αυτό το φαινόμενο πολυφαρμακευτικής αντοχής βρήκαν την υπερέκφραση της 170-kDa κυτταρικής μεμβρανικής πρωτεΐνης που ονομάστηκε P-γλυκοπρωτεΐνη (P-glycoprotein, P-gp)⁸. Η P-gp είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εντοπίζεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη και έχει 2 τμήματα με 6 διαμεμβρανικές περιοχές το καθένα (Εικ. 1)⁹. Είναι μέλος της ευρύτερης οικογένειας των ABC-πρωτεϊνών. Λειτουργεί ως αντλία ενεργητικής αποβολής από το κύτταρο τοξικών μεταβολιτών κυτταροτοξικών



Εικ. 1. Σχηματική απεικόνιση της δομής των ABC-πρωτεϊνών που ενέχονται στον μηχανισμό της πολυφαρμακευτικής αντοχής.

φαρμάκων, όπως οι ανθρακυκλίνες (δοξορουβικίνη, δαουνορουβικίνη), ο ταξάνες, τα αλκαλοειδή της νίνκα (βινκριστίνη), και οι επιποδοφυλλοτοξίνες (ετοποσίδη), προκαλώντας διασταυρούμενη αντοχή σε αυτά (Εικ. 2). Το γονίδιο που κωδικοποιεί την P-gp χαρακτηρογραφήθηκε στο 7q21.1 χρωμόσωμα και ταυτοποιήθηκε ως MDR1⁹⁻¹⁰.

Η έκφραση του MDR1 σε ενήλικες ασθενείς με ΟΜΑ σχετίζεται με ανθεκτική νόσο, δυσμενή πρόγνωση και εμφάνιση υποτροπής¹¹⁻¹³. Αντίθετα, στην ΟΛΑ των παιδιών τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες η έκφραση του MDR1 ήταν υψηλότερη κατά τη φά-



Εικ. 2. Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού δράσης της P-gp.

ση της υποτροπής σε σχέση με την έκφραση κατά τη διάγνωση και σχετιζόταν με τον κίνδυνο υποτροπής, δυσμενέστερη έκβαση και μικρότερη επιβίωση^{10,14-19}. Υπάρχουν όμως και άλλες μελέτες που δεν αποδεικνύουν ανάλογη συσχέτιση²⁰⁻²². Αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στις διαφορετικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της έκφρασης του γονιδίου ή της πρωτεΐνης που κωδικοποιεί.

β) Πρωτεΐνη πολλαπλής αντοχής (Multiple-Resistance Protein, MRP)

Η μη έκφραση της P-gp σε κυτταρικές σειρές που εμφάνιζαν πολυφαρμακευτική αντοχή οδήγησαν στη διερεύνηση της ύπαρξης και άλλων διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που λειτουργούν ως αντλίες αποβολής φαρμάκων. Το 1992 κλωνοποιήθηκε το MRP1 γονίδιο από μια κυτταρική σειρά ανθρώπινου μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα²³. Προϊόν του γονιδίου είναι η MRP1 με μοριακό βάρος 190kDa και αποτελείται από τρία τμήματα με 6 διαμεμβρανικές περιοχές το καθένα (Εικ. 1). Ο φυσιολογικός ρόλος του είναι η αποτοξίνωση από τα ενδοκυττάρια οξειδωτικά. Περιέχει λιγότερο από 20% ταυτόσημα αμινοξέα με την P-gp και οδηγεί σε αντίσταση στις ίδιες κατηγορίες φαρμάκων (Πίν. 2).²⁴ Η βασική διαφορά μεταξύ MRP1 και P-gp είναι ότι η πρώτη μεταφέρει κατιονικά και ουδέτερα συστατικά, με την προϋπόθεση όμως της παρουσίας της γλουταθειόνης, όπως η βινκριστίνη, η δαουνοροβικίνη, η δοξοροβικίνη, η ετοποσίδη και η κολχικίνη²⁵. Η βασική διαφορά τους είναι ότι η μεθοτρεξάτη είναι υπόστρωμα της MRP1 όχι όμως και της P-gp.

Η οικογένεια των MRP γονιδίων περιλαμβάνει μέχρι σήμερα επτά μέλη (MRP1-7). Όπως φαίνεται και στον πίνακα 1, η MRP5 μεταφέρει νουκλεοτιδικά ανάλογα (όπως 6-μερκαπτοπουρίνη και θειογουανίνη) και κατά συνέπεια πιθανώς να παίζει ρόλο στην φαρμακευτική αντοχή στην ΟΛΛ^{26,27}. Αναφορικά με την ΟΜΛ των ενηλίκων επιβεβαιώθηκε η εμφάνιση αντοχής στους ασθενείς που έφεραν το γονίδιο MRP1 και προτείνεται από ορισμένους ερευνητές να εφαρμόζεται προληπτικός έλεγχος (screening test) εντοπισμού του γονιδίου πριν την έναρξη της θεραπείας²⁸. Σχετικά με την ΟΛΛ των παιδιών, μελέτες αναφέρουν αυξημένη έκφραση του MRP1 σε βλαστικά κύτταρα παιδιών με ΟΛΛ και ιδιαίτερα σε παιδιά με προ-Β ΟΛΛ²⁹⁻³¹. Αναφορικά με την ΟΜΛ των παιδιών η αυξημένη έκφραση των MRP2 και MRP3 σχετι-

Πίνακας 2. ATP-δεσμευτικές πρωτεΐνες και αντοχή σε κυτταροστατικά

Πρωτεΐνη	Κυτταρικά φάρμακα
P-gp	Δαουνοροβικίνη Δοξοροβικίνη Ιδουροβικίνη Επιρουβικίνη Μιτοξαντρόνη Βινπλαστίνη Βινκριστίνη Ετοποσίδη Τοποτεκάνη
MRP-1	Δαουνοροβικίνη Δοξοροβικίνη Επιρουβικίνη Μιτοξαντρόνη Βινπλαστίνη Βινκριστίνη Ετοποσίδη Τενιποσίδη Μεθοτρεξάτη
MRP-2	Δοξοροβικίνη Επιρουβικίνη Βινπλαστίνη Βινκριστίνη Ετοποσίδη Μεθοτρεξάτη Σισπλατίνη Ιρινοτεκάνη
MRP-3	Δοξοροβικίνη Ετοποσίδη Τενιποσίδη Βινκριστίνη Μεθοτρεξάτη Σισπλατίνη
MRP-4	Μεθοτρεξάτη 6-Μερκαπτοπουρίνη Θειογουανίνη
MRP-5	6-Μερκαπτοπουρίνη Θειογουανίνη
BCRP	Δαουνοροβικίνη Δοξοροβικίνη Επιρουβικίνη Μιτοξαντρόνη Τοποτεκάνη Ιρινοτεκάνη

ζεται με χαμηλότερα ποσοστά ελεύθερης νόσου επιβίωσης και δυσμενέστερη πρόγνωση³².

γ) Πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)

Πρόσφατα περιγράφηκε σε μελέτες που αφορούσαν κυτταρικές σειρές φαρμακευτική αντοχή στη

μιτοξαντρόνη, δαουνοροβικίνη ή δοξορουβικίνη και διάφορα ανάλογα της καμπτοθεκάνης (camptothecin) χωρίς υπερέκφραση της P-gp ή της MRP1³³. Η νεοανακαλυφθείσα πρωτεΐνη ονομάστηκε “Breast Cancer Related Protein” διότι απομονώθηκε από ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου του μαστού. Περιέχει 655 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 72,6 kDa. Η δομή της περιλαμβάνει 6 διαμεμβρανικές περιοχές που εμφανίζουν μια υδρόφοβη και μια υδρόφιλη πλευρά, η οποία περιέχει την ATP-δεσμευτική περιοχή³⁴ (Εικ. 1). Αναφορικά με την ΟΜΛ σε ενήλικες ασθενείς έχει βρεθεί υψηλότερη έκφραση του BCRP γονιδίου ιδιαίτερα σε υποτροπή ΟΜΛ ή ανθεκτική στη θεραπεία ΟΜΛ^{36,37}. Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα από μία μελέτη σε ΟΜΛ των παιδιών, που αναφέρει υψηλότερη έκφραση του BCRP γονιδίου κατά την υποτροπή της νόσου³⁸. Τα αποτελέσματα όμως από μελέτες σε επίπεδο πρωτεΐνης (με μεθόδους κυτταρομετρίας ροής) έρχονται σε αντίθεση με τα παραπάνω^{39,40}. Η έκφραση του BCRP γονιδίου πιθανώς να παίζει ρόλο στην ΟΛΛ των παιδιών, καθώς οι ασθενείς με ΟΛΛ λαμβάνουν θεραπεία με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που είναι υποστρώματα για την BCRP όπως η μεθοτρεξάτη, η δαουνοροβικίνη, η δοξορουβικίνη και η μιτοξαντρόνη. Σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένες εργασίες το BCRP γονίδιο εκφράζεται και είναι λειτουργικά πιο ενεργό στην Β-ΟΛΛ σε σχέση με την Τ-ΟΛΛ⁴. Αντίθετα, δε βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο επίπεδο έκφρασης του BCRP γονιδίου και προγνωστικών παραμέτρων όπως ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και η μυελική ανταπόκριση στη θεραπεία. Στην ΟΛΛ της βρεφικής ηλικίας, τα βλαστικά κύτταρα εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης σε σχέση με αυτά μεγαλύτερων παιδιών^{42,43}.

2. Πνευμονική Ανθεκτική Πρωτεΐνη (Lung Resistance Protein, LRP)

Ένας άλλος μηχανισμός φαρμακευτικής αντοχής σχετίζεται με την υπερέκφραση του LRP (lung-resistance protein) γονιδίου που χαρτογραφήθηκε στο 16p11.2 χρωμόσωμα. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί την LRP με 110 kDa μοριακό βάρος. Αρχικά περιγράφηκε σε κυτταρικές σειρές μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, στις οποίες δεν εκφραζόταν η P-gp⁴⁴. Επιπλέον, βρέθηκε ότι εκφράζεται και σε άλλες καρκινικές κυτταρικές σειρές και σχετίζεται με ενδογενή αντίσταση στη βινκρι-

στίνη, τις ανθρακυκλίνες όπως τη δοξορουβικίνη και φάρμακα που περιέχουν πλατίνη⁴⁵. Η προγνωστική αξία της γονιδιακής έκφρασης της LRP ακόμη διερευνάται κυρίως στην ΟΜΛ με αντικρουόμενα αποτελέσματα που ποικίλλουν ανάλογα με τις χρησιμοποιούμενες τεχνικές⁴⁶. Η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση σχετίζεται με υψηλή προγνωστική αξία της έκφρασης του LRP γονιδίου και της δυσμενούς πρόγνωσης στην ΟΜΛ. Αντίθετα, σε μελέτες με μεθόδους κυτταροφλουορομετρίας δε βρέθηκε ανάλογη συσχέτιση. Στην ΟΛΛ των παιδιών οι περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν ότι η έκφραση του γονιδίου της LRP έχει προγνωστική αξία, και σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση^{47,48}.

3. Αντοχή στην απόπτωση

Ένας άλλος μηχανισμός πολυφαρμακευτικής αντοχής είναι οι μεταβολές στην απόπτωση, δηλαδή τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, διαμέσου υπερέκφρασης ή μεταλλάξεων των p53 ή bcl-2 γονιδίου. Η υπερέκφραση αυτών αλλά και άλλων γονιδίων του μηχανισμού απόπτωσης όπως του bcl-x_L έχουν συσχετιστεί με τη φαρμακευτική αντοχή σε λευχαιμικές κυτταρικές σειρές.⁴⁹⁻⁵² Μερικές μελέτες που αφορούσαν την ΟΜΛ αναφέρουν θετική συσχέτιση της έκφρασης του bcl-2 και της μη ανταπόκρισης στη θεραπεία⁵³. Αντίθετα, στην ΟΛΛ δε βρέθηκε αντίστοιχη συσχέτιση⁵⁴.

4. Τοποϊσομεράση II

Οι τοποϊσομεράσες είναι ένζυμα που βρίσκονται στον πυρήνα των κυττάρων, δρουν στο μεταβολισμό του DNA και είναι στόχος των ανθρακυκλινών και των επιποδοφυλλοτοξινών⁵⁵. Η ελαττωμένη έκφραση ή μεταλλάξεις των γονιδίων των ισομορφών Ια και Ιβ της τοποϊσομεράσης ΙΙ σχετίζονται με το μηχανισμό της πολυφαρμακευτικής αντοχής. Τα γονίδια αυτά χαρτογραφήθηκαν στα 17p21-22 και 3p24 χρωμοσώματα αντίστοιχα⁵⁶. Αν και σε κυτταρικές σειρές έχει βρεθεί θετική συσχέτιση της φαρμακευτικής αντοχής και της έκφρασης της τοποϊσομεράσης Ια, σε δείγματα ασθενών με ΟΜΛ η πλειοψηφία των μελετών δεν κατέδειξε αντίστοιχες συσχετίσεις⁵⁷.

5. ΓλουταθειονοS-τρανσφεράσες (GSTs)

Οι GSTs αποτελούν ένα σημαντικό τμήμα του μηχανισμού της ενδοκυττάριας αποτοξίνωσης, καταλύοντας τη σύνδεση της γλουταθειονής με συστατι-

κά διαφόρων κυτταροτοξικών φαρμάκων και φυσικά τοξικά προϊόντα (xenobiotics). Το τελικό προϊόν της σύνδεσής τους είναι λιγότερο τοξικό, περισσότερο διαλυτό και αποβάλλεται απευθείας από τα κύτταρα διαμέσου πρωτεϊνικών αντλιών με κατανάλωση ενέργειας συμπεριλαμβανομένου και της MRP⁵⁸. Αποτελούν μια πολυγονιδιακή ομάδα ενζύμων που προσφάτως χωρίστηκε σε τέσσερις υποτάξεις τις α, μ, π και θ (GSTA, GSTM, GSTP, GSTT, αντίστοιχα). Από τις τέσσερις υποτάξεις των GSTs, μόνο οι GSTM και GSTP που χαρακτηρίστηκαν στα χρωμοσώματα 1 και 22 αντίστοιχα, έχουν μελετηθεί σε αιματολογικές κακοήθειες. Σε κάποιες μελέτες αναφέρεται συσχέτιση της GSTM με δυσμενή πρόγνωση στην ΟΛΛ των παιδιών⁵⁹, ενώ σε κάποιες άλλες αναφέρεται αντίστοιχη συσχέτιση της GSTP με ταυτόχρονη όμως έκφραση της Pgp⁶⁰.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΠΟΛΥΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Η πλειονότητα των γνώσεων όσον αφορά στη μεθοδολογία της πολυφαρμακευτικής αντοχής προέρχεται από τεχνικές που εφαρμόζονται σε κυτταρικές σειρές. Οι πρωτεΐνες όμως φαρμακευτικής αντοχής εκφράζονται σε μικρότερο ποσοστό στα κλινικά δείγματα σε σχέση με τις ανθεκτικές κυτταρικές σειρές. Κατά συνέπεια ακόμη και μια μικρή αύξηση στην δραστηριότητα του πολυφαρμακευτικού ανθεκτικού φαινότυπου μπορεί να έχει κλινική σημασία. Μια συμβατική μέθοδος εξέτασης της πολυφαρμακευτικής αντοχής βασίζεται στη χρήση μεθόδων κυτταρικής επιβίωσης με την παρουσία ή απουσία κυτταροτοξικών φαρμάκων. Το βασικό μειονέκτημα είναι ο απαιτούμενος χρόνος 3-4 ημερών *in vitro* κυτταρικής καλλιέργειας, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εφαρμογή σε δείγματα ασθενών⁶¹.

Η μέτρηση του επιπέδου έκφρασης του mRNA των γονιδίων πολυφαρμακευτικής αντοχής με την σε πραγματικό χρόνο-αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (real-time PCR) αντιπροσωπεύει ποσοτική μέθοδο. Έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Είναι όμως μια εργώδης μεθοδολογία που είναι δύσκολο να εφαρμοστεί σε επίπεδο εργαστηριακής ρουτίνας⁶²⁻⁶⁴.

Ο καθορισμός της πρωτεϊνικής έκφρασης γίνεται κυρίως με την κυτταρομετρία ροής, ενώ η ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιείται κυρίως σε συμπαγείς όγκους. Η αναγνώριση των MDR πρωτεϊ-

νών γίνεται με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι εξωτερικών επιτόπων. Δεν είναι ποσοτική μέθοδος και έχει χαμηλή ευαισθησία διότι εμφανίζει διασταυρούμενες αντιδράσεις^{65,66}. Επιπλέον σε αντίθεση με τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της P-gp που αντιδρούν με εξωτερικούς αντιγονικούς επιτόπους, η LRP δρα στην πυρηνική κυτταροπλασματική περιοχή και δεν υπάρχουν διαθέσιμα μονοκλωνικά αντισώματα⁶¹.

Οι λειτουργικές δοκιμασίες της κυτταροφλορομετρίας εμφανίζουν βασικό πλεονέκτημα έναντι των μετρήσεων των αντιγονικών επιτόπων, διότι μετρούν την δραστηριότητα μεταφοράς των MDR πρωτεϊνών. Η χρήση τους περιορίζεται κυρίως σε ερευνητικά εργαστήρια με την τεχνική ραδιοσήμανσης και μέτρησης της δραστηριότητας της ΑΤΡάσης της κυτταρικής μεμβράνης. Η ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική για την ανίχνευση της MDR δραστηριότητας βασίζεται στη χρήση της φθορίζουσας χρωστικής rhodamine 123 και calcein AM^{67,68}. Τα κύτταρα επωάζονται με τους φθορίζοντες ανιχνευτές, οι οποίοι μεταφέρονται από τις MDR πρωτεΐνες και μετράται η κατανομή της χρωστικής στο ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο διαμέρισμα. Θεωρείται μέθοδος εκλογής στη λευχαιμία.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΠΟΛΥΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Η πλειονότητα των κλινικών μελετών είχε ως στόχο να διερευνήσει εάν η χρήση αναστολέων της P-gp μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση σε ασθενείς κυρίως ενήλικες με υψηλή έκφραση της πρωτεΐνης αυτής. Στις αρχικές μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν φάρμακα όπως η βεραπαμίλη έδειξαν περιορισμένη αποτελεσματικότητα καθώς η εμφάνιση παρενεργειών δεν επέτρεπαν ικανοποιητικά επίπεδα του φαρμάκου στον ορό ώστε να αντιστρέψουν την έκφραση της P-gp⁶⁵. Επιπλέον, πολλοί από τους αναστολείς της P-gp επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική αποβολής των αντικαρκινικών φαρμάκων από τους νεφρούς ή το ήπαρ. Για το λόγο αυτό στη διάρκεια των κλινικών μελετών, θεωρήθηκε απαραίτητο να ελαττωθεί η δόση του χημειοθεραπευτικού για την επίτευξη ισότιμης κλινικής τοξικότητας. Όπως προκύπτει από την ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας, μόνο η quinine και η κυκλοσπορίνη, συμπεριελήφθησαν στη φάση ΙΙΙ κλινικών μελετών με ασθενείς ενήλικες και παιδιά με κακής πρόγνωσης ΟΜΑ⁶⁹⁻⁷⁴. Η προσθήκη κυρίως της κυκλοσπορίνης στα χημειοθεραπευ-

τικά σχήματα οδήγησε σε αντικρουόμενα αποτελέσματα που προφανώς αντανακλούν το διαφορετικό σχεδιασμό, πληθυσμό και τη διαφορετική δοσολογία των φαρμάκων σε κάθε μελέτη.

Ένας άλλος παράγοντας που αναστέλλει τη δράση της Pgp, είναι το PSC833, ένα παράγωγο της κυκλοσπορίνης D (Vasopar, East Hannover, NJ), με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε κλινικές μελέτες φάσης Ι, ΙΙ⁷⁵⁻⁷⁷. Οι παράγοντες GG120918, VX710 (Bircodar Vertex, Pharmaceutical, Cambridge, MA) είναι αναστολείς της P-gp αλλά τροποποιούν και την έκφραση των BCRP και MRP1 MRP2 και χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες φάσης ΙΙ⁷⁸⁻⁷⁹.

Εκτός των παραγόντων που δρουν κυρίως έναντι των ATP-δεσμευτικών πρωτεϊνών, μια άλλη στρατηγική για την αναστολή της πολυφαρμακευτικής αντοχής περιλαμβάνει τη χρήση bcl-2 αντινοσηματικών (anti-sense) ολιγονουκλεοτιδίων. Αυτά ευαισθητοποιούν τις μυελοβλάστες στην κυτοσίνη-αραβινοσίδη και προάγουν την απόπτωση *in vitro*⁸⁰. Άλλος στόχος για την θεραπεία των αντινοσηματικών ολιγονουκλεοτιδίων είναι η παρουσία της μετάθεσης BCR-ABL⁸¹.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η ανάπτυξη του φαινότυπου της πολυφαρμακευτικής αντοχής εξαρτάται κυρίως από γενετικές μεταβολές. Η αναγνώριση αυτών και η εκτίμηση του ρόλου τους στην αντοχή σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες συγκεντρώνει μεγάλο κλινικό ενδιαφέρον. Οι μελλοντικές προοπτικές στον τομέα αυτό περιλαμβάνουν την ανάπτυξη αφενός μεν τεχνικών γενετικής και πρωτεομικής για την έγκαιρη αναγνώριση και παρακολούθηση της πολυφαρμακευτικής αντοχής, αφετέρου δε την αναγνώριση εκείνων των φαρμάκων που αποτελεσματικά αναστέλλουν την έκφραση και λειτουργία των MDR πρωτεϊνών. Παρά τα προκλινικά πειράματα που έδειξαν ότι ορισμένοι ανθεκτικοί φαινότυποι μπορούν να ξεπεραστούν με τη χρήση ειδικών παραγόντων, το κυτταρικό προφίλ ανθεκτικότητας αντιπροσωπεύει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση πολλαπλών κυτταρικών μεταβολών, όπως οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε πολυφαρμακευτική αντοχή αλλά πιθανώς να προσφέρουν και άλλα άγνωστα πλεονεκτήματα σε κυτταρικό επίπεδο.

Η τεχνολογία των c-DNA μικροσυτοιχιών (microarrays) είναι η ιδανική μέθοδος για τη διερεύνηση του φαινομένου της πολυφαρμακευτικής αντοχής με τη σύγκριση της έκφρασης εκατοντά-

δων γονιδίων ταυτόχρονα σε ευαίσθητα και ανθεκτικά καρκινικά κύτταρα. Η σημασία της τροποποίησης κάθε γονιδίου θα αποτελέσει το αντικείμενο των μελλοντικών ερευνών. Η ανάπτυξη των ειδικών τροποποιητών της πολυφαρμακευτικής αντοχής και η ενσωμάτωσή τους στην αντιλευχαιμική θεραπεία, απαιτεί την πληρέστερη κατανόηση της λευχαιμογένεσης.

Τελικός στόχος είναι η θεραπεία να κατευθύνεται στους γενετικούς υποτύπους της λευχαιμίας, και η διάρκειά της να προσαρμόζεται στο γενετικό προφίλ του κάθε ασθενή με την αποτύπωση του γονιδιακού χάρτη της νόσου κάθε ασθενή.

ABSTRACT

Kourti M, Athanasiadou-Piperopoulou F. Multi-drug resistance of childhood acute leukemia. Hell Iatr 2004, 70: 247-255.

Modern treatment protocols for childhood leukemia lead to complete remission in a high proportion of patients. Nevertheless, a large number of them show a relapse while on therapy. The prognosis for them is extremely poor and their vast majority fail to respond to subsequent chemotherapy. Treatment failure in these patients is mainly attributable to *de novo* or acquired resistance to a wide variety of structurally and functionally unrelated chemotherapeutic drugs which is called multidrug resistance (MDR). The mechanisms responsible for MDR include overexpression of the adenosine triphosphate-binding cassette protein superfamily (P-glycoprotein, multidrug resistance associated proteins, breast cancer resistance protein), which act as drug-efflux pumps, modifications of nuclear or detoxifying enzymes like topoisomerase II and glutathione-S-transferases respectively and defects in chemotherapy induced apoptosis. The efforts to overcome drug resistance have been focused on modulation of P-glycoprotein. The majority of clinical studies were limited by pharmacokinetic interactions exacerbating the clinical toxicities of chemotherapy. Overcoming clinical resistance in leukemia therapy may require not only targeted resistance modifiers, but also a more complete biologic and clinical understanding of the leukemic process.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds: SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999.

2. Gurney JG, Davis S, Severson RK, et al. Trends in cancer incidence among children in the United States. *Cancer* 1996, 75: 532-41.
3. Pui CH. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: current status and future perspectives. *The Lancet Oncology* 2001, 2: 597-607.
4. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001, 51: 15-36.
5. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, et al. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. *J Clin Oncol* 2002, 20: 2774-82.
6. Burchenal JH, Robinson E, Johnston SF, et al. The induction of resistance to 4-amino-N10-methyl-pteroylglutamic acid in a strain of transmitted mouse leukemia. *Science* 1950, 111: 116-7.
7. Dano K. Active outward transport of daunomycin in resistant Ehrlich ascites tumor cells. *Biochim Biophys Acta* 1973, 323: 466-83.
8. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976, 455: 152-62.
9. van den Heuvel-Eibrink M, Sonneveld P, Pieters R. The prognostic significance of membrane transport-associated multidrug resistance proteins in leukemia. *Int J Clin Pharm Ther* 2000, 38: 94-110.
10. Ueda K, Clark DP, Chen CJ, et al. The human multidrug resistance (mdr1) gene. cDNA cloning and transcription initiation. *J Biol Chem* 1987, 262: 505-8.
11. Legrand O, Simonin G, Beauchamp-Nicoud A, et al. Simultaneous activity of MRP1 and Pgp is correlated with in vitro resistance to daunorubicin and with in vitro resistance to adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1999, 94:1046-1056
12. Wood P, Burgess R, MacGregor A, et al. P-glycoprotein expression on acute myeloid leukemia blast cells at diagnosis predicts response to chemotherapy and survival. *Br J Haematol* 1994, 87: 509-14.
13. Guerci A, Merlin JL, Missoum N, et al. Predictive value for treatment outcome in acute myeloid leukemia of cellular daunorubicin accumulation and p-glycoprotein expression simultaneously determined by flow cytometry. *Blood* 1995, 85: 2147-53.
14. Ivy SP, Olshefski RS, Taylor BJ, et al. Correlation of p-glycoprotein expression and function in childhood acute leukemia. A Children's Cancer Group study. *Blood* 1996, 88: 309.
15. Sauerbrey A, Zintl F, Volm M. P glycoprotein and glutathione S-transferase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br J Cancer* 1994, 70: 1144-9.
16. Tafuri A, Sommagio L, Burba MP, et al. Prognostic value of rhodamine efflux and MDR-1/P-170 expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 1995, 19: 927-31.
17. Beck J, Handgretinger R, Dopfer R, et al. Expression of mdr1, mrp, topoisomerase IIa/b and cyclin A in primary and relapsed states of acute lymphoblastic leukemias. *Br J Haematol* 1995, 89: 356-63.
18. Goasguen JE, Dossort O, Fardel FL, et al. Expression of the multidrug resistance-associated P-glycoprotein (P-170) in 50 cases of de novo acute lymphoblastic leukemia, prognostic implications. *Blood* 1993, 81: 2394-8.
19. Dhooge C, De Moerloose B, Laureys G. P-glycoprotein is an independent prognostic factor predicting relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: results of a 6-year prospective study. *Br J Haematol* 1999, 105: 676-83.
20. Sievers EL, Smith FO, Woods WG, et al. Cell surface expression of the multidrug resistance P-glycoprotein as detected by monoclonal antibody MRK-16 in pediatric acute myeloid leukemia fails to define a poor prognostic group: A report from the Childrens Cancer Group. *Leukemia* 1995, 9: 2042.
21. Pieters R, Hongo T, Loonen AH, et al. Different types of non-P-glycoprotein mediated multiple drug resistance in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Br J Cancer* 1992, 65: 691-7.
22. Gurbuxani S, Zhou D, Simonin V, et al. Expression of genes implicated in multidrug resistance in acute lymphoblastic leukemia in India. *Ann Hematol* 1998, 76: 195-200.
23. Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH, et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science* 1992, 258: 1650-8.
24. Paul S, Breuninger LM, Tew KD, et al. ATP-dependent uptake of natural product cytotoxic drugs by membrane vesicles establishes MRP as a broad specificity transporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93: 6929-34.
25. Renes J, Vries EG, Nienhuis EF, et al. ATP- and glutathione transport of chemotherapeutic drugs by the multidrug resistance protein MRP1. *Br J Pharmacol* 1999, 126: 681-8.
26. Lee K, Klein-Szanto AJP, Kruh GD. Analysis of the MRP4 drug resistance profile in transfected NIH3T3 cells. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 1934-40.
27. Wijnholds J, Mol C, van Deemter L, et al. Multidrug-resistance protein 5 is a multispecific organic anion transporter able to transport nucleotide analogs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97: 7476-81.
28. Karasz E, Jakab K, Homolya I, et al. Calcein assay for multidrug resistance reliably predicts therapy response and survival rate in acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2001, 112: 308-14.
29. Hart SM, Ganeshaguru K, Hoffbrand AV, et al. Expression of the multidrug resistance-associated protein (MRP) in acute leukemia. *Leukemia* 1994, 8: 2163-8.
30. Ogretmen B, Barredo JC, Safa AR. Increased expression of lung-resistance-related protein and multidrug resistance associated protein messenger RNA in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Ped Hem Onc* 2000, 22: 45-9.
31. Kakihara T, Tanaka A, Watanabe A, et al. Expression of multidrug resistance related genes does not contribute to risk factors in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ped Int* 1999, 41: 641-7.

32. Steinbach D, Lengemann J, Voigt A, et al. Response to chemotherapy and expression of the genes encoding the Multidrug Resistance-Associated Proteins MRP2, MRP3, MRP4, MRP5, and SMRP in childhood acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2003, 9:1083-6.
33. Lee JS, Scala L, Matsumoto Y, et al. Reduced drug accumulation and multidrug resistance in human breast cancer cells without associated P-glycoprotein or MRP overexpression. *J Cell Biochem* 1997, 65: 513-26.
34. Miyake K, Micklely L, Litman T, et al. Molecular cloning of cDNA which are highly overexpressed in mitoxantrone-resistant cells: demonstration of homology to ABC transport genes. *Cancer Res* 1999, 59: 8-13.
35. Allikmets R, Schriml LM, Hutchinson A, et al. A human placental specific ATP-binding cassette gene (ABCP) on chromosome 4q22 that is involved in multidrug resistance. *Cancer Research* 1998, 58: 5337-9.
36. Ross D, Karp JE, Chen T, et al. Expression of breast cancer resistance protein in blast cells from patients with acute leukemia. *Blood* 2000, 96:365-8.
37. Heuvel-Eibrink MM, Wiemer EA, Prins A, et al. Increased expression of the breast cancer resistance protein (BCRP) in relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML). *Leukemia* 2002, 16: 833-9.
38. Steinbach D, Sell W, Voigt A, et al. BCRP gene expression is associated with poor response to remission induction therapy in childhood acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2002, 16: 1443-7.
39. Abbott BL, Colapietro AM, Barnes Y, et al. Low levels of ABCG2 expression in adult AML blast samples. *Blood* 2002, 100:4594-601.
40. van der Pol MA, Broxterman HJ, Pater JM, et al. Function of the ABC transporters, P-glycoprotein, multidrug resistance protein and breast cancer resistance protein, in minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2003, 88: 134-47.
41. Sauerbrey A, Sell W, Steinbach D, et al. Expression of the BCRP gene (ABCG2/MXR/ABCP) in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2002, 118: 147-50.
42. Stam RW, van den Heuvel-Eibrink MM, den Boer ML, et al. Multidrug resistance genes in infant acute lymphoblastic leukemia, Ara-C is not a substrate for BCRP. *Leukemia* 2003, 17:678 abstract P33.
43. Plasschaert S, van der Kolk D, de Bont E, et al. Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) in acute Leukemia. *Leuk & Lymph* 2004, 45: 649-54.
44. Scheffer GL, Wijngaard PLJ, Flens MJ, et al. The drug resistance-related protein LRP is the human major vault protein. *Nat Med* 1995, 1: 578.
45. Sauerbrey A, Voigt A, Wittig S, et al. Messenger RNA analysis of the multidrug resistance relate protein (MRP1) and the Lung Resistance Protein (LRP) in de novo and relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymph* 2002, 43: 875-9.
46. Scheffer GL, Schroeijs AB, Izquierdo MA, et al. Lung resistance-related protein/major vault protein and vaults in multidrug-resistant cancer. *Curr Opin Oncol* 2000, 12: 550-6.
47. den Boer ML, Pieters R, Kazemier KM, et al. Relation between major vault protein/lung resistance protein, multidrug resistance-associated protein, P-glycoprotein expression, and drug resistance in childhood leukemia. *Blood* 1998, 9: 2092-8.
48. den Boer ML, Pieters R, Kazemier KM, et al. Relation between the intracellular daunorubicin concentration, expression of major vault protein/lung resistance protein and resistance to anthracyclines in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1999, 13: 2023-30.
49. Bhushan A, Kupperman JL, Stone JE, et al. Drug resistance results in alterations in expression of immune recognition molecules and failure to express Fas (CD95). *Immunology Cell Biology* 1998, 76: 350-6.
50. Landowski TH, Gleason-Guzman MC, Dalton WS. Selection for drug resistance results in resistance to Fas-mediated apoptosis. *Blood* 1997, 89: 1854-61.
51. Pallis M, Zhu YM, Russel NH. Bcl-xL is heterogeneously expressed by acute myeloblastic leukemia cells and is associated with autonomous growth in vitro and with Pgp expression. *Leukemia* 1997, 11: 945-7.
52. Nuessler V, Stotzer O, Gullis E, et al. Bcl-2, bax, and bcl-xL expression in human sensitive and resistant cell lines. *Leukemia* 1999, 13:1864-72.
53. Banker DE, Groudine M, Norwood T, et al. Measurement of spontaneous and therapeutic agent-induced apoptosis with BCL-2 protein expression in acute myeloid leukemia. *Blood* 1997, 89: 243-55.
54. Wuchter C, Karawajew L, Ruppert V, et al. Constitutive expression levels of CD95 and Bcl-2 as well as CD95 function and spontaneous apoptosis in vitro do not predict the response to induction chemotherapy and relapse rate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2000, 110: 154-60.
55. Gieseler F, Glasmacher A, Kampfe D, et al. Topoisomerase II activities in AML blasts and their correlation with cellular sensitivity to anthracyclines and epipodophylotoxines. *Leukemia* 1996, 10: 1177-80.
56. Zhou R, Frostrik Stolt M, Kronenett U, et al. RT-PCR for the determination of topoisomerase II mRNA levels in leukemic cells. *Leuk Res* 2002, 26: 487-94.
57. Towatari M, Adachi K, Marunouchi T, et al. Evidence of a critical role of DNA topoisomerase II alpha in drug sensitivity revealed by inducible antisense RNA in a human leukemia cell line. *Br J Haematol* 1998, 101: 548-51.
58. Jedlitschky G, Leier L, Buchholz U, et al. Transport of glutathione, glucuronate and sulfate conjugates by the MRP gene encoded conjugate export pump. *Cancer Research* 1996, 56: 988-94.
59. Sauerbrey A, Zintl F, Volm M. P-glycoprotein and glutathione S-transferase π in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br J Cancer* 1994, 70: 1144-9.
60. Hall AG, Autzen P, Cattani AR, et al. Expression of μ class of glutathione S-transferase correlates with EFS in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Research* 1994, 54: 5251-4.
61. Kappelmayer J, Karaszi E, Telek B, et al. Pros and Cons on how to measure multidrug resistance in Leukemias.

- Leuk Lymph 2002, 43: 711-7.
62. *Gsur A, Zochbauer S, Gotzl M, et al.* MDR1 RNA expression as a prognostic factor in acute myeloid leukemia: an update. *Leuk Lymph* 1993, 12: 91-4.
 63. *Schwarzenbach H.* A diagnostic tool for monitoring multidrug resistance expression in human tumor tissues. *Analytical Biochemistry* 2002, 308: 26-33.
 64. *Olesen LH, Norgaard JM, Bukh A, et al.* Validation and clinical implication of a quantitative real-time PCR determination of MDR1 gene expression, comparison with semi-quantitative PCR in 101 patients with acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2003, 70: 296-303.
 65. *Sonnenveld P.* Multidrug resistance in haematological malignancies. *Journal of Internal Medicine* 2000, 247: 521-34.
 66. *Sonneveld P, List AF.* Chemotherapy resistance in AML. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001, 14: 211-33.
 67. *Lamy T, Drenou B, Grulois I, et al.* Multi-drug resistance (MDR) activity in acute leukemia determined by rhodamine 123 efflux assay. *Leukemia* 1995, 9: 1549-55.
 68. *Legrand O, Perrot JY, Simonin G, et al.* JC-1: a very sensitive fluorescent probe to test Pgp activity in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2001, 97: 502-8.
 69. *Solary E, Witz B, caillot D, et al.* Combination of quinine as a potential reversing agent with mitoxantrone and cytarabine for the treatment of acute leukemias: a randomized multicenter study. *Blood* 1996, 88:1198-205.
 70. *Smeets M, Raymakers R, Muus P, et al.* Cyclosporin increases cellular idarubicin and idarubicinol concentrations in relapsed or refractory AML mainly due to reduced systemic clearance. *Leukemia* 2001, 15: 80-88.
 71. *Dahl GV, Lacayo NJ, Brophy N, et al.* Mitoxantrone, etoposide, and cyclosporine therapy in pediatric patients with recurrent or refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2000, 18: 1867-75.
 72. *Wattel E, Solary E, Hecquet B, et al.* Quinine improves the results of intensive chemotherapy in myelodysplastic syndromes expressing P glycoprotein: results of a randomized study. *Br J Haematol* 1998, 102: 15-1024.
 73. *List AF, Kopecky KJ, Slovak ML, et al.* A randomized phase III study of cyclosporine (CSA) modulation of anthracycline resistance in CML-blast phase: Southwest Oncology Group (SWOG) Study 9032. *Blood* 1999, 94(suppl1): 276.
 74. *Liu YJ, Wheatley K, Rees J, et al.* Comparison of two chemotherapy regimens, with or without cyclosporine A, in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: results of the UK Medical Research Council AML-R Trial. *Blood* 1998, 92: 231a.
 75. *Dorr R, Karames C, Spier C, et al.* Phase I/II study of the P-glycoprotein modulator PSC833 in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2001, 19: 1589-99.
 76. *Chauncey TR, Rankin C, Anderson JE, et al.* A phase I study of induction chemotherapy for older patients with newly diagnosed AML using mitoxantrone, etoposide, and the MDR modulator PSC833: a SWOG study 9617. *Leuk Res* 2000, 24: 567-74.
 77. *Tidefelt U, Liliemark J, Gruber A, et al.* P-glycoprotein inhibitor valsopodar (PSC833) increases the intracellular concentrations of daunorubicin in vivo in patients with P-glycoprotein-positive acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2000, 18: 1837-44.
 78. *Maliepaard M, van Gastelen MA, Tohdo A, et al.* Circumvention of breast cancer resistance protein (BCRP)-mediated resistance to camptothecins in vitro using non-substrate drugs or the BCRP inhibitor GF120918. *Clin Cancer Res* 2001, 7: 935-41.
 79. *Rwinsky EK, Smith L, Wang YM, et al.* Phase I and pharmacokinetic study of paclitaxel in combination with bicricodar, a novel agent that reverses multidrug resistance conferred by overexpression of both MDR1 and MRP. *J Clin Oncol* 1998, 16: 2964-76.
 80. *Konopleva M, Tari AM, Estrov Z, et al.* Liposomal Bcl-2 antisense oligonucleotides enhance proliferation, sensitize acute myeloid leukemia to cytosine arabinoside, and induce apoptosis independent of other antiapoptotic proteins. *Blood* 2000, 95: 3929-38.
 81. *Clark RE.* Antisense therapeutics in chronic myeloid leukemia: the promise, the progress and the problems. *Leukemia* 2000, 14: 347-55.
- Αλληλογραφία:*
Φ. Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου
Μητροπόλεως 55
546 23 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
F. Athanassiadou-Piperopoulou
55, Metropoleos Str.
546 23 Thessaloniki
Greece

Διαταραχές υγείας σε αθλητές κολύμβησης

Νικόλαος Κουτλιάνος

Εργαστήριο Αθλητριάτρικης, ΤΕΦΑΑ, ΑΠΘ

Περίληψη. Σκοπός της παρούσας ανασκοπικής μελέτης είναι να παρουσιάσει τις πιο συχνές διαταραχές της υγείας των κολυμβητών που αποτελούν αίτιο αναστολής ή και διακοπής της αθλητικής τους σταδιοδρομίας. Οι οξείες ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, οι μυκητιασικές και βακτηριογενείς δερματοπάθειες, οι ουρολοιμώξεις καθώς και η ωτίτιδα του έξω ακουστικού πόρου αποτελούν τις συχνότερες λοιμώξεις στην αγωνιστική κολύμβηση. Οι πιο συχνές κακώσεις στους κολυμβητές είναι οι τραυματισμοί στην ωμική χώρα, στη σπονδυλική στήλη και στην άρθρωση του γόνατος, οι οποίοι μπορούν να αποβούν χρόνιοι και να περιορίσουν σημαντικά την αθλητική επίδοση παρά τις τροποποιήσεις του προπονητικού προγράμματος. Οι διαταραχές της υγεί-

ας στην αγωνιστική κολύμβηση, όπως οι λοιμώξεις και οι αθλητικές κακώσεις, συχνά συνοδεύονται από δυσχερή επάνοδο σε υψηλά επίπεδα αθλητικής απόδοσης ενώ είναι δυνατό να εμφανίσουν μακροπρόθεσμες επιπλοκές στην υγεία του αθλητή μετά την οριστική διακοπή της αγωνιστικής κολύμβησης. Ιδιαίτερα επικίνδυνες καταστάσεις για τη ζωή του κολυμβητή είναι οι τραυματισμοί στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης καθώς και ο κίνδυνος πνιγμού. Η έγκαιρη καταγραφή και η διάγνωση των διαταραχών υγείας στην κολύμβηση, καθώς και η εφαρμογή των κατάλληλων προληπτικών μέτρων, μπορούν να συμβάλουν σημαντικά στην προάσπιση της υγείας του κολυμβητή και τη μεγιστοποίηση της αθλητικής του απόδοσης.

Ελλην Ιατρ 2004, 70: 256 - 263.

Η αγωνιστική κολύμβηση υψηλού επιπέδου απαιτεί είκοσι με τριάντα ώρες έντονης προπόνησης κάθε εβδομάδα, μέσα και έξω από το νερό. Αναφέρεται ότι ο αριθμός των περιστροφών του ώμου στην κολύμβηση μπορεί να ξεπεράσει το ένα εκατομμύριο επαναλήψεις ετησίως και πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η κάκωση της ωμικής ζώνης είναι η συχνότερη αιτία αποχής από την προπόνηση¹⁻⁵. Η ξηρά προπόνηση στην κολύμβηση που συνήθως περιλαμβάνει ασκήσεις με αντιστάσεις, τρέξιμο, πλειομετρικές και διατατικές ασκήσεις, είναι δυνατό να οδηγήσει σε οξείες και χρόνιες κακώσεις. Άλλοι παράγοντες προσωρινής ή και μακροχρόνιας διακοπής της συστηματικής αθλητικής δραστηριότητας είναι οι τραυματισμοί του αυχένα, καθώς και οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος όπως η ρινίτιδα και η παραρινοκολπίτιδα. Επιπλέον, ιδιαίτερα συχνές

στους κολυμβητές είναι οι λοιμώξεις του ακουστικού πόρου και ειδικότερα η διάχυτη εξωτερική και η μέση ωτίτιδα, οι μυκητιασικές και οι βακτηριακές δερματοπάθειες, καθώς και οι λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού συστήματος κυρίως στις κολυμβήτριες⁶.

Οι αυξημένες απαιτήσεις στον αθλητισμό υψηλών επιδόσεων δεν επιτρέπουν τη μακροχρόνια αποχή από την προπόνηση και οι κολυμβητές συνήθως συνεχίζουν να προπονούνται εκτός πισίνας ή ακόμη και μέσα στο νερό εκτελώντας τροποποιημένο ασκησιολόγιο. Ωστόσο, ο προπονητής και ο ιατρός θα πρέπει να είναι ενήμεροι για την επιβάρυνση της υγείας του πάσχοντος κολυμβητή από τη συνέχιση της προπονητικής διαδικασίας, ώστε να προλάβουν σοβαρές επιπλοκές και να καθοδηγήσουν κατάλληλα τη θεραπευτική αγωγή και την αποκατάστασή του⁷. Ο σκοπός αυτής της

ανασκοπικής μελέτης είναι να παρουσιάσει τις πιο συχνές διαταραχές της υγείας στην αγωνιστική κολύμβηση που μπορεί να αναστείλουν τη συμμετοχή του κολυμβητή στις αθλητικές δραστηριότητες και να παρεμποδίσουν τη μεγιστοποίηση της αθλητικής του απόδοσης.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος αποτελούν ιδιαίτερα συχνή αιτία διακοπής της προπόνησης στην αγωνιστική κολύμβηση, χωρίς όμως να παρατηρούνται συχνότερα στους κολυμβητές από ότι στο γενικό πληθυσμό⁸. Ωστόσο, ακόμα και μικρής βαρύτητας λοιμώξεις είναι δυνατόν να αποβούν σοβαρές τόσο για την υγεία του κολυμβητή όσο και για την αθλητική του απόδοση, λόγω της ιδιαίτερης σημασίας της φυσιολογικής λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος για την εκτέλεση της αναπνοής μέσα στο νερό στο άθλημα της κολύμβησης. Οι συχνότερες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος είναι οι ρινίτιδες και οι παραρινοκολίτιδες κυρίως ιογενούς αιτιολογίας⁹. Αρκετοί ερευνητές έχουν μελετήσει τη σχέση μεταξύ των επιπέδων της γλουταμίνης πλάσματος με την εμφάνιση λοιμώξεων από το αναπνευστικό¹⁰. Ωστόσο, τα μειωμένα επίπεδα της γλουταμίνης που παρατηρούνται σε κολυμβητές με έντονη προπονητική επιβάρυνση δε φαίνεται να συσχετίζονται με τη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος¹⁰. Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι οι χαμηλές τιμές της ανοσοσφαιρίνης IgA σιέλου στην αρχή της προπονητικής περιόδου μπορούν να προδιαθέσουν θετικά στην εμφάνιση αναπνευστικών λοιμώξεων στους κολυμβητές¹¹. Νεότερες έρευνες υποστηρίζουν ότι οι χαμηλές τιμές γλουταμίνης, ανοσοσφαιρινών και κυτταροκινών πλάσματος σε συνδυασμό με διαταραχές της δράσης των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων μειώνουν την αντίσταση του οργανισμού σε απλές λοιμώξεις κατά την περίοδο έντονης προπόνησης¹². Επιπλέον, το χλώριο της πισίνας αποτελεί έναν πρόσθετο επιβαρυντικό παράγοντα για το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα των κολυμβητών. Η πρόληψη των αναπνευστικών λοιμώξεων καθίσταται απαραίτητη τόσο για την υγεία των αθλητών όσο όμως και των προπονητών τους. Οι βασικότερες διεθνείς προδιαγραφές υγιεινής του ύδατος κολυμβητριών αναφέρονται στον πίνακα 1. Ειδικότερα

Πίνακας 1. Προδιαγραφές υγιεινής ύδατος κολυμβητριών (Διεθνείς οδηγίες Παγκόσμιας Κολυμβητικής Ομοσπονδίας-FINA 2002-2005).

1. Όψη: Διαυγής
2. Θερμοκρασία: 24 - 28°
3. pH: 7.2 - 7.6
4. Ελεύθερα στοιχεία χλωρίου: 0,3 - 0,6 mg/L
5. Συνδεδεμένο χλώριο: 0,4 mg/L
6. Κολοβακτηρίδια (E.Coli): 0/dl
7. Αποικίες μικροβίων: <100/dl (21°C ± 0.5°C)

μέτρα πρόληψης περιλαμβάνουν τον εμβολιασμό κυρίως εναντίον του μηνιγγιτιδόκοκκου και των εποχιακών επιδημιών του ιού της γρίπης, κυρίως για τους κολυμβητές που διάγουν ομαδική ζωή (διαβίωση σε κοινά καταλύματα - συχνές ομαδικές μετακινήσεις). Αρκετοί σύλλογοι κολύμβησης στο εξωτερικό περιορίζουν τους κολυμβητές με ελαφρές λοιμώξεις σε συγκεκριμένους αθλητικούς χώρους προς αποφυγή εξάπλωσης της λοίμωξης μέσα στην ομάδα.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΕΞΩ ΚΑΙ ΜΕΣΟΥ ΩΤΟΣ

Η εντοπισμένη ή διάχυτη εξωτερική ή μέση ωτίτιδα αποτελούν συχνά παθολογικά ευρήματα στους κολυμβητές⁷. Με τον όρο εξωτερική ωτίτιδα χαρακτηρίζεται το σύνολο των φλεγμονωδών καταστάσεων στο δέρμα του εξωτερικού ωτός, τόσο του περυγίου όσο και του έξω ακουστικού πόρου. Η υγρασία αποτελεί το κυριότερο αίτιο για την εμφάνισή της προκαλώντας μεταβολή στην ποιότητα του επιθηλίου του δέρματος. Προκαλείται ατροφία του δέρματος των κυψελιδοποιών και σημηματογόνων αδένων, με αποτέλεσμα την απώλεια του προστατευτικού στρώματος του δέρματος, που σχηματίζουν οι εκκρίσεις. Η μεταβολή αυτή ευνοεί την ανάπτυξη φλεγμονών από μικρόβια, ιούς και μύκητες στους κολυμβητές. Η μέση ωτίτιδα και ειδικότερα η οξεία μέση πυώδης μορφή της, αποτελεί οξεία φλεγμονώδη αντίδραση του βλεννογόνου του μέσου ωτός σε μικροβιακή επιμόλυνση. Παρατηρείται συχνότερα στους κολυμβητές που πάσχουν από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ως επέκταση της φλεγμονής των ρινικών θαλάμων και του ρινοφάρυγγα, δια μέσου της ευσταχιανής σάλπιγγας καθώς και διαμέσου του έξω ακουστικού πόρου όταν προϋπάρχει διάτρηση διαφόρου βαθμού του τυμπάνου και είσοδος μολυσμένου ύδατος. Η προληπτική χρήση με ενστάλαξη στον έξω ακουστικό πόρο σταγόνων που απομακρύνουν την υγρασία μετά την προπόνηση ή

η εφαρμογή ειδικών προστατευτικών ωπικών καλυμμάτων συμβάλλει στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης λοιμώξεων του ωτός στην κολύμβηση¹³.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι ευκαιριακές λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού συστήματος καταγράφονται συχνά στην κολύμβηση, ιδιαίτερα στην ανοικτή θάλασσα και εμφανίζονται κυρίως στις κολυμβήτριες¹⁴. Τα ανατομικά χαρακτηριστικά του ουροποιητικού και του γεννητικού συστήματος στις γυναίκες (μικρό μήκος ουρήθρας, γεινίαση ουρήθρας – ουροδόχου κύστεως με τα εξωτερικά γεννητικά όργανα και τον κολεό) προδιαθέτουν στη συχνή εμφάνιση λοιμώξεων, όπως μικροβιακές ή μυκητιασικές οξείες αιδοιοκολπίτιδες, ουρηθρίτιδες και κυτίτιδες. Οι τριχομονάδες αποτελούν το συχνότερο παθογόνο αίτιο κολπίτιδας στις κολυμβήτριες¹⁵. Τα συμπτώματα συνήθως είναι η εμφάνιση τοπικά κνησμού και άλγους, συχνουρίας, δυσουρίας και αύξησης της έκκρισης κολπικών υγρών που είναι συνήθως δύσσομα και με μεταβολή στο φυσιολογικό χρώμα. Η μη ορθή θεραπευτική προσέγγιση των λοιμώξεων αυτών και η μη λήψη των απαραίτητων μέτρων ατομικής υγιεινής μπορεί να οδηγήσουν σε χρόνιες λοιμώξεις με σοβαρές ενίοτε επιπτώσεις στη λειτουργία των δύο συστημάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των λοιμώξεων του ουροποιογεννητικού συστήματος στις κολυμβήτριες οφείλεται σε ελλιπή υγιεινή των βοηθητικών χώρων του κολυμβητηρίου και λιγότερο σε άμεση μετάδοση μέσω του ύδατος¹⁴. Επιπλέον, συχνά απαιτείται συνδυασμένη θεραπεία λόγω της γεινίασης των δύο συστημάτων και της ευκολότερης μετάδοσης της λοίμωξης. Η παρατεταμένη χρησιμοποίηση αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση μιας ουρολοίμωξης μπορεί να ευνοήσει την ανάπτυξη μυκήτων στα γεννητικά όργανα και την εμφάνιση υποτροπιάζουσων και ανθεκτικών στη θεραπεία λοιμώξεων.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ – ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΙΣ

Οι βακτηριακές δερματοπάθειες των κολυμβητών οφείλονται συνήθως σε λοίμωξη από σταφυλόκοκκο (*staphylococcus aureus*), συνηθέστερα ύστερα από κάποια λύση της συνεχείας του δέρματος¹⁶. Το μολυσματικό κηρίο και οι διάφοροι τύποι θυλακίτιδας αποτελούν τις συχνότερες βακτηριακές λοιμώξεις του δέρματος των κολυμβητών⁷. Οι βακτηριολογικές λοιμώξεις θα πρέπει να διαφοροδιαγι-

γνώσκονται από τις δερματοπάθειες εξ' επαφής, τις αποπικές και αλλεργικές δερματίτιδες, καθώς και από τις μυκητιασικές δερματοπάθειες. Οι μυκητιασικές δερματοπάθειες αποτελούν τις συχνότερες δερματολογικές διαταραχές των κολυμβητών. Η πιο γνωστή πάθηση είναι ο «πους των αθλητών» (*tinea pedis*) που οφείλεται σε ειδικούς δερματόφυτους μύκητες. Η συχνότητα εμφάνισης της δερματοφυτίασης του ποδός στους κολυμβητές ανέρχεται από 15% έως 64% και οφείλεται κυρίως στους μύκητες της κατηγορίας *Trichophyton mentagrophytes*^{17,18}. Η μυκητίαση στους κολυμβητές εκδηλώνεται συνήθως με την εμφάνιση ερυθρών σκληρών και απολεπισμένων περιοχών στο πέλμα ή στις μεσοδακτύλιες περιοχές του άκρου πόδα, συνήθως μεταξύ τρίτου και πέμπτου δακτύλου. Οι δερματόφυτες μυκητιασικές είναι δυνατόν να επιπλακούν με ονυχομύκωση (*tinea unguium*) που χαρακτηρίζεται από κερατινόλυση, εύθραυστους, πεπαχυμένους και υπόχρωμους όνυχες¹⁹. Οι παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξη των δερματόφυτων μυκήτων στους κολυμβητές είναι ο ιδρώτας, η ελλιπής ατομική υγιεινή και κυρίως η υγρασία. Αρχαίες έρευνες υποστηρίζουν ότι η μειωμένη καθαριότητα των χώρων έξω από το νερό αποτελούν το κύριο μεταδοτικό αίτιο των μυκητιάσεων¹⁴⁻¹⁸. Η προληπτική απομόνωση του πάσχοντος κολυμβητή από το νερό της πισίνας και η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή συμβάλλουν στον περιορισμό του επιπολασμού της πάθησης.

ΑΣΚΗΣΙΟΓΕΝΗΣ ΒΡΟΓΧΟΣΠΑΣΜΟΣ

Ο ασκησιογενής βρογχόσπασμος είναι πολύ συχνή επιπλοκή στους κολυμβητές που πάσχουν από χρόνιο βρογχικό άσθμα. Ωστόσο, οι ασθματικοί που θέλουν να αθληθούν συχνά επιλέγουν την κολύμβηση λόγω της γενικής πεποίθησης ότι το κορεσμένο σε υδρατμούς περιβάλλον είναι πιο φιλικό για τη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος, άποψη που ενισχύεται και από τις συχνές επιτυχίες κολυμβητών με άσθμα σε μεγάλες αθλητικές διοργανώσεις²⁰. Ωστόσο, πρόσφατες έρευνες έχουν αποδείξει ότι το χλώριο στις πισίνες αποτελεί βασικό ερεθιστικό αίτιο έκλυσης ασθματικών κρίσεων²⁰⁻²¹. Οι Bernard και συν. κατέληξαν στην άποψη ότι η έκθεση υγιών παιδιών σε χλωριωμένες πισίνες αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος, ιδιαίτερα στα κλειστά κολυμβητήρια²². Αντίθετα, μια αυστραλιανή μελέτη διαπίστωσε ότι 1964 παιδιά με άσθμα που παρακολούθησαν θεραπευτικό πρόγραμμα κολύμβησης, παρουσίασαν βελτίωση

της ποιότητας ζωής και της ρύθμισης τους άσθματος με την ελάττωση της φαρμακευτικής τους αγωγής, της συχνότητας και της σοβαρότητας των ασθματικών κρίσεων²³. Υποστηρίζεται, λοιπόν, ότι η κολύμβηση σε κλειστές και ιδιαίτερα σε υπερχλωριωμένες πισίνες μπορεί να αποτελεί εκλυτικό αίτιο εμφάνισης ασκησιογενούς βρογχόσπασμου σε κολυμβητές υψηλού επιπέδου, κυρίως λόγω πρόκλησης ηωσινοφιλικών φλεγμονών στο πλαίσιο της ασκησιογενούς βρογχικής υπεραντιδραστικότητας²⁴. Ωστόσο, η κολύμβηση μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα ωφέλιμη σε συμπτωματικούς ασθματικούς οδηγώντας σε μείωση της συχνότητας των κρίσεων και σε βελτίωση της αερόβιας τους ικανότητας²⁵.

ΧΡΟΝΙΑ ΚΟΠΩΣΗ

Μια άλλη κατηγορία διαταραχών της υγείας στην αγωνιστική κολύμβηση είναι οι επιπτώσεις από τη μακρόχρονη και υπερβολική προπόνηση. Η χρόνια κόπωση που εμφανίζεται με την αύξηση της έντασης και του όγκου της προπόνησης μπορεί να επηρεάσει τη διάθεση, τη συμπεριφορά και την απόδοση των αθλητών υψηλού επιπέδου²⁶. Η ελάττωση της αθλητικής επίδοσης, η εμφάνιση ανεξήγητης κόπωσης και οι διαταραχές του ύπνου και του θυμικού είναι τα χαρακτηριστικά συμπτώματα του συνδρόμου υπερπροπόνησης. Οι Mackinnon και συν. υποστήριξαν ότι οι νευροενδοκρινικές μεταβολές που χαρακτηρίζονται από μειωμένη έκκριση νορεπινεφρίνης προηγούνται δύο με τέσσερις εβδομάδες της εμφάνισης διαταραχών της υγείας λόγω υπερπροπόνησης¹⁰. Έναν πρόσθετο προδιαθεσικό παράγοντα εμφάνισης συμπτωμάτων υπερπροπόνησης αποτελεί η κακή διατροφή του κολυμβητή. Οι Costill και συν. διαπίστωσαν πως η ανεπαρκής πρόσληψη υδατανθράκων μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια μυϊκή κόπωση²⁷. Η λοιμώδης μονοκυρήνωση μπορεί, επίσης, να οδηγήσει στην εμφάνιση χρόνιας κόπωσης και να αποβεί εξουθενωτική ιδιαίτερα για τον κολυμβητή που υποβλήθηκε σε παρατεταμένη περίοδο ανάρρωσης²⁸. Ο προπονητής οφείλει να παρακολουθεί στενά τον αθλητή για τυχόν επιδείνωση της υγείας του και να τον οδηγεί προοδευτικά σε εντονότερες προπονητικές επιβαρύνσεις²⁹. Η εκπαίδευση των προπονητών και των αθλητών για την αξιολόγηση ενδείξεων συνδρόμου υπερκαταπόνησης ή υπερπροπόνησης καθώς και για τις αρχές αποτελεσματικής αντιμετώπισής τους όπως η σχολαστική εφαρμογή προοδευτικής αύξησης της επιβάρυνσης και περιόδων αποκατάστασης, συμβάλλει σημαντι-

κά τόσο στην αντιμετώπιση όσο και στην αποφυγή μελλοντικής επανεμφάνισης των συμπτωμάτων³⁰.

ΑΘΛΗΤΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ

Η πρόκληση των μυοσκελετικών τραυματισμών αποτελεί σημαντική και συχνή διαταραχή της υγείας στην αγωνιστική κολύμβηση που οδηγεί παράλληλα σε σημαντική απώλεια όγκου προπόνησης. Οι Chalmers και συν. αναφέρουν συχνότητα εμφάνισης 1,2 τραυματισμών ανά 1000 ώρες προπόνησης σε νεαρούς κολυμβητές³¹. Οι πιο συχνοί τραυματισμοί στην αγωνιστική κολύμβηση αφορούν κακώσεις στην ωμική ζώνη, στη σπονδυλική στήλη και στην άρθρωση του γόνατος^{1,2}. Οι Pink και συν.³², καθώς και οι Wadsworth και συν.³³ μελέτησαν αντίστοιχα τους τραυματισμούς αμερικανών και αυστραλών κολυμβητών αγωνιστικού επιπέδου και παρουσίασαν διεξοδικά τους παθογενετικούς μηχανισμούς των κακώσεων του ώμου και της ωμοπλατιαίας άρθρωσης στην αγωνιστική κολύμβηση με τη χρήση ηλεκτρομυογραφήματος. Οι ερευνητές πρότειναν τη συστηματική εφαρμογή του ηλεκτρομυογραφήματος ως μέθοδο πρόβλεψης τραυματισμών. Αντίθετα, δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τις κακώσεις της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, οι οποίες ανέρχονται στο 20% περίπου των τραυματισμών στην αγωνιστική κολύμβηση^{1,2}. Οι κακώσεις της άρθρωσης του γόνατος αποτελούν το 10% του συνόλου των αθλητικών κακώσεων στην κολύμβηση και οφείλονται είτε σε τραυματισμούς κατά την προπόνηση έξω από το νερό είτε σε λάθη τεχνικής κυρίως στην τεχνική του προσθίου^{1,2,5}.

Οι τραυματισμοί της ράχης στην κολύμβηση οφείλονται συνήθως στην υπερβολική επιβάρυνση της σπονδυλικής στήλης είτε λόγω κακής θέσης του σώματος κατά την προπόνηση κολύμβησης στις διάφορες αγωνιστικές τεχνικές, είτε κατά την προπόνηση με αντιστάσεις. Οι Johnson και συν. αναφέρουν ότι οι κακώσεις της σπονδυλικής στήλης στους κολυμβητές ανέρχονται σε ποσοστό 23%² ετησίως, ενώ αντίστοιχη συχνότητα εμφάνισης παρατηρούν και οι Bak και συν. σε Δανούς κολυμβητές υψηλού επιπέδου¹. Σε συγκριτική μελέτη μεταξύ κολυμβητών και αθλητών ενόργανης γυμναστικής, το 16% των κολυμβητών παρουσίασε κακώσεις διαφόρου βαθμού στη σπονδυλική στήλη συγκριτικά με το 36% των αθλητών της ενόργανης³⁴. Προέφηβοι κολυμβητές με συμπτώματα όπως άλγος στη ράχη, θωρακικό άλγος και κύφωση διαφόρου βαθμού, είναι δυνατό να πάσχουν από την πά-

θηση του Scheuermann και θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την εξέλιξη της πάθησης αυτής. Επί βεβαίας διάγνωσης της πάθησης του Scheuermann, οι τεχνικές της πεταλούδας και του προσθίου θα πρέπει να αποφεύγονται³⁵. Άλλες κακώσεις της σπονδυλικής στήλης περιλαμβάνουν διάρθρια κατάγματα κόπωσης, αποτέλεσμα τόσο της κολύμβησης όσο και της προπόνησης με αντιστάσεις έξω από το νερό. Με την αύξηση της συχνότητας εφαρμογής της υποβρύχιας τεχνικής των κάτω άκρων όπως στην τεχνική της πεταλούδας κατά την εκκίνηση και τις στροφές σε όλες τις αγωνιστικές τεχνικές, η επιβάρυνση της υπερέκτασης πάνω στη σπονδυλική στήλη αυξάνει καθώς και οι συνακόλουθοι τραυματισμοί της. Κολυμβητές με κακώσεις των σπονδύλων θα πρέπει να απέχουν από την προπόνηση για ένα χρονικό διάστημα περίπου 12 εβδομάδων και να επιστρέφουν σταδιακά έχοντας πρωτίστως παρακολουθήσει εξατομικευμένο πρόγραμμα ενδυνάμωσης και σταθεροποίησης των μορίων της σπονδυλικής στήλης³⁶. Συσχέτιση μεταξύ κάκωσης των μεσοσπονδυλίων δίσκων και της αγωνιστικής κολύμβησης δεν έχει επιβεβαιωθεί³⁷, ενώ αντίθετα υπάρχουν αρκετές αναφορές για σύνδεση των διαταραχών της κινητικότητας της ωμικής ζώνης με την πρόκληση τραυματισμών στη σπονδυλική στήλη³⁸.

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών τραυματισμών του ώμου στην αγωνιστική κολύμβηση κυμαίνεται από 30% μέσα σε μια αγωνιστική περίοδο έως και 48% του συνόλου των κολυμβητών στη διάρκεια της αθλητικής τους σταδιοδρομίας^{1,2,5}. Τα κύρια αίτια που έχουν ενοχοποιηθεί για τις κακώσεις του ώμου είναι η τοπική μυϊκή κόπωση και η ισχαιμία, καθώς και εμβιομηχανικές διαταραχές όπως η δυσλειτουργία της ωμοπλαταιάς και της γληνοβραχιόνιας διάρθρωσης. Οι Kennedy και συν. απέδωσαν το λεγόμενο σύνδρομο «ώμος του κολυμβητή» σε πρόσθιο υπεξάρθρωμα της κεφαλής του βραχιονίου από την ωμογλήνη³. Οι Bak και συν. παρατήρησαν ότι η γληνοβραχιόνια αστάθεια και η τριβή της ακρωμοκορακοειδούς άρθρωσης σε κολυμβητές υψηλού επιπέδου εμφάνιζαν όμοια συμπτωματολογία³⁹. Ο McMaster αναφέρει την ύπαρξη πολλαπλών κακώσεων στον επιχείλιο χόνδρο της άρθρωσης του ώμου σε κολυμβητές αγωνιστικού επιπέδου, πιθανότατα δευτεροπαθούς αιτιολογίας λόγω υπεξάρθρωματος ή αστάθειας της γληνοβραχιόνιας διάρθρωσης⁴⁰. Παρόλο που δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα αναφορικά με τις βλάβες του επιχείλιου χόνδρου, πολλοί κολυμ-

βητές υψηλού επιπέδου έχουν επιστρέψει σε υψηλές αγωνιστικές επιδόσεις μετά από χειρουργική επέμβαση στον ώμο για την αποκατάσταση του επιχείλιου χόνδρου και την παρακολούθηση προγράμματος σταθεροποίησης και ενδυνάμωσης των μαλακών μορίων της ωμικής ζώνης. Τα προγράμματα αποκατάστασης των ωμικών κακώσεων δε θα πρέπει να περιλαμβάνουν μόνο ασκήσεις ενδυνάμωσης των έξω στροφών μυών της άρθρωσης όπως ακολουθείται συνήθως⁴¹, αλλά του συνόλου των μυών της ωμικής ζώνης και του άνω άκρου³³. Η προσεκτική και σταδιακή αποκατάσταση των τραυματισμών του ώμου μπορεί να οδηγήσει μακροπρόθεσμα σε βελτίωση της αθλητικής απόδοσης με τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης κακώσεων στη ράχη και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης.

Οι τραυματισμοί στο άνω ημιμόριο του σώματος καταγράφονται συγκριτικά με τους τραυματισμούς του κάτω ημιμορίου σε αναλογία 3:1³⁶. Επιπλέον, κολυμβητριες κολεγιακού επιπέδου αναφέρθηκε ότι παρουσιάζουν αναλογία εμφάνισης τραυματισμού των κάτω άκρων 4:1 κατά τη δρομική προπόνηση συγκριτικά με την προπόνηση μέσα στο νερό⁴². Επιδημιολογική μελέτη του 1980 αναφέρει ότι οι συχνότερες κακώσεις στην τεχνική του προσθίου είναι η φλεγμονή της έσω επιφάνειας της επιγονατίδας καθώς και οι κακώσεις του έσω πλαγίου συνδέσμου του γόνατος και υποστηρίχθηκε με τη χρήση κινηματογραφικής ανάλυσης η συσχέτιση της μορφολογίας των τραυματισμών με την τεχνική των κάτω άκρων στην τεχνική του προσθίου⁴³. Σε μεταγενέστερη μελέτη, οι Keskinen και συν. διέγνωσαν με τη χρήση αρθροσκόπησης ορογονοθυλακίτιδα του γόνατος στους 7 από τους 9 κολυμβητές προσθίου που μελετήθηκαν, χωρίς ωστόσο να διαπιστώνεται κινηματογραφικά ότι η κάκωση αυτή συνδέεται με την τεχνική των κάτω άκρων⁴⁴. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το λεγόμενο «γόνατο των κολυμβητών προσθίου» είναι μια μορφή χρόνιας ορογονοθυλακίτιδας υπέρχρησης. Άλλη μελέτη του 1985 διαπίστωσε με την τεχνική της αρθροσκόπησης ότι το 47% των κολυμβητών προσθίου παρουσίαζε φλεγμονή της έσω αρθρικής πτυχής του γόνατος⁴¹. Η πρόληψη των κακώσεων του γόνατος στο πρόσθιο μπορεί να επιτευχθεί εκτελώντας λιγότερες επαναλήψεις των κάτω άκρων στην προπόνηση και εφαρμόζοντας απαγωγή των ισχίων κατά την εκτέλεση της κίνησης στις 37° με 42°⁴⁵. Η θεραπεία περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της φλεγμονής με παγοθε-

ραπεία και αντιφλεγμονώδη φαρμακευτική αγωγή, τον περιορισμό της αγωνιστικής κίνησης των κάτω άκρων και την προοδευτική επανένταξη στην προπονητική διαδικασία⁴⁶. Οι κακώσεις σε μηνίσκους, χόνδρους και συνδέσμους είναι συνήθως αποτέλεσμα προπόνησης έξω από την πισίνα σε αθλητικές δραστηριότητες όπως τρέξιμο, βάρη και σχοινάκι που συνοδεύονται από υψηλή ένταση εκτέλεσης της άσκησης.

ΣΟΒΑΡΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Οι πλέον σοβαρές διαταραχές της υγείας στην αγωνιστική κολύμβηση είναι οι κακώσεις της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, ο πνιγμός και ο αιφνίδιος θάνατος. Οι τραυματισμοί του αυχένα που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές νευρολογικές διαταραχές, είναι συνήθως αποτέλεσμα κατάδυσης σε ρηχή πισίνα ή πρόσκρουσης της κεφαλής στον τοίχο της πισίνας, συνηθέστερα στην τεχνική του υπίου. Οι προδιαγραφές ασφαλείας περιλαμβάνουν ελάχιστο βάθος πισίνας δύο μέτρων για τις αγωνιστικές εκκινήσεις, ενώ για το στυλ του υπίου, τοποθετούνται προειδοποιητικές σημαίες πέντε μέτρα πριν τον τοίχο της πισίνας. Οι προπονητές πρέπει υποχρεωτικά να είναι εκπαιδευμένοι σε πρώτες βοήθειες και καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση και να ανανεώνουν τακτικά τις γνώσεις τους. Επιπλέον, η εκμάθηση εκκινήσεων με χαμηλή γωνία εισόδου και γρήγορη άνοδο στην επιφάνεια με την κατάλληλη τοποθέτηση των άνω άκρων, μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη δυσάρεστων περιστατικών⁴⁷.

Ο πνιγμός είναι συνήθως το αποτέλεσμα υποβρύχιας και απνοϊκής κολύμβησης. Η απώλεια των αισθήσεων και ο πνιγμός επέρχονται όταν η PaO_2 μειώνεται ταχύτατα πριν από την άνοδο της PaCO_2 , η οποία αποτελεί το βασικό ερέθισμα για την ενεργοποίηση του κέντρου αναπνοής. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία αναφέρονται πνιγμοί στην κολύμβηση που δεν αποδόθηκαν στην υποξία αλλά σε καρδιολογικές διαταραχές. Οι διαταραχές αυτές, όπως η υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, συγγενείς ανωμαλίες των στεφανιαίων αγγείων, το σύνδρομο παρατεταμένου QT και άλλες, μπορεί να οδηγήσουν και στην εκδήλωση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου^{48,49}. Ο κίνδυνος ύπαρξης παθολογικού υποστρώματος στον αθλητή κολύμβησης καθιστά αναγκαία την τακτική διενέργεια πλήρους προληπτικού ιατρικού ελέγχου για την πιστοποίηση της υγείας του.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι διαταραχές της υγείας του κολυμβητή μπορούν να περιορίσουν σημαντικά την αθλητική του απόδοση και να αναστείλουν προσωρινά ή και μόνιμα την πορεία της αθλητικής του σταδιοδρομίας. Οι κακώσεις του ώμου και οι οξείες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος αποτελούν τα συχνότερα αίτια διακοπής της προπόνησης στην αγωνιστική κολύμβηση. Ωστόσο, η συχνότητά τους μπορεί να περιοριστεί με την ενημέρωση προς τους αθλητές και τους προπονητές των κινδύνων εμφάνισής τους και την εφαρμογή των κατάλληλων προληπτικών μέτρων. Η επανένταξη στην προπόνηση μετά από χρόνια ασθένεια ή τραυματισμό πρέπει να συνοδεύεται από σταδιακή και ελεγχόμενη αύξηση της επιβάρυνσης ώστε να περιορίζεται η πιθανότητα εμφάνισης υποτροπών. Η επικοινωνία και η συνεννόηση του προπονητή και του ιατρού με τον κολυμβητή και την οικογένειά του για προοδευτική αποκατάσταση, αποτελεί την αφετηρία τόσο για τη διαφύλαξη της υγείας όσο και για την ασφαλή επιστροφή στον αθλητισμό και την επίτευξη υψηλών αγωνιστικών επιδόσεων.

ABSTRACT

Koutlianos N. Health disorders in swimmers. Hell Iatr 2004, 70: 256-263.

The purpose of this review is to present the most frequent health disorders of swimmers which may subsequently limit a swimmer's ability to exercise and compete. The acute or chronic infections of the upper respiratory tract, the fungus- and bacteria-induced dermatitis, urogenital infections and external otitis are the prevailing infectious diseases in competitive swimming. When the common musculoskeletal injuries to the shoulder, back and knee become chronic, these overuse injuries significantly affect performance, even though proper training and therapeutic interventions are occurred. The health disorders in swimming such as the numerous infections and the sport injuries are frequently characterized by a long period of convalescence and they may be present for long period after the eventual training cessation. Furthermore, the injuries to the neck and the risk of drowning are life-threatening in any case. By identifying the risks for swimming injury and illness and implementing appropriate prevention strategies, the physician may substantially promote swimmer's health and physical performance.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bak K, Bue P, Olsson G. Injury patterns in Danish competitive swimming. *Ugeskr Laeger* 1989, 252: 2982-4.
2. Johnson JN, Gauvin J, Fredericson M. Swimming biomechanics and injury prevention. *Physician Sports Med* 2003, 31: 41-8.
3. Kennedy JC, Hawkins R, Krissof WB. Orthopaedic manifestations of swimming. *Am J Sports Med* 1978, 6: 309-22.
4. McMaster WC, Troup J. A survey of interfering shoulder pain in United States competitive swimmers. *Am J Sports Med* 1993, 21: 67-70.
5. Stocker D, Pink M, Jobe FW. Comparison of shoulder injury in collegiate and master's level swimmers. *Clin J Sports Med* 1995, 5: 4-8.
6. Pyne DB, Gleeson M, McDonald WA, Clancy RL, Perry C Jr, Fricker PA. Training strategies to maintain immunocompetence in athletes. *Int J Sports Med* 2000, 21 Suppl 1: 51-60.
7. Goolamali SK. Skin disease and sport. In Harries M, Williams C, Stanish SD, Michelli LJ, eds *Oxford textbook of sports medicine*. New York: Oxford University Press Inc, 1994: 300-5.
8. Gleeson M, McDonald WA, Pyne DB, et al. Immune status and respiratory illness for elite swimmers during a 12-week training cycle. *Int J Sports Med* 2000, 21: 302-7.
9. Gleeson M, Pyne DB, Austin JP, et al. Epstein-Barr virus reactivation and upper-respiratory illness in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 2002, 34: 411-7.
10. Mackinnon LT, Hooper SL, Jones S, Gordon RD, Bachmann AW. Hormonal, immunological, and hematological responses to intensified training in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 1997, 29: 1637-45.
11. Gleeson M, Hall ST, McDonald WA, Flanagan AJ, Clancy RL. Salivary IgA subclasses and infection risk in elite swimmers. *Immunol Cell Biol* 1999, 77: 351-5.
12. Mackinnon LT. Chronic exercise training effects on immune function. *Med Sci Sports Exerc* 2000, 32: S369-76.
13. Nystad W, Nja F, Magnus P, Nafstad P. Baby swimming increases the risk of recurrent respiratory tract infections and otitis media. *Acta Paediatr* 2003, 92: 905-9.
14. von Suzani C, Hazeghi P. Infections transmitted in swimming pools. *Soz Praventivmed* 1976, 21: 120-1.
15. Nett G, Schar M. Transmission of trichomonas vaginalis in swimming pools? *Soz Praventivmed* 1986, 31: 247-8.
16. Coskey R, Coskey L. Diagnosis and treatment of impetigo. *J Am Acad Dermatol* 1987, 17: 62-3.
17. Kamihama T, Kimura T, Hosokawa JI, Ueji M, Takase T, Tagami K. Tinea pedis outbreak in swimming pools in Japan. *Public Health* 1997, 111: 249-53.
18. Attye A, Auger P, Joly J. Incidence of occult athlete's foot in swimmers. *Eur J Epidemiol* 1990, 6: 244-7.
19. Sigurgeirsson B, Steingrimsson O. Risk factors associated with onychomycosis. *JEADV* 2004, 18: 48-51.
20. Jones RS, Buston MG, Wharton MI. The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *Br J Dis Chest* 1962, 56: 78-86.
21. McEthenney RR, Petersen KH. Physical fitness for asthmatic boys. A co-operative pilot study. *JAMA* 1963, 185: 142-3.
22. Bernard A, Carbonelle S, Michel O, et al. Lung hyperpermeability and asthma prevalence in schoolchildren: unexpected associations with the attendance at indoor chlorinated swimming pools. *Occup Environ Med* 2003, 60: 385-94.
23. Wardell CP, Isbister C. A swimming program for children with asthma. *Med J Aust* 2000, 173: 647-8.
24. Helenius I, Haahela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106: 444-52.
25. Matsumoto I, Araki H, Tsuda K, et al. Effects of swimming training on aerobic capacity and exercise induced bronchoconstriction in children with bronchial asthma. *Thorax* 1999, 54: 196-201.
26. Pierce EF Jr. Relationship between training volume and mood states in competitive swimmers during a 24-week season. *Percept Mot Skills* 2002, 94: 1009-12.
27. Costill DL, Flynn MG, Kirwan JP, et al. Effects of repeated days of intensified training on muscle glycogen and swimming performance. *Med Sci Sports Exerc* 1988, 20: 249-54.
28. Burroughs KE. Athletes resuming activity after infectious mononucleosis. *Arch Fam Med* 2000, 9: 1122-3.
29. Bailey DM, Davies B, Budgett R, Candy G. Recovery from infectious mononucleosis after altitude training in an elite middle distance runner. *Br J Sports Med* 1997, 31: 153-4.
30. Eichner ER. Chronic fatigue syndrome: Searching for the cause and treatment. *Physician Sportsmed* 1989, 17: 142.
31. Chalmers DJ, Morrison L. Epidemiology of non-submersion injuries in aquatic sporting and recreational activities. *Sports Med* 2003, 33: 745-70.
32. Pink M, Perry J, Browne A, Scovazzo ML, Kerrigan J. The normal shoulder during freestyle swimming. An electromyographic and cinematographic analysis of twelve muscles. *Am J Sports Med* 1991, 19: 569-76.
33. Wadsworth DJ, Bullock-Saxton JE. Recruitment patterns of the scapular rotator muscles in freestyle swimmers with subacromial impingement. *Int J Sports Med* 1997, 18: 618-24.
34. Goldstein JD, Berger PE, Windler GE, Jackson DW. Spine injuries in gymnasts and swimmers. An epidemiologic investigation. *Am J Sports Med* 1991, 19: 463-8.
35. Wilson FD, Lindseth RE. The adolescent "swimmer's back". *Am J Sports Med* 1982, 10: 174-76.
36. Johnson JN. Competitive swimming illness and injury: Common conditions limiting participation. *Cur Sports Med Rep* 2003, 2: 267-71.
37. Mundt DJ, Kelsey JL, Golden AL, et al. An epidemiologic study of sports and weight lifting as possible risk factors for herniated lumbar and cervical discs. The Northeast Collaborative Group on Low Back Pain. *Am J Sports Med* 1993, 21: 854-60.
38. Farrell MC. The spine in swimming. *Clin Sports Med*

- 1999, 18: 389-93.
39. *Bak K.* Nontraumatic glenohumeral instability and coracoacromial impingement in swimmers. *Scand J Med Sci Sports* 1996, 6: 132-44.
40. *McMaster WC.* Anterior glenoid labrum damage: a painful lesion in swimmers. *Am J Sports Med* 1986, 14: 383-7.
41. *Rovere GD, Nichols AW.* Frequency, associated factors, and treatment of breaststroker's knee in competitive swimmers. *Am J Sports Med* 1985, 13: 99-104.
42. *McFarland EG, Wasik M.* Injuries in female collegiate swimmers due to swimming and cross training. *Clin J Sport Med* 1996, 6: 178-82.
43. *Stulberg SD, Shulman K, Stuart S, Culp P.* Breaststroker's knee: pathology, etiology and treatment. *Am J Sports Med* 1980, 8: 164-71.
44. *Keskinen K, Eriksson E, Komi P.* Breaststroke swimmer's knee. A biomechanical and arthroscopic study. *Am J Sports Med* 1980, 13: 99-104.
45. *Vizolyi P, Taunton J, Robertson G, et al.* Breaststroker's knee. An analysis of epidemiological and biomechanical factors. *Am J Sports Med* 1987, 15: 63-71.
46. *Bak K, Magnusson SP.* Shoulder strength and range of motion in symptomatic and pain-free elite swimmers. *Am J Sports Med* 1997, 25: 454-9.
47. *Blitvich JD, McElroy GK, Blanksby BA, Douglas GA.* Characteristics of "low risk" and "high risk" dives by young adults: risk reduction in spinal cord injury. *Int Med Soc Paraplegia* 1999, 37: 553-9.
48. *Tarib A, Miras A, Taniere P, Loire R.* Undetected cardiac lesions cause unexpected sudden cardiac death during occasional sport activity. A report of 80 cases. *Eur Heart J* 1999, 20: 900-3.
49. *Batra AS, Silka MJ.* Mechanism of cardiac arrest while swimming in a child with prolonged QT syndrome. *J Pediatr* 2002, 141: 283-4.

Αλληλογραφία:

N. Κουτλιάνος
Γρηγορίου Ε' 10
553 37 Τριανδρία
Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

N. Koutlianos
10, Grigoriou E' Str.
553 37 Triandria
Thessaloniki
Greece

Πορεία της C αντιδρώσας πρωτεΐνης σε ασθενείς με θρομβολυθέν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και συσχέτισή της με την ενδονοσοκομειακή και την απώτερη πρόγνωση

Α. Ζιάκας, Σ. Γαβριηλίδης, Γ. Γιαννόγλου, Ε. Σούλιου, Κ. Γκεμιτζής, Θ. Στεφανίδης, Μ. Αρβανιτίδου-Βαγιωνά, Ι. Πινδόνια, Γ. Παρχαρίδης, Γ. Λουρίδας

Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) του ορού μεταβάλλονται σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που λαμβάνουν θρομβόλυση. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να προσδιοριστεί η μεταβολή των επιπέδων της CRP σε αυτούς τους ασθενείς και να συσχετιστεί με την ενδονοσοκομειακή πρόγνωση και την πρόγνωση κατά τη διάρκεια 12μηνια παρακολούθησης. Σε 30 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που προσήλθαν έως και 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και υποβλήθηκαν σε θρομβόλυση προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της CRP κατά την εισαγωγή και μετά 6,12,24,48,72 ώρες, 7 ημέρες και 6 μήνες. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με νοσήματα που προκαλούν μεταβολή των επιπέδων της CRP. Οι ασθενείς εξετάστηκαν στους 6 και 12 μήνες και τα παρακάτω συμβάματα καταγράφηκαν: θάνατος, επανεμφάνιση στηθάγχης, οξύ έμφραγμα, καρδιακή ανεπάρκεια. Τα επίπεδα της CRP αυξήθηκαν σημαντικά ($p < 0,01$) σε σχέση με τα επίπεδα κατά την εισαγωγή στις 12 ώρες ($0,73 \pm 0,43$ έναντι $0,23 \pm 0,11$ mg/dl), απέκτησαν τη μέγιστη τιμή στις 72 ώρες ($7,66 \pm 3,28$ mg/dl), παρέμειναν αυξημένα στις 7

ημέρες και επανήλθαν εντός των φυσιολογικών ορίων στους 6 μήνες ($0,49 \pm 0,29$ mg/dl). Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας 24 ασθενείς δεν παρουσίασαν επιπλοκές και 6 παρουσίασαν συμβάματα (2 μετεμφραγματική στηθάγχη, 4 καρδιακή ανεπάρκεια). Κατά τη διάρκεια της 12μηνια παρακολούθησης 20 ασθενείς δεν παρουσίασαν επιπλοκές και 10 παρουσίασαν συμβάματα (1 θάνατος, 5 στηθάγχη, 1 οξύ έμφραγμα, 3 καρδιακή ανεπάρκεια). Σχετικά με την ενδονοσοκομειακή πρόγνωση τα επίπεδα της CRP ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με επιπλοκές από τις 12 ώρες έως και την 7η ημέρα. Κατά τη διάρκεια της 12μηνια παρακολούθησης τα επίπεδα της CRP ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με επιπλοκές αλλά ήταν σημαντικά υψηλότερα ($p < 0,05$) μόνο στους ασθενείς που εμφάνισαν επιπλοκές το πρώτο 6μηνο. Συμπεραίνεται ότι τα επίπεδα της CRP σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που λαμβάνουν θρομβόλυση συσχετίζονται τόσο με την ενδονοσοκομειακή πρόγνωση όσο και με την πρόγνωση στους 6 μήνες. *Ελλην Ιατρ 2004, 70: 264 - 271.*

Είναι πλέον γνωστό ότι η φλεγμονή παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και της στεφανιαίας νόσου. Φλεγμονώδη κύτταρα είναι παρόντα κατά την αθηρογένεση και σε

ραγείσες αθηροσκληρωτικές πλάκες που προκαλέσαν έμφραγμα του μυοκαρδίου¹. Ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχουν συχνά αυξημένες συγκεντρώσεις από δείκτες φλεγμονής όπως της C-αντι-

δρώσας πρωτεΐνης (CRP), της ιντερλευκίνης 6 και του ινωδογόνου^{2,3}. Είναι επίσης πλέον γνωστό ότι η τιμή της CRP έχει προγνωστική αξία τόσο σε υγιή άτομα^{4,5} όσο και σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή non Q wave έμφραγμα του μυοκαρδίου⁶⁻⁸, καθώς υψηλές τιμές αυτής αυξάνουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) που έλαβαν θρομβολυτική αγωγή η πορεία της CRP έχει συσχετιστεί με την ενδονοσοκομειακή πρόγνωση, ενώ τα αποτελέσματα σχετικά με την απώτερη πρόγνωση είναι αντιφατικά⁹⁻¹⁵.

Στην παρούσα μελέτη ερευνήθηκαν οι μεταβολές των τιμών της CRP σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που έλαβαν θρομβολυτική αγωγή και η τυχόν ύπαρξη προγνωστικής αξίας αυτών. Έτσι καταγράφηκαν οι μεταβολές της CRP σε 30 ασθενείς με OEM, και οι μεταβολές αυτές συσχετίστηκαν προς την πορεία-εξέλιξη των ασθενών, τόσο κατά τη νοσηλεία τους, όσο και σε ένα διάστημα παρακολούθησης 12 μηνών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 30 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε μια περίοδο 18 μηνών στη στεφανιαία μονάδα της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του ΑΠΘ λόγω οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και έλαβαν θρομβολυτική αγωγή.

Ασθενείς και είδος θεραπείας

Συγκεκριμένα οι 30 ασθενείς προσήλθαν σε ημέρα γενικής εφημερίας με κλινική εικόνα Ο.Ε.Μ. (εμφάνιση επίμονου προκάρδιου ή οπισθοστερνικού άλγους διάρκειας >30 λεπτών αλλά μικρότερης των 6 ωρών), και παρουσία στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) - σε δύο συνεχόμενες ΗΚΓ/κές απαγωγές - ανάσπασης του ST ≥ 1 mm ή νεοεμφανισθέντος αποκλεισμού του αριστερού σκέλους. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θρομβολυτική αγωγή είτε με στρεπτοκινάση (Streptase, Hoechst Marion Roussel, Στρασβούργο, Γαλλία) 1.5 εκατομμύρια μονάδες (IU) ενδοφλεβίως (iv.) σε μία ώρα, είτε με αλτεπλάση (Actilyse, Boehringer Ingelheim, Γερμανία) 10 mg bolus, ακολουθούμενο από έγχυση 50 mg σε μία ώρα και 40 mg την επόμενη ώρα. Οι ασθενείς που έλαβαν αλτεπλάση, έλαβαν επίσης ενδοφλεβίως ηπαρίνη, 5000 bolus ακολουθούμενη από έγχυση για 24-48 ώρες. Ακόμη οι ασθενείς έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία (ακετυλοσαλικυλικό οξύ, β αποκλειστές, νιτρώδη, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, διουρητικά και υπολιπιδαιμικά φάρμακα) ανάλογα με την κλινική τους πορεία και τις διενθεις οδηγίες.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής ή είχαν και άλλες παθήσεις π.χ. ρευματοπάθειες που επηρέαζαν βασικά τη CRP και καθιστούσαν δυσχερή την παρακολούθησή της.

Παρακολούθηση ασθενών

Κατ' αρχήν όλοι οι ασθενείς που περιλήφθηκαν στη μελέτη αυτή δέχτηκαν να συμμετάσχουν μετά τη σχετική τους ενημέρωση, και ήταν πρόθυμοι να συμμερωφθούν στις «απαιτήσεις» αυτής, δηλαδή την υποβολή τους σε νέες εξετάσεις, και ιδιαίτερα την προσέλευσή τους σε ακριβείς χρόνους για επανέλεγχο. Η παρακολούθηση περιελάμβανε δύο περιόδους. Την πρώτη, που αφορούσε την ενδονοσοκομειακή νοσηλεία και τη δεύτερη, που αφορούσε τη μετέπειτα εξωνοσοκομειακή πορεία, ήταν διάρκειας 12 μηνών και περιελάμβανε πλήρη κλινικό έλεγχο (κλινική πορεία με εμφάνιση ή μη συμπτωμάτων ή/και επιπλοκών) στους 6 και 12 μήνες. Τόσο κατά την ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, όσο και στους 6 και 12 μήνες καταγράφονταν η εξέλιξη των ασθενών και η εμφάνιση επιπλοκών και συγκεκριμένα: στηθάγχης (σταθερής ή ασταθούς), νέου Ε.Μ., καρδιακής ανεπάρκειας ή θανάτου.

Λήψη δειγμάτων αίματος και μέθοδος μέτρησης της CRP

Οι λήψεις των δειγμάτων αίματος για την παρακολούθηση των μεταβολών της CRP γίνονταν κατά την είσοδο των ασθενών στην κλινική (=χρόνος 0), στη συνέχεια στις 6, 12, 24, 48 και 72 ώρες της νοσηλείας και την 7^η ημέρα, η οποία συνήθως συνέπιπτε με την έξοδο του ασθενούς από την κλινική, και τέλος στους 6 μήνες, κατά τον επανέλεγχο των ασθενών.

Τα δείγματα του αίματος για την μέτρηση της CRP λαμβάνονταν σε γυάλινο σωληνάριο, τα οποία υποβάλλονταν σε φυγοκέντρηση στις 20.000 στροφές για 20' και μετά γινόταν λήψη του υπερχεμένου ορού. Τα σωληνάκια με τον ορό φυλάγονταν σε -70° C ως την ημέρα των μετρήσεων, που γίνονταν μετά τη συλλογή πολλών δειγμάτων. Ο προσδιορισμός της CRP γίνονταν ποσοτικά στον ορό του αίματος με την μέθοδο της κινητικής νεφελομετρίας (rate nephelometry), με νεφελόμετρο ARRAY SYSTEM 360 της εταιρείας BECKMMAN και σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευαστριας εταιρείας.

Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές των συνεχών μεταβλητών εκφράστηκαν ως μέσες τιμές \pm σταθερές αποκλίσεις. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS 10 for Windows. Οι συγκρίσεις των ποσοτικών μεταβολών της CRP ανά ζεύγη στις διάφορες χρονικές φάσεις έγινε με τη δοκιμασία paired t-test. Για τον έλεγχο ύπαρξης στατιστικά σημαντικά διαφορών μεταξύ των υποομάδων στις διάφορες χρονικές φάσεις χρησιμοποιήθηκε το student's t-test. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η δυαδική λογιστική παλινδρόμηση (binary logistic regression). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε η πιθανότητα $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Αξίζει να αναφερθεί ότι στη μελέτη αυτή η φυσιολογική τιμή της CRP υπολογίστηκε μετά από επανειλημμένες μετρήσεις της, που έγιναν σε πολ-

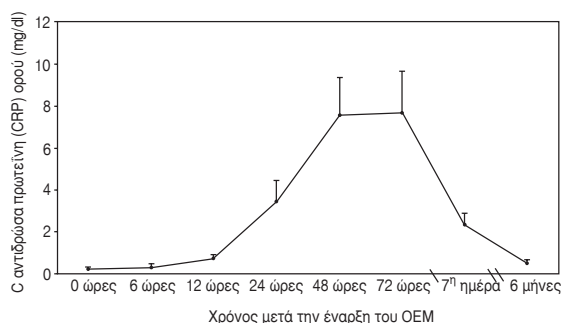
Πίνακας 1. Γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Γενικά χαρακτηριστικά	αριθμός	%
Αριθμός ασθενών	30	
Ηλικία (έτη) /εύρος διακύμανσης	58,4±7,5 (41-75)	
Φύλο: Άνδρες	26	87
Γυναίκες	4	13
Δείκτης μάζας σώματος (BMI, kg/m ²)	26,2±2,2	23-33
Παράγοντες κινδύνου ΣΝ		
Κάπνισμα	23	78
Αρτηριακή υπέρταση	9	30
Σακχαρώδης διαβήτης	4	13
Υπερλιπιδαιμία	5	17
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ	5	17
Ατομικό ιστορικό Στεφανιαίας Νοσου		
Παλαιό εμφραγμα μυοκαρδίου	3	10
Σταθερή στηθάγχη	4	13
Προηγούμενη PTCA	0	0
Προηγούμενη CABG	0	0
Εντόπιση εμφράγματος μυοκαρδίου		
Πρόσθιο τοίχωμα	13	43
Κάτω τοίχωμα/Πλάγιο	17	57
Διενέργεια στεφανιογραφίας	28	93
Αριθμός αγγείων με βλάβη	1,8±0,7	1-3
Κλάσμα εξωθήσεως	51±9,9	30-65

λά άτομα φυσιολογικά³⁰, αλλά και της ίδιας ηλικίας με τους ασθενείς μας. Έτσι η μέση φυσιολογική τιμή της CRP ανέρχεται 0.80 mg/dL και η οποία είναι αυτή που δίνεται για την χρησιμοποιούμενη μέθοδο μέτρησής της.

1. Γενική εξέλιξη της CRP στους ασθενείς.

Στον πίνακα 2 και στην εικόνα 1 παρουσιάζονται οι μεταβολές της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)



Εικ. 1. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών της CRP του ορού σε ασθενείς με OEM.

κατά την ενδονοσοκομειακή νοσηλεία των ασθενών, αλλά και στους 6 μήνες από την έξοδό τους από την κλινική. Από την ανάλυση των στοιχείων του πίνακα 2 φαίνεται ότι η αρχική τιμή της CRP (0,23±0,11 mg/dL) κυμαίνονταν στα φυσιολογικά επίπεδα (φ.τ. <0,80 mg/dL), και στη συνέχεια παρουσίασε προοδευτική αύξηση κατά την πορεία του OEM. Ειδικότερα στις 6 ώρες η αύξηση της CRP ήταν μικρή και ασήμαντη ($p \leq 0,07$). Στη συνέχεια, στις 12 και 24 ώρες οι αυξήσεις της CRP ήταν σημαντικά μεγαλύτερες ($p_{12} \leq 0,004$ και $p_{24} \leq 0,006$ αντίστοιχα), ενώ οι μέγιστες αυξήσεις στις τιμές παρατηρήθηκαν στις 48 ώρες ($p \leq 0,002$, σε σχέση προς την προηγούμενη τιμή) και στις 72 ώρες ($p \leq 0,001$, σε σχέση προς την αρχική τιμή). Πάντως οι τιμές της CRP στις 48 και 72 ώρες, συγκρινόμενες μεταξύ τους, δε διέφεραν σημαντικά ($p \leq 0,81$). Τέλος η τιμή της CRP την έβδομη ημέρα της νόσου ήταν σημαντικά μικρότερη της προηγούμενης των 72 ωρών ($p \leq 0,003$), αλλά εξακολουθούσε να είναι σημαντικά μεγαλύτερη της αρχικής ή τιμής έναρ-

Πίνακας 2. Μεταβολές της CRP στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM), κατά τη διάρκεια της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας και στους έξι μήνες

Λήψη δείγματος	0 ώρες	6 ώρες	12 ώρες	24 ώρες	48 ώρες	72 ώρες	7η ημέρα	6 μήνες
30 ασθενείς	0,23±0,11	0,34±0,24	0,73±0,43	3,44±1,55	7,54±3,46	7,66±3,28	2,32±1,05	0,49±0,29
		$p \leq 0,07$	$p \leq 0,004$	$p \leq 0,006$	$p \leq 0,002$	$p \leq 0,81$	$p \leq 0,003$	$p \leq 0,005$

ξης της νόσου ($p \leq 0,002$). Στους έξι μήνες η τιμή της CRP ($0,49 \pm 0,29$) ήταν παρόμοια της αντίστοιχης αρχικής, κυμαίνονταν στα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ συγκρινόμενες μεταξύ τους δεν διέφεραν σημαντικά ($p \leq 0,81$).

2. Ενδονοσοκομειακή εξέλιξη ασθενών και μεταβολές της CRP. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας 24 ασθενείς (ομάδα β_1) είχαν ομαλή πορεία, ενώ 6 (ομάδα β_2) παρουσίασαν επιπλοκές. Συγκεκριμένα 2 ασθενείς παρουσίασαν μετεμφραγματική στηθάγχη (έναν με πρόσθιο OEM και ένας με OEM κάτω τοιχώματος) και 4 καρδιακή ανεπάρκεια (3 με πρόσθιο OEM και ένας με OEM κάτω τοιχώματος). Ένας από τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έπασχε από παλαιό OEM. Στους 12 από τους 30 ασθενείς η θρομβόλυση θεωρήθηκε ανεπιτυχής. Και οι 6 ασθενείς με επιπλοκές είχαν ανεπιτυχή θρομβόλυση, ενώ οι τιμές της CRP από τις 24 έως τις 72 ώρες ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες στους ασθενείς με ανεπιτυχή θρομβόλυση ($p \geq 0,05$). Από τους 30 ασθενείς οι 14 εξήλθαν του νοσοκομείου με φαρμακευτική αγωγή, οι 9 υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και οι 7 σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

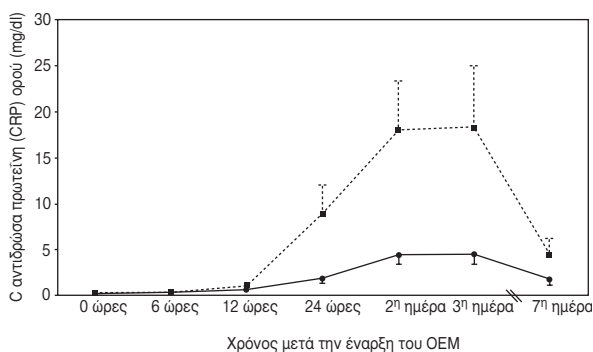
Στην εικόνα 2 παρουσιάζονται οι μεταβολές της CRP στους ασθενείς με μοναδικό κριτήριο την ενδονοσοκομειακή εξέλιξή τους, δηλαδή εάν ήταν ομαλή ή με επιπλοκές. Από τα στοιχεία του πίνακα 4 είναι φανερό ότι οι αρχικές τιμές της CRP τόσο στην ομάδα β_1 ($0,20 \pm 0,10$ mg/dL), όσο και στην β_2 ($0,27 \pm 0,13$ mg/dL), κυμαίνονταν στα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους ($p \leq 0,85$). Οι τιμές της CRP αυξήθηκαν προοδευτικά κατά την πορεία της νόσου, τόσο στην ομάδα β_1 όσο και στην ομάδα β_2 . Στην ομάδα των ασθενών που παρουσίασαν επιπλοκές (β_2) οι τιμές της CRP,

μετά τις 12 ώρες και ως την 7^η ημέρα, ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες στην ομάδα των ασθενών που δεν παρουσίασαν επιπλοκές (β_1).

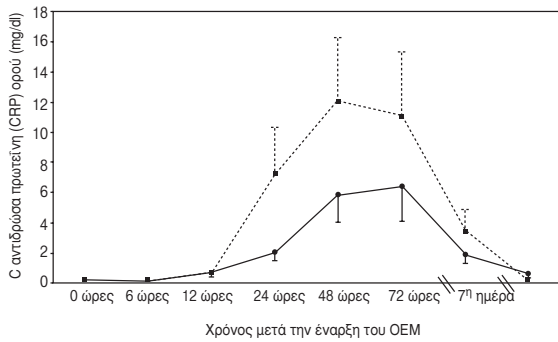
Η ηλικία των ασθενών ($59,5 \pm 7,2$ έτη ομάδα β_1 έναντι $54,8 \pm 7,9$ έτη ομάδα β_2), ο δείκτης μάζας σώματος ($25,8 \pm 1,5$ kg/m² ομάδα β_1 έναντι $26,6 \pm 3,1$ kg/m² ομάδα β_2), ο αριθμός των στεφανιαίων αγγείων με βλάβη ($1,72 \pm 0,82$ ομάδα β_1 έναντι $2,16 \pm 0,98$ ομάδα β_2) και η τιμή της τροπονίνης T ($8,67 \pm 3,19$ pg/ml έναντι $9,33 \pm 3,36$ pg/ml αντίστοιχα), δε διέφεραν σημαντικά στους ασθενείς χωρίς ή με επιπλοκές ($p \geq 0,05$), ενώ αντίθετα το κλάσμα εξωθήσεως ήταν σημαντικά χαμηλότερο στους ασθενείς με επιπλοκές ($44,1 \pm 10,6\%$ έναντι $53,8 \pm 8,6\%$, $p \leq 0,05$). Επίσης η επιτυχία ή όχι της θρομβόλυσης σχετιζόταν με την ενδονοσοκομειακή πρόγνωση ($p \leq 0,05$), όχι όμως και το είδος της θεραπείας (φαρμακευτική αγωγή, αγγειοπλαστική, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, $p \geq 0,05$), ή οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο (σ. διαβήτη, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό ΣΝ). Τέλος, στην πολυπαραγοντική ανάλυση που χρησιμοποιήσαμε κατά την στατιστική ανάλυση η τιμή της CRP στις 24 ώρες ήταν ο σημαντικότερος από όλους τους παράγοντες που σχετιζόταν με την ενδονοσοκομειακή πρόγνωση με $p < 0,07$, ακολουθούμενη από το κλάσμα εξωθήσεως και την επιτυχία ή όχι της θρομβόλυσης, τα οποία όμως δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά ($p > 0,10$).

3. Εξωνοσοκομειακή εξέλιξη των ασθενών στους 6 και 12 μήνες και μεταβολές της CRP. Κατά τη διάρκεια των 6 πρώτων μηνών της παρακολούθησης 22 ασθενείς (ομάδα γ_1) είχαν ομαλή πορεία, και 8 (ομάδα γ_2) εμφάνισαν επιπλοκές, ενώ κατά τη διάρκεια συνολικά των 12 μηνών της παρακολούθησης 20 ασθενείς (ομάδα δ_1) είχαν ομαλή πορεία, ενώ 10 (ομάδα δ_2) εμφάνισαν επιπλοκές. Από τους ασθενείς με επιπλοκές, οι 5 παρουσίασαν στηθάγχη (2 με πρόσθιο OEM και 3 με OEM κάτω τοιχώματος), ένας νέο OEM (ασθενής με OEM κάτω τοιχώματος), 3 καρδιακή ανεπάρκεια (2 με πρόσθιο OEM και ένας με OEM κάτω τοιχώματος) και ένας πέθανε από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (ασθενής με πρόσθιο OEM). Ένας από τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έπασχε από παλαιό OEM.

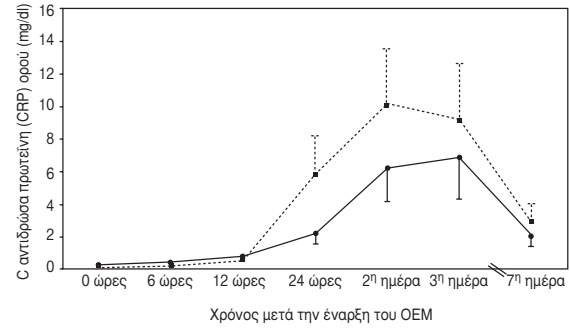
Στην εικόνα 3 παρουσιάζονται οι μεταβολές της CRP στις ομάδες γ_1 και γ_2 . Από τα στοιχεία αυτά φαίνεται ότι οι τιμές της CRP και στις δύο ομάδες ασθενών (γ_1 και γ_2) παρουσίασαν κατά την



Εικ. 2. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών της CRP του ορού στο OEM στις δύο ομάδες β_1 (=χωρίς επιπλοκές, —) και β_2 (=με επιπλοκές, - - -).



Εικ. 3. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών της CRP του ορού στο OEM και στις ομάδες γ1 (=χωρίς επιπλοκές, —) και γ2 (=με επιπλοκές, - - -).



Εικ. 4. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών της CRP του ορού στο OEM και στις ομάδες δ1 (=χωρίς επιπλοκές, —) και δ2 (=με επιπλοκές, - - -).

ενδονοσοκομειακή τους νοσηλεία την ίδια προοδευτική εξέλιξη, όπως και το σύνολο των θρομβολυθέντων ασθενών. Γενικά οι τιμές της CRP στην ομάδα των ασθενών που παρουσίασαν επιπλοκές (γ₂) ήταν μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες τιμές στην ομάδα των ασθενών χωρίς επιπλοκές (γ₁) από τις 12 ώρες έως την 7^η ημέρα, δε διέφεραν όμως στατιστικά σημαντικά με μοναδική εξαίρεση την τιμή της CRP στις 24 ώρες ($p \leq 0,01$). Η ηλικία των ασθενών ($57,5 \pm 6,4$ έτη ομάδα γ₁ έναντι $60,7 \pm 10,2$ έτη ομάδα γ₂), ο δείκτης μάζας σώματος ($25,9 \pm 1,5$ kg/m² ομάδα γ₁ έναντι $26,7 \pm 3,5$ kg/m² ομάδα γ₂), ο αριθμός των στεφανιαίων αγγείων με βλάβη ($1,76 \pm 0,83$ ομάδα γ₁ έναντι $2,00 \pm 1,00$ ομάδα γ₂) και η τιμή της τροπονίνης T ($7,35 \pm 2,27$ pg/ml έναντι $8,96 \pm 2,81$ pg/ml αντίστοιχα) δε διέφεραν σημαντικά στους ασθενείς χωρίς ή με επιπλοκές ($p \geq 0,05$), ενώ αντίθετα το κλάσμα εξωθήσεως ήταν σημαντικά χαμηλότερο στους ασθενείς με επιπλοκές ($44,2 \pm 9,3\%$ έναντι $54,4 \pm 8,8\%$, $p \leq 0,05$). Επίσης, η επιτυχία ή όχι της θρομβόλυσης, το είδος της θεραπείας (φαρμακευτική αγωγή, αγγειοπλαστική, αορτοστεφανιαία παράκαμψη) και οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο δεν σχετιζόνταν με την πρόγνωση στους 6 μήνες ($p \geq 0,05$). Τέλος, στην πολυπαραγοντική ανάλυση που χρησιμοποιήθηκε η τιμή της CRP στις 24 ώρες δεν είχε πλέον προγνωστική αξία ($p > 0,10$).

Στην εικόνα 4 παρουσιάζονται οι μεταβολές της CRP στις ομάδες δ₁ και δ₂. Γενικά και στις δύο αυτές ομάδες ασθενών (δ₁ και δ₂), οι τιμές της CRP τόσο κατά την ενδονοσοκομειακή νοσηλεία όσο και στους 6 μήνες παρουσίασαν σταθερά την ίδια περίπου πορεία, όπως και στο σύνολο των θρομβολυθέντων ασθενών. Και εδώ οι τιμές της CRP στην ομάδα των ασθενών με επιπλοκές (δ₂)

ήταν μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες τιμές στην ομάδα των ασθενών χωρίς επιπλοκές (δ₁) από τις 12 ώρες έως την 7^η ημέρα, αλλά δε διέφεραν ποτέ στατιστικά σημαντικά ($p \geq 0,05$). Η ηλικία των ασθενών ($56,8 \pm 6,3$ έτη ομάδα β₁ έναντι $61,4 \pm 9,0$ έτη ομάδα β₂), ο δείκτης μάζας σώματος ($25,8 \pm 1,5$ kg/m² ομάδα β₁ έναντι $26,6 \pm 3,1$ kg/m² ομάδα β₂), ο αριθμός των στεφανιαίων αγγείων με βλάβη ($1,80 \pm 0,86$ ομάδα β₁ έναντι $1,88 \pm 0,92$ ομάδα β₂), η τιμή της τροπονίνης T ($8,31 \pm 3,51$ pg/ml έναντι $9,56 \pm 3,29$ pg/ml αντίστοιχα) αλλά και το κλάσμα εξωθήσεως ($53,6 \pm 8,9\%$ έναντι $47,7 \pm 10,9\%$, $p \geq 0,05$) δε διέφεραν σημαντικά στους ασθενείς χωρίς ή με επιπλοκές. Επίσης, η επιτυχία ή όχι της θρομβόλυσης, το είδος της θεραπείας, και οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο δε σχετιζόνταν με την πρόγνωση κατά τη διάρκεια της 12μηνιαίας παρακολούθησης ($p \geq 0,05$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Α. Γενικές μεταβολές της CRP

Στη μελέτη μας διαπιστώθηκε ότι η CRP σε ασθενείς που υπέστησαν OEM και έλαβαν θρομβολυτική αγωγή παρουσίασε προοδευτική αύξηση, η οποία άρχισε έξι ώρες περίπου από την έναρξη του OEM και μεγιστοποιήθηκε στις 48 με 72 ώρες της νόσου, ενώ στη συνέχεια παρατηρήθηκε ελάττωση αυτής την εβδομημέρα της νόσου. Η αύξηση της CRP στους ασθενείς μας εξηγείται από το γεγονός ότι σε κάθε αντίδραση οξείας φάσης (ΑΟΦ) μεταξύ των πρωτεϊνών οξείας φάσης που αυξάνουν είναι και η CRP¹⁶. Το Ο.Ε.Μ., διά μέσου νέκρωσης ιστού που προκαλεί, ενεργοποιεί μια ΑΟΦ και προκαλεί αύξηση της πρωτεΐνης αυτής¹⁷. Παλαιότερες μελέτες¹⁸⁻²¹ σε ασθενείς με OEM που δεν είχαν υποβληθεί σε θρομβόλυση έδειξαν ότι η CRP

του ορού αυξάνει στη νόσο αυτή, ενώ η πορεία της μεταβολής της ήταν παρόμοια με αυτή που διαπιστώθηκε και στους ασθενείς της μελέτης μας. Όμως και πιο πρόσφατες μελέτες που ασχολήθηκαν με τη μεταβολή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) σε ασθενείς που υπέστησαν OEM και έλαβαν θρομβολυτική αγωγή έδειξαν αύξηση της ουσίας αυτής^{9,13,15,22,23} με εμφάνιση της μέγιστης τιμής της την 3η ημέρα νοσηλείας, εύρημα που συμφωνεί με τα αποτελέσματα μας.

B. Μεταβολές της CRP και ενδονοσοκομειακή πρόγνωση

Όσον αφορά στην ενδονοσοκομειακή πορεία των ασθενών στη μελέτη μας παρατηρήσαμε ότι στους ασθενείς που παρουσίασαν επιπλοκές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, οι τιμές της CRP του ορού μετά τις 12 ώρες και ως την έβδομη μέρα του OEM, ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες των αντίστοιχων τιμών αυτής στους ασθενείς που είχαν ομαλή ενδονοσοκομειακή πορεία. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με 6 άλλες μελέτες που ασχολήθηκαν με τη CRP και τη συσχέτιση της με την ενδονοσοκομειακή πορεία ασθενών με OEM που υποβάλλονται σε θρομβόλυση^{9,11-15}. Στις μελέτες αυτές υπήρχε σημαντική συσχέτιση της CRP με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας και/ή καρδιακού θανάτου, ενώ στους ασθενείς μας συχνότερη επιπλοκή ήταν η καρδιακή ανεπάρκεια και μετά η εμφάνιση στηθάγχης. Ακόμη στη μελέτη μας το κλάσμα εξωθήσεως και η επιτυχία ή όχι της θρομβόλυσης σχετιζόνταν με την ενδονοσοκομειακή πρόγνωση, όχι όμως η ηλικία των ασθενών, ο αριθμός των στεφανιαίων αγγείων με βλάβη, η τιμή της τροπονίνης T, το είδος της θεραπείας (φαρμακευτική αγωγή, αγγειοπλαστική, αορτοστεφανιαία παράκαμψη) και οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

Είναι ενδιαφέρον ότι στη βιβλιογραφία^{9,22}, όπως και στη μελέτη μας δεν έχει διαπιστωθεί συσχέτιση των ποσοτικών μεταβολών της CRP προς το μέγεθος του OEM, κάτι που ενδεχομένως θα ερμήνευε, ως ένα βαθμό, την εκδήλωση της επιπλοκής καρδιακή ανεπάρκεια ή και μερικώς του καρδιακού θανάτου (ειδικά αυτού που συνδέεται με ένα ιδιαίτερα εκτεταμένο OEM), όχι όμως και την εκδήλωση της άλλης επιπλοκής δηλαδή της στηθάγχης, της οποίας η εμφάνιση προφανώς συνδέεται με το βαθμό διάνοιξης ή μη (με τη θρομβόλυση) του υπεύθυνου για το OEM στεφανιαίου αγγείου.

Σε δύο μελέτες^{22,24} από την ίδια ερευνητική ομάδα διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της CRP του ορού είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς στους οποίους η θρομβόλυση δεν είναι επιτυχής συγκριτικά με αυτούς με επιτυχή θρομβόλυση, εύρημα που συμφωνεί με τα δικά μας αποτελέσματα και τα ερμηνεύει εν μέρει, καθώς η μη διάνοιξη της υπεύθυνης για το έμφραγμα αρτηρίας με τη θρομβόλυση οδηγεί σε μεγαλύτερο αριθμό επιπλοκών. Είναι ενδιαφέρον όμως ότι στην πολυπαραγοντική ανάλυση που χρησιμοποιήθηκε κατά τη στατιστική ανάλυση η τιμή της CRP (24 ώρες) ήταν ο σημαντικότερος παράγοντας που σχετιζόνταν με την ενδονοσοκομειακή πρόγνωση συγκριτικά με το κλάσμα εξωθήσεως και την επιτυχία ή όχι της θρομβόλυσης. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι η διάνοιξη ή μη της υπεύθυνης για το έμφραγμα αρτηρίας δεν είναι ο μόνος μηχανισμός με τον οποίο η CRP σχετίζεται με την ενδονοσοκομειακή πρόγνωση. Επίσης, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο αριθμός των ασθενών (δείγμα) δεν είναι μεγάλο, το γεγονός ότι η CRP συμβάλει στην ακρίβεια της πρόγνωσης με $p < 0,07$ είναι σοβαρή ένδειξη ότι αυτή αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες πρόγνωσης και αναδεικνύει την ξεχωριστή σημασία του προσδιορισμού αυτής στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Γ. Μεταβολές της CRP και εξωνοσοκομειακή πρόγνωση

Στη μελέτη μας η παρακολούθηση της πορείας-εξέλιξης των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θρομβόλυση επεκτάθηκε και μετά την έξοδό τους από την κλινική και σε χρονικό ορίζοντα 6 και 12 μηνών. Στην ομάδα των ασθενών που παρουσίασε επιπλοκές και συνεπώς είχε χειρότερη πρόγνωση, οι τιμές της CRP από τις 12 ώρες έως την 7η ημέρα ήταν μεγαλύτερες σε σχέση με τους ασθενείς με καλή πρόγνωση, αλλά οι διαφορές τους δεν έφθασαν σε στατιστικώς σημαντικά επίπεδα. Μοναδική εξαίρεση αποτέλεσε η τιμή της CRP στις 24 ώρες του OEM, η οποία ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς επιπλοκές, μόνο όμως όταν η πρόγνωση αναφέρονταν στους 6 πρώτους μήνες μετά το OEM. Ακόμη από τους άλλους παράγοντες (επιτυχία ή όχι της θρομβόλυσης, ηλικία των ασθενών, αριθμός των στεφανιαίων αγγείων με βλάβη, τιμή της τροπονίνης T, παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο) μόνον το κλάσμα εξωθήσεως σχετιζόνταν με την εμφάνιση επιπλοκών, και εδώ όμως μόνον όταν η πρό-

γνωση αναφέρονταν στους 6 πρώτους μήνες μετά το OEM.

Τα ευρήματά της μελέτης μας σχετικά με τη CRP ευρίσκονται σε θετική αντιστοιχία με αυτά της μελέτης των Pietila και συν.¹⁰ η οποία συγκριτικά με τη δική μας μελέτη περιέλαβε σαφώς μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, είχε μακρότερη παρακολούθηση (ως 2 έτη), ο δε σχεδιασμός της περιέλαβε σύγκριση-συσχέτιση των μεγαλύτερων μεταβολών της CRP (που σημειωτέον παρατηρήθηκε μεταξύ 2^{ης} και 4^{ης} ημέρας του OEM) στις δύο υποομάδες (με κακή ή καλή πρόγνωση) προς την ολική θνητότητα. Στη μελέτη αυτή, όπως και στη δική μας, διαπιστώθηκε ότι η παραπάνω τιμή της CRP του ορού ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών με κακή πρόγνωση, αυτό όμως ίσχυε μόνο κατά την πρώτη περίοδο παρακολούθησης των ασθενών, δηλαδή ως τους έξι μήνες, όπου συνέβησαν και οι περισσότεροι θάνατοι. Γενικά όμως τα ευρήματα σχετικά με τη CRP και την απώτερη πρόγνωση σε ασθενείς με OEM είναι αντιφατικά, καθώς 3 πιο πρόσφατες μελέτες¹¹⁻¹³ με διάρκεια παρακολούθησης από 1 έως 3 έτη διαπίστωσαν συσχέτιση της CRP με την πρόγνωση των ασθενών με OEM μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, και πιο συγκεκριμένα με την εμφάνιση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ή θανάτου από καρδιακή ανεπάρκεια. Αντίθετα μια άλλη μελέτη¹⁴ δε διαπίστωσε ανεξάρτητη προγνωστική αξία για τη CRP, όταν στη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν και οι λοιποί καθιερωμένοι προγνωστικοί παράγοντες μετά από ένα οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου δηλαδή η ηλικία, η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη και η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Και στη δική μας μελέτη, όταν στη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση η τιμή της CRP στις 24 ώρες δεν είχε πλέον προγνωστική αξία για την εξωνοσοκομειακή πορεία.

Τελικά ως συμπέρασμα θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η πορεία της CRP του ορού είναι δυνατόν να αποτελέσει έναν προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης των ασθενών με OEM που υποβάλλονται σε θρομβόλυση, κυρίως όμως κατά την οξεία φάση αυτού (δηλαδή της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας), και λιγότερο αργότερα μετά την έξοδο των ασθενών από την κλινική.

ABSTRACT

Ziakas A, Gavriilidis S, Giannoglou G, Souliou E, Gemitzis K, Stefanidis Th, Arvanitidou-Vagiona M, Pindona I, Parcharidis G, Louridas G. Time course

of C-reactive protein (CRP) levels in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolysis and their relationship to in-hospital and to further follow up period prognosis. *Hell Iatr* 2004, 70: 264-271.

C reactive protein (CRP) levels alter during hospitalization in patients with acute myocardial infarction (AMI) receiving thrombolysis. Aim of our study was to investigate the time course of CRP levels in such patients and their relationship to in-hospital and to a 12-month follow up period prognosis. In 30 patients presenting with AMI within 6 hours of symptom onset and treated with thrombolysis, CRP levels were measured on admission and after 6, 12, 24, 48, 72 hours, 7 days and 6 months. Patients suffering from another disease that can alter CRP levels were excluded. Patients had clinical follow up at 6 and 12 months, and the following cardiac events were recorded: cardiac death, recurrent angina, recurrent AMI, heart failure. CRP levels increased significantly comparing to admission levels ($p < 0.01$) at 12 hours (0.73 ± 0.43 versus 0.23 ± 0.11 mg/dl), reached peak value at 72 hours (7.66 ± 3.28 mg/dl), remained elevated at 7 days, and were back to admission levels at 6 months (0.49 ± 0.29 mg/dl). During the in-hospital phase 24 patients had an uneventful course, and 6 patients had complications (2 postinfarct angina, 4 heart failure). During the 12-month follow up period 20 patients had an uneventful course, and 10 patients had complications (1 cardiac death, 5 recurrent angina, 1 recurrent AMI, 3 heart failure). Regarding the in-hospital prognosis CRP levels were significantly higher in patients with complications from 12 hours until the 7th day. During the 12 month follow up CRP levels were higher in patients with complications but achieved statistical significance ($p < 0.05$) only in the subgroup of patients who had complications within the first 6 months following AMI. It is concluded that in patients with AMI receiving thrombolysis CRP levels are related both to in-hospital and to 6-month follow up prognosis.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, 340: 115-26.
2. Van Snick J. Interleukin 6 an overview. *Annu Rev Immunol* 1990, 8: 253-78.
3. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of

- prospective studies. *Jama* 1998, 279: 1477-82.
4. *Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH.* Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998, 98: 731-3.
 5. *Koenig W, Sund M, Frohlich M et al.* C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular disease in women). *N Engl J Med* 2000, 342: 836-43.
 6. *Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L.* For the FRISC Study Group prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997, 96: 4204-10.
 7. *Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L.* Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Framing during instability in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000, 343: 1139-47.
 8. *Ferreiros ER, Boissonet CP, Pizarro R, et al.* Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999, 100: 1958-63.
 9. *Pietila K, Harmoinen A, Teppo A-M.* Acute phase reaction, infarct size and in-hospital morbidity in myocardial infarction patients treated with streptokinase or recombinant tissue type plasmonogen activator. *Ann Med* 1991, 23: 529-35.
 10. *Pietila K, Harmoinen A, Jokinity J, Pasternack AI.* Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996, 17: 1345-9.
 11. *Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, et al.* C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1997, 96: 778-84.
 12. *Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, et al.* C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002, 144(5): 782-9.
 13. *Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P.* C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J* 2003, 145(6): 1094-101.
 14. *Bennermo M, Held C, Hamsten A, et al.* Prognostic value of plasma C-reactive protein and fibrinogen determinations in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Intern Med* 2003, 254(3): 244-50.
 15. *Dedobbeleer C, Melot C, Renard M.* C-reactive protein increase in acute myocardial infarction. *Acta Cardiol.* 2004, 59(3): 291-6.
 16. *Sigal L.H., Ron Y.* The acute phase response to inflammation. *Immunology and Inflammation. Basic mechanisms and clinical consequences.* International Editions 1994, 16: 287-301.
 17. *Kushner I, Broder MD, Karp D.* Control of the acute phase response: serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978, 61: 235.
 18. *Kusher I, Broder ML, Karp D.* Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978, 61: 235-42.
 19. *De Beer FC, Hind CRK, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB.* Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982, 47: 239-43.
 20. *Sturk A, Hack CE, Aarden LA, Brouwer M, Koster RRW, Sanders GTB.* Interleukin-6 release and the acute-phase reaction in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *J Lab Cur Med* 1992, 119: 574-9.
 21. *Beranek JT.* C-reactive protein and complement in myocardial infarction and postinfarction heart failure. *European Heart J* 1997, 18: 1834.
 22. *Poyhonen L, Koskinen M, Heikkila J, Ruosteenoja R.* Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1987, 58: 225-9.
 23. *Merlini PA, Cugno M, Rossi ML, et al.* Activation of the contact system and inflammation after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004, 1,93(7): 822-5.
 24. *Pietila K, Hurmoinen A, Hermens W, Sinoons ML, Van de Werf F, Verstraete M.* Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarction patients with a close versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 1993, 14: 915-919.

Αλληλογραφία:

A. Ζιάκας
 Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ
 Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
 Σ. Κυριακίδη 1
 546 36, Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

A. Ziakas
 Α' Department of Cardiology
 Aristotle University,
 AHEPA Hospital
 S. Kyriakidi 1
 546 36, Thessaloniki
 Greece

TH-1 και TH-2 κυτταροκίνες στη χρόνια ηπατίτιδα Β και C

Ε. Λάλλα¹, Μ. Ραμποπούλου-Γιγή¹, Ε. Ορφανού¹,
Ε. Σινάκος¹, Ε. Βρεττού²

¹ Δ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

² Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να διερευνηθούν οι TH1 και TH2 κυτταροκίνες στον ορό και στον ηπατικό ιστό ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) και χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC). Τα επίπεδα των TH1 (IL-2, IFN-γ) και TH2 (IL-4, IL-10) κυτταροκινών μετρήθηκαν στον ορό 51 συνολικά ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β και C και 20 μαρτύρων. Σε 21 ασθενείς και σε 2 υγιείς μάρτυρες έγινε ανίχνευση του mRNA των ίδιων κυτταροκινών στον ηπατικό ιστό. Διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση των TH2 (IL-4, IL-10) και όχι των TH1 (IL-2, IFN-γ) κυτταροκινών στον ορό των ασθενών σε σύγκριση με τους μάρτυρες (μέσος όρος τιμών σε pg/l της IL-4: μάρτυρες 0, ασθενείς με ΧΗΒ 0,327±0,560, ασθενείς με ΧΗC 0,538±0,665, μέσος όρος τιμών σε pg/l της IL-10: μάρτυρες 1,139±0,282, ασθενείς με

ΧΗΒ 1,704±0,574, ασθενείς με ΧΗC 1,816±0,619, μέσος όρος τιμών σε pg/l της IL-2: μάρτυρες 1,940±3,965, ασθενείς με ΧΗΒ 0,3440±12,655, ασθενείς με ΧΗC 0,791±1,948, μέσος όρος τιμών σε pg/l της IFN-γ: μάρτυρες 0,455±2,034, ασθενείς με ΧΗΒ 1,793±4,788, ασθενείς με ΧΗC 0). Ενδοηπατική έκφραση του mRNA των TH1 κυτταροκινών διαπιστώθηκε σε 8 ασθενείς, ενώ mRNA των TH2 κυτταροκινών δεν ανιχνεύθηκε σε κανένα δείγμα. Στη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα Β και C υπερέχει η παραγωγή TH2 (IL-4, IL-10) κυτταροκινών στην περιφέρεια και TH1 (IL-2, IFN-γ) κυτταροκινών στον ηπατικό ιστό. Πιθανόν το προφίλ αυτό των κυτταροκινών να εμπλέκεται στην ανοσοπαθογένεια και τη φυσική ιστορία της νόσου *Ελλην Ιατρ 2004, 70: 272 - 278.*

Οι ιογενείς ηπατίτιδες Β και C αποτελούν σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Χαρακτηριστικό τους γνώρισμα και συγχρόνως μείζον πρόβλημα αποτελεί η μετάπτωση της νόσου σε χρονιότητα και η εμμένουσα λοίμωξη, που παρατηρείται στο 80% των ασθενών με ηπατίτιδα C και στο 10% των ασθενών με ηπατίτιδα Β. Επιπρόσθετα οι ασθενείς με χρόνια νόσο αντιμετωπίζουν σημαντικό κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης του ήπατος ή/και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος^{1,2}. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που ενέχονται στη μετάπτωση της νόσου σε χρονιότητα και στην πρόκληση της ηπατικής βλάβης δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι.

Οι κυτταροκίνες αποτελούν σημαντικότετους μεσολαβητές των εξαρτώμενων από τα T λεμφοκύτταρα ανοσιακών απαντήσεων έναντι πρωτεϊνικών αντιγόνων. Κατά συνέπεια το είδος των κυτταροκινών που παράγονται κατά την εξέλιξη μιας ανοσιακής απάντησης, καθορίζει τόσο τη φύση όσο και την αποτελεσματικότητα της απάντησης αυτής.

Τα CD4+ T λεμφοκύτταρα διακρίνονται σε δύο υποπληθυσμούς με βάση τις εκκρινόμενες από αυτά κυτταροκίνες. Οι δυο αυτοί υποπληθυσμοί των T βοηθητικών λεμφοκυττάρων (T Helper cells) ονομάστηκαν TH1 και TH2.

Τα TH1 κύτταρα παράγουν IL-2, IFN-γ, IL-12 και TNF-β, ενώ τα TH2 κύτταρα παράγουν IL-

4, IL-5, IL-6, IL-10 και IL-13.

Τα TH1 κύτταρα ή οι TH1-τύπου κυτταροκίνες προάγουν την κυτταρική ανοσία, τη φαγοκυττάρωση, την παρουσίαση του αντιγόνου και την ειδική κυτταροτοξική αντίδραση, ενώ οι TH2-τύπου κυτταροκίνες ρυθμίζουν την παραγωγή των αντισωμάτων, παίζουν σημαντικό ρόλο στις αλλεργικές απαντήσεις και καταστέλλουν την κυτταρική ανοσία, η οποία είναι σημαντική για την άμυνα του οργανισμού έναντι των λοιμώξεων από ιούς³⁻¹⁰.

Είναι πιθανό, ότι στη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα Β και C μια διαταραχή της ισορροπίας στην παραγωγή των TH1 και TH2 κυτταροκινών να εμπλέκεται αφενός στην ανοσοπαθολογία και τη φυσική ιστορία της νόσου και αφετέρου στην πρόκληση της ηπατικής βλάβης¹¹⁻²⁸.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να εξεταστεί αυτή ακριβώς η υπόθεση, και για το λόγο αυτό διερευνήθηκαν τα επίπεδα των TH1 και TH2 κυτταροκινών στον ορό και ανιχνεύθηκε το mRNA αυτών στον ηπατικό ιστό ασθενών με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα Β και C.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν συνολικά 51 ασθενείς και 20 υγιείς μάρτυρες. Από τους ασθενείς οι 32 είχαν χρόνια ηπατίτιδα Β (28 άνδρες-4 γυναίκες, μέση ηλικία 34,75 έτη) και οι 19 χρόνια ηπατίτιδα C (12 άνδρες-7 γυναίκες, μέση ηλικία 32,20 έτη). Η ομάδα των υγιών μαρτύρων αποτελούνταν από 12 άνδρες και 8 γυναίκες (μέση ηλικία 33,35 έτη).

Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν αύξηση των τρανσαμινασών >X1,5 των φυσιολογικών τιμών και είχαν ιστολογικά διαπιστωμένη χρόνια ηπατίτιδα. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν έτσι ώστε ο βαθμός ενεργότητας της νόσου και το στάδιο της ίνωσης να είναι παρόμοια σε όλους (Ishak score, HAI 8-9, ίνωση 2-3)³⁰.

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ήταν HBsAg(+), HBeAg(-)/anti-HBe(+), HBVDNA (+) και anti-HCV/HIV(-).

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C ήταν anti-HCV(+), HCVRNA(+) και HBV/HIV(-).

Οι υγιείς μάρτυρες ήταν HBsAg(-), anti-HCV(-).

Κανένας από τους ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη δεν είχε λάβει προηγουμένως κανενός είδους θεραπευτική αγωγή για τη χρόνια ηπατίτιδα.

Στο σύνολο των ασθενών και των μαρτύρων μετρήθηκαν στον ορό τα επίπεδα των TH1 κυτταροκινών IFN- γ και IL-2 και των TH2 κυτταροκινών IL-4 και IL-10.

Οι μετρήσεις των κυτταροκινών στον ορό έγιναν με την εμπορικά διαθέσιμη ανοσοενζυμική μέθοδο Human Interleukin ELISA της εταιρείας ENDOGEN, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Σε συνολικά 21 ασθενείς, 6 με χρόνια ηπατίτιδα Β και 15 με χρόνια ηπατίτιδα C και σε 2 υγιείς μάρτυρες έγινε ποσοτική ανίχνευση του mRNA των TH1 κυτταροκινών IFN- γ

και IL-2 και των TH2 κυτταροκινών IL-4 και IL-10 στον ηπατικό ιστό.

Η λήψη του τεμαχίου του ηπατικού ιστού από τους ασθενείς έγινε μετά από βιοψία ήπατος με σερ βιοψίας κατά Menghini (Hepafix, B. Braun Melsungen, Germany). Η λήψη του τεμαχίου του ηπατικού ιστού από τους μάρτυρες έγινε διεγχειρητικά, κατά τη διάρκεια μερικής ηπατεκτομής λόγω τραυματικής ρήξης ήπατος. Το μήκος του ιστοτεμαχίου ήταν σε όλες τις περιπτώσεις το ίδιο: περίπου 25 mm. Τα ιστοτεμάχια αμέσως μετά τη λήψη τους ψύχθηκαν σε υγρό άζωτο και διατηρήθηκαν στους -70° C.

Για την ανίχνευση του mRNA των κυτταροκινών στον ηπατικό ιστό χρησιμοποιήθηκε μέθοδος, η οποία περιγράφηκε από τους Dumoulin et al. (1997), με μικρές παραλλαγές²⁵.

Η μέθοδος έχει ως βάση την ανάστροφη αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (RT-PCR) και αποτελείται από τέσσερα στάδια:

1. Εκχύλιση (extraction) του mRNA από τον ηπατικό ιστό, με τη χρήση Trizol (GIBCO)

2. Ανάστροφη μεταγραφή σε συμπληρωματικό DNA (complementary DNA, cDNA), με τη χρήση τυχαίων εκκινητών (random primers) και του ενζύμου ανάστροφη μεταγραφή (reverse transcriptase) (Superscript II RT, GIBCO)

3. PCR με τη χρήση ειδικών για την κάθε κυτταροκίνη εκκινητών (specific primers). Πιο αναλυτικά τα σωληνάρια τοποθετούνται σε θερμοκυκλοποιητή (thermal cycler) σε πρόγραμμα 35 κύκλων: αποδιάταξη (denaturation) στους 95° C επί 5 min, υβριδισμός των εκκινητών με τις συμπληρωματικές τους αλληλουχίες (annealing) στους 60° C επί 2 min, επέκταση των συμπληρωματικών αλυσίδων (extension) στους 72° C επί 2 min.

4. Ηλεκτροφόρηση σε gel αραρόζης. Η φωτογράφιση και ανάγνωση των αποτελεσμάτων γίνεται σε συσκευή εκπομπής υπερυώδους φωτεινής ακτινοβολίας UV (Vilber Lurmat)

Οι μέθοδοι της μελέτης είναι σε συμφωνία με τις αρχές διακήρυξης του Ελσίνκι (1975).

Στατιστική ανάλυση: Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τη βοήθεια του προγράμματος SPSS για τα Windows. Χρησιμοποιήθηκαν, ανάλογα με την περίπτωση, το Mann-Whitney non-parametric rank-sum test και το Wilcoxon test.

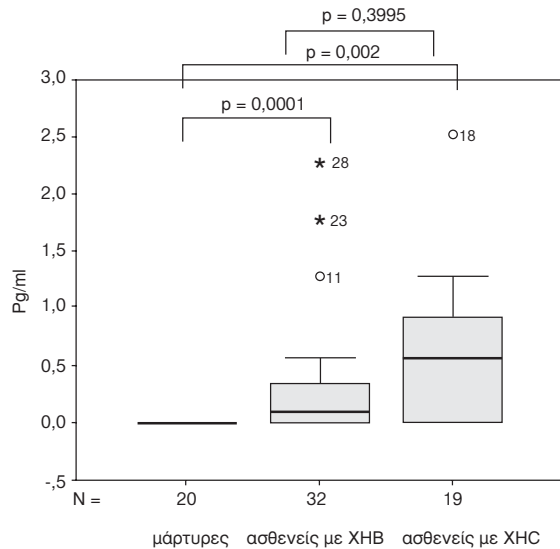
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

A. Ορός

IL-4

Τα επίπεδα της IL-4 τόσο στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, όσο και στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C ήταν σημαντικά αυξημένα σε σύγκριση με αυτά των υγιών μαρτύρων ($p < 0,0001$ και $p < 0,002$ αντίστοιχα). Αντίθετα δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές των επιπέδων της IL-4 του ορού μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών ($p = 0,3995$) (Εικ. 1).

Η μικρότερη (minimum) και η μεγαλύτερη τι-



Εικ. 1* Μέτρηση της IL-4 στον ορό των μαρτύρων, των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β (XHB) και των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (XHC). Οι τιμές των ασθενών και των δύο ομάδων εμφανίζουν στατιστικά σημαντική αύξηση σε σχέση με αυτές των υγιών μαρτύρων, όπως φαίνεται από τις τιμές των *p*. Η διαφορά των τιμών της IL-4 μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών δεν είναι στατιστικά σημαντική.

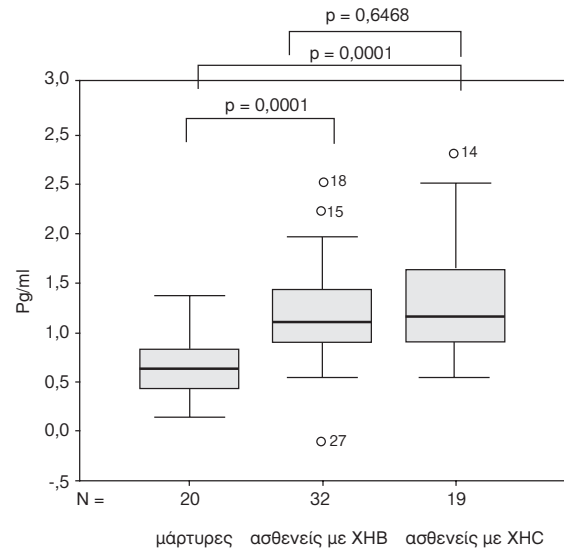
* Το γκρίζο τετράπλευρο αντιπροσωπεύει τη διασπορά των τιμών ανάμεσα στην 25^η και την 75^η εκατοστιαία θέση, η έκτασή του δηλαδή αντιπροσωπεύει το μέσο 50% των τιμών (interquartile range –IQR). Η έντονη οριζόντια γραμμή αντιπροσωπεύει το μέσο όρο των τιμών, ενώ εκτός του τετραπλεύρου απεικονίζονται οι αποκλίνουσες τιμές (outside values).

μή (maximum) της IL-4 σε pg/ml, ο μέσος όρος (mean) και η σταθερή απόκλιση (std deviation) των τιμών στους μάρτυρες και στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και C (XHB και XHC αντίστοιχα) έχουν ως εξής:

	n	minimum	maximum	mean	Std deviation
IL-4 μάρτυρες	20	0	0	0	0
IL-4 XHB	32	0	2,27	0,327	0,560
IL-4 XHC	19	0	2,52	0,538	0,665

IL-10

Τα επίπεδα της IL-10 τόσο στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β όσο και στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C ήταν επίσης σημαντικά αυξημένα σε σύγκριση με αυτά των υγιών μαρτύρων ($p < 0,0001$ και στις δυο περιπτώσεις). Αντίθετα δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της IL-10 του ορού μεταξύ των δύο ομάδων



Εικ. 2* Μέτρηση της IL-10 στον ορό των μαρτύρων, των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β (XHB) και των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (XHC). Οι τιμές των ασθενών και των δύο ομάδων εμφανίζουν στατιστικά σημαντική αύξηση σε σχέση με αυτές των υγιών μαρτύρων, όπως φαίνεται από τις τιμές των *p*. Η διαφορά των τιμών της IL-10 μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών δεν είναι στατιστικά σημαντική.

* Το γκρίζο τετράπλευρο αντιπροσωπεύει τη διασπορά των τιμών ανάμεσα στην 25^η και την 75^η εκατοστιαία θέση, η έκτασή του δηλαδή αντιπροσωπεύει το μέσο 50% των τιμών (interquartile range –IQR). Η έντονη οριζόντια γραμμή αντιπροσωπεύει το μέσο όρο των τιμών, ενώ εκτός του τετραπλεύρου απεικονίζονται οι αποκλίνουσες τιμές (outside values).

των ασθενών ($p = 0,6468$) (Εικ. 2).

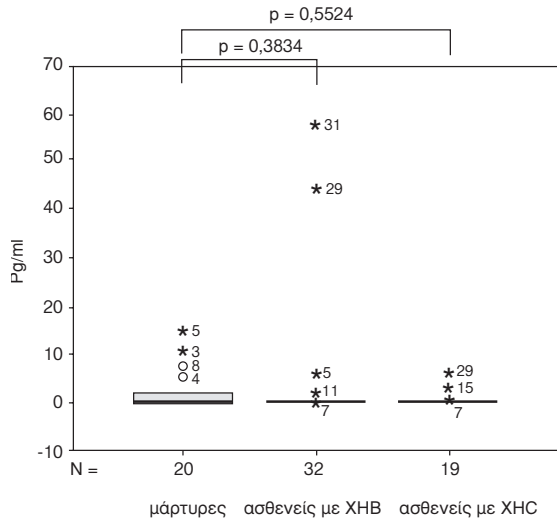
Η μικρότερη (minimum) και η μεγαλύτερη τιμή (maximum) της IL-10 σε pg/ml, ο μέσος όρος (mean) και η σταθερή απόκλιση (std deviation) των τιμών στους μάρτυρες και στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και C (XHB και XHC αντίστοιχα) έχουν ως εξής:

	n	minimum	maximum	mean	Std deviation
IL-10 μάρτυρες	20	0,640	1,870	1,139	0,282
IL-10 XHB	32	0,390	3,030	1,704	0,574
IL-10 XHC	19	1,050	3,330	1,816	0,619

IL-2, IFN-γ

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της IL-2 και της IFN-γ στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και C σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Εικ. 3, 4).

Η μικρότερη (minimum) και η μεγαλύτερη τι-



Εικ. 3.* Μέτρηση της IL-2 στον ορό των μαρτύρων, των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β (XHB) και των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (XHC). Η διαφορά των τιμών της IL-2 μεταξύ των μαρτύρων και των ασθενών δεν είναι στατιστικά σημαντική, όπως φαίνεται από τις τιμές των p.

* Το γκριζο τετράπλευρο αντιπροσωπεύει τη διασπορά των τιμών ανάμεσα στην 25^η και την 75^η εκατοστιαία θέση, η έκτασή του δηλαδή αντιπροσωπεύει το μέσο 50% των τιμών (interquartile range –IQR). Η έντονη οριζόντια γραμμή αντιπροσωπεύει το μέσο όρο των τιμών, ενώ εκτός του τετραπλεύρου απεικονίζονται οι αποκλίνουσες τιμές (outside values).

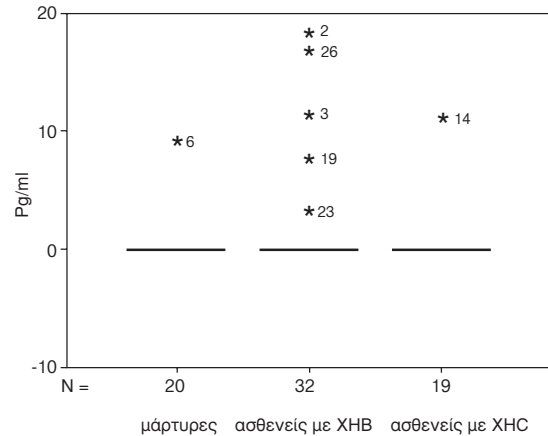
μή (maximum) της IL-2 και της IFN-γ σε pg/ml, ο μέσος όρος (mean) και η σταθερή απόκλιση (std deviation) των τιμών στους μάρτυρες και στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και C (XHB και XHC αντίστοιχα) έχουν ως εξής:

	n	minimum	maximum	mean	Std deviation
IL-2 μάρτυρες	20	0	15,070	1,940	3,965
IL-2 XHB	32	0	57,820	3,440	12,655
IL-2 XHC	19	0	6,020	0,791	1,948

	n	minimum	maximum	mean	Std deviation
IL-γ μάρτυρες	20	0	9,100	0,455	2,034
IL-γ XHB	32	0	18,220	1,793	4,788
IL-γ XHC	19	0	0	0	0

B. Ηπατικός ιστός

Σε κανένα από τα δείγματα του ηπατικού ιστού των 2 υγιών μαρτύρων δεν ανιχνεύθηκε mRNA των συγκεκριμένων κυτταροκινών (IL-2, IFN-γ,



Εικ. 4.* Μέτρηση της IFN-γ στον ορό των μαρτύρων, των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β (XHB) και των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (XHC). Η διαφορά των τιμών της IFN-γ μεταξύ των μαρτύρων και των ασθενών δεν είναι στατιστικά σημαντική, όπως φαίνεται από τις τιμές των p.

* Η έντονη οριζόντια γραμμή αντιπροσωπεύει το μέσο όρο των τιμών, ενώ πάνω από αυτήν απεικονίζονται οι αποκλίνουσες τιμές (outside values).

IL-4, IL-10).

Ενδοηπατική έκφραση του mRNA της TH1 κυτταροκίνης IL-2 ανιχνεύθηκε σε 6 συνολικά ασθενείς (1 με χρόνια ηπατίτιδα Β και 5 με χρόνια ηπατίτιδα C).

Ενδοηπατική έκφραση του mRNA της TH1 κυτταροκίνης IFN-γ ανιχνεύθηκε σε 2 συνολικά ασθενείς (1 με χρόνια ηπατίτιδα Β και 1 με χρόνια ηπατίτιδα C).

Σε κανένα από τα δείγματα του ηπατικού ιστού των 21 συνολικά ασθενών δεν ανιχνεύθηκε mRNA των TH2 κυτταροκινών IL-4 και IL-10.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρά τις τεράστιες προόδους που έχουν συντελεστεί σε ότι αφορά τις γνώσεις μας για την επιδημιολογία και τη μοριακή βιολογία των ιών Β και C της ηπατίτιδας, οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί της μετάπτωσης των δύο ιογενών ηπατιτιδών σε χρονιότητα, όσο και οι μηχανισμοί πρόκλησης της ηπατοκυτταρικής βλάβης δεν έχουν ακόμη πλήρως διευκρινιστεί.

Οι ιοί της ηπατίτιδας Β και C, στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν είναι άμεσα ηπατοκυτταροτοξικοί. Η ανοσιακή απάντηση του ξενιστή σε επίπεδο χυμικής και κυτταρικής ανοσίας εμπλέκεται στην εξουδετέρωση του ιού και συγχρόνως η κυτταρική ανοσία συμμετέχει στη φλεγμονώδη αντί-

δραση και στην πρόκληση της ηπατικής βλάβης.

Τα τελευταία έτη υπάρχει αρκετό ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με το ρόλο που διαδραματίζει το προφίλ των παραγόμενων κυτταροκινών στην ανοσοπαθogenεία των ιογενών ηπατιτίδων Β και C¹¹⁻²⁸. Τα ευρήματά της παρούσας μελέτης οδηγούν στο συμπέρασμα ότι κατά τη διαδρομή της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας Β και C στο περιφερικό αίμα επικρατεί η παραγωγή των TH2-τύπου κυτταροκινών, ενώ στον ηπατικό ιστό η παραγωγή των TH1-τύπου κυτταροκινών.

Οι βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με τις κυτταροκίνες στη χρόνια ηπατίτιδα Β είναι περιορισμένες, Μέτρηση στον ορό ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β των επιπέδων των κυτταροκινών IL-10, IL-2 και TNF-α αναφέρεται από τους Bozkaya και συν.²¹ σε πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι υπάρχει αυξημένη παραγωγή και των τριών αυτών κυτταροκινών στον ορό των ασθενών και μάλιστα τα επίπεδά τους παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με την παρουσία του HBeAg, το HBVDNA και την ιστολογική βαρύτητα της νόσου. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη είναι όμοια με αυτή της παρούσας μελέτης, εντούτοις τα ευρήματα συμβαδίζουν με τα δικά μας μόνο σε ότι αφορά την αύξηση της παραγωγής της IL-10 στον ορό. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η μελέτη αυτή αφορούσε ασθενείς με HBeAg(+) ηπατίτιδα Β, ενώ αντίθετα στην παρούσα μελέτη όλοι οι ασθενείς είχαν λοίμωξη με τον μεταλλαγμένο ιό, ήταν δηλαδή HBeAg (-) / anti HBe (+) και είχαν επιλεγεί ώστε να έχουν περίπου της ίδιας βαρύτητας χρόνια νόσο. Κατά συνέπεια τα διαφορετικά ευρήματα όσον αφορά τα επίπεδα της IL-2 είναι δυνατόν να οφείλονται σε αυτούς ακριβώς τους λόγους και στο γεγονός ότι είναι πιθανόν η ανοσιακή απάντηση που εγείρεται έναντι του μεταλλαγμένου ιού να διαφέρει από αυτήν έναντι του αρχικού HBeAg(+) ιού.

Όσον αφορά την ανίχνευση του mRNA των κυτταροκινών στο ήπαρ, η διεθνής βιβλιογραφία είναι εξαιρετικά πτωχή και ανευρέθηκε μόνο μια ανάλογη μελέτη. Οι Fukuda και συν.²⁹ διαπίστωσαν αύξηση του mRNA των τύπου TH1 κυτταροκινών IL-2 και IFN - γ στον ηπατικό ιστό κατά τις παροξύνσεις της χρόνιας HBV λοίμωξης και ελάττωσή τους, με υπερίσχυση της IL-4 (TH2), κατά την αποδρομή των παροξύνσεων αυτών. Κατά συνέπεια τα ευρήματά τους συμφωνούν με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, της οποίας όλοι οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο.

Σε ότι αφορά την ηπατίτιδα C, σχετικά μεγαλύτερος αριθμός μελετών έχει δημοσιευτεί τα τελευταία χρόνια γύρω από το ρόλο των κυτταροκινών. Το αυξημένο αυτό ερευνητικό ενδιαφέρον ίσως ερμηνεύεται από την ιδιαίτερη σημαντικότητα της HCV λοίμωξης, που απορρέει από το εξαιρετικά μεγάλο ποσοστό μετάπτωσής της σε χρονιότητα, από την έλλειψη προστατευτικού εμβολίου καθώς και από τον συνεχώς αυξανόμενο επιπολασμό της νόσου παγκόσμια, σε αντίθεση με ότι συμβαίνει με την ηπατίτιδα Β.

Οι Reiser και συν.¹⁸ διαπίστωσαν υπεροχή της TH2 απάντησης στη χρόνια ηπατίτιδα C, καθώς ανίχνευαν στον ορό των ασθενών αυξημένα επίπεδα των κυτταροκινών IL-4 και IL-10. Ωστόσο στην περίπτωση αυτή τα ευρήματα δεν συσχετιζόνταν με κλινικά, ιολογικά ή ιστολογικά ευρήματα.

Οι Fan και συν.²³ επίσης διαπίστωσαν σημαντική αύξηση των επιπέδων των TH2 κυτταροκινών IL-4 και IL-10 και πολύ μικρότερη αύξηση της IL-2, όχι όμως και της IFN-γ στον ορό των ασθενών. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι μια έντονη TH2-τύπου απάντηση είναι παρούσα κατά την χρόνια HCV λοίμωξη, η οποία πιθανόν ευθύνεται και για την μετάπτωση της λοίμωξης σε χρονιότητα.

Σε επίπεδο ηπατικού ιστού, οι Napoli και συν.²⁰ διαπίστωσαν ενδοηπατική αύξηση της έκφρασης του mRNA της IFN-γ και IL-2, η οποία σχετιζόταν με την βαρύτητα της ίνωσης και της πυλαίας φλεγμονής του ήπατος σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Κατά ανάλογο τρόπο οι Dumoulin και συν.²⁵ ανίχνευαν σε ηπατικό ιστό ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C αυξημένη έκφραση του mRNA της TH1 κυτταροκίνης IFN-γ, όχι όμως και των TH2 κυτταροκινών IL-4 και IL-10. Τα ευρήματα δεν εμφάνιζαν συσχέτιση με το βιοχημικό και ιολογικό προφίλ των ασθενών, ούτε και με την ιστολογική βαρύτητα της νόσου. Οι συγγραφείς πιθανολογούν ότι υπάρχει ελαττωμένη ευαισθησία του ιού στη δράση της IFN-γ με επακόλουθο τη μη εκκρίωσή του.

Τα ευρήματα των περισσότερων μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας φαίνεται πως είναι παρόμοια με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, τα οποία συνοψίζονται ως εξής:

α) Η ανίχνευση του mRNA των TH1 κυτταροκινών IL-2 και IFN-γ στον ηπατικό ιστό υποδηλώνει ότι οι κυτταροκίνες αυτές παράγονται από ενεργοποιημένους ενδοηπατικούς T λεμφοκυτταρικούς κλώνους, πιθανόν με σκοπό την καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού και την εξάλειψη της

λοιμώξης. Ωστόσο φαίνεται ότι η TH1 τύπου απάντηση στο ήπαρ δεν είναι ικανή να εκριζώσει τον ιό, ενώ επιπλέον πιθανόν ευθύνεται και για την πρόκληση της ηπατοκυτταρικής βλάβης.

β) Τα σημαντικά αυξημένα επίπεδα των TH2 κυτταροκινών IL-4 και IL-10 στον ορό των ασθενών υποδηλώνουν ότι οι κυτταροκίνες αυτές παράγονται από περιφερικούς T λεμφοκυτταρικούς κλώνους, πιθανόν με σκοπό να περιορίσουν την TH1 απάντηση στο ήπαρ ώστε να αποφευχθούν συστηματικές αντιδράσεις. Επιπρόσθετα αυτή η TH2 τύπου στροφή της ανοσιακής απάντησης ίσως συμβάλλει στην αδυναμία του ξενιστή να εξαλείψει τον ιό, με αποτέλεσμα τη μετάπτωση της νόσου σε χρονιότητα.

γ) Το γεγονός ότι δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα των παραγόμενων κυτταροκινών του ορού μεταξύ των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β και των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πιθανόν τα δύο νοσήματα έχουν κοινό παθογενετικό μηχανισμό.

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τη φαρμακευτική εταιρεία BioAnalytica για την ευγενική προσφορά των ειδικών για την κάθε κυτταροκίνη εκκινητών (specific primers, GENSET, France).

ABSTRACT

Lalla E, Raptopoulou-Gigi, Orfanou E, Sinakos E, Brettou E. Th1 and Th2 cytokine production in patients with chronic hepatitis B and C. *Hell Iatr* 2004, 70: 272-278.

The cytokine pattern secreted by T cells is believed to play an important pathogenetic role in chronic viral hepatitis. The aim of this study was to determine serum and intrahepatic Th1 and Th2 cytokine production in patients with chronic hepatitis B and C. Serum levels of Th1 (IL-2, IFN- γ) and Th2 (IL-4, IL-10) cytokines were measured in patients with chronic hepatitis B (n=32) and C (n=19), and controls (n=20). Intrahepatic mRNA expression of the same cytokines was determined in 6 patients with chronic hepatitis B, 15 with chronic hepatitis C and in 2 controls. Serum levels of IL-4 and IL-10 were significantly increased in both chronic hepatitis B and C patients compared to controls, whereas levels of IL-2 and IFN- γ ranged within normal limits (mean serum levels (pg/ml) of IL-4: controls 0, chronic

hepatitis B patients 0.327+0.560, chronic hepatitis C patients 0.538 +0.665, mean serum levels (pg/ml) of IL-10: controls 1.139+0.282, chronic hepatitis B patients 1.704+0.574, chronic hepatitis C patients 1.816+0.619, mean serum levels (pg/ml) of IL-2: controls 1.940+3.965, chronic hepatitis B patients 0.3440+12.655, chronic hepatitis C patients 0.791+1.948, mean serum levels (pg/ml) of IFN- γ : controls 0.455+2.034, chronic hepatitis B patients 1.793+4.788, chronic hepatitis C patients 0), Intrahepatic mRNA expression of IL-2 and IFN- γ was detected in 6 and 2 patients respectively. mRNA expression of IL-4 and IL-10 was not detected in any of the liver samples. This study showed that in chronic hepatitis B and C a Th1 (IL-2, IFN- γ) cytokine pattern predominates in the liver, while levels of Th2 (IL-4, IL-10) cytokines are increased in the periphery. This imbalance may contribute to liver damage and play a role in viral persistence.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999, 12: 351-66.
2. World Health Organization, *Hepatitis C*: global prevalence. *Wkly Epidemiol Rep* 1997: 341-8.
3. Chang K-M, Chisari FV. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Clinics Liv Dis* 1999, 2: 221-39.
4. Reherman B. Immunopathogenesis of hepatitis B, Management of hepatitis B. Bethesda 2000: 19-30.
5. Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of Chronic Hepatitis C: Immunological Features of Hepatic Injury and Viral Persistence. *Hepatology* 1999, 30: 595-601.
6. Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol* 2000, 32(Suppl 1): 96-112.
7. Abbas A,K. Cellular and Molecular Immunology, 3rd ed., Copyright 1997 W, B, Saunders Company.
8. Zinkernagel RM. Immunology taught by viruses. *Science* 1996, 271: 173-8.
9. Borrow P. Mechanisms of viral clearance and persistence. *Journal of Viral Hepatology*, 1997, Suppl, 2: 16-24.
10. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996, 17: 1384-6.
11. Milich DR. Influence of T helper cell subsets and cross-regulation in hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 1997, 4 (suppl,2): 48-59.
12. Bertoletti A, D' Elios MM, Bonni C, et al. Different cytokine profiles of intrahepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Gastroenterol* 1997, 112: 193-9.
13. Nelson DR. The Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Clinics in Liver Disease*, 2001 Nov,

- 5(4), 931-953 Cooper S, Erickson A, Adams EJ, et al: Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. *Immunity* 1999, 10: 439-49.
14. *Lechner F, Wong DKH, Dunbar PR, et al*, Analysis of successful immune response in persons infected with hepatitis C. *J Exp Med* 2000, 191: 1499-512.
15. *Tsai SL, Liaw YF, Chen MH, Yvong CY, Kuo GC*, Detection of type-2 like T-helper cells in hepatitis C virus infection: Implications for hepatitis C virus chronicity. *Hepatology* 1997, 25: 449-58.
16. *Shapiro S, Gershtein V, Elias N, Zuckerman E, Salman N, Lahai N*. mRNA cytokine profile in peripheral blood cells from chronic hepatitis C virus (HCV) - infected patients: effects of interferon-alpha (IFN-a) treatment. *Clin Exp Immunol* 1998, 114: 55-60.
17. *Eckels DD, Wang H, Hua Bian T, Tabatai N, Gill JC*. Immunobiology of hepatitis C virus (HCV) infection: the role of CD4 T cells in HCV infection. *Immunol Rev* 2000, 174: 90-7.
18. *Reiser M, Marousis G, Nelson DR, et al*. Serum interleukin 4 and interleukin 10 in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1997, 26: 471-8.
19. *Cacciarelli TV, Martinez CM, Gish RG, Villanueva JC, Krams SM*. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre- and post- treatment with interferon a. *Hepatology* 1996, 24: 6-9.
20. *Napoli J, Bishop GA, McGuinness PH, Painter DM, Mc Caughan GW*. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of TH1-associated cytokines. *Hepatology* 1996, 24: 759-65.
21. *Bozkaya H, Bozdayi M, Sarioglou M, et al*. Circulating IL-2, IL-10 and TNF-alpha in chronic hepatitis B: their relation to HBeAg status and the activity of liver disease. *Hepatogastroenterology* 2000 Nov-Dec, 47(36): 1675-9.
22. *Kakumu S, Okumura A, Ishikawa T, et al*. Serum levels of IL-10, IL-15 and soluble tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) receptors in type C chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1997, 109(3): 458-63.
23. *Fan XG, Liu WE, Li CZ, et al*. Circulating Th1 and Th2 cytokines in patients with hepatitis C virus infection. *Mediators Inflamm*, 1998, 7(4): 295-7.
24. *Schirren CA, Jung MC, Gerlach JT, et al*. Liver-derived hepatitis C virus-specific CD4+ T cells recognize multiple HCV epitopes and produce interferon gamma. *Hepatology* 2000, 32: 597-603.
25. *Dumoulin FL, Bach A, Leifeld L, et al*. Semiquantitative analysis of intrahepatic cytokine mRNAs in chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1997, 175(3): 681-5.
26. *Bergamini A, Bolacchi F, Cerasari G, et al*. Lack of evidence for the Th2predominance in patients with chronic hepatitis C. *Clin Exp Immunol*, 2001, 123: 451-8.
27. *Cribier B, Schmitt C, Rey D, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F*. Production of cytokines in patients infected by hepatitis C virus. - *J Med Virol* - 01-Jun-1998, 55(2): 89-91.
28. *Gruner N, Gerlach TJ, Jung MC, et al*. Association of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells with viral clearance in acute hepatitis C. *J Infect Dis* 2000, 181: 1528-36.
29. *Fukuda R, Ishimura N, Nguyen TX, et al*. The expression of IL-2, IL-4 and IFN-gamma mRNA using liver biopsies in different phases of acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Clin Exp Immunol* 1995, 100: 446-51.
30. *Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al*. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995, 22: 696-9.

Αλληλογραφία:

Μ. Ραπτοπούλου-Γιγί
Β' Παθολογική Κλινική
Νοσοκομείο Ιπποκράτειο
Κωνσταντινουπόλεως 49
Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Μ. Raptopoulou-Gigi
Β' Medical Department
"Hippocraton" Hospital
49, Konstantinoupoleos Str.
Thessaloniki
Greece

Οι μεταβολές του ισοπροστανίου 8-iso-PGF_{2α} στα μεσοκυττάρια υγρά των μυών αιμοκαθαρόμενων ασθενών

I. Καραμούζης¹, Δ. Γρέκας², Μ. Καραμούζης¹, Sv. Valiveva-Staikova³, D. Kovachev³, Α. Τριάντος¹, Στ. Ηλιάδης¹, Γ. Παπαγεωργίου¹, Δ. Δημητριάδου¹

¹ Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ Θεσσαλονίκης

² Α' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης

³ Clinic of Nephrology, Medical University of Varna, Bulgaria

Περίληψη. Το 8-iso-PGF_{2α} είναι ένα από τα σπουδαιότερα F₂-ισοπροστανία, το οποίο παράγεται στα κύτταρα των ιστών του ανθρώπινου οργανισμού με τη μη ενζυμική δράση των ελευθέρων ριζών πάνω στο αραχιδονικό οξύ των φωσφολιπιδίων, των κυτταρικών μεμβρανών και των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος, ανεξάρτητα από την ενζυμική δράση της κυκλοοξυγονάσης (COX). Η μέτρηση των επιπέδων του 8-iso-PGF_{2α} στο πλάσμα θεωρείται ο πιο αξιόπιστος βιοχημικός δείκτης της λιπιδικής υπεροξειδωσής και του οξειδωτικού stress ασθενών με ένα πλήθος παθολογικών καταστάσεων (καρδιαγγειακές παθήσεις, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, πνευμονικές παθήσεις, αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, νόσος του Alzheimer, κακοήθη νοσήματα, σαρκοείδωση, ραβδομυόλυση, σπλαχνική παχυσαρκία, ηπατονεφρικό σύνδρομο κ.ά.) μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο δεν υπάρχουν αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τις μεταβολές του 8-iso-PGF_{2α} στα μεσοκυττάρια υγρά των μυών (μ.υ.), κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Ο σκοπός της μελέτης αυτής ήταν: α) Να συλληχθούν τα μεσοκυττάρια υγρά των μυών αιμοκαθαρόμενων ασθενών με τη μέθοδο της μικροδιαπίδυσης in vivo. β) Να μετρηθούν τα επίπεδα του 8-iso-PGF_{2α} στα μ.υ. των μυών αιμοκαθαρόμενων ασθενών και να εκτιμηθούν οι μεταβολές τους πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την αιμοκάθαρση. Το υλικό μας το αποτέλεσαν τρεις αιμοκαθαρόμενοι ασθενείς ηλικίας 45-52 χρόνων, σε καλή γενική

κατάσταση, που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (στη Νεφρολογική Κλινική - Τμήμα Αιμοκάθαρσης της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Βάρνας Βουλγαρίας). Σε κάθε έναν από τους ασθενείς τοποθετήθηκαν με τη βοήθεια ειδικού καθετήρα δυο ημιδιαπερατές μεμβράνες (CMA Medical, Stockholm, Sweden) στον έξω πλατύ μηριαίο μυ. Μετά την εισαγωγή των μεμβρανών έγινε έγχυση ισότονου διαλύματος Ringer's acetate με τη βοήθεια μικροαντλίας και με ταχύτητα ροής 0,30 ml/min. Το διαπίδυμα συλλέχθηκε: α) σε διάστημα 0 min-60 min πριν την αιμοκάθαρση, β) σε διάστημα 0 min-60 min, γ) 60 min-120 min, δ) 120 min-180 min, ε) 180 min-240 min κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και ζ) σε διάστημα 0 min-60 min μετά την αιμοκάθαρση. Από τις μετρήσεις μας διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του 8-iso-PGF_{2α} στα μ.υ. του έξω πλατύ μηριαίου μυός αυξήθηκαν σημαντικά την πρώτη ώρα μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης, διατηρήθηκαν αυξημένα στη δεύτερη, τρίτη και τέταρτη ώρα, καθώς και κατά τη διάρκεια της πρώτης ώρας μετά την αιμοκάθαρση. Συμπεραίνεται ότι: α) κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης οι ασθενείς υφίστανται λιπιδική υπεροξειδωσής και έντονο οξειδωτικό stress, το οποίο παραμένει και μία ώρα μετά το τέλος της. β) Η μέθοδος της μικροδιαπίδυσης in vivo μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια και στους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς για την άμεση εκτίμηση της λιπιδικής υπεροξειδωσής και του οξειδωτικού stress των κυττάρων του μυϊκού τους ιστού. *Ελλην Ιατρ 2004, 70: 279 - 285.*

Το 8-iso-PGF_{2α} (8-iso-προσταγλανδίνη F_{2α}) είναι το σπουδαιότερο από τα F₂-ισοπροστάνια (64 ισομερή), το οποίο ανήκει στην τάξη III αυτών¹. Η βιοσύνθεσή του γίνεται με τη δράση των ελευθέρων ριζών πάνω στο αραχιδονικό οξύ (α. ο.), των φωσφολιπιδίων, των κυτταρικών μεμβρανών, των ιστών και οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού και των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος. Η μη ενζυμική αυτή σύνθεση του 8-iso-PGF_{2α} θεωρείται ανεξάρτητη του καταβολισμού του α.ο. δια μέσου της δράσης της κυκλοοξυγονάσης (COX-I, COX-II)²⁻⁴. Πρόσφατες όμως έρευνες υποστηρίζουν ότι το 8-iso-PGF_{2α} παράγεται σε πολύ μικρές ποσότητες και κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με τη δράση της COX-I, ταυτόχρονα με τη βιοσύνθεση του θρομβοξανίου (TXA₂), καθώς επίσης και από τα μονοκύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού, είτε με ενζυμική, είτε με μη ενζυμική δράση⁵. Πέραν αυτών, η βιοσύνθεση του 8-iso-PGF_{2α} επηρεάζεται και από ορισμένους περιβαλλοντικούς και διαιτητικούς παράγοντες (κάπνισμα, αυξημένο όζον, υπεριώδη ακτινοβολία (UV), ελαιόλαδο, βιταμίνη C, E, μαύρο τσάι κ.ά.⁶⁻¹³. Το βιομόριο αυτό στο πλάσμα του ανθρώπινου οργανισμού κυκλοφορεί σε δυο μορφές, το ελεύθερο και το εστεροποιημένο στα φωσφολιπίδια των LDL. Η αναλογία των δύο μορφών (ελεύθερο / εστεροποιημένο) είναι περίπου 1:2¹⁴⁻¹⁶.

Η ημιπερίοδος ζωής του 8-iso-PGF_{2α} είναι 16 min και κατά τον καταβολισμό του σχηματίζονται τουλάχιστον δύο κύρια παράγωγά του το 2,3 dino-8-iso-PGF_{2α} και το 2,3 dino-, 5,6-διϋδρο-8-iso-PGF_{2α}. Πέραν αυτών πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι με επιμερισμό του 8-iso-PGF_{2α} σχηματίζεται και η προσταγλανδίνη E₂ (PGE₂) ανεξάρτητα από τη βιοσύνθεσή της με τη δράση της COX¹⁷.

Το 8-iso-PGF_{2α} έχει έντονες βιολογικές δράσεις, οι σπουδαιότερες από τις οποίες είναι οι εξής:

α) Ασκει έντονη αγγειοσυσταλτική δράση (κυρίως στις νεφρικές και πνευμονικές αρτηρίες)

β) Προκαλεί προσκόλληση και συσώρευση των αιμοπεταλίων συνεργικά με το θρομβοξανίο. Οι δράσεις του 8-iso-PGF_{2α} ρυθμίζονται δια μέσου των υποδοχέων του θρομβοξανίου / ενδοϋπεροξειδίου H₂ προσταγλανδινών (TXA₂/PGH₂)^{16,18-21}.

Η μέτρηση των επιπέδων του 8-iso-PGF_{2α} στο πλάσμα θεωρείται ο πλέον αξιόπιστος βιοχημικός δείκτης σε παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από έντονη λιπιδική υπεροξειδωση και αυξημένο οξειδωτικό stress, εξ αιτίας της αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών (κυρίως οξυγό-

νου και αζώτου)²². Οι σπουδαιότερες από τις παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα του 8-iso-PGF_{2α} στα βιολογικά υγρά των ασθενών είναι οι εξής:

α) οι καρδιολογικές παθήσεις (καρδιακή ανεπάρκεια, ασταθής στηθάγχη κ.ά.)²³⁻²⁵,

β) ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και λιγότερο ο τύπου 1²⁶⁻²⁷,

γ) οι πνευμονικές παθήσεις (άσθμα, κυστική ίνωση, πνευμονική υπέρταση κ.ά.)²⁸⁻³⁰,

δ) διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις (αυτοάνοσα νοσήματα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, κ.ά.)³¹⁻³³,

ε) διάφορα νευροεκφυλιστικά νοσήματα (νόσος του Alzheimer, παθήσεις του νωτιαίου σπλήνα κ.ά.)³⁴⁻³⁵,

στ) διάφορα κακοήθη νοσήματα³⁶,

ζ) η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια³⁷⁻⁴⁰,

Σκοπός της μελέτης ήταν:

α) να συλλεχθούν με ασφάλεια τα μεσοκυττάρια υγρά των μυών με τη νέα μέθοδο της μικροδιαπίδυσης in vivo,

β) να μετρηθούν τα επίπεδα του F₂-ισοπροστανίου 8-iso-PGF_{2α} στα μ.υ. των μυών αιμοκαθαρόμενων ασθενών και να εκτιμηθούν οι μεταβολές τους πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από την αιμοκάθαρση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το υλικό μας το αποτέλεσαν τρεις χρόνια αιμοκαθαρόμενοι ασθενείς της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού της Νεφρολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Βάρνας της Βουλγαρίας (στα πλαίσια επιστημονικής μας συνεργασίας). Οι τρεις ασθενείς ήταν ηλικίας 45, 51 και 52 ετών. Κλινικά ήταν σε πολύ καλή κατάσταση και δεν έπαιρναν φάρμακα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις μετρήσεις μας (αναγωγικές ουσίες, αναστολείς της COX κ.ά.). Ο συνολικός χρόνος αιμοκάθαρσης ήταν 15, 30 και 20 μήνες αντίστοιχα με φίλτρα fresenius polysulfione. Σε κάθε έναν από τους παραπάνω ασθενείς ελήφθησαν μεσοκυττάρια υγρά των μυών με τη μέθοδο της μικροδιαπίδυσης in vivo. Για το σκοπό αυτό, τοποθετήθηκαν από δυο ημιδιαπερατές μεμβράνες, με τη βοήθεια ειδικών καθετήρων (CMA 60 microdialysis catheter CMA Medical Stockholm, Sweden), στον έξω πλάτυ μηριαίο μυ του δεξιού ποδιού. Η εισαγωγή των καθετήρων στους μύς έγινε 30 min πριν την έναρξη της συλλογής του διαπιδύματος και συνολικά 90 min (30 min+60 min) πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης, μετά από τοπική αναισθησία και τοπική αντισηψία. Με τον τρόπο αυτό αποφεύχθηκαν τα πιθανά προβλήματα αιμορραγίας εξαιτίας της χορήγησης ηπαρίνης στους ασθενείς κατά την αιμοκάθαρση.

Η συλλογή των δειγμάτων έγινε κατά το χρονικό διάστημα α) 0 min - 60 min πριν την αιμοκάθαρση (XNA₀) β) κατά το χρονικό διάστημα 0 min - 60 min (XNA₁), γ) 60 min - 120 min (XNA₂), δ) 120 min - 180 min (XNA₃), ε) 180 min - 240 min

(XNA₄) κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και ζ) κατά το χρονικό διάστημα 0 min -60 min (XNA₅) μετά την αιμοκάθαρση.

Σε κάθε ένα από του ασθενείς ελήφθησαν διπλά δείγματα σε κάθε χρονική στιγμή.

Μικροδιαπίδυση in vivo

Στην παρούσα μελέτη, για τη συλλογή των μεσοκυτταρίων υγρών του έξω πλατύ μηριαίου μυός και στη συνέχεια του προσδιορισμού των επιπέδων του 8-iso-PGF_{2α} σε αυτά, εφαρμόστηκε η τεχνική της μικροδιαπίδυσης in vivo όπως αυτή περιγράφεται σε προηγούμενη εργασία μας⁴¹. Εν συντομία, η μικροδιαπίδυση in vivo βασίζεται στη διαπίδυση ουσιών μικρού μοριακού βάρους <20 Kda (όπως είναι στην περίπτωση μας το 8-iso-PGF_{2α}) δια μέσου ημιδιαπερατής μεμβράνης, που τοποθετείται στον υπό έρευνα ιστό ή όργανο. Η μέτρηση του ποσοστού της διαπιδυμένης ουσίας (απόδοση διαπίδυσης) γίνεται πειραματικά, χρησιμοποιώντας επισημασμένα μόρια (π.χ. με H³) της εξεταζόμενης ουσίας, κάτω από τις ίδιες συνθήκες ή καταστάσεις που ισχύουν για τον υπό μελέτη ιστό⁴². Η διαδικασία της διαπίδυσης γίνεται με τη χρησιμοποίηση ειδικής μικροαντλίας, με την οποία εισάγεται ο κατάλληλος διαλύτης (συνήθως ισότονο διάλυμα Ringer's acetate, με πολύ μικρή ταχύτητα ροής (0,1-5,0 ml/1') στην ημιδιαπερατή μεμβράνη που έχει τοποθετηθεί προηγουμένως στον υπό μελέτη ιστό, με τη βοήθεια ειδικού καθετήρα. Η συλλογή των δειγμάτων (διαπίδυμα) γίνεται μετά από ορισμένο χρόνο, σε ειδικά μικροσωληνάκια. Στη συνέχεια στο διαπίδυμα γίνεται ανίχνευση, ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός του ζητούμενου βιομορίου, λαμβάνοντας υπόψη την απόδοση της διαπίδυσης της μελετούμενης ουσίας⁴².

Μέθοδοι προσδιορισμού του 8-iso-PGF_{2α}

Ο ποσοτικός προσδιορισμός των επιπέδων του ελεύθερου 8-iso-PGF_{2α} στα μ.υ. των μυών έγινε με ανοσοενζυμική μέθοδο με τυποποιημένα αντιδραστήρια (kit) της εταιρείας Cayman Chemical Company No 516351 (www.Cayman Chem. com).

Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 5 pg/ml και η επαναληψιμότητα πολύ καλή. Συγκεκριμένα ο συντελεστής μετα-

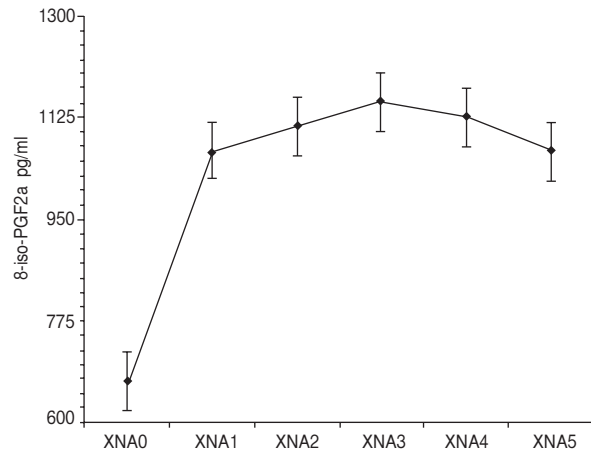
βλητότητας CV ήταν 5% με αντιδραστήρια της ίδιας συσκευασίας και 7,3% με διαφορετικής. Επίσης η ειδικότητα της μεθόδου ήταν πολύ καλή⁴¹.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική αξιολόγηση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα NCSS 2000 με τη δοκιμασία ANOVA και συγκεκριμένα με το πλήρως τυχαίοποιημένο σχέδιο ομάδων (randomized complete block design), στο οποίο οι ομάδες ήταν οι ασθενείς και οι παρεμβάσεις οι επανειλημμένες μετρήσεις του 8-iso-PGF_{2α}. Για την ανάδειξη της διαφοράς των μέσων τιμών του 8-iso-PGF_{2α} μεταξύ των ασθενών της μελέτης έγινε η δοκιμασία Tukey-Kramer σε επίπεδο 0,05 και 0,01.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματά μας παρουσιάζονται στον πίνακα 1 και στο διάγραμμα της εικόνας 1 και εκφρά-



Εικ. 1. Γραφική παράσταση των μέσων τιμών των επιπέδων του 8-iso-PGF_{2α} στα μ.υ. των μυών των ασθενών με τις αντίστοιχες σταθερές αποκλίσεις αυτών στους έξι χρόνους αιμοληψίας.

Πίνακας 1. Μέσες τιμές των επιπέδων του 8-iso-PGF_{2α} στα μ.υ. των μυών των ασθενών της μελέτης με τις αντίστοιχες σταθερές αποκλίσεις αυτών και τη στατιστική τους αξιολόγηση στους έξι χρόνους αιμοληψίας

	8-iso-PGF _{2α} pg/ml					
	XNA ₀	XNA ₁	XNA ₂	XNA ₃	XNA ₄	XNA ₅
	670,5 ±81,0	1067,5 ±126,3	1109,8 ±130,8	1153,3 ±136,3	1125,7 ±133,4	1068,0 ±126,4
1.		p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
2.			p<0,05	p<0,01	p<0,01	N.S.
3.				p<0,05	N.S.	p<0,05
4.					N.S.	p<0,05
5.						p<0,05

Σύγκριση των μέσων τιμών του 8-iso-PGF_{2α} μεταξύ της ομάδας:

1. XNA₀ και των ομάδων XNA₁, XNA₂, XNA₃, XNA₄ και XNA₅,
2. XNA₁ και των ομάδων XNA₂, XNA₃, XNA₄ και XNA₅
3. XNA₂ και των ομάδων XNA₃, XNA₄ και XNA₅,
4. XNA₃ και των ομάδων XNA₄ και XNA₅
5. XNA₄ και της ομάδας XNA₅

ζονται με τη μέση τιμή (\bar{x}) της συγκέντρωσης του 8-iso-PGF_{2α} στα μ.υ. με τις αντίστοιχες σταθερές αποκλίσεις αυτών (s.d.).

Η απόδοση της διαπίδυσης του 8-iso-PGF_{2α} διά μέσου των ημιδιαπερατών μεμβρανών θεωρήθηκε ότι ήταν σχεδόν στο 100% σε όλες τις ημιδιαπερατές μεμβράνες, στις συνθήκες του πειράματος, με την πολύ χαμηλή ταχύτητα διοχέτευσης (0,3 μl/1 min) με τη μικροαντλία του διαλύτου (Ringer's acetate) στους μυσ⁴².

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κατ' αρχήν θα πρέπει να αναφερθεί ότι η εφαρμογή της μικροδιαπίδυσης in vivo στους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς, ήταν απόλυτα ασφαλής και δεν προέκυψαν προβλήματα αιμορραγίας παρά τη χορήγηση ηπαρίνης κατά τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης. Αυτό πιθανώς οφειλόταν στο γεγονός ότι οι καθετήρες με τις ημιδιαπερατές μεμβράνες τοποθετήθηκαν στους μυσ των ασθενών αρκετό χρόνο (90') πριν τη χορήγηση ηπαρίνης και την έναρξη της αιμοκάθαρσης, οπότε τυχόν μικροκακώσεις των μυών από τις βελόνες του καθετήρα, επουλώθηκαν και δεν υπήρχε κανένα πρόβλημα αιμορραγίας με την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Ανάλογη ασφαλή εφαρμογή της μικροδιαπίδυσης in vivo σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς ανέφεραν και οι Alquist M. και συν. 1999 με τη διαφορά ότι οι παραπάνω ερευνητές μέτρησαν ουρία στο μ.υ. των μυών και όχι το F₂-ισοπροστανίνο⁴³. Διευκρινίζεται ότι το διαπίδυμα που συλλέγεται με την εφαρμογή της in vivo μικροδιαπίδυσης στερείται ενζύμων, διότι τα ένζυμα ως μεγαλομοριακές ενώσεις δεν περνούν τις ημιδιαπερατές μεμβράνες. Αποτέλεσμα αυτού είναι, τα διάφορα βιομόρια, που συλλέγονται με το διαπίδυμα δεν καταβολίζονται, παραμένουν άθικτα και η μέτρηση των επιπέδων αυτών στα μεσοκυττάρια υγρά (διαπίδυμα), πριν διαχυθούν στον μεγάλο όγκο του αίματος, δίδουν την πραγματική εικόνα της παραγωγής αυτών από τα κύτταρα των ιστών⁴².

Όσον αφορά τα επίπεδα του ελεύθερου 8-iso-PGF_{2α} στα μ.υ. των μυών των αιμοκαθαρόμενων ασθενών διαπιστώθηκε ότι αυξάνονταν σταδιακά με την πρόοδο της αιμοκάθαρσης και σχεδόν σταθεροποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της 3^{ης} και 4^{ης} ώρας, ενώ ελαττώθηκαν κατά τη διάρκεια της 1^{ης} ώρας μετά την αιμοκάθαρση σε σχέση με αυτά της 3^{ης} και 4^{ης} ώρας. Παρέμειναν όμως υψηλότερα από τα επίπεδα του 8-iso-PGF_{2α} κατά τη διάρκεια

της 1^{ης} ώρας πριν την αιμοκάθαρση. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα του 8-iso-PGF_{2α} στα μ.υ. των μυών των αιμοκαθαρόμενων ασθενών α) Κατά τη διάρκεια της 1^{ης} ώρας πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης ήταν 670,5±81,0 pg/ml, β) Κατά τη διάρκεια της 1^{ης} ώρας από την έναρξη της αιμοκάθαρσης αυξήθηκαν σημαντικά (1067,5±126,3 pg/ml, p<0,01), γ) Κατά τη διάρκεια της 2^{ης} ώρας από την έναρξη της αιμοκάθαρσης αυξήθηκαν ακόμη περισσότερο (1109,8±130,8 pg/ml) με στατιστικά σημαντική διαφορά από τα επίπεδά του κατά τη διάρκεια της 1^{ης} ώρας (p<0,052), δ) Κατά τη διάρκεια της 3^{ης} ώρας από την έναρξη της αιμοκάθαρσης πήραν τη μέγιστη τιμή (1153,3±136,6 pg/ml), με στατιστικά σημαντική διαφορά από τα επίπεδά του κατά τη διάρκεια της 2^{ης} ώρας (p<0,05), ε) Κατά τη διάρκεια της 4^{ης} ώρας από την έναρξη της αιμοκάθαρσης ήταν σχεδόν ίδια με τα επίπεδά τους κατά τη διάρκεια της 3^{ης} ώρας, με μη στατιστικά σημαντική (N.S.) διαφορά μεταξύ τους. ζ) Κατά τη διάρκεια της 1^{ης} ώρας μετά την αιμοκάθαρση ήταν σημαντικά χαμηλότερα (1068,0±126,4 pg/ml) από τα επίπεδά του κατά τη διάρκεια της 4^{ης} ώρας (p<0,05), αλλά σημαντικά υψηλότερα από τα επίπεδά του πριν την έναρξη της αιμοκάθαρσης (p<0,01).

Τα επίπεδα του ελεύθερου 8-iso-PGF_{2α} στους χρόνια αιμοκαθαρόμενους ασθενείς πριν από την αιμοκάθαρση ήταν σημαντικά υψηλότερα από τα επίπεδα του ελεύθερου 8-iso-PGF_{2α} στα μεσοκυττάρια υγρά των μυών φυσιολογικών ατόμων που είχαμε βρει σε προηγούμενη μελέτη μας⁴¹ (112,5±30,2 pg/ml, p<0,001). Δυστυχώς δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές για σύγκριση σχετικά με τα επίπεδα του μελετούμενου βιομορίου στα μεσοκυττάρια υγρά αιμοκαθαρόμενων ασθενών κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης αυτών. Η αύξηση του 8-iso-PGF_{2α} στα μ.υ. των χρόνια αιμοκαθαρόμενων ασθενών πιθανόν οφείλεται στην αυξημένη λιπιδική υπεροξειδωση και στο αυξημένο οξειδωτικό stress που έχουν οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA) και ιδιαίτερα οι νεφροπαθείς τελικού σταδίου που κάνουν αιμοκάθαρση. Η αυξημένη λιπιδική υπεροξειδωση και το αυξημένο οξειδωτικό stress των χρόνια αιμοκαθαρόμενων ασθενών πρέπει να οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών (κυρίως οξυγόνου και αζώτου) και στους μειωμένους παράγοντες εξουδετέρωσής τους στους παραπάνω ασθενείς⁴⁴.

Πιο συγκεκριμένα, το αυξημένο οξειδωτικό stress (που συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή

των δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου) και η αυξημένη λιπιδική υπεροξειδωση των αιμοκαθαρόμενων ασθενών πρέπει να οφείλεται:

1. Στο ουραιμικό περιβάλλον, το οποίο προκαλεί αυξημένη παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και αζώτου από τα πολυμορφοπύρρηνα^{44,45}.

2. Στην απώλεια των υδατοδιαλυτών αντιοξειδωτικών-αναγωγικών ουσιών μοριακού βάρους (βιταμίνης C, σεληνίου κ.ά.) κατά την αιμοκάθαρση^{46,47} και στη βιοσυμβατότητα των μεμβρανών των φίλτρων που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Υποστηρίζεται μάλιστα ότι με την επαφή του αίματος με τις γραμμές σύνδεσης από πλαστικό υλικό (ξένο σώμα), ενεργοποιούνται τα πολυμορφοπύρρηνα και παράγουν αυξημένα ποσά των ROS. Επίσης κατά τις επιμολύνσεις του διαλύματος της αιμοκάθαρσης από ενδοτοξίνες και πυρετογόνες ουσίες ενεργοποιούνται τα μονοκύτταρα μακροφάγα και παράγουν μεγαλύτερα ποσά των ROS⁴⁸⁻⁵⁰. Τα παραπάνω ενισχύονται και από το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι τα επίπεδα του 8-iso-PGF_{2α} στα μ.υ. των αιμοκαθαρόμενων ασθενών, αυξάνονταν σταδιακά με την πρόοδο της αιμοκάθαρσης, ενώ ελαττώνονταν μετά από αυτήν.

3. Στη χορήγηση ορισμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων όπως του σιδήρου και της ερυθροποιητίνης στους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς, οι οποίες πιθανόν αυξάνουν το οξειδωτικό stress των ασθενών αυτών.⁵¹

4. Πέραν αυτών υπάρχουν και περιβαλλοντικοί καθώς και διατροφικοί παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν σημαντικά, αλλά σε διαφορετικό βαθμό κάθε ένα από τους ασθενείς αυτούς, ανάλογα με το περιβάλλον που ζουν και τις διαιτητικές τους συνήθειες.⁶⁻¹¹

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης προέκυψε ότι α) Η τεχνική της in vivo μικροδιαπίδυσης στους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς είναι ασφαλής, και μπορεί να εφαρμοστεί ακίνδυνα για τη συλλογή μεσοκυττάρων υγρών των μυών τους και την εκτίμηση της λιπιδικής υπεροξειδωσης και του οξειδωτικού stress των ασθενών αυτών κατευθείαν στα μεσοκυττάρια υγρά των μυών τους πριν τα προϊόντα του οξειδωτικού stress διαχυθούν στο αίμα και καταβολιστούν. β) Η λιπιδική υπεροξειδωση (εκφραζόμενη με τα επίπεδα του 8-iso-PGF_{2α} στα μεσοκυττάρια υγρά των μυών) των αιμοκαθα-

ρόμενων ασθενών πριν την έναρξη της αιμοκάθαρσης είναι μεγαλύτερη από αυτή των φυσιολογικών ατόμων και αυξάνεται σταδιακά με την πρόοδο της αιμοκάθαρσης, ενώ ελαττώνεται μετά το τέλος αυτής.

ABSTRACT

Karamouzis I, Grekas D, Karamouzis M, Valiveva-Staikova Sv, Kovachev D, Triantos A, Eliadis St, Papageorgiou G, Dimitriadou A. The changes of muscle interstitial F₂-isoprostane 8-iso-PGF_{2α} in hemodialyzed patients. Hell Iatr 2004, 70: 279-285.

The 8-iso-prostaglandin F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}) is a characteristic F₂-isoprostane which is produced in humans via free radical-catalyzed lipid peroxidation mechanism of arachidonic acid and it is independent from the cyclooxygenase synthase pathway. The measurement of plasma levels of 8-iso-PGF_{2α} has been proposed to be the most reliable biochemical index of lipid peroxidation and oxidative stress status in patients with a great number of pathological conditions including the hemodialyzed patients. However, there are no references in the literature about local muscle interstitial 8-iso-PGF_{2α} production and movement during hemodialysis. In this study, two microdialysis probes were inserted with CMA-60 microdialysis catheters into the vastus lateralis of the quadriceps femoris muscle group of the right leg of three stable male patients with end stage renal failure, undergoing hemodialysis. The dialysate fluids were collected i) during 60 min before hemodialysis, ii) during 0 min-60 min, 60 min-120 min, 120 min-180 min and 180 min-240 min during hemodialysis and iii) during 0 min-60 min after hemodialysis. The results have shown that the muscle interstitial fluid (i.f.) levels of 8-iso-PGF_{2α} a) one hour before hemodialysis were higher than in normal people b) The i.f. levels of 8-iso-PGF_{2α} during hemodialysis were higher than before hemodialysis c) The i.f. levels of 8-iso-PGF_{2α} one hour after hemodialysis continued to be higher than before. The measurements show that during hemodialysis there is an increase of lipid peroxidation and increased oxidative stress.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chabrand Ch, Rivalta Cl, Bagnati R, et al. Identification of metabolites from type III F₂-isoprostane diastereoisomers by masspectrometry. J Lipid Res 2002, 43: 499-509.

2. Roberts J, Morrow D. Measurement of F₂-isoprostanes as index of oxidative stress in vivo. *Free radical Biol Med* 2000, 28: 505-13.
3. Lawson A, Rokain J, Fitzgerald A. Isoprostane, analysis and use as indices of: lipid peroxidation in vivo. *J Biol Chem* 1999: 24441-4.
4. Morrow D, Hill F, Burk F, Nammonz M, Badr F, Roberts J. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in human by non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism *Proc Nat Acad Sci USA* 1990, 77: 9383-7.
5. Pratico D, Lawson JA, FitzGerald GA. Cyclooxygenase - dependent formation of the isoprostane, 8-epi-prostaglandin F_{2a}. *J Biol Chem* 1995, 270: 9800-8.
6. Long N, Suh J, Morrow J, et al. Ozone cause lipid peroxidation but little antioxidant depletion in exercising and nonexercising hamsters *J Appl Physiol* 2001, 91: 1694-700.
7. Grundmen JU, Wiswedele D, Hirsch D, Gollnick HP. Detection of monohydroxylicosa retransoic acid and F₂-isoprostane in microdialysis samples of human UV irradiation skin by gas chromatography mass spectrometry. *Skin Pharmacol Physiol* 2004, 17: 37-41.
8. Dietrich M, Block G, Benowitz N, et al. Vitamin C supplementation decreases oxidative, stress biomarkers F₂-isoprostanes in plasma of non smokers exposed to environmental tobacco smoke. *Nutr Cancer* 2003, 45(2): 176-84.
9. Moreno J, Carbonell T, Sanchez T, Mizet S, Mitjavila M.T. Olive oil decrease both oxidative stress and production of arachidonic acid metabolites by the prostaglandin G/H synthase pathway in rat macrophages. *J Nutrition* 2001, 131: 2145-9.
10. Walfam R, Ognogno A, Efthimiou Y, Budinsky A, Stuzinger H. Effect of black tea on iso-prostaglandins and platelet aggregation in healthy volunteers. *Prostaglandins, Leucotrienes and Essential Fatty Acids* 2002, 65(5-6): 529-33.
11. Keys A. Mediterranean diet and public health personal reflection. *Am J Clin Nutr* 1999, 61: 1321-3.
12. Visoli Fr, Galli C, Plemati E, et al. Olive phenolhydroxytyrosol prevents passive smoking-induced oxidative stress. *Circulation* 2000, 102: 2169-71.
13. Visoli Fr, Garuso D, Galli Cl, Viapiani S, Galli G, Sala Ag. Olive oils rich in natural catecholic phenols decrease isoprostane exertion in humans. *Biochemistry and Biophysical Research Communications* 2000, 278(3), 797-9.
14. Roberts L, Morrow J. The generation and actions of isoprostanes, *Biochim Biophys Acta* 1997, 1345: 121-35.
15. Morrow JD, Harris TM, Roberts LJ. Noncyclo-oxygenase oxidative formation of a series of novel prostaglandins. Analytical ramifications for measurement of eicosanoids. *Anal Biochem* 1990, 184: 1-10.
16. Morrow JD, Minton TA, Roberts LJ. The F₂-isoprostane, 8-epi-prostaglandin F_{2a}, a potent agonist of the vascular thromboxane/endoperoxide receptor, is a platelet thromboxane/endoperoxide receptor antagonist, *Prostaglandins* 1992, 44: 155-63.
17. Pratico D, FitzGerald G. Generation of 8-epi-prostaglandin F_{2a} by human monocytes 1996, 271(15): 8919-24.
18. Morrow JD, Hill KL, Burk Rf, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ. II "A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalysed mechanism". *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87: 9383-7.
19. Takahashi K, Nammour TM, Fukunaga M, et al. Glomerular action of a free radical generated novel prostaglandin, 8-epi-prostaglandin F_{2a}. Evidence for interactions with thromboxane A₂ receptors. *J Clin Invest* 1992, 90: 131-41.
20. Banerjee M, Kang KH, Morrow JD, Roberts LJ, Newman JH. Effect of a novel prostaglandin, 8-epi-PGF_{2a} in rabbit lung in situ. *Am J Physiol* 1992, 263: 660-663.
21. Bernareggi M, Rossoni G, Berti, F. Bronchopulmonary effects of 8-epi-PGF_{2A} in anaesthetized guinea pigs. *Pharmacol Res* 1998, 37: 75-80.
22. Morrow JD, Minton TA, Roberts LJ. The F₂-isoprostane, 8-epi-prostaglandin F_{2a}, a potent agonist of the vascular thromboxane/endoperoxide receptor, is a platelet thromboxane/endoperoxide receptor antagonist. *Prostaglandins* 1992, 44: 155-63.
23. Samar Basu. Isoprostanes: Novel bioactive products of lipid peroxidation. *Free Radical Res* 2004, 38(2): 105-22.
24. Gniwotta, C, Morrow, J.D, Roberts, II, L.J, Kuhn, H. Prostaglandin F_{2a} like compounds, F₂-isoprostanes are present in increased amounts in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17: 2975-81.
25. Mehrabi MR, Ekmekcioglu C, Tatzber F, et al. The isoprostane, 8-epi-F_{2a}, is accumulated in coronary arteries isolated from patients with coronary heart disease. *Cardiovasc Res* 1999, 43: 492-9.
26. Mallat Z, Philip I, Lebrete M, Chatel D, Maclouf J, Tedgui A. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F_{2a} in pericardial fluid of patients with heart failure: a potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. *Circulation* 1998, 97: 1536-9.
27. Davi, G, Ciabattini G, Consoli A, et al. In vivo formation of 8-epi-PGF_{2a} and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999, 99: 224-9.
28. Murai Y, Hishinuma T, Suzuki N, Satoh J, Toyota T, Mizugaki M. Determination of 8-epi prostaglandin F₂ (2alpha) using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: increased excretion in diabetics. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2000, 62, 173-81.
29. Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G, Nightingale J, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 216-20.
30. Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper DM, Garg ML. Lipid peroxidation as determined by plasma isoprostanes is related to disease severity in mild asthma. *Lipids* 2000, 35: 967-74.
31. Cracowski JL, Cracowski C, Bessard G, et al. Increased

- lipid peroxidation in patients with pulmonary hypertension. *Am J Crit Care Med* 2001, 164: 1248-52.
32. *Ames RP, Aevess J, Muzat I, Isenberg DA, Nouzzoz-Zadch J.* Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and allied conditions with vascular involvement. *Reumatology (Oxford)* 1999, 938 (6): 929-34.
 33. *Cracowski JL, Marpeau C, Carpentier PH, et al.* Enhanced in vivo lipid peroxidation in scleroderma spectrum disorders. *Arthritis Rheum* 2001, 44: 1143-8.
 34. *Basu S, Whiteman M, Matthey DL, Halliwell B.* Raised levels of F₂-isoprostanes and prostaglandin F_{2α} in different rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2001, 60: 627-31.
 35. *Montine TJ, Markesbery WR, Zackert W, Sanchez SC, Roberts LJ, Morrow JD.* The magnitude of brain lipid peroxidation correlates with the extent of degeneration but not with the density of the neuritic plaques and neurofibrillary tangles or with APOE genotype in Alzheimer's disease patients. *Am J Pathol* 1999, 155: 863-8.
 36. *Montine TJ, Beal MF, Robertson D, et al.* Cerebrospinal fluid F₂-isoprostanes are elevated in Huntington's disease. *Neurology* 1999, 52: 1104-5.
 37. *Handelman G, Walter M, Adhikarla R, et al.* Elevated plasma F₂-isoprostanes in patients on long term hemodialysis. *Kidney International* 2001, 59 (5): 19600.
 38. *ZouRoos-Zadeh J.* Effect of dialysis on oxidative stress in uremia. *Redox Rec* 1999; 4(1-2): 17-32.
 39. *Massy Z, Nguyen-Khoa Th.* Oxidative stress and chronic renal failure: Markers and management. *J Nephrol* 2002, 15: 336-41.
 40. *Γαλάρης Δ, Μητρογιάννη Ζ, Σιαμόπουλος Κ.* Οξειδωτικό stress στην αιμοκάθαρση. Ανίχνευση δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου. Θεραπευτικές στρατηγικές. *Ελληνική Νεφρολογία* 2002, 14(1): 27-31.
 41. *Karamouzis I, Christoulas K, Grekas D, Giannoulis KI, Vamvakoudis E, Mandroukas K.* The response of muscle interstitial F₂-isoprostane (8-iso-PGF_{2α}) during dynamic contractions in humans. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids in humans.* 2004, 71(2): 87-90.
 42. *Karamouzis M, Lauberg H, Kjaer M, Bülow J, Saltin B.* A combative study of the influence of dynamic and static isometric intermittent contractions on the intramuscular accumulation of prostaglandins and thromboxanes: A study with microdialysis. *Medical Biochemistry* 1999, 1: 233-45.
 43. *Alquist M, Thysell H, Ungstedt U, Hegbrant J.* Development of area concentration gradient between muscle interstitium and plasma during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1999, 22: 811-5.
 44. *Ward RA, McLesh KR.* Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1994, 5: 1697-702.
 45. *Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH, McMaster D, McNamee PT, Trimble ER.* Oxidative stress in hemodialysis. *Quan J Med* 1994, 87: 679-83.
 46. *Morena M, Cristol JP, Bosc JY, et al.* Connective and diffusive losses of vitamin C during hemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998: 13.
 47. *Koenig JS, Fischer M, Bulant E, Tiran B, Elmadfa I, Druml W.* Antioxidant status in patients on chronic hemodialysis therapy: impact of parenteral selenium supplementation. *Wien Klin Woch* 1997, 109: 13-9.
 48. *Ward R, McLeish K.* Hemodialysis with cellulose membranes primes the neutrophil oxidative burst. *Artif Organs* 1995, 19: 801-7.
 49. *Canaud B, Cristol J-P, Morena M, Leray-Morgagues H, Bosc J-Y, Vaussenat F.* Imbalance of oxidants and antioxidants in hemodialysis patients. *Blood Purif* 1999, 17: 99-106.
 50. *Ζιάγκα Σ, Παπαγαλάνης, Ν.* Οξειδωτικό stress: ένας νέος παράγοντας νοσηρότητας για τους ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας υπό αιμοκάθαρση. *Ελληνική Νεφρολογία* 2003, 15(1): 24-8.
 51. *Chen HC, Tsai JC, Tsai JH, Lai YH.* Recombination of human erythropoietin enhances superoxide production by FMLP stimulated polymorphonuclear leukocytes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997, 52: 1390-4.
- Αλληλογραφία:*
 Ι. Καραμούζης
 Ι. Ζηργάνου 14
 551 34 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
 Ι. Καραμούζης
 14, Ι. Ζιργανου Str.
 551 34 Thessaloniki
 Greece

Χειρουργική θεραπεία μετεμφραγματικού ψευδοανευρύσματος αριστερής κοιλίας με μικρού βαθμού στεφανιαία νόσο

Κ. Ράμμος¹, Χ. Καρβούνης²

¹ Χειρουργική Κλινική Θώρακος – Καρδιάς – Αγγείων, ΑΠΘ Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Α' Καρδιολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Ασθενής άνδρας, ηλικίας 57 ετών με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου πριν από 8 μήνες, εισήχθη στην Κλινική μας για χειρουργική θεραπεία ευμεγέθους οπισθιο-κορυφαίου ψευδοανευρύσματος της αριστερής κοιλίας. Με το ιστορικό παχυσαρκίας και κληρονομικότητας για στεφανιαία νόσο, εισήχθη αιτιώμενος στηθάγχη ηρεμίας και δύσπνοια, με εντοπισμένο συστολικό φύσημα στο αριστερό στερνικό χείλος. Η Doppler ηχοκαρδιογραφία και ο στεφανιογραφικός έλεγχος έδειξαν καλή λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας με ύπαρξη οπισθοκορυφαίου ψευδοανευρύσματος αυτής. Επίσης, υπήρχε 80% στένωση στο περιφερικό τμήμα της περισπώμενης και του οπισθίου κατιόντος κλάδου της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας. Υπό γενική ενδοτραχειακή αναισθησία, αποκάλυψη των μηριαίων αγγείων και μέση στερνοτομή, εισή-

χθη ο ασθενής στην εξωσωματική κυκλοφορία και μετά από αποκλεισμό της αορτής και χορήγηση ψυχρής κρυσταλλικής καρδιοπληγίας, το ψευδοανεύρυσμα διαστάσεων 4,5 × 2,5 cm που ξεκινούσε από την κορυφή της αριστερής κοιλίας και προέβαλε με συμφύσεις στην αριστερή θωρακική κοιλότητα και το διάφραγμα, αφαιρέθηκε και το έλλειμμα της κοιλίας αποκαταστάθηκε πρωτογενώς με λωρίδες Teflon. Δεν υπήρξε λόγος για αορτοστεφανιαία παράκαμψη λόγω της περιφερικής νόσου. Ο ασθενής είχε ανεπίπλεκτη πορεία, παραμένοντας ασυμπτωματικός, σε καλή γενική κατάσταση μετά από παρακολούθηση 7 ετών. Η περίπτωση ανακοινώνεται λόγω της ασφαλούς προσπέλασης και της παρουσίας ευμεγέθους ψευδοανευρύσματος σε στεφανιαία νόσο ελάχιστης χειρουργικής σημασίας.

Ελλην Ιατρ 2004, 70: 286 - 288.

Τα ψευδοανευρύσματα της αριστερής κοιλίας εμφανίζονται συνήθως μετά από διατοιχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου, αλλά και ως επιπλοκή καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, τραύματος, φλεγμονής ή μολυσματικής νόσου. Χαρακτηρίζονται από στενό αυχένα και τοίχωμα από ινώδη στοιχεία και φυλλοειδείς θρόμβους χωρίς την ύπαρξη μυοκαρδιακού ιστού. Σε αντίθεση με τα αληθή ανευρύσματα, έχουν την τάση ρήξης και επομένως θα πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα μόλις διαγνωστούν^{1,2}.

Η περίπτωση παρουσιάζεται για τον ασφαλή τρόπο προσπέλασης του ψευδοανευρύσματος (μη-ριαιο-μηριαία παράκαμψη) λόγω της εντόπισης και του μεγέθους του σε στεφανιαία νόσο ελάχιστης χειρουργικής σημασίας.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής, άνδρας, ηλικίας 57 ετών, παχύσαρκος, με κληρονομικό αναμνηστικό στεφανιαίας νόσου, υπέστη ένα οπισθιο-κορυφαίο έμφραγμα του μυοκαρδίου 8 μήνες πριν την εισαγωγή του στην Κλινική μας. Αρχικά ήταν ασυμπτωματι-

κός, αλλά προοδευτικά εμφάνισε στηθάγχη ηρεμίας με δύσπνοια και στη φυσική εξέταση βρέθηκε συστολικό φύσημα εντοπισμένο στο αριστερό χεῖλος του στέρνου. Η Doppler ηχοκαρδιογραφία αποκάλυψε επικοινωνία μεταξύ κορυφής της αριστερής κοιλίας και μιας εξωκαρδιακής κοιλότητας με στόμιο 1,2 cm (Εικ. 1). Λαμβάνοντας υπ' όψη το ιστορικό του προηγηθέντος εμφράγματος, τέθηκε η πιθανή διάγνωση ψευδοανευρύσματος. Στη συνέχεια υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία και κοιλιογραφία που έδειξαν 80% στένωση στην απόληξη της περισπώμενης και οπίσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας, ενώ το κλάσμα εξώθησης υπολογίστηκε στο 50%. Στη εικόνα 2 απεικονίζεται η επικοινωνία κατά τη διεξαγωγή της αριστερής κοιλιογραφίας.

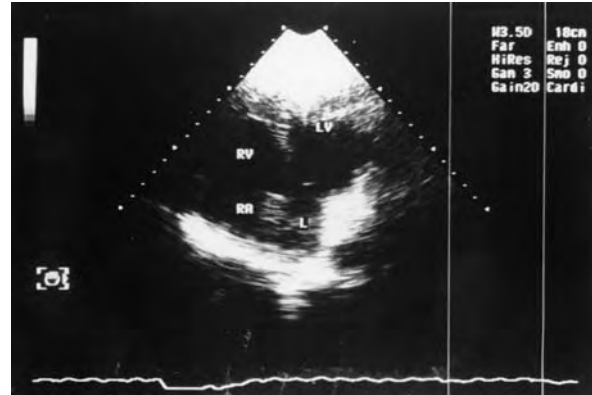
Υπό γενική ενδοτραχειακή αναισθησία, μηριαιο-μηριαία παράκαμψη και μέση στεροτομική, εισήχθη στην εξωσωματική κυκλοφορία (μέτρια υποθερμία), αποκλείστηκε η αορτή και χορηγήθηκε ψυχρή κρυσταλλική καρδιοπληγία St. Thomas I. Με αποσυμπίεση της αριστερής κοιλίας (LV) και οξεία διάτμηση των συμφύσεων έγινε εκτομή του ψευδοανευρύσματος, διαστάσεων 4,5 x 2,5 cm από την κορυφή της αριστερής κοιλίας και στερεά συμπεφυμένου στον αριστερό θώρακα και το διάφραγμα, αποφεύγοντας τυχόν τραυματι-



Εικ. 1. Στην Doppler ηχοκαρδιογραφία αποκαλύπτεται η ελεύθερη επικοινωνία μεταξύ κορυφής της αριστερής κοιλίας και μιας εξωκαρδιακής κοιλότητας.



Εικ. 2. Δεξιά πρόσθια λοξή προβολή (αριστερή κοιλιογραφία) στην οποία απεικονίζεται το ψευδοανεύρυσμα της αριστερής κοιλίας.



Εικ. 3. 2D - ηχοκαρδιογραφία επτά έτη μετά την επιτυχή χειρουργική διόρθωση.

σμό του αριστερού φρενικού νεύρου. Το ανεύρυσμα περιείχε θρόμβους ενώ η παθολογοανατομική εξέταση δεν έδειξε ύπαρξη μυοκαρδιακού ιστού ή στεφανιαίων. Το έλλειμμα της αριστερής κοιλίας μετά την εκτομή αποκαταστάθηκε πρωτογενώς σε δύο στρώματα με λωρίδες Teflon. Δεν έγινε αορτοστεφανιαία παράκαμψη λόγω της περιφερικής εντόπισης της νόσου. Ο ασθενής είχε ανεπίπλεκτη πορεία και παραμένει δραστήριος 7 έτη αργότερα. Η ηχοκαρδιογραφία στην απώτερη παρακολούθηση έδειξε ικανοποιητική χειρουργική διόρθωση (Εικ. 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι νεκροτομικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ελεύθερη ρήξη επιπλέκει σχεδόν το 4% των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και αποτελεί το 12-21% των θανάτων μετά από αυτό³. Παρόλο που η ρήξη είναι συνήθως θανατηφόρα, ορισμένοι ασθενείς επιβιώνουν και αργότερα εμφανίζουν ανεύρυσμα. Το ψευδοανεύρυσμα αυτό, αντίθετα από το αληθές ανεύρυσμα, έχει την τάση ρήξης και επομένως με τη διάγνωσή του πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα. Το ψευδοανεύρυσμα έχει συνήθως στενό αυχένα και τοίχωμα από ινώδη στοιχεία, φυλλοειδείς θρόμβους και απουσία μυοκαρδιακού ιστού. Σπάνια ένα ψευδοανεύρυσμα μπορεί να δημιουργηθεί μετά από ρήξη αληθούς ανευρύσματος. Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με συνοδό στηθάγχη είναι οι συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις, με πιο σπάνια την εμφάνιση συγκοπής, θρομβοεμβολικών επιπλοκών και κοιλιακών αρρυθμιών². Η συνηθέστερη εντόπισή τους είναι στο πρόσθιο ή το πλάγιο τοίχωμα, στη μεσότητα της κοιλίας και κατά μήκος της κορυφής και της βάσης αυτής. Οι ασθενείς με τέτοιο ψευδοανεύρυσμα έχουν συνήθως πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο με απόφραξη τουλάχιστον μίας μεγάλης στεφανιαίας αρτηρίας. Σπάνια, όπως στην περίπτωση μας, ο

ασθενής παρουσιάζεται με ψευδοανεύρυσμα της αριστερής κοιλίας χωρίς απόφραξη κύριων στεφανιαίων αρτηριών⁴.

Η διάγνωση βασίζεται στην 2D-ηχοκαρδιογραφία, την πυρηνική αγγειογραφία, την κοιλιογραφία με σκιαστικό και τη μαγνητική τομογραφία (NMR). Υπήρξαν δημοσιεύσεις επιτυχούς διάθρωσης στη δεκαετία του '70^{5,6} και συνεχίζονται μέχρι σήμερα παρά τη σπανιότητα της επιπλοκής αυτής^{7,8}. Οι συνήθεις τρόποι χειρουργικής θεραπείας είναι η εμφραγματεκτομή και η αντικατάσταση με προσθετικό εμφύλωμα ή απλή συρραφή ενισχυμένη με λωρίδες Teflon και έγχυση βιολογικής κόλλας στην επικαρδιακή επιφάνεια².

Οι λόγοι παρουσίασης της περίπτωσης αυτής είναι αφενός η ασφαλής προσπέλαση (μηριαιο-μηριαία παράκαμψη και στη συνέχεια μέση στεροτομή) αποφεύγοντας τον κίνδυνο εισόδου σε ευμεγέθη ψευδοανευρύσματα με επεκτάσεις όχι πάντοτε διευκρινισμένες από το υπερηχοκαρδιογράφημα και την κοιλιογραφία, και αφετέρου η επιβεβαίωση της σχέσης της μετεμφραγματικής αυτής επιπλοκής με στεφανιαία νόσο ελάχιστης χειρουργικής σημασίας.

SUMMARY

Rammos K, Karvounis Ch. Surgical treatment of a left ventricular pseudoaneurysm in a patient with minimal coronary artery disease. *Hell Iatr* 2004, 70: 286-288.

A 57-years-old male with a history of myocardial infarction, 8 months prior to his admission, was referred to our institution for surgical treatment of a left ventricular (LV) (posterior-apical) pseudoaneurysm. With obesity and family history of coronary artery disease being the predisposing factors, he presented with rest angina, shortness of breath, and a systolic murmur localized at the left sternal border. Doppler echo and coronary angiography revealed a well functioning LV with a false aneurysm in the posterior apical region. In addition there was an 80% stenosis of the most distal portion of the circumflex and the posterior descending branch of the right coronary artery. Under general endotracheal anesthesia, median sternotomy, femoro-femoral bypass, and crystalloid cardioplegia, a 4,5 × 2,5 cm fal-

se aneurysm originating from the apex and well adherent and protruding from the left chest and diaphragm, was excised and the defect was closed primarily with Teflon felts. There was no need for CABG. The patient had an uneventful recovery, being asymptomatic and in good general condition in a 7 year's follow up. The case is presented for the safety of the approach (femoral-femoral bypass) and the presence of a moderate size pseudoaneurysm in contrast with minimal coronary artery disease.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mackenzie JW, Lemole GM. Pseudoaneurysm of the left ventricle. *Tex Heart Inst J* 1994, 21: 296-301.
2. Sutherland FWH, Guell FJ, Pathi VL, Naik SK. Postinfarction ventricular free wall rupture: strategies for diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg* 1996 ; 61 : 1281-5.
3. Reddy SG, Roberts WC. Frequency of the left ventricular free wall or ventricular septum among necropsy cases of fatal myocardial infarction since the introduction of coronary care units. *Am J Cardiol* 1989, 63: 906-11.
4. Tesler UF, Leccese A. Pseudoaneurysm of the free wall of the left ventricle without obstruction of major coronary arteries. *Tex Heart Inst J* 1996, 23: 58-61.
5. Fitzgibbon GM, Hooper GD, Heggveit HA. Successful surgical treatment of postinfarction external cardiac rupture. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974, 63: 622-6.
6. Montegut FJ Jr. Left ventricular rupture secondary to myocardial infarction: report of survival with surgical repair. *Ann Thorac Surg* 1972, 14: 75-8.
7. Ruvalo G, Greco E, Speziale G, Di Natale M, Marino B. Surgical repair of pseudo-aneurysm arising from a true chronic aneurysm of the left ventricular lateral wall. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1994, 8: 449-50.
8. Ivert T, Almdahl SM, Lunde P, Lindblow D. Post-infarction left ventricular pseudoaneurysm - echocardiographic diagnosis and surgical repair. *Cardiovasc Surg* 1994, 2: 463-6.

Αλληλογραφία:

Κ. Στ. Ράμμος
Καρόλου Ντηλ 29
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

K.St. Rammos
29, C. Diehl Str.
546 23 Thessaloniki
Greece

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και καρδιαγγειακή νόσος. Νέες απόψεις για μια κλασική πρωτεΐνη

Χρήστος Λαφάρας

Καρδιολογική Μονάδα, ΑΝΘ «Θεαγένειο», Θεσσαλονίκη

Η ενδιαφέρουσα ερευνητική εργασία των Ζιάκα και συν.¹ που δημοσιεύεται στο παρόν τεύχος αποτέλεσε το έναυσμα για τη συγγραφή αυτού του άρθρου.

Είναι γνωστό ότι η φλεγμονή του ενδοθηλίου και της υπενδοθηλιακής στιβάδας του αρτηριακού τοιχώματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην έναρξη, όσο και στην εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου. Η μυοκαρδιακή νέκρωση που ακολουθεί το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) προκαλεί την παραγωγή ελευθέρων ριζών και πυροδοτεί τον «καταρράκτη» της φλεγμονής. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) θεωρείται ο κύριος εκπρόσωπος των πρωτεϊνών της οξείας φάσης και συντίθεται στο ήπαρ με τη δράση κυτταροκινών, ιδιαίτερα της ιντερλευκίνης-6, που απελευθερώνονται από το φλεγμαίνοντα ιστό. Οι φυσιολογικές της τιμές κυμαίνονται από 0-1,0 mg/dl. Σε ασθενείς με οξεία φλεγμονή η συγκέντρωσή της μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 1000 φορές, σε αντίθεση με τις άλλες πρωτεΐνες της οξείας φάσης, όπως ινωδογόνο, αιπτοσφαιρίνη, σερουλοπλασμίνη και συμπλήρωμα C₃ και C₄ που αυξάνονται μόνο 2-3 φορές σε σχέση με τις αντίστοιχες σε συνθήκες ηρεμίας. Υψηλές συγκεντρώσεις της CRP έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με λοιμώξεις, κακοήθη νοσήματα, αρθρίτιδα, τραύμα, χειρουργικές επεμβάσεις, άγχος και οξεία ισχαιμικά σύνδρομα.

Ανακαλύφθηκε το 1930 από τους Tillet και Francis, οι οποίοι παρατήρησαν ότι η προσθήκη ορού ασθενών με πνευμονία προκαλούσε ίζημα της C-πολυσακχαρίδης του πνευμονιοκόκκου². Είναι σήμερα γνωστό ότι η CRP αναγνωρίζει ειδικά την φωσφοχολίνη, που αποτελεί το υδροφιλο τμή-

μα της φωσφατιδυλοχολίνης στις κυτταρικές μεμβράνες. Η σύνδεσή της στο τοίχωμα των κυττάρων ενεργοποιεί το συμπλήρωμα μέσω της κλασικής οδού, διεγείρει τα μακροφάγα και άλλα κύτταρα για φαγοκυττάρωση³ και συμμετέχει στη διαδικασία συγκόλλησης των αιμοπεταλίων⁴, εκδηλώνοντας έτσι τη βιολογική της δράση.

Αν και η CRP έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στην κλινική πράξη, τόσο για τη διάγνωση και την εξέλιξη της ενεργού φάσης διαφόρων νόσων, όσο και για την αποτελεσματικότητα της εφαρμοζόμενης θεραπείας, τελευταία έχει αναζωπυρωθεί το ενδιαφέρον λόγω της χρησιμότητάς της στις καρδιαγγειακές παθήσεις. Αυτό οφείλεται στην καλύτερη κατανόηση του ρόλου της φλεγμονής στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης και των οξείων στεφανιαίων συνδρόμων. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η CRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για τη διαστρωμάτωση κινδύνου τόσο σε υγιείς^{5,6}, όσο και σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και OEM⁷.

Ο ρόλος της CRP σε ασθενείς με OEM έχει μελετηθεί από αρκετούς ερευνητές. Διαπιστώθηκε ότι η CRP αυξάνεται περίπου 12 ώρες από την έναρξη της νόσου, φθάνει στη μέγιστη τιμή της στις 50 ώρες και στη συνέχεια υποχωρεί προοδευτικά μέχρι την έβδομη ημέρα. Το ερώτημα ήταν εάν η συγκέντρωσή της αποτελεί ευαίσθητο και αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης της έκτασης της εμφραγματικής ζώνης και εάν οι υψηλότερες τιμές της αντικατοπτρίζουν τη σοβαρότητα του εμφράγματος και συνεπώς τη χειρότερη πρόγνωση. Οι μελέτες έδειξαν ότι οι τιμές της CRP ήταν χαμηλότερες στα non-Q εμφράγματα συγκριτικά με τα Q-

ΕΜ, καθώς και στους ασθενείς με επιτυχή θρομβόλυση και επαναιμάτωση σε σύγκριση με εκείνους με ανεπιτυχή θρομβόλυση, είτε τους ασθενείς χωρίς θρομβολυτική θεραπεία⁸. Εφόσον όλα τα ΕΜ συνδέονται με απελευθέρωση της CRP, υψηλότερες τιμές “ουδού” θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της σοβαρότητας του εμφράγματος και της πρόκλησης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Μια από τις πιο αξιόλογες μελέτες που συσχέτισαν τις μεταβολές της CRP με την πρόγνωση των ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου είναι των Pietila και συν.⁹. Μελετήθηκαν 188 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θρομβολυτική θεραπεία με στρεπτοκινάση (124 άτομα) ή t-PA (64 άτομα) και μετρήθηκε η CRP επί 7 ημέρες μετά την εκδήλωση της νόσου. Συσχετίστηκαν οι μεταβολές της τόσο με την ολική θνησιμότητα όσο και τα επιμέρους καρδιακά αίτια θανάτου (νέο ΕΜ, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος), συνολικά στα 2 έτη παρακολούθησης και στις εξής σταθερές χρονικές περιόδους: 3 μήνες, 3-6, 6-12 και 12-24 μήνες. Συνέβησαν 28 θάνατοι, από τους οποίους οι 17 τους πρώτους 6 μήνες (14+3 αντίστοιχα) και 11 (6+5 αντίστοιχα) στην επόμενη περίοδο. Διαπιστώθηκε ότι η μέγιστη τιμή της CRP, που μετρήθηκε μεταξύ της 2^{ης} και 4^{ης} μέρας από την εκδήλωση του εμφράγματος, των ασθενών που απεβίωσαν, ήταν μεγαλύτερη της αντίστοιχης εκείνων που επέζησαν, αλλά μόνο στους πρώτους 3-6 μήνες της παρακολούθησης (166 mg/dl έναντι 136 mg/dl, αντίστοιχα). Επιπλέον, οι τιμές της CRP στους ασθενείς που κατέληξαν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες των ασθενών που εμφάνισαν αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (226 mg/dl έναντι 167 mg/dl). Το τελικό συμπέρασμα των ερευνητών ήταν ότι η αυξημένη CRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για την εξέλιξη των ασθενών με ΟΕΜ που υποβλήθηκαν σε θρομβολυτική θεραπεία, αλλά μόνο για τους πρώτους 6 μήνες από την εκδήλωση της νόσου.

Οι Anzai και συν.¹⁰ μελετώντας 220 ασθενείς με πρωτοεμφανισθέν οξύ διατοχωματικό έμφραγμα μυοκαρδίου παρατήρησαν σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της CRP με την πρόκληση ρήξης του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, ανευρύσματος της αριστερής κοιλίας, ή καρδιακού θανάτου, χρησιμοποιώντας τιμή “cut off” για τη CRP τα 20 mg/dl (Odds ratio significance: 4,72, 2,11 και 3,44 αντίστοιχα).

Οι Tommasi και συν.¹¹ παρακολούθησαν 64 ασθενείς με ανεπίπλεκτο ΟΕΜ για 13±4 μήνες, οι οποίοι ορίστηκαν ως οι ασθενείς χωρίς υπολειπόμενη ισχαιμία στη δοκιμασία κόπωσης, πριν την έξοδο από το νοσοκομείο και με φυσιολογική συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης >50%). Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν επιπλοκές (θάνατος, επανεμφάνιση στηθάγχης ή νέο ΕΜ) είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές CRP (3,61±2,83 mg/dl έναντι 1,48±2,07 mg/dl αντίστοιχα). Συμπεράναν λοιπόν ότι η CRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης μελλοντικής εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και στους ασθενείς με ανεπίπλεκτο έμφραγμα μυοκαρδίου.

Τα ευρήματα των Ζιάκα και συν. συμφωνούν με αυτά των αναφερόμενων ερευνητών. Οι μέγιστες τιμές της CRP μετρήθηκαν στις 48-72 ώρες από την εκδήλωση του εμφράγματος, με προοδευτική μείωση την εβδομήντη ημέρα και επαναφορά στις τιμές κατά την προσέλευσή τους στους 6 μήνες. Η ενδονοσοκομειακή εξέλιξη ήταν ομαλή στους 24 ασθενείς και 6 παρουσίασαν καρδιαγγειακές επιπλοκές (2 μετεμφραγματική στηθάγχη και 4 καρδιακή ανεπάρκεια), οι οποίοι είχαν ανεπιτυχή θρομβόλυση. Οι μεταβολές της CRP μετά 12 ώρες και την 7^η ημέρα ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες των ασθενών χωρίς επιπλοκές. Αξιοσημείωτο είναι ότι πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η τιμή της CRP στις 24 ώρες ήταν ο σημαντικότερος παράγοντας που σχετιζόταν με την ενδονοσοκομειακή πρόγνωση ακολουθούμενη από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και την επιτυχία ή όχι της θρομβόλυσης. Συνεπώς ο μηχανισμός με τον οποίο η CRP σχετίζεται με την ενδονοσοκομειακή πρόγνωση είναι πολυπαραγοντικός. Η σύνθεσή της οφείλεται όχι μόνο στη μυοκαρδιακή νέκρωση, αλλά και στα ενεργοποιημένα μακροφάγα από τη συνεχιζόμενη τοπική φλεγμονή στα σημεία ρήξης της υπεύθυνης αθηρωματώδους πλάκας. Οι μεταβολές της CRP στην οξεία φάση του ΕΜ σχετίζονται επίσης με τη μορφολογία της υπεύθυνης αγγειακής βλάβης στα στεφανιαία αγγεία^{12,13}. Οι ασθενείς που παρουσίασαν επιπλοκές στην εξάμηνη παρακολούθηση εμφάνισαν τιμές της CRP στις 24 ώρες από την εκδήλωση του εμφράγματος σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες των ασθενών με ομαλή πορεία (p≤0,01).

Στη δωδεκάμηνη παρακολούθηση, αν και οι τιμές της CRP στην ομάδα των ασθενών με επιπλοκές ήταν μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες αυ-

τών με ομαλή πορεία, δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά. Αξίζει να αναφερθεί επίσης ότι η επιτυχία ή όχι της θρομβόλυσης, οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και το είδος της εφαρμοζόμενης θεραπείας (φαρμακευτική αγωγή, αγγειοπλαστική, αορτοστεφανιαία παράκαμψη) δε βρέθηκε να σχετίζονται με την πρόγνωση των ασθενών τόσο στους 6, όσο και στους 12 μήνες.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι η CRP αποτελεί ευαίσθητο και αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη σε ασθενείς με OEM που υποβλήθηκαν σε θρομβολυτική θεραπεία, κυρίως της ενδονοσοκομειακής πορείας και λιγότερο της εξωνοσοκομειακής εξέλιξης. Η συμμετοχή της CRP στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης και στην παθοφυσιολογία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων έχει προσδώσει νέους ρόλους σε έναν παραδοσιακό δείκτη, αφού η CRP είναι μια πρωτεΐνη γνωστή από πολύ παλαιά¹⁴. Παράλληλα άνοιξε νέους ορίζοντες στη θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ασθενών. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν συσχέτιση μεταξύ της ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης και των διαταραχών της φλεγμονώδους διαδικασίας σε ασθενείς με OEM, όπου παρατηρήθηκε ότι ο παράγοντας πήξης FXa συμμετέχει στη φλεγμονή με την απελευθέρωση της IL-8¹⁵.

Πιθανόν, στο μέλλον η χρησιμοποίηση αναστολέων των φλεγμονωδών κυτταροκινών και κατά συνέπεια η ελάττωση της CRP, πέρα από την κλασική φαρμακευτική αγωγή να συμβάλει στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα¹⁶.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ζιάκας Α, Γαβριηλίδης Σ, Γιαννόγλου Γ, και συν. Πορεία της C αντιδρώσας πρωτεΐνης σε ασθενείς με θρομβολυθέν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και συσχέτιση της με την ενδονοσοκομειακή και την απώτερη πρόγνωση. Ελληνική Ιατρική 2004, 70, 4: 264-271.
2. Roitt I. Essential Immunology. 8th ed., London: Blackwell Scientific Publications 1994: 16-8.
3. Nijmeijer R, Lagrand W, Lubbers Y, Viser C, Meijer C, Niessen H, Hack C. C-reactive protein activates complement in infarcted human myocardium. Am J Pathol 2003, 163: 269-75.
4. Vigo C. Effect of C-reactive protein on platelet-activating factor-induced platelet aggregation and membrane stabilization. J Biol Chem 1985, 260: 3418.
5. Kuller LH, Tracy RP, Shatten J, Meilahn EN, for the MRFIT Research Group. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the nested case-control study. Am J Epidemiol 1996, 144: 537-47.
6. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective Study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. Circulation 1998, 98: 731-3.
7. Beranek JT. C-reactive protein and complement in myocardial infarction and postinfarction heart failure. European Heart J 1997, 18: 1834.
8. Pietila K, Harmoinen A, Hermens W, Simoons ML, Van de Werf F, Vestraete M. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. Eur Heart J 1993, 14: 915-9.
9. Pietila K, Harmoinen A, Jokinen J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. Eur Heart J 1996, 17: 1345-49.
10. Anzai T, Yoshikawa, Shiraki H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. Circulation 1997, 96: 778-84.
11. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. Am J Cardiol 1999, 83: 1595-9.
12. Sano T, Tanaka A, Namba M, et al. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2003, 108: 282-5.
13. Arroyo-Espiguero R, Avancas P, Cosin-Sales J, et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2004, 25: 401-8.
14. Hirschfield GM, Perys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. QJM 2003, 96(11): 793-807.
15. Busch G, Seitz I, Steppich B, et al. Coagulation Factor Xa stimulates Interleukin-8 release in endothelial cells and mononuclear leukocytes: Implications in acute myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004, 25(2): 461-6.
16. Preliminary phase IIa data for VX-702 demonstrate tolerability and reduction in C-reactive protein in cardiovascular patients. First demonstration of CRP reduction in cardiovascular patients using an oral cytokine inhibitor. European Society of Cardiology's 1st meeting of the Working Group on Acute Cardiac Care Symposium. 17-20 October 2004, Rome, Italy.

Αλληλογραφία:

Χ. Λαφάρας
Καρόλου Ντηλ 12
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

C. Lafaras
12, C. Diehl Str.
546 23 Thessaloniki
Greece