Ελληνικη Ιατρικη

Τόμος 74 • Τεύχος 3
Ιούλιος – Σεπτέμβριος 2008

Περιεχόμενα

Ενημερωτικά άρθρα

149 **Επιδημιολογικές τάσεις της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας**
Ε. Σινάκος, Ε. Ακριβιάδης

160 **Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και αναιμία: Προγνωστικοί παράγοντες και ποιότητα ζωής**
Ε. Αλεξιάδου, Δ. Γρέκας

167 **Συχνά και σπάνια προβλήματα στον καρκίνο του πνεύμονα**
Α. Παπαγιάννης

183 **Λοιμώξεις συνδεόμενες με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες**
Α. Καμπαρούδης, Π. Νικολαΐδης

192 **Λινεζολίδη – Εκπρόσωπος των οξαζολιδινονών, μιας καινούργιας κατηγορίας αντιβιοτικών**
Σ. Μεταλλίδης, Θ. Χρυσανθίδης

202 **Γονιδιακό doping: Πιθανή κατάχρηση και κίνδυνοι της υγείας, μέθοδοι προσδιορισμού**
Ε. Φράγκου, Σ. Μασουρίδου

Ερευνητικές εργασίες

210 **Μεγαλακρία: Παρουσίαση της εμπειρίας από τη μακροχρόνια παρακολούθηση μεγάλης ομάδας νεοδιαγνωσθέντων ασθενών**
Ν. Ποντικίδης, Σ. Καρράς, Μ. Μπουγουλιά, Α. Σταφυλίδου, Θ. Καλτσάς, Φ. Παπαδοπούλου, Α. Καπράρα, Θ. Τζώτζας, Α. Μαρθόπουλος, Η. Ευθυμίου, Γ.Ε. Κρασσάς

222 **Επιδημιολογικά δεδομένα αιμοδοτών, υγιών και φορέων για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας Κατερίνης**
Μ. Τσαλίδου, Ι. Μποστανίτης, Μ. Παπαδοπούλου, Μ. Αρβανιτίδου-Βαγιωνά

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

234 **Παροδική εμφάνιση συνδρόμου Κηλαϊδίτη σε ασθενή με δύσπνοια-ορθόπνοια και επιγαστραλγία**
Π. Κοτσάφτης, Γ. Μαλαματάρης, Κ. Μάμαλη, Γ. Γιαννόγλου

Βιβλιοπαρουσίαση 237

Helliniki Iatriki

Volume 74 • No 3
July – September 2008

Contents

Brief reviews

149 **Epidemiological trends of chronic hepatitis B and C**
Sinakos E, Akriviadis E.

160 **Type 2 diabetes and anemia: prognostic factors and quality of life**
Alexiadou E, Grekas D.

167 **Common and uncommon problems in lung cancer**
Papagiannis A.

183 **Cetral venous catheter – related infections**
Kambaroudis A, Nikolaides P.

192 **Linezolid as representative of oxazolidinones, a new category of antimicrobial agents**
Metallidis S, Chrysanthidis T.

202 **Gene doping: potential misuse and health risks, detection methods**
Frangou H, Masouridou S.

Investigative papers

210 **Acromegaly: long-term experience coming from the follow-up of a large number of patients in our department**
Pontikides N, Karras S, Bougoulia M, Stafilidou A, Kaltsas T, Papadopoulou F, Kaprara A, Tzotzas T, Marthopoulos A, Efthymiou E, Krassas GE.

222 **Epidemiology of blood donors for blood transmitted disease in blood donation service of prefecture Pieria**
Tsalidou M, Bostanitis J, Papadopoulou M, Arvanitidou-Vagiona M.

Case reports

234 **Transient appearance of Chilaiditi's syndrome in a patient with breathlessness, orthopnea and upper-abdominal pain**
Kostafis P, Malamataris G, Mamali K, Giannoglou G.

Book review

237

Ελληνική Ιατρική 2008, 74, 3: 149 - 159

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Επιδημιολογικές τάσεις της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας

Εμμανουήλ Κ. Σινάκος[1], Ευάγγελος Ακριβιάδης[2]

[1] Β΄ Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη
[2] Δ΄ Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η ανασκόπηση αυτή εστιάζεται στα επιδημιολογικά δεδομένα των τελευταίων ετών όσον αφορά στη χρόνια ηπατίτιδα Β και C. Οι παθήσεις αυτές εξακολουθούν να αποτελούν σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας με επιπολασμό που κυμαίνεται παγκοσμίως μεταξύ 2% και 8% για την ηπατίτιδα Β και 2% για την ηπατίτιδα C. Τα τελευταία έτη εξελίξεις όπως η γενίκευση της εφαρμογής του εμβολιασμού έναντι του HBV σε αρκετές χώρες και η αύξηση του αριθμού των μεταναστών από χώρες με αυξημένο επιπολασμό της λοίμωξης επηρέασαν σημαντικά την επιδημιολογία της χρόνιας ηπατίτιδας Β. Η επίπτωση της HCV λοίμωξης είναι δύσκολο να προσδιορισθεί, εξαιτίας της υποκλινικής πορείας της οξείας λοίμωξης. Παρ' όλα αυτά οι εκτιμήσεις προβλέπουν αύξηση στο μέλλον των κλινικών συνεπειών από αυτή. Οι προσπάθειες για την πρόληψη της εξάπλωσης του HCV εστιάζονται στον αποτελεσματικό έλεγχο των δοτών αίματος, στη συνεχή ενημέρωση για την αλλαγή συμπεριφορών υψηλού κινδύνου και στην πιστή εφαρμογή μέτρων προφύλαξης κατά την εκτέλεση των ιατρικών πράξεων. Στο τελευταίο τμήμα της ανασκοπήσεως εξετάζονται οι παράγοντες που επιταχύνουν την εξέλιξη της ηπατικής νόσου σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που είναι κυρίως η παχυσαρκία, η χρήση αλκοόλ και η συλλοίμωξη με HBV και HIV και οι επιδημιολογικές μεταβολές τους.
Ελλην Ιατρ 2008, 74: 149-159.

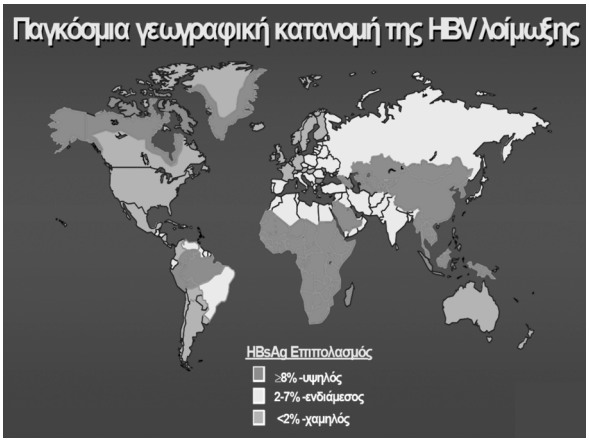
Η ηπατίτιδα Β και C αποτελούν παγκοσμίως ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα δημόσιας υγείας. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών με οξεία ιογενή λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (Hepatitis B Virus, HBV) ή τον ιό της ηπατίτιδας C (Hepatitis C Virus, HCV) θα μεταπέσουν σε χρονιότητα, με σοβαρές απώτερες επιπλοκές με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα, όπως είναι η κίρρωση του ήπατος, η ηπατική ανεπάρκεια και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος. Οι παθήσεις αυτές αποτελούν πλέον σε παγκόσμιο επίπεδο τη συχνότερη ένδειξη μεταμόσχευσης ήπατος. Η γνώση της επιδημιολογίας αυτών των λοιμώξεων συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση του μεγέθους του προβλήματος και στον ορθολογικότερο σχεδιασμό της αντιμετώπισής τους. Ιδιαίτερα δε, η σωστή και ευρεία εφαρμογή των μεθόδων πρόληψης των νέων κρουσμάτων είναι φανερό ότι θα συμβάλει σημαντικά στο μελλοντικό έλεγχο της εξάπλωσης των λοιμωδών αυτών νοσημάτων με θετικές συνέπειες για τη δημόσια υγεία.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β είναι παγκοσμίως μία από τις σημαντικότερες λοιμώδεις νόσους. Ο HBV εκτιμάται ότι έχει μολύνει πάνω από 2 δισεκατομμύρια άτομα παγκοσμίως, από τα οποία περίπου 400 εκατομμύρια πάσχουν σήμερα από χρόνια HBV ιοφορία[1,2]. Ο επιπολασμός της λοίμωξης εμφανίζει σημαντικές μεταβολές μεταξύ των διαφόρων περιοχών του πλανήτη. Υπάρχουν

περιοχές με υψηλό (>8%) επιπολασμό, με ενδιάμεσο (2-7%) ή χαμηλό (<2%) επιπολασμό. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι οι περιοχές με υψηλό επιπολασμό (>8%) αντιστοιχούν περίπου στο 45% του παγκοσμίου πληθυσμού (περιλαμβάνουν τις χώρες της Αφρικής και της Ασίας με εξαίρεση την Ιαπωνία), ενώ οι χώρες με χαμηλό (<2%) επιπολασμό αντιπροσωπεύουν μόνο το 2% του παγκοσμίου πληθυσμού (Εικ. 1). Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι χώρες της Δυτικής Ευρώπης, της Βόρειας Αμερικής και η Αυστραλία[3]. Διαφορετική συνήθως είναι και ηλικία προσβολής, με μετάδοση στην πρώτη παιδική ηλικία στις χώρες με υψηλό επιπολασμό και σε ενήλικες υψηλού κινδύνου στις χώρες με χαμηλό επιπολασμό.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά στην HBV λοίμωξη παγκοσμίως μεταβάλλονται ραγδαία τα τελευταία χρόνια ως αποτέλεσμα κυρίως της επιδράσεως δύο παραγόντων: 1) Της ευρείας εφαρμογής του εμβολιασμού που οδήγησε σε σημαντική ελάττωση της HBV λοίμωξης, ιδίως σε άτομα νεαρής ηλικίας και 2) των μετακινήσεων πληθυσμιακών ομάδων που προσέθεσαν στη δεξαμενή των χρόνιων HBV φορέων σημαντικό αριθμό περιπτώσεων, όπως για παράδειγμα οι οικονομικοί μετανάστες προς τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ενώσεως, οι οποίοι προέρχονται συνήθως από περιοχές με υψηλή συχνότητα ηπατίτιδας Β. Η μετακίνηση των οικονομικών μεταναστών μετέβαλε επίσης σταδιακά και ορισμένα από τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της HBV λοίμωξης. Έτσι προπυρηνικά μεταλλαγμένος HBV ανιχνεύεται πλέον συχνά και σε άλλες περιοχές, όπου παλαιότερα η HBeAg – αρνητική χρόνια HBV λοίμωξη



Εικ. 1. *Επιπολασμός της HBV λοιμώξεως σε παγκόσμια κλίμακα. (Τροποποιημένη από: Mast EE, et al. Hepatitis B vaccine. In: Vaccines. Saunders, 2004).*

εθεωρείτο σπάνια. Στη Βόρεια Αμερική ποσοστό 27% των χρόνιων HBV λοιμώξεων αντιπροσωπεύει ήδη λοίμωξη με προπυρηνική μετάλλαξη[4].

Η γενική τάση όπως καταγράφεται από επιδημιολογικές μελέτες παρακολούθησης αναδεικνύει μια σαφή μείωση της επίπτωσης νέων κρουσμάτων ηπατίτιδας Β. Στον Ευρωπαϊκό χώρο σημαντικά στοιχεία αντλούμε από την Ιταλία, η οποία ήταν μια από τις πρώτες χώρες που εφάρμοσε γενικευμένο εμβολιασμό το 1991 σε δύο ηλικιακές ομάδες (νεογέννητα και παιδιά ηλικίας 12 ετών). Μεταξύ των ετών 1985 και 1996 καταγράφηκε μια μείωση του επιπολασμού της χρόνιας ηπατίτιδας Β από 3,4% στο 0,9% με τη μεγαλύτερη μείωση στις ηλικίες 15-24[5].

Η Ελλάδα θεωρείται ότι ανήκει στις χώρες με ενδιάμεσο επιπολασμό. Όπως και στις περισσότερες από τις χώρες της Νοτίου Ευρώπης έτσι και στην Ελλάδα επικρατεί η HBeAg-αρνητική ηπατίτιδα Β και ο γονότυπος D του HBV[6]. Η τρέχουσα φορία του επιφανειακού αντιγόνου του ιού της ηπατίτιδας Β (Hepatitis B surface antigen, HBsAg) στην Ελλάδα εκτιμάται ότι κυμαίνεται περί το 2%[7], αν και υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ποσοστό 2,6-2,7%[8,9].

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται περαιτέρω μείωση του επιπολασμού της HBV λοίμωξης σε άτομα νεαρής ηλικίας στη χώρα μας ως αποτέλεσμα της γενικής εφαρμογής του εμβολιασμού από τα τέλη της δεκαετίας του 1990. Σε νεοσύλλεκτους στρατιώτες το ποσοστό χρόνιας HBV ιοφορίας έχει μειωθεί δραστικά από 5% το 1972 σε 1,3% το 1990[10,11].

Σε πρόσφατη μελέτη, που περιέλαβε μαθητές Γυμνασίου και Λυκείου στην περιοχή της Θεσσαλονίκης, ο επιπολασμός του HBsAg ήταν ποσοστό 0,7%. Επιπλέον ποσοστό 1,6% είχε εκτεθεί στον ιό και είχε φυσική ανοσία έναντι του HBV, όπως αυτό τεκμηριώθηκε από την παρουσία αντισωμάτων έναντι του επιφανειακού αντιγόνου (anti-HBs) και του πυρηνικού αντιγόνου (anti-HBc) του HBV. Ενδιαφέρον είναι ότι ποσοστό 47,4% μόνο των μαθητών είχαν προστατευτικά αντισώματα έναντι του HBV ως αποτέλεσμα εμβολιασμού. Στην ίδια μελέτη περιελήφθησαν και οι μαθητές Διαπολιτισμικού Γυμνασίου και Λυκείου, όπου φοιτούν τέκνα μεταναστών από χώρες της Βαλκανικής και της πρώην Σοβιετικής Ενώσεως. Ο επιπολασμός του HBsAg στην ομάδα αυτή των μαθητών ήταν σημαντικά υψηλότερος (4,4%) έναντι των γηγενών μαθητών (0,7%) και σε ποσοστό 23% είχαν φυσι-

κή ανοσία έναντι του HBV. Σε αντίθεση προς τους γηγενείς μαθητές, οι μαθητές του Διαπολιτισμικού Σχολείου εμφάνιζαν αντισώματα (anti-HBs) ως αποτέλεσμα εμβολιασμού σε ποσοστό 55% (έναντι 47,4% των γηγενών μαθητών)[12].

Ανάλογα ποσοστά με τα αποτελέσματα στους μαθητές της Θεσσαλονίκης αναφέρονται και σε μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη στην περιοχή της Θράκης κατά τα έτη 1997-2001. Σε άτομα ηλικίας 5-20 ετών ο επιπολασμός του HBsAg ήταν 0,6% για το γηγενή πληθυσμό έναντι 1,7 % για παιδιά και νεαρούς ενήλικες που προέρχονταν από χώρες της πρώην Σοβιετικής Ενώσεως[13]. Στον ενήλικα πληθυσμό ο επιπολασμός του HBsAg ήταν 3,4% για τους γηγενείς, 4,3% για άτομα προερχόμενα από χώρες της πρώην Σοβιετικής Ενώσεως και 9,3 % για άτομα που προέρχονταν από υποβαθμισμένες περιοχές. Ο αυξημένος επιπολασμός της HBV λοίμωξης στις πληθυσμιακές αυτές ομάδες αποδίδεται για τα παιδιά στα χαμηλά ποσοστά εμβολιασμού και στους ενήλικες στην πιθανή μετάδοση του ιού στο οικογενειακό περιβάλλον, λόγω κακών συνθηκών υγιεινής και τρόπου διαβίωσης.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η καταγραφή των κρουσμάτων HBV λοίμωξης στις έγκυες γυναίκες, που αποτελούν ομάδα του πληθυσμού που πλέον ελέγχεται προληπτικά στο σύνολό της. Μια μεγάλη μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα έδειξε επιπολασμό της HBV λοίμωξης 2,9%, παρόμοιο με αυτό που αναφέρθηκε για το γενικό πληθυσμό, με σημαντική μάλιστα διακύμανση ανάλογα με την καταγωγή των γυναικών (1,7% στις γηγενείς Ελληνίδες, 9,8% στις Αλβανίδες και 3,6% στις Αθίγγανες)[14].

Όσον αφορά στην οξεία ηπατίτιδα Β, αυτή παρατηρείται πλέον με μειούμενη συχνότητα στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής. Αυτό επιβεβαιώνεται από μελέτες τόσο στην Ιταλία, όπου παρατηρήθηκε μείωση πάνω από 50% όσο και στις ΗΠΑ, όπου μετά από μια σημαντική αύξηση της επιπτώσεως της οξείας ηπατίτιδας Β στη δεκαετία του 1980, η επίπτωση μειώθηκε σημαντικά (κατά 67%) από το 1990 μέχρι το 2002[15,16]. Η μεγαλύτερη μείωση της επιπτώσεως οξείας ηπατίτιδας Β παρατηρήθηκε μεταξύ ατόμων παιδικής και εφηβικής ηλικίας και θα πρέπει να αποδοθεί στην ευεργετική επίδραση που είχε η καθολική εφαρμογή του προστατευτικού εμβολιασμού[1]. Αντιθέτως, σε περιοχές όπου δεν έχει εφαρμοσθεί πρόγραμμα εμβολιασμού, η επίπτωση της οξείας ηπατίτιδας Β παραμένει υψηλή. Υπολογίζεται ότι στην Καραϊβική και στη Λατινική Αμερική η ετήσια επίπτωση της οξείας ηπατίτιδας Β φθάνει τις 150.000 περιπτώσεις, εκ των οποίων τα 2/3 στις χώρες της Νοτίου Αμερικής[17].

Ο επιπολασμός της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας δέλτα (Hepatitis Delta Virus, HDV) μεταξύ των χρόνιων HBV φορέων στη χώρα μας έχει μειωθεί επίσης, από 25% στις αρχές της δεκαετίας του 1970 σε 5% 20 χρόνια αργότερα. Αύξηση του επιπολασμού της HDV λοίμωξης παρατηρείται σε μετανάστες από χώρες της Βαλκανικής, της πρώην Σοβιετικής Ενώσεως και της Βορείου Αφρικής[18].

Εκτιμάται ότι ποσοστό 6-10% των ατόμων με HIV λοίμωξη πάσχουν συγχρόνως και από HBV λοίμωξη. Σε χώρες της Λατινικής Αμερικής αναφέρονται ακόμη υψηλότερα ποσοστά, όπως 14,5% στην Αργεντινή και 51-71% στη Βραζιλία[19-21]. Η συλλοίμωξη HIV και HBV μειώνει το προσδόκιμο επιβιώσεως, αυξάνοντας κατά 3,6 φορές την ετήσια επίπτωση θανάτων από ηπατική νόσο[22].

Τρόποι μετάδοσης της HBV λοίμωξης

Περιγεννητική μετάδοση

Η μετάδοση το ιού από μητέρα που πάσχει από χρόνια ηπατίτιδα Β στο νεογνό της αποτελεί έναν από τους πιο συχνούς τρόπους μετάδοσης παγκόσμια. Η μετάδοση συμβαίνει συνηθέστερα κατά τη διαδικασία του τοκετού και αρκετά σπάνια ενδομήτρια[23,24]. Ο κίνδυνος μετάδοσης υπολογίζεται πως είναι 5-20% για μητέρες θετικές στο HBsAg, ενώ ανεβαίνει σε 70-90% στην περίπτωση που η μητέρα είναι θετική και στο HBeAg [25].

Μετάδοση με σεξουαλική επαφή

Αποτελεί τεκμηριωμένο τρόπο μετάδοσης του ιού. Έχει βρεθεί ότι οι σεξουαλικοί σύντροφοι ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β εμφανίζουν υψηλότερο επιπολασμό HBV λοίμωξης από ότι ο υγιής πληθυσμός, ενώ ο επιπολασμός της λοίμωξης σχετίζεται με τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων[26,27].

Ενδοοικογενειακή μετάδοση

Μεγάλος αριθμός ασθενών απέκτησαν τη λοίμωξη μετά από παρατεταμένη στενή επαφή με μολυσμένα άτομα (όχι σεξουαλική), κυρίως εντός του οικογενειακού περιβάλλοντος[28]. Στις περιπτώσεις αυτές αν και ο ακριβής τρόπος μετάδοσης δεν μπορεί να προσδιορισθεί υποθέτουμε ότι συμβαίνει μέσω μη εμφανών επαφών με μολυσμένο αίμα ή

παράγωγα του (π.χ. με μικροτραυματισμούς). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο HBV παραμένει μολυσματικός στο περιβάλλον για τουλάχιστον επτά ημέρες, με αποτέλεσμα να μπορεί να συμβεί μετάδοση ακόμη και έμμεσα μέσω μολυσμένων αντικειμένων.

Ενέσεις με ανεπαρκώς αποστειρωμένο εξοπλισμό

Στις αναπτυσσόμενες χώρες η έκθεση σε μολυσμένες «θεραπευτικές» ενέσεις παραμένει συχνή, εξαιτίας άγνοιας, οικονομικών προβλημάτων ή ακόμη και κοινωνικών αντιλήψεων. Υπολογίζεται ότι η πρακτική αυτή ευθύνεται για το 32% των νέων κρουσμάτων σε παγκόσμια κλίμακα κατά το έτος 2000[29]. Η μετάδοση από ιατρικό προσωπικό σε ασθενή ή το αντίστροφο συμβαίνει σπάνια πια μετά τη γενίκευση της εφαρμογής του εμβολίου έναντι του HBV. Σε υψηλό κίνδυνο για τη μετάδοση του ιού βρίσκονται και οι χρήστες ναρκωτικών ουσιών ενδοφλεβίως, αν και αυτός εξαρτάται και από τον επιπολασμό της λοίμωξης στον τόπο διαμονής τους.

Μεταγγίσεις

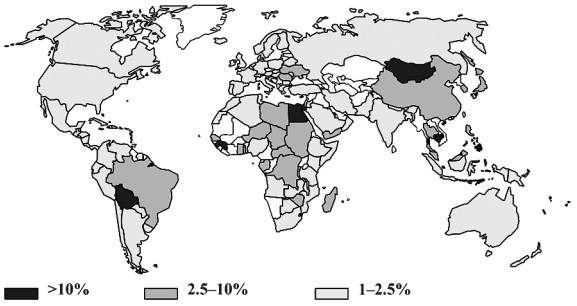
Στις Δυτικές χώρες η μετάδοση του HBV με μεταγγίσεις αίματος παρατηρείται πλέον πολύ σπάνια. Έτσι στις ΗΠΑ ο κίνδυνος μεταδόσεως της HBV λοίμωξης είναι μικρότερος από 1 ανά 400.000 μονάδες αίματος και αφορά σε δότες αίματος που εκτέθηκαν πρόσφατα στον ιό και βρίσκονται στη «φάση παραθύρου» ως προς την έκφραση των ορολογικών δεικτών[1]. Ο κίνδυνος μεταδόσεως του HBV ελαχιστοποιείται με τον ορολογικό έλεγχο για την παρουσία HBsAg και anti-HBc. Περαιτέρω εξασφάλιση παρέχει η εφαρμογή ορολογικού ελέγχου για την παρουσία νουκλεϊνικών οξέων (Nucleic Acid Testing, NAT) του HBV. Με τη μέθοδο αυτή, που αρχίζει να εφαρμόζεται πλέον σε αρκετές Μονάδες Αιμοδοσίας στις ΗΠΑ, εκτιμάται ότι ο κίνδυνος μεταδόσεως του HBV θα ελαττωθεί σε 1 ανά 4 εκατομμύρια μονάδες αίματος[30].

Εμβολιασμός έναντι του HBV

Αποτελεί το πιο σημαντικό μέτρο πρόληψης της εξάπλωσης της HBV λοίμωξης, το οποίο αναμένεται να ελαχιστοποιήσει τα νέα κρούσματα στις επόμενες δεκαετίες. Μέχρι το 2004 78% των κρατών-μελών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO) είχαν εφαρμόσει το γενικευμένο εμβολιασμό των νεογέννητων έναντι του HBV. Το εμβόλιο που χρησιμοποιείται σήμερα παρασκευάζεται με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA και χορηγείται σε τρεις δόσεις με μεσοδιάστημα 1 και 6 μηνών από την αρχική δόση. Η παραγωγή προστατευτικών αντισωμάτων antiHBs (>10 mIU/ml) επιτυγχάνεται σε ποσοστό σχεδόν 100%[31]. Μειωμένη αποτελεσματικότητα παρατηρείται μόνο σε ηλικιωμένους ή ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Η αντιική προστασία που προκαλείται διαρκεί ισόβια χωρίς τη χορήγηση αναμνηστικής δόσης αν και ο τίτλος των anti HBs μειώνεται προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου[32]. Τέλος αξίζει να τονισθεί πως η υψηλή ασφάλεια του εμβολίου και η έλλειψη οποιαδήποτε σχέσης με την πρόκληση πολλαπλής σκλήρυνσης έχουν καταδειχθεί από μεγάλες κλινικές μελέτες[33,34].

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Η χρόνια ηπατίτιδα C αποτελεί μία από τις πλέον σημαντικές αιτίες χρόνιας ηπατικής νόσου παγκοσμίως. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της HCV λοίμωξης εκτιμάται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO) σε 2% περίπου, γεγονός που σημαίνει ότι ο αριθμός των προσβεβλημένων ατόμων είναι περίπου 123 εκατομμύρια[35] (Εικ. 2). Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες στηρίζονται στον επιπολασμό του anti-HCV, συνήθως σε επιλεγμένες ομάδες, όπως π.χ. σε αιμοδότες ή ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες. Οι ομάδες αυτές δεν είναι απολύτως αντιπροσωπευτικές του γενικού πληθυσμού, ωστόσο χρησιμεύουν για να εκτιμηθεί ο επιπολασμός της HCV λοιμώξεως σε διάφορες περιοχές του πλανήτη. Σε πολύ λίγες μελέτες έχει γίνει εκτίμηση του επιπολασμού της HCV λοίμωξης σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες του γενικού πληθυσμού[36]. Έχουν διαπιστωθεί μεγάλες αποκλίσεις μεταξύ διαφόρων περιοχών, όσον αφορά στον επιπολασμό της HCV λοιμώξεως. Υψηλότερος επιπολα-



Εικ. 2. *Επιπολασμός της HCV λοίμωξης σε παγκόσμια κλίμακα. (Τροποποιημένη από Perz JF, et al[35]).*

σμός έχει αναφερθεί σε περιοχές της Αφρικής και της Ασίας και σχετικά χαμηλότερος στη Δυτική και Βόρεια Ευρώπη και στην Αυστραλία. Χαμηλός επιπολασμός έχει αναφερθεί στη Γερμανία (0,6%), στον Καναδά (0,8%), στη Γαλλία (1,1%) και στην Αυστραλία (1,1%). Σχετικά υψηλότερος επιπολασμός έχει αναφερθεί στις ΗΠΑ (1,8%), στην Ιαπωνία (1,5-2,3%) και στην Ιταλία (2,2%)[37].

Ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης στις 6 πολυπληθέστερες χώρες του πλανήτη φαίνεται στον πίνακα 1. Η Αίγυπτος, με 73 εκατομμύρια πληθυσμό, έχει τον υψηλότερο επιπολασμό, 22%[38].

Η εκτίμηση της επίπτωσης της HCV λοίμωξης είναι δυσχερής επειδή η οξεία λοίμωξη από τον HCV είναι συνήθως ασυμπτωματική και συνεπώς ο καθορισμός των νέων περιπτώσεων ανά έτος είναι ανέφικτος. Οι περισσότερες σχετικές μελέτες στηρίζονται σε μαθηματικά μοντέλα που εκτιμούν την επίπτωση της οξείας λοίμωξης με κριτήριο τον επιπολασμό της HCV λοιμώξεως σε διάφορες ηλικιακές ομάδες του γενικού πληθυσμού και αξιοποιούν την παραδοχή ότι ο τρέχων επιπολασμός ουσιαστικά αντανακλά τον κίνδυνο λοίμωξης από τη σωρευτική έκθεση στον ιό[37]. Στις ΗΠΑ, με βάση την προσέγγιση που παρείχε το μαθηματικό αυτό μοντέλο, εκτιμήθηκε ότι η επίπτωση της HCV λοίμωξης ήταν σχετικώς χαμηλή (0-44 ανά 100.000 πληθυσμού) πριν από το 1960. Ακολούθησε μια περίοδος ενδιάμεσης επίπτωσης από το 1965 έως και το 1980, για να ακολουθήσει μια περίοδος υψηλής επίπτωσης κατά τη δεκαετία του 1980 (100-200 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού)[39]. Ανάλογη τάση αύξησης της επίπτωσης κατά τη δεκαετία του 1980 αναφέρθηκε και στη Γαλλία[40]. Αντίθετα στη δεκαετία του 1990 η επίπτωση της οξείας HCV λοίμωξης έδειξε σημαντική και σταθερή τάση ελάττωσης, τόσο στις ΗΠΑ όσο και στην Ιταλία[41,42].

Παρά τη σημαντική μείωση των νέων περιπτώσεων λοίμωξης, οι επιδημιολογικές μελέτες προβλέπουν σημαντική αύξηση της συχνότητας των κλινικών επιπλοκών από τη χρόνια HCV λοίμωξη, που πρόκειται να εκδηλωθούν στους ασθενείς που έχουν εκτεθεί στον ιό κατά το παρελθόν. Σημαντική νοσηρότητα από την HCV λοίμωξη απαντάται συνήθως 2-3 δεκαετίες μετά την οξεία λοίμωξη, σε ποσοστό που γενικώς εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύει το 30-40% των περιπτώσεων. Συνεπώς οι επιπτώσεις από τη χρόνια HCV λοίμωξη είναι δυνατό να εκτιμηθούν μόνο σε βάθος χρόνου, καθώς κυρίως καθορίζονται από την επίπτωση της λοίμωξης στις προηγούμενες δεκαετίες.

Στην Ελλάδα ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης δεν είναι απόλυτα γνωστός. Μελέτες που διενεργήθηκαν σε γενικό πληθυσμό, διαπιστώνουν ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 0,5% και 1,3%, που φαίνονται να είναι ανάλογα των υπόλοιπων ευρωπαϊκών χωρών, όπως προαναφέρθηκε[7,8,43]. Σε πληθυσμό αιμοδοτών αναδεικνύεται ακόμη χαμηλότερος επιπολασμός, όπως 0,38% στην Κρήτη και 0,61% στη Βορειοδυτική Ελλάδα[44,45].

Όσον αφορά στα πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα αναφορικά με τη συχνότητα των γονοτύπων του HCV, φαίνεται ότι ο γονότυπος 1 είναι ο συχνότερος, αν και σε ορισμένες χώρες καταγράφεται διαφορετική κατανομή. Έτσι για παράδειγμα στις ΗΠΑ ποσοστό 73,7% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C φέρουν το γονότυπο 1, ενώ στη Μ. Βρετανία το ποσοστό αυτό είναι 50%[46,47]. Αξίζει να τονισθεί ότι ο γονότυπος 4 αποτελεί το συχνότερο γονότυπο στην Αφρική και στη Μέση Ανατολή και ότι οι γονότυποι 5 και 6 εμφανίζονται σπανιότατα στην Ευρώπη[48].

Σε πρόσφατη μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό επιβεβαιώνεται ότι ο συχνότερος γονότυπος είναι ο 1 (46,9%) και ακολουθούν σε συχνότητα ο 3 (28,1%), ο 4 (13,2%), ο 2 (6,9%) και ο 5 (0,4%). Ο γονότυπος 3 ανιχνεύθηκε κυρίως σε άτομα που ανέφεραν ως παράγοντα κινδύνου την ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών. Στην ομάδα αυτή ήταν ο συχνότερος γονότυπος (58,2%). Όσον αφορά στις μεταβολές στη συχνότητα των γονοτύπων στο διάστημα από το 1970 μέχρι το 1990, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση (x 1,3-1,6) στην επίπτωση των γονοτύπων 1 και 4 και ελάττωση (x 1,5) του γονοτύπου 2. Αντιθέτως η αύξηση της επιπτώσεως των νέων περιπτώσεων λοίμωξης από το γονότυπο 3 ήταν πολύ σημαντική (x13)[49].

Τρόποι μετάδοσης της HCV λοίμωξης

Χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών

Αποτελεί το συχνότερο τρόπο μετάδοσης της HCV λοίμωξης. Στο δυτικό κόσμο ευθύνεται για το 68-80% της χρόνιας ηπατίτιδας C. Σε άτομα με ενεργό ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών, αναφέρονται ποσοστά επιπολασμού που φτάνουν μέχρι και 94%[50,51]. Τα τελευταία ωστόσο χρόνια, σε νεαρά άτομα με ενεργό χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών για λιγότερο από 5 χρόνια, τα ποσοστά επιπολασμού της λοίμωξης φαίνεται ότι ελαττώθηκαν σε 20-46%, πιθανώς ως αποτέλεσμα της εκστρατείας ενημέρωσης των χρηστών για τους κινδύνους από

την παρεντερική έκθεση σε παθογόνους ιούς[52,53]. Στην Ελλάδα το 2005 αναφέρεται ποσοστό ανευρέσεως θετικού anti-HCV 61,7% στα μέλη του ΟΚΑΝΑ που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ουσιών και είναι ενταγμένα στο πρόγραμμα απεξάρτησης με μεθαδόνη. (ΕΚΤΕΠΝ, Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά και την Τοξικομανία).

Ενέσεις με ανεπαρκώς αποστειρωμένο εξοπλισμό

Ένας άλλος σημαντικός τρόπος μετάδοσης του HCV είναι η μη ασφαλής χρήση (μη ελεγχόμενη από ιατρικό προσωπικό) «θεραπευτικών» ενέσεων. Η οδός αυτή έχει ενοχοποιηθεί για τη δραματική αύξηση του επιπολασμού της HCV λοιμώξεως στην Αίγυπτο, όπου από το 1960 έως και το 1987 είχαν χρησιμοποιηθεί γυάλινες σύριγγες πολλαπλών χρήσεων (προφανώς επιμολυσμένες) για το γενικό εμβολιασμό του πληθυσμού έναντι της σχιστοσωμίασης. Αντιστοίχως στη Ινδία, σε άτομα που έλαβαν πολλαπλές ενέσεις για τη θεραπεία του Kala-azar, ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης φθάνει το 31%, ποσοστό σημαντικά υψηλότερο από το αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού (Πίν. 1)[54].

Σε πολλές περιοχές του πλανήτη έχουν περιγραφεί εστίες αυξημένου επιπολασμού της HCV λοίμωξης, και ως κύριος παράγοντας κινδύνου θεωρείται η παρεντερική έκθεση σε δυνητικές πηγές λοίμωξης (ενέσεις με μη αποστειρωμένες σύριγγες). Το φαινόμενο των μη ασφαλών ενέσεων φαίνεται ότι εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας σε περιοχές της Μέσης Ανατολής, της Νοτιοανατολικής Ασίας και σε νησιωτικές περιοχές του Δυτικού Ειρηνικού[37]. Οι παρατηρήσεις αυτές ώθησαν την WHO να συστήσει το δίκτυο SIGN (Safe Injection Global Network), στο οποίο συμμετέχουν κυβερνητικές υπηρεσίες, διεθνείς οργανώσεις υγείας, ιδιωτικοί φορείς αλλά και μεμονωμένες προσωπικότητες, σε μια διεθνή προσπάθεια να περιοριστεί η χρήση των μη ασφαλών ενεσοθεραπειών[55].

Πίνακας 1. Επιπολασμός της HCV λοίμωξης στις 6 πολυπληθέστερες χώρες του πλανήτη (τροποποιημένος από Shepard C, et al[37])

ΧΩΡΑ	Εκτιμώμενος συνολικός πληθυσμός έτους 2004 (σε εκατομμύρια)	Επιπολασμός antiHCV(%)
Κίνα	1300	3,2*
Ινδία	1087	0,9**
ΗΠΑ	294	1,8* (1988-1994)
ΗΠΑ	300	1,6*(1999-2002)
Ινδονησία	219	2,1***
Βραζιλία	179	1,1***
Πακιστάν	159	4,0***

* Αντιπροσωπευτικό δείγμα γενικού πληθυσμού
** Σε μια μόνο περιοχή (Βεγκάλη)
*** Σε εθελοντές αιμοδότες

Μεταγγίσεις αίματος

Στις ανεπτυγμένες χώρες η μετάγγιση αίματος θεωρείται ασφαλής με ελάχιστο κίνδυνο μετάδοσης του HCV[56]. Γενικώς υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος είναι περίπου 1 περίπτωση ανά 125.000 μονάδες αίματος[57]. Στις ανεπτυγμένες χώρες το προς μετάγγιση αίμα και τα παράγωγά του προέρχονται πλέον σχεδόν αποκλειστικά από εθελοντές αιμοδότες. Ήδη από τη δεκαετία του 1970 η κατάργηση της αποδοχής αιμοδοτών με αμοιβή, ακόμη και πριν από την εφαρμογή των μεθόδων ορολογικού ελέγχου του αίματος για τη παρουσία λοίμωξης από τον HCV, είχε υποτριπλασιάσει τις περιπτώσεις της μετά από μετάγγιση μη Α-μη Β ηπατίτιδας. Δυστυχώς ωστόσο σε αρκετές περιοχές του πλανήτη η λήψη αίματος προς μετάγγιση από άτομα που λαμβάνουν αμοιβή εξακολουθεί να αποτελεί κοινή πρακτική. Στην Κίνα η χρήση μη εθελοντών αιμοδοτών αποτελεί συχνή πρακτική, επειδή σε σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού εξακολουθούν να υφίστανται προκαταλήψεις που δεν επιτρέπουν τη δωρεά αίματος[58]. Επιπλέον, η χρήση αίματος από μη εθελοντές αιμοδότες σε αναπτυσσόμενες χώρες έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται ανάστροφα με το ακαθάριστο εθνικό προϊόν (ΑΕΠ). Μεταξύ 28 χωρών με ΑΕΠ μικρότερο από 5000 δολάρια US ανά κεφαλή, μόνο στην Κούβα ποσοστό πάνω από 90% του χρησιμοποιούμενου αίματος προς μετάγγιση προέρχεται από εθελοντές, μη αμειβόμενους αιμοδότες[59]. Τέλος, σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες υπάρχουν ακόμη αμφιβολίες για το κατά πόσο το προς μετάγγιση αίμα ελέγχεται επαρκώς για την παρουσία HCV. Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν προφανή κλινική σημασία στην εποχή της παγκοσμιοποίησης κατά την οποία τα υπερατλαντικά ταξίδια αποτελούν συχνή εμπειρία για αρκετούς κατοίκους των ανεπτυγμένων χωρών, τόσο για επαγγελματικούς λόγους, όσο και για αναψυχή. Η έκθεση σε αίμα ή προϊόντα αίματος κατά τη διάρκεια της παραμονής στις χώρες αυτές είναι προφανές ότι εξακολουθεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για HCV λοίμωξη.

Άλλοι τρόποι μετάδοσης

Η σεξουαλική επαφή με μολυσμένο άτομο αποτελεί αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για τη μετάδοση του HCV[60]. Παρ' όλα αυτά η μετάδοση του ιού μετά από τέτοια επαφή δεν είναι συχνή. Ειδικά μεταξύ ατόμων με μακρά μονογαμική σχέση ο κίνδυνος μετάδοσης είναι σχεδόν μηδενικός[61]. Επιπλέον δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι συγκεκριμένες σεξουαλικές πρακτικές αυξάνουν τον κίνδυνο μετάδοσης. Όσον αφορά στον κίνδυνο από βελονισμό και περιτομή δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα, αλλά δυνητικά είναι δυνατή η μετάδοση της ηπατίτιδας C. Έχει παρατηρηθεί αυξημένος επιπολασμός anti-HCV μετά από διενέργεια τατουάζ σε μελέτες από την Αυστραλία[62-64].

Επιδημιολογικές μεταβολές άλλων παραγόντων κινδύνου για ηπατικές παθήσεις σε άτομα με χρόνια HCV λοίμωξη

Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου που έχουν ενοχοποιηθεί για την επιτάχυνση του ρυθμού ανάπτυξης ηπατικής ίνωσης και επιπλοκών από τη χρόνια ηπατοπάθεια και ηπατοκυτταρικού καρκίνου περιλαμβάνονται το αντρικό φύλο, η μεγάλη ηλικία κατά τη λοίμωξη από τον ιό, η παχυσαρκία, η χρήση αλκοόλ και η συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV και HBV (Πίν. 2).

Η κλινική σημασία των παραγόντων αυτών κινδύνου είναι προφανής στην πρόληψη των επιπλοκών που αναμένεται ότι θα εμφανίσουν ασθενείς με ιογενή ηπατίτιδα, οι οποίοι είναι σε ασυμπτωματικό στάδιο, είτε έχουν εκδηλώσει αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Το ενδιαφέρον των ερευνητικών κλινικών ομάδων έχει εστιασθεί τα τελευταία χρόνια στους παράγοντες που είναι δυνατό να τροποποιηθούν από θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως διακοπή αλκοόλ, αντιμετώπιση παχυσαρκίας και συνυπάρχουσας λοίμωξης με HIV και ιό ηπατίτιδας B.

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου που επιδεινώνουν την κλινική εξέλιξη της HCV λοιμώξεως

Ανδρικό φύλο
Μεγάλη ηλικία κατά τη λοίμωξη
Παχυσαρκία
Χρήση αλκοόλ
Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV
Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HBV

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία λόγω της αυξανόμενης συχνότητάς της συνυπάρχει σε σημαντικό βαθμό με την HCV λοίμωξη. Η μεταβολική αυτή κατάσταση οδηγεί σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, η οποία με τη σειρά της σχετίζεται με σοβαρότερη ηπατική βλάβη, ιδιαίτερα ηπατική ίνωση και κίρρωση. Κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της ηπατικής στεάτωσης φαίνεται ότι παίζει η ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Αξιοσημείωτο είναι πάντως και το γεγονός ότι ο γονότυπος 3 του HCV σχετίζεται με ηπατική στεάτωση με άμεσο κυτταροπαθογενετικό μηχανισμό. Η στεάτωση του ήπατος θεωρείται ότι είναι παράγοντας αντίστασης στην αντιική θεραπεία, που μειώνει τα ποσοστά κάθαρσης του ιού[65].

Χρήση αλκοόλ

Η καθημερινή χρήση ποσοτήτων αλκοόλ που ξεπερνούν τα 50-60 g στους άνδρες και 30-40 g στις γυναίκες έχει συσχετισθεί με ταχεία εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης, κίρρωση και αυξημένη θνητότητα από επιπλοκές της ηπατικής νόσου[66,67]. Σε μεγάλο ποσοστό ασθενών που αναπτύσσουν κίρρωση λόγω υπερβολικής χρήσης αλκοόλ, παρατηρείται συνύπαρξη χρόνιας ηπατίτιδας C. Είναι βέβαιο ότι η συχνή κατανάλωση αλκοόλ αποτελεί σημαντικό συνεργικό παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Χρόνια HBV λοίμωξη

Η συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HBV επιδεινώνει την εξέλιξη της ηπατίτιδας C και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου[68,69]. Σε μεγάλες σειρές ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια από ηπατίτιδα B, αναφέρονται ποσοστά συνυπάρχουσας λοίμωξης από τον HCV μεταξύ 7% και 10%[70,71]. Στις περιπτώσεις αυτές και εφόσον βέβαια η νόσος δεν έχει εξελιχθεί σε ηπατοπάθεια τελικού σταδίου, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την επίδραση που ασκεί στην πορεία της χρόνιας ηπατικής νόσου η κάθαρση του HCV, που με την αντιική αγωγή είναι δυνατό να επιτευχθεί σε υψηλό ποσοστό ασθενών ανάλογα με το γονότυπο.

Λοίμωξη από HIV

Δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα όσον αφορά στον επιπολασμό της συλλοίμωξης HIV/HCV. Εκτιμάται ότι στις ΗΠΑ και στις χώρες της Ευρώπης ποσοστά 16% έως 33% των ατόμων που έχουν HIV λοίμωξη έχουν επίσης προσβληθεί και από

τον HCV[72,73]. Τα ποσοστά συλλοίμωξης εξαρτώνται από τον παράγοντα κινδύνου για HIV λοίμωξη. Έτσι σχεδόν όλοι οι αιμορροφιλικοί ασθενείς με HIV λοίμωξη λόγω μεταγγίσεων, πάσχουν επίσης και από HCV λοίμωξη[74]. Πολύ υψηλή (>80%) είναι η συνύπαρξη HCV λοίμωξης και στους ασθενείς στους οποίους ο παράγων κινδύνου για την HIV λοίμωξη είναι η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών[75]. Στους ομοφυλόφιλους άνδρες αντιθέτως, στους οποίους παράγοντας κινδύνου για την HIV λοίμωξη είναι η σεξουαλική επαφή, ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης κυμαίνεται περί το 5%[62]. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου ο σημαντικότερος παράγων κινδύνου για τη μετάδοση του HIV είναι οι ετεροφυλικές σχέσεις, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον επιπολασμό συνυπάρχουσας HCV λοίμωξης[76].

Η συνύπαρξη HIV λοίμωξης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C σχετίζεται με ταχεία εξέλιξη της ηπατικής νόσου και μειωμένη επιβίωση[77]. Η δυσμενής αυτή επίδραση ωστόσο πιθανώς να επηρεασθεί από τη γενίκευση αποτελεσματικής αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART) με συνδυασμό φαρμάκων, όπως είναι τα stavudine, zidovudine, efavirenz, lopinavir, ritonavir, lamivudine, tenofovir, emtricitabine. Από την άλλη πλευρά δεν είναι σαφές κατά πόσο η HCV λοίμωξη επιδρά δυσμενώς στην πορεία της HIV λοίμωξης, καθώς τα αποτελέσματα σχετικών μελετών είναι αντικρουόμενα[70,78]. Τα φάρμακα έναντι του HIV δεν φαίνεται ότι επηρεάζουν τα επίπεδα του HCV-RNA, υπάρχουν ωστόσο ενδείξεις ότι πιθανώς βελτιώνουν την πρόγνωση της HCV λοίμωξης καθώς επιβραδύνεται η εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης[79].

ABSTRACT

***Sinakos E, Akriviadis E.* Epidemiological trends of chronic hepatitis B and C.** *Hell Iatr 2008, 74: 149-159.*

This review focuses on the current epidemiological trends regarding chronic hepatitis B and C. These infections remain serious public health problems. Their global prevalence is estimated to be 2%-8% for hepatitis B and 2% for hepatitis C. Over the last few years, widespread application of HBV vaccination has reduced the incidence and prevalence of hepatitis B in several countries. On the other hand, the increased rate of immigration of populations from countries with a high prevalence of hepatitis B, tends to reverse this favorable epidemiologic trend. Incidence rates for hepatitis C are difficult to estimate, due to the subclinical course of the acute infection. Nonetheless, the clinical consequences of chronic hepatitis C are expected to increase in the next decades. Efforts to prevent the spread of hepatitis C focus on successful screening of blood donors, education on modification of risk behavior and implementation of preventive measures during medical interventions. Finally, factors that accelerate hepatic fibrosis in hepatitis C patients, such as obesity, alcohol consumption and HBV, or HIV co-infection, as well as changes of respective epidemiological trends are reviewed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Gish RG, Gadano AC*. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. J Viral Hepat 2006, 13: 787-98.
2. *Kao JH, Chen DS.* Global control of hepatitis B virus infection. Lancet Infect Dis 2002, 2: 395-403.
3. *Τσιάνος Ε.* Η ηπατίτιδα Β σήμερα: Μια παγκόσμια θεώρηση. Στο: Χατζηγιάννη Σ, εκδ.. Ηπατίτιδα Β και C 2003. Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδης. 2004: 5-10.
4. *Chu CJ, Keefe EB, Han SH, et al.* Prevalence of HBV precore/core promoter variants in the United States. Hepatology 2003, 38: 619-28.
5. *Da Villa G.* Rationale for infant and adolescent vaccination programmes in Italy. Vaccine 2000, 18: S31-S34.
6. *Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS*. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. J Viral Hepat 2002, 9: 52-61.
7. *Gogos SA, Fouka KP, Nikifiridis G, et al.* Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in South-Western Greece. Eur J Epidemiol 2003, 34: 306-13.
8. *Sypsa V, Hadjipaschali E, Hatzakis A*. Prevalence, risk factors and evaluation of a screening strategy for chronic hepatitis C and B virus infections in healthy company employees. Eur J Epidemiol 2001, 17: 721-8.
9. *Koulentaki M, Ergazaki M, Moschandrea J, et al.* Prevalence of hepatitis B and C markers in high-risk hospitalised patinets in Crete: a five-year observational study. BMC Public Health 2001, 1: 17.
10. *Βυσσούλης Χ, Χατζηγιάννης Σ, Παπαευαγγέλου Γ, και συν*. Γεωγραφική κατανομή του προς την ηπατίτιδα σχετιζόμενου αντιγόνου (HAA) εν Ελλάδι (Παρατηρήσεις επί 6708 αρρένων, ηλικίας 18-23 ετών). Νοσοκ. Χρονικά 1972, 34: 5-ο.
11. *Βακαλόπουλος Α, Χολόγκιτας Ε, Παπαθεοδωρίδης Γ, Μάνεσης ΕΚ.* Επιπολασμός ηπατίτιδας Β και D στον Ελληνικό χώρο: νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα. Ιατρική 2004, 86: 405-12.
12. *Σερετόπουλος Δ*. Η συχνότητα της ηπατίτιδας Β και C σε μαθητές Γυμνασίου και Λυκείου στο πολεοδομικό συγκρότημα της Θεσσαλονίκης. Διδακτορική διατρι-

βή ΑΠΘ. Θεσσαλονίκη 2002

13. *Ζαχαράκης Γ, Παπουτσέλης Μ, Τζάρα Φ, και συν*. Επιπολασμός των δεικτών ηπατίτιδας Β στο γενικό πληθυσμό της Θράκης. Στο: Χατζηγιάννη Σ, εκδ. Ηπατίτιδα Β και C 2003. Π.Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα 2004: 293-303.

14. *Papaevangelou V, Hadjichristodoulou C, Cassimos D, Theodoridou M*. Adherence to the screening program for HBV infection in pregnant women delivering in Greece. BMC Infect Dis 2006, 9: 84.

15. *Bonanni P*. Perspectives of public health: present and foreseen impact of vaccination on the epidemiology of hepatitis B. In: EASL International Consensus conference on Hepatitis B, Geneva 2002: 393-401.

16. *Centers for Disease Control and Prevention*. Incidence of acute hepatitis B-United States, 1990-2002. MMWR 2004, 52: 1252-4.

17. *Fay OH*. Hepatitis B in Latin America: epidemiological patterns and eradication strategy. The Latin American Regional Study Group. Vaccine 1990, 8(Suppl): S100-S106.

18. *Μάνεσης ΕΚ*. Κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά ηπατίτιδας Β στην Ανατολική Μεσόγειο. Στο: Χατζηγιάννη Σ, εκδ.. Ηπατίτιδα Β και C 2003. Π.Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα 2004: 67-74.

19. *Fainboim H, Gonzalez J, Fassio, et al*. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicentre study. J Viral Hepat 1999, 6: 53-7.

20. *Treitinger A, Spada C, Silva EL, et al.* Prevalence of serologic markers of HBV and HCV infection in HIV-1 seropositive patients in Florianopolis, Brazil. Braz J Infect Dis 1999, 3: 1-5.

21. *Monteiro MR, do Nascimento MM, Passos ED, Figueiredo JF*. Seroepidemiological survey of hepatitis B virus among HIV/AIDS patients in Belem, Para-Brasil. Rev Soc Bras Med Trop 2004, 37(Suppl 2): 27-32.

22. *Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al.* Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. AIDS 2005, 19: 593-601.

23. *Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al.* Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis B-immunoglobulin. Lancet 1984, 1: 921-6.

24. *Xu ZY, Liu CB, Francis DP, et al*. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. Pediatrics 1985, 76: 713-8.

25. *Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, et al.* The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. Am J Epidemiol 1977, 105: 94-8.

26. *Alter MJ, Margolis HS.* The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. Med Clin North Am 1990, 74: 1529-41.

27. *Alter MJ, Coleman PJ, Alexander JW, et al.* Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. JAMA 1989, 262: 1201-5.

28. *Davis LG, Weber DJ, Lemon SM*. Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet 1989, 1: 889-93.

29. *Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJF*. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. Int J STD AIDS 2004, 15: 7-16.

30. *Busch MP*. Should HBV DNA NAT replace HBsAg and/or anti-Hbc screening of blood donors? Transfus Clin Biol 2004, 11: 26-32.

31. *Andre FE*. Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. Vaccine 1990, 8(suppl): S74-8.

32. *Banatvala JE, Van Damme P*. Hepatitis B vaccine - do we need boosters? J Viral Hepat 2003, 10: 1-6.

33. *McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB, et al.* Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43.618 persons. Am J Med 1992, 92: 254-6.

34. *Institute of Medicine, Immunization Safety Review Committee*. Stratton K, Almario DA, McCormick, eds. Immunization safety review: hepatitis B vaccine and demyelinating neurological disorders. Washington, DC: National Academies Press 2002.

35. *Perz JF, Farrington LA, Pecoraro C, Hutin YJF, Armstrong GL.* Estimated global prevalence of hepatitis C virus infection. 42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Boston, MA, USA, Sept 30-Oct 3, 2004.

36. *Bartlett J.* Epidemiology of hepatitis C virus and norovirus: August 2006. Medscape Infectious Diseases 2006, 8(2).

37. *Shepard C, Finelli L, Alter M.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005, 5: 558-67.

38. *Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al*. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. Lancet 2000, 355: 887-91.

39. *Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS.* The past incidence of hepatitis C virus infection: Implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. Hepatology 2000, 31: 777-82.

40. *Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ.* Modelling the hepatitis C virus epidemic in France. Hepatology 1999, 29: 1596-601.

41. *Alter MJ.* Epidemiology of hepatitis C. Hepatology 1997, 26(suppl): 62S-65S.

42. *Spada E, Mele A, Ciccozzi M, et al.* Changing epidemiology of parenterally transmitted viral hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. Dig Liver Dis 2001, 33: 778-84.

43. *Goritsas C, Plerou I, Agaliotis C, et al.* HCV infection in the general population of a Greek island: prevalence and risk factors. Hepatogastorenterology 2000, 47: 782-5.

44. *Koulentaki M, Spanoudakis S, Kantidaki E, et al*. Preva-

lence of hepatitis B and C markers in volunteer blood donors in Crete: A 5-year study. J Viral Hepat 1999, 6: 243-8.

45. *Zervou EK, Boumba DS, Liaskos Ch, et al*. Low prevalence of HCV, HIV and HTLV-I/II infection markers in northwestern Greece: results of a three year prospective donor study (1995-1997). Eur J Intern Med 2003, 14: 39-44.

46. *Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al*. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1998 through 1994. N Engl J Med 1999, 341: 556-62.

47. *Thomson BJ, Finch RG.* Hepatitis C virus infection. Clin Microbiol Infect 2005, 11: 86-94.

48. *Sy T, Jamal M*. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. Int J Med Sci 2006, 3(2): 41-6.

49. *Katsoulidou A, Sypsa V, Tassopoulos NC, et al.* Molecular epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in Greece: temporal trends in HCV genotype-specific incidence and molecular characterization of genotype 4 isolates. J Viral Hepat 2006, 13: 19-27.

50. *Dore GJ, Law M, MacDonald M, Kaldor JM*. Epidemiology of hepatitis c virus infection in Australia. J Clin Virol 2003, 26: 171-84.

51. *Diaz T, Des Jarlais DC, Vlahov D, et al*. Factors associated with prevalent hepatitis C: Differences among young adult injection drug users in lower and upper Manhattan, New York City. Am J Public Health 2001, 91: 23-30.

52. *Des Jarlais DC, Diaz T, Perlis TE, et al*. Variability in the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in New York City. Am J Epidemiol 2003, 157: 467-71.

53. *Miller CI, Johnston C, Spittal PM, et al*. Opportunities for prevention: hepatitis C prevalence and incidence in a cohort of young injecting drug users. Hepatology 2002, 36: 737-42.

54. *Singh S, Dwivedi SN, Sood R, Wali JP.* Hepatitis B, C and human immunodeficiency virus infection in multiply-injected kala-azar patients in Delhi. Scand J Infect Dis 2000, 32: 3-6.

55. *Hutin YJF, Chen RT*. Injection safety: a global challenge. Bull World Health Organ 1999, 77: 787-8.

56. *Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ*. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. JAMA 2003, 289: 959-63.

57. *Holland PV*. Post-transfusion hepatitis: current risks and causes. Vox sanguinis (SWITZERLAND) 1998, 74 (Suppl 2): 135-41.

58. *Shan H, Wang JX, Ren FR, et al.* Blood banking in China. Lancet 2002, 360: 1770-5.

59. *Cruz RC, Perez-Rosales MD*. Availability, safety, and quality of blood for transfusion in the Americas. Pan Am J Public Health 2003, 13: 103-10.

60. *Alter MJ, Coleman PJ, Alexander WJ, et al*. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. JAMA 1989, 262: 1201-5.

61. *Vandelli C, Renzo F, Romano L, et al.* Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. Am J Gastroenterol 2004, 99: 855-9.

62. *Ohshima S, Komatsu M, Nakane K, et al*. Iatrogenig GB virus C/hepatitis G virus infection in an area endemic for hepatitis C virus. J Hosp Infect 2000, 44: 179-85.

63. *Neal KR, Jones DA, Killey D, James V*. Risk factors for hepatitis C virus infection. A case-control study of blood donors in the Trent region (UK). Epidemiol Infect 1994, 112: 595-601.

64. *Kaldor JM, Archer GT, Buring Ml, et al.* Risk factors for hepatitis C virus infection in blood donors: a case control study. Med J Aust 1992, 157: 225-30.

65. *Ratziu V, Trabut JB, Poynard T.* Fat, diabetes, and liver injury in chronic hepattis C. Curr Gastroenterol Rep 2004, 6(1): 22-9.

66. *Poynard T, Bedossa P, Opolon P.* Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997, 349: 825-32.

67. *Peters MG, Terrault NA*. Alcohol use and hepatitis C. Hepatology 2002, 36: S220-5.

68. *Zarski JP, Bohn B, Bastie A, et al.* Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. J Hepatol 1998, 28: 27-33.

69. *Donato F, Boffetta P, Puoti M.* A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effet of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. Int J Cancer 1998, 75: 347-54.

70. *Weir RP, Brunton CR, Blakely TA*. Chronic liver disease mortality attributable to hepatitis B and C in New Zealand. J Gastroenterol Hepatol 2002, 17: 582-8.

71. *Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, et al*. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. J Hepatol 2003, 39: 1036-41.

72. *Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, Thomas DL*. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2000, 30: S77-84.

73. *Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N*. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS clinical trial group. Clin Infect Dis 2002, 34: 831-7.

74. *Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA.* The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. Gut 2000, 47: 845-51.

75. *Weissenbacher M, Rossi D, Radulich G, et al.* High seroprevalence of bloodborne viruses among street-recruited injection drug users from Buenos Aires, Argentina. Clin Infect Dis 2003, 37(suppl 5): S348-S352.

76. *Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al*. Clinical progression, survival, and immune recovery during antire-

troviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis c co infection: the Swiss HIV Cohort Study. Lancet 2000, 356: 1800-5.

77. *Graham CS, Baden LR, Yu E, et al*. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2001, 33: 562-9.

78. *Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL.* Hepatitis C and progression of HIV infection. JAMA 2002, 28: 199-206.

79. *Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al.* Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. The Multivirc Group. Hepatology 1999, 30: 1054-8.

Αλληλογραφία:
Εμμ. Κ. Σινάκος
Περδίκα 11Α
Πυλαία
555 35 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:
Emm. K. Sinakos
11A, Perdika Str.
Pilea
555 35 Thessaloniki
Greece

Ελληνική Ιατρική 2008, 74, 3: 160-166

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και αναιμία: Προγνωστικοί παράγοντες και ποιότητα ζωής

Ελένη Αλεξιάδου, Δημήτριος Γρέκας

Α' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η αναιμία είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα της ποιότητας ζωής. Συμβάλλει στην παθογένεση των απώτερων επιπλοκών του διαβήτη, δηλαδή της νεφροπάθειας και της μακροαγγειοπάθειας, επηρεάζοντας την καθημερινή ζωή, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Η αποκατάσταση της αναιμίας κρίνεται απαραίτητη, ενώ η χορήγηση ερυθροποιητίνης παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της αναιμίας. Παρ'όλα αυτά, η αποκατάσταση της αναιμίας μπορεί να έχει και αρνητικά αποτελέσματα. Αναμένονται τα αποτελέσματα πολυκεντρικών κλινικών μελετών, έτσι ώστε να διευκρινιστεί η ισορροπία των κινδύνων και των οφελών της διόρθωσης της αναιμίας. Συνεπώς, απαραίτητη είναι η παρακολούθηση των ομάδων υψηλού κινδύνου για την αναγνώριση παραγόντων που προδικάζουν πτώση της αιμοσφαιρίνης. Έχει αποδειχτεί πως η μακροαλβουμινουρία, η νεφρική ανεπάρκεια και η μακροαγγειοπάθεια είναι οι κύριοι παράγοντες που συνδέονται με την επιδείνωση της αναιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.
Ελλην Ιατρ 2008, 74: 160-166.

Η αναιμία είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ένας στους τέσσερις διαβητικούς εμφανίζει αναιμία, γεγονός που αντανακλά τη μεγάλη επίπτωση της νεφρικής βλάβης στην ομάδα των ασθενών αυτών[1,2]. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η πιο συχνή αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου και κατά επέκταση, η πιο συχνή αιτία αναιμίας που είναι αποτέλεσμα νεφροπάθειας. Ένας στους δύο ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο εμφανίζει αναιμία[3] και, κυρίως, όταν αυτή είναι διαβητικής αιτιολογίας[4]. Επίσης, η αναιμία στη διαβητική νεφροπάθεια εμφανίζεται νωρίτερα και σε σοβαρότερο βαθμό[5]. Τα αρνητικά αποτελέσματά της στην καθημερινή ζωή και στη νοσηρότητα την καθιστούν ως μία κλινική οντότητα άξια μελέτης και έρευνας, έτσι ώστε να αντιμετωπίζεται κατάλληλα, αλλά ακόμα και να προλαμβάνεται.

Ως αναιμία χαρακτηρίζεται η πτώση της τιμής της αιμοσφαιρίνης (Hemoglobin-Hb) κάτω από τα 13 mg/dl στους άντρες και κάτω από τα 12 mg/dl στις γυναίκες, σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (World Health Organization-WHO)[6]. Τόσο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όσο και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, είτε συνυπάρχουν είτε όχι, είναι νορμόχρωμη νορμοκυτταρική και ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που ενέχεται στην εμφάνιση της αναιμίας είναι οι διαταραχές στον πολλαπλασιασμό και στη διαφοροποίηση των προγονικών μορφών των ερυθροκυττάρων.

Όπως είναι γνωστό, ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζεται από μία γενικότερη διαταραχή του μεταβολισμού, με τελικό αποτέλεσμα, σε κυτταρικό επίπεδο, να εμφανίζεται μια μικροφλεγμονώδης αντίδραση και το οξειδωτικό στρες, που προκαλούν στη συνέχεια τόσο αγγειακή δυσλειτουργία, όσο και ιστική βλάβη. Στα πλαίσια της συστηματικής αυτής υποκλινικής φλεγμονώδους αντίδρασης παράγονται κυτταροκίνες, ανάμεσα στις οποίες ανήκουν η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), ο πα-

ράγοντας νέκρωσης όγκου α (Tumor necrosis factor a-TNFa) και η ιντερφερόνη γ[7]. Οι κυτταροκίνες αυτές με τη σειρά τους δρουν στο μυελό των οστών και καταστέλλουν την ωρίμανση των άωρων πολυδύναμων κυττάρων που προορίζονται για την ερυθρά σειρά, ανεξάρτητα της παρουσίας ερυθροποιητίνης (Erythropoietin-EPO), δηλαδή του κύριου αυξητικού παράγοντα της ερυθροποίησης[8]. Το ερέθισμα παραγωγής και έκκρισης της EPO είναι η ιστική νεφροδιάμεσο-σωληναριακή υποξία που γίνεται αντιληπτή στην παρασπειραματική συσκευή του νεφρού. Στον σακχαρώδη διαβήτη, λόγω της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, επηρεάζεται η αδρενεργική νεύρωση του νεφρού και διαταράσσεται ο μηχανισμός αντίληψης της υποξίας[1,8,9]. Ο κυριότερος, όμως, μηχανισμός μέσω του οποίου ο διαβήτης ενέχεται στην πρόκληση αναιμίας είναι η νεφρική προσβολή, είτε με τη μορφή της ίνωσης του διάμεσου ιστού, με αποτέλεσμα την καταστροφή των ινοβλαστωδών κυττάρων που παράγουν την EPO[10,] είτε με τη μορφή της σπειραματοσκλήρυνσης και τη σταδιακή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η χρόνια αυτή νεφρική νόσος επιδεινώνει περαιτέρω την πτώση της Hb μέσω διαταραχών όπως είναι η καταστολή του μυελού των οστών από ουραιμικές τοξίνες[7], η ελαττωμένη πρόσληψη και απορρόφηση ουσιών της αιμοποίησης (σίδηρος, φυλλικό οξύ), η μειωμένη επιβίωση των ερυθρών, λόγω της ουραιμίας, και οι απώλειες αίματος από τον γαστρεντερικό σωλήνα ή από το μηχάνημα της αιμοκάθαρσης[11].

Πιο συγκεκριμένα, ο σακχαρώδης διαβήτης ενέχεται στη γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών του σπειράματος, με αποτέλεσμα αλλοίωση των ιδιοτήτων τους, απώλεια του αρνητικού τους φορτίου και αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών για τις λευκωματίνες. Επίσης, διεγείρονται και τα μεσαγγειακά κύτταρα για την έκκριση περίσσειας εξωκυττάριας ουσίας με βλάβη στο διαμεσοσωληναριακό ιστό. Η βλάβη αυτή συσχετίζεται πολύ περισσότερο με επιδείνωση της λευκωματουρίας και όχι της σπειραματικής λειτουργίας, της οποίας και προηγείται χρονικά[10]. Ως δείκτης μέτρησης της απώλειας πρωτεϊνών χρησιμοποιείται ο ρυθμός απέκκρισης αλβουμίνης (Albumin excretion rate-AER), ο οποίος υπολογίζεται από τον ποσοτικό προσδιορισμό της αλβουμίνης σε τρεις πρόσφατες συλλογές ούρων 24ώρου. Ως μακροαλβουμινουρία χαρακτηρίζεται όταν έχουμε AER >200 μg/min στις δύο από τις τρεις αυτές συλλογές, ως μικροαλβουμινουρία όταν ο AER >20 μg/min και ως νορμοαλβουμινουρία όταν ο AER <20 μg/min. Διαβητικοί ασθενείς με μακροαλβουμινουρία έχουν τριπλάσια πιθανότητα να εμφανίσουν πτώση της αιμοσφαιρίνης σε σχέση με διαβητικούς ασθενείς με AER <10 μg/min[12]. Το αποτέλεσμα αυτό είναι ανεξάρτητο της αρχικής σπειραματικής λειτουργίας. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί πως η μακροαλβουμινουρία δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως ένας αιτιολογικός παράγοντας της αναιμίας στους διαβητικούς, αφού υπάρχουν πολλές καταστάσεις, μη συνδεόμενες με τον διαβήτη, που προκαλούν μεγάλη απώλεια λευκωμάτων από τα ούρα[5]. Με βάση το γεγονός ότι οι καταστάσεις αυτές προκαλούν αρχικά βλάβη στο σπείραμα, η μακροαλβουμινουρία μπορεί να χαρακτηριστεί απλά ως ένας δείκτης της διαμεσοσωληναριακής βλάβης του διαβήτη[10].

Συνέχεια της μακροαλβουμινουρίας, στα πλαίσια της νεφρικής προσβολής από τον διαβήτη, είναι η πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular filtration rate-GFR) . Ο ρυθμός αυτός αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αναιμίας τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και στους διαβητικούς. Σε όλα, όμως, τα επίπεδα του GFR, οι διαβητικοί είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν πτώση της αιμοσφαιρίνης συγκρινόμενοι με τον γενικό πληθυσμό. Διαβητικοί ασθενείς με GFR=60-90 ml/min/1,73 m^2 εμφανίζουν αναιμία σε ποσοστό 20% σε αντίθεση με μη διαβητικούς, με το ίδιο επίπεδο νεφρικής λειτουργίας, που το ποσοστό αυτό είναι μόλις 10%[5]. Στους διαβητικούς, η πτώση της Hb εμφανίζεται από τα πρώτα στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου. Συγκεκριμένα, άτομα με GFR=60-90 ml/min/1,73 m^2 έχουν αναιμία δύο φορές περισσότερο από άτομα με GFR >90 ml/min/1,73 m^2, και άτομα με GFR <60 ml/min/1,73 m^2 δύο φορές περισσότερο από την προηγούμενη ομάδα[2]. Διατήρηση του GFR >120 ml/min/1,73 m^2 φαίνεται να διατηρεί τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σε καλό βαθμό, όπως και διατήρηση του GFR, ανεξάρτητα του επιπέδου αυτού, φαίνεται πως δεν προκαλεί περαιτέρω πτώση της Hb[12]. Όσο μεγαλύτερη είναι η πτώση του GFR, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να εμφανιστεί αναιμία[13]. Ο μέσος ρυθμός μείωσης της Hb είναι σχεδόν σταθερός από τη στιγμή που ο GFR <90 ml/min/1,73 m^2 και υπολογίζεται στα 0,1 g/dl το χρόνο[12]. Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμα και σε άτομα με φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης ορού, ο GFR έχει άμεση συσχέτιση με την εμφάνιση αναιμίας. Αυτό συμβαίνει γιατί σε προχωρημένης ηλι-

κίας άτομα η ελάττωση της μυϊκής μάζας οδηγεί σε ψευδώς φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης ορού[2]. Τέλος, βρέθηκε πως σε κάθε στάδιο νεφρικής νόσου, η πτώση της αιμοσφαιρίνης είναι μεγαλύτερη στους άντρες και η πτώση αυτή ξεκινάει νωρίτερα, σε μεγαλύτερες δηλαδή τιμές του GFR.

Σημαντική είναι και η συμβολή της μακροαγγειοπάθειας στην πτώση της Hb στους διαβητικούς ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης αναιμίας και μάλιστα δύο φορές περισσότερο σε σχέση με τους διαβητικούς χωρίς μακροαγγειοπάθεια. Δηλαδή η μακροαγγειοπάθεια θεωρείται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου σε σχέση με τον AER και τον GFR[2,12]. Η υπεργλυκαιμία, με τις βλάβες που προκαλεί στο τοίχωμα των αγγείων και στη βασική τους μεμβράνη, καθώς και με τη διέγερση των μακροφάγων, προάγει την αθηρωμάτωση, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως στεφανιαία νόσος, ως αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και ως περιφερική αγγειοπάθεια, ανάλογα με τα αγγεία που προσβάλλονται περισσότερο. Το γεγονός ότι πολλοί από τους ασθενείς που παρουσιάζουν αναιμία και μακροαγγειοπάθεια, στα πλαίσια του διαβήτη, έχουν ήδη και χρόνια νεφρική νόσο εξηγεί κατά ένα μέρος την κατάσταση αυτή. Είναι γνωστή, άλλωστε, η σχέση και η αλληλεπίδραση της νεφρικής νόσου, της καρδιαγγειακής νόσου και της αναιμίας[14]. Έτσι, εκτός από τη διαβητική νεφροπάθεια, και η καρδιαγγειακή νόσος με τον ελαττωμένο όγκο παλμού προκαλεί αγγειοσύσπαση στο επίπεδο των νεφρών, χρόνια ισχαιμική βλάβη αυτών και ελαττωμένη παραγωγή EPO, με τελικό αποτέλεσμα την αναιμία. Ακόμα κι όταν δεν υπάρχει νεφρική νόσος, η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία συμβάλλει στην εμφάνιση αναιμίας τόσο μέσω αιμοαραίωσης, όσο και μέσω φλεγμονωδών παραγόντων και κυτταροκινών, που σχετίζονται με τη μακροαγγειοπάθεια και επιδρούν στον μυελό των οστών αναστέλλοντας την ερυθροποίηση.

Η δράση του TNFa, που έχει μελετηθεί ιδιαίτερα, μπορεί να προκαλέσει αναιμία με τέσσερις τρόπους: ελαττώνοντας την παραγωγή EPO από τους νεφρούς, εμποδίζοντας τη δράση της στον μυελό των οστών, αναστέλλοντας την απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο καθώς και αναστέλλοντας την απελευθέρωση του σιδήρου από τις αποθήκες του για να χρησιμοποιηθεί στην αιμοποίηση. Ένας άλλος φλεγμονώδης παράγοντας, η IL-6 βρέθηκε πως είναι ο κύριος εκλυτικός παράγοντας στην παραγωγή της εψιδίνης, ενός πεπτιδίου που παράγεται, κατά κύριο λόγο, στο ήπαρ, ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης και χαρακτηρίζεται από την αντιμικροβιακή του ιδιότητα, αλλά και από τη συμμετοχή του στην ομοιοστασία του σιδήρου. Η αντιμικροβιακή δράση της εψιδίνης είναι τόσο άμεση, δηλαδή μικροβιοκτόνος, όσο και έμμεση, μέσω της ελάττωσης του κυκλοφορούντος σιδήρου, που είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη και τη δράση των περισσοτέρων μικροοργανισμών. Η εψιδίνη αναστέλλει την απορρόφηση του σιδήρου από το εντερικό επιθήλιο και την απελευθέρωσή του από τα μακροφάγα και τα ηπατοκύτταρα, όπου είναι αποθηκευμένος. Η αναστολή αυτή πραγματοποιείται με τη δέσμευση της εψιδίνης στα μόρια της φεροπορτίνης, μιας πρωτεΐνης που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη των παραπάνω κυττάρων και ο ρόλος της είναι να μεταφέρει τα μόρια του σιδήρου έξω από τα κύτταρα αυτά, ώστε να χρησιμοποιηθούν στην αιμοποίηση. Έτσι, οι φλεγμονώδεις καταστάσεις, τόσο οι οξείες, όσο και οι χρόνιες, με την παραγωγή IL-6 και, κατ' επέκταση, εψιδίνης δημιουργούν ένα περιβάλλον λειτουργικής σιδηροπενίας που ενέχεται στην εμφάνιση αναιμίας χρονίας νόσου[15-17]. Στο πλαίσιο εξέτασης των φλεγμονωδών παραγόντων, αξίζει να σημειωθεί πως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ο κύριος εκπρόσωπος της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, δε φάνηκε να έχει καμία σχέση με τη διακύμανση της Hb στους διαβητικούς ασθενείς[12] και γι' αυτό δεν αξιολογείται ως παράγοντας παρακολούθησης των ασθενών αυτών για τη διάγνωση της αναιμίας.

Τέλος, στη σχέση μακροαγγειοπάθειας και αναιμίας έχουν ενοχοποιηθεί και κάποια από τα φάρμακα που χρησιμοποιούν οι ασθενείς με αγγειακή νόσο. Έτσι, η ασπιρίνη μπορεί να προκαλέσει μικροαπώλειες αίματος[14], ενώ οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I[18] και οι αποκλειστές της αγγειοτενσίνης II μπορούν να αναστείλουν την παραγωγή της EPO και την ωρίμανση των πρόδρομων μορφών των ερυθροκυττάρων. Παρ 'όλα αυτά, σε μελέτη που έγινε με κριτήριο αποκλεισμού τη χορήγηση ασπιρίνης, η μακροαγγειοπάθεια συνεχίζει να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αναιμίας, ενώ και οι άλλες δύο ομάδες φαρμάκων που προαναφέρθηκαν δε φάνηκε να προκαλούν σημαντική μείωση της αιμοσφαιρίνης[12].

Είναι πολύ σημαντικό να αναγνωριστούν και, στη συνέχεια, να αντιμετωπιστούν οι προγνωστικοί παράγοντες της αναιμίας, γιατί είναι μία κλινική οντότητα που επηρεάζει την ποιότητα ζωής, τη

νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών αυτών. Προκαλεί συμπτώματα όπως ζάλη, δυσχέρεια αναπνοής, ανορεξία, αδυναμία, μειωμένη ικανότητα άσκησης, με αποτέλεσμα να επιδρά αρνητικά τόσο στην ικανότητα εργασίας, όσο και στην καθημερινή κοινωνική και σεξουαλική ζωή τους[19]. Σε πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε πως περισσότεροι από τους μισούς διαβητικούς ασθενείς παρουσιάζουν ως ένα βαθμό αδυναμία και ελάττωση της φυσιολογικής τους αντοχής. Το ποσοστό αυτό αυξάνει σε 74% στους διαβητικούς που εμφανίζουν και αναιμία[20]. Το ποσοστό νοσηλείας και θανάτου διαβητικών με αιματοκρίτη (Hematocrit-Ht) <30% κυμαίνεται από 18-40%, ενώ με Ht 33%-36% το ποσοστό αυτό πέφτει στο 7%[21].

Η αναιμία αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα στην εξέλιξη της νεφρικής[22] και της καρδιακής λειτουργίας[23], αντιπροσωπεύοντας μία κατάσταση οξειδωτικού στρες[24], μια και τα ερυθροκύτταρα είναι ισχυρός αντιοξειδωτικός παράγοντας του αίματος[25], και προκαλώντας την έκφραση αυξητικών και αγγειοδραστικών παραγόντων και ορμονών. Διεγείροντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, ενεργοποιείται, στο επίπεδο του νεφρού, το σύστημα ρενίνης–αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, προκαλείται απελευθέρωση αντιδιουρητικής ορμόνης και, στη συνέχεια, ανάπτυξη πρωτεϊνουρίας[19] και αρτηριακής υπέρτασης[26]. Έτσι, η αναιμία προκαλεί γρηγορότερη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας[27] και γρηγορότερη εξέλιξη αυτής σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου[13] και ανάγκη μεταμόσχευσης νεφρού[28], ενώ η αποκατάστασή της φάνηκε να καθυστερεί την επιδείνωση αυτή[29]. Η μελέτη RENAAL, μάλιστα, έδειξε πως διαβητικοί με χαμηλότερη Hb, ακόμα και μέσα στα φυσιολογικά όρια, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας[5].

Όσο αναφορά στην καρδιακή λειτουργία, η παρουσία της αναιμίας στον γενικό πληθυσμό αντιστοιχεί σε διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής νόσου[14], είτε με πρωτοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια[30], είτε με επιδείνωση ήδη υπάρχουσας[31,32]. Επίσης, σχετίζεται και με τη σοβαρότητα αυτής, που εκφράζεται με τη λειτουργική κατάταξη κατά NYHA (New York Heart Association)[14]. Η ιστική υποξία και η περιφερική αγγειοδιαστολή, μέσω του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης προκαλεί κατακράτηση υγρών, αύξηση του όγκου παλμού[33] και, σταδιακά, διάταση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας[34] και διαστολική δυσλειτουργία. Η δυσλειτουργία αυτή εμφανίζεται σε διαβητικούς ασθενείς με πτώση της Hb, ακόμα και εντός φυσιολογικών ορίων. Η συστολική λειτουργία επιδεινώνεται και αυτή από τον σακχαρώδη διαβήτη, στα πλαίσια της μακροαγγειοπάθειας, αλλά δε φαίνεται να επηρεάζεται από την πτώση της Hb[35]. Επίσης, η παρουσία της αναιμίας σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και συγκεκριμένα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Πτώση του αιματοκρίτη κατά 1% έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της ετήσιας θνησιμότητας κατά 2%[31]. Σε ασθενείς με ιστορικό οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, η αναιμία σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα όχι στον πρώτο μήνα, αλλά στο απώτερο χρονικό διάστημα, ενώ η σύγχρονη παρουσία σακχαρώδη διαβήτη αυξάνει ακόμα περισσότερο τη θνησιμότητα σε ποσοστό 65%[36]. Στους νεφροπαθείς, η αναιμία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο[37]. Μελέτη έδειξε πως άτομα με χρόνια νεφρική νόσο και αναιμία έχουν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας καρδιακής νόσου σε μία περίοδο δέκα χρόνων σε σχέση με τους νεφροπαθείς χωρίς αναιμία. Οι ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο, κατά την έναρξη ένταξής τους σε πρόγραμμα χρόνιας αιμοκάθαρσης, εμφανίζουν κατά 41% συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, κατά 28% διάταση της αριστερής κοιλίας και κατά 8% συστολική δυσλειτουργία[38], ενώ για κάθε 1 g/dl που πέφτει η αιμοσφαιρίνη τους, η διάταση της αριστερής κοιλίας επιδεινώνεται σύμφωνα με υπερηχογραφικό έλεγχο της καρδιάς[39]. Τέλος, η αναιμία ενέχεται και σε καρδιαγγειακές επιπλοκές ατόμων που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, με αποτέλεσμα αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς[40] και την επακόλουθη επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας.

Είναι φανερή η αναγκαιότητα της πρόληψης της αναιμίας για τον πληθυσμό των διαβητικών ασθενών, έτσι ώστε να αναγνωρίζονται τα άτομα με πτώση της Hb πριν ακόμα φτάσουν στην εμφάνιση της αναιμίας. Η παρακολούθηση πρέπει να είναι ετήσια ή διετής και να αφορά κυρίως στις ομάδες υψηλού κινδύνου, που είναι οι ηλικιωμένοι, τα άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και τα άτομα με εκδηλώσεις μακροαγγειοπάθειας[12]. Σε μελέτη, που έγινε σε διαβητολογικό κέντρο, βρέθηκε πως το 60% των διαβητικών με αναιμία είχαν GFR <60% ml/min/1,73 m^2, και σχεδόν το 50% των διαβητικών με μακροαλβουμινουρία είχαν αναιμία[5]. Έτσι, είναι απαραίτητη η αφύπνιση και η επαγρύπνηση διαβητολόγων και παθο-

λόγων, καθώς επίσης και η συνεργασία αυτών με νεφρολόγους και καρδιολόγους, όταν αυτή κρίνεται αναγκαία[14]. Πολύ συχνός έλεγχος δεν είναι απαραίτητος, μια που ο ρυθμός πτώσης της Hb στους διαβητικούς είναι αργός, και όχι μεγαλύτερος από 1 g/dl το χρόνο, εκτός βέβαια κι αν υπάρχει άλλη αιτία[12]. Παράμετροι που εξετάζονται για τη διερεύνηση της αναιμίας είναι ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα δικτυοερυθροκύτταρα, ο σίδηρος ορού, η φερριτίνη, ο κορεσμός της τρανσφερίνης και η CRP. Πιθανώς να χρειαστεί να εξεταστούν η βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ ορού, οι δοκιμασίες αιμόλυσης, ο ποσοτικός προσδιορισμός και η ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού, το μυελόγραμμα, η οστεομυελική βιοψία και η κυτταρογενετική μελέτη για την πιθανή διάγνωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου, η παρουσία υποθυρεοειδισμού και ο έλεγχος του γαστρεντερικού σωλήνα για απώλεια αίματος[24].

Η αποκατάσταση της αναιμίας είναι δυνατόν να επιτευχθεί με τη χορήγηση της EPO, η οποία όχι μόνο αυξάνει την ερυθροποίηση, αλλά έχει και αντιοξειδωτικές δράσεις που συμβάλλουν έμμεσα στην αποκατάσταση αυτή[41]. Δεν υπάρχει αμφιβολία πως βελτιώνει τη φυσική κατάσταση των ασθενών και την ποιότητα ζωής τους. Βελτιώνει το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και τη λειτουργική κατάταξη σύμφωνα με την κατά NYHA κλίμακα. Συνολικά, με τη χρησιμοποίηση της EPO φαίνεται να ελαττώνεται τόσο η ανάγκη νοσηλείας, όσο και η διάρκεια της[23]. Πρέπει, όμως, να αναφερθούν και τα μειονεκτήματα που προκύπτουν από τη χορήγηση της EPO, όπως η αυξημένη γλοιότητα του αίματος, η αντίσταση των περιφερικών αγγείων και η υπέρταση[19]. Δε βρέθηκε να υπάρχει αλλαγή της συστολικής πίεσης, σε αντίθεση με τη διαστολική, η οποία παρουσιάζει αύξηση και μάλιστα τόσο μεγαλύτερη, όσο μεγαλύτερη είναι η δόση της EPO που χορηγείται. Σίγουρα πρέπει να συνεκτιμηθεί το υψηλό της κόστος, ενώ αξιοσημείωτο είναι και το σύνδρομο της απλασίας των ερυθροκυττάρων (Pure Red Cell Aplasia-PRCA), που μπορεί να εμφανιστεί κατά τη θεραπεία της αναιμίας με EPO. Αυτό είναι ένα σπάνιο σύνδρομο που σχετίζεται με πτώση των δικτυοερυθροκυττάρων, απουσία ερυθροβλαστών στον μυελό των οστών, αντίσταση στην ερυθροποιητίνη και εμφάνιση αντισωμάτων έναντι αυτής[42].

Απαραίτητος παράγοντας για να έχει η EPO τα επιθυμητά αποτελέσματα είναι η απουσία σιδηροπενίας, η οποία έχει μεγάλη επίπτωση τόσο σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, όσο και σε άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία[5]. Η αποκατάστασή της είναι αποτελεσματικότερη με την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου, έτσι ώστε να αποφευχθεί η ελλιπής απορρόφηση του από του στόματος χορηγούμενου σιδήρου και η μη καλή συμμόρφωση των ασθενών[24].

Για τη διόρθωση της αναιμίας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η μετάγγιση με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, μια που σήμερα υπάρχει η διεθνής τάση περιορισμού των ενδείξεων χρησιμοποίησης παραγόντων που διεγείρουν την παραγωγή EPO (Erythropoietin Stimulating Agents-ESA). Ούτε η μετάγγιση, βέβαια, είναι άμοιρη κινδύνων. Ο πυρετός μη αιμολυτικής αιτιολογίας, το σύνδρομο TRALI, η οξεία δηλαδή πνευμονική βλάβη μετά από μετάγγιση, η αλλεργική αντίδραση, η οξεία και η όψιμη αιμόλυση, η αντίδραση του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή και η ευαισθητοποίηση των αντιγόνων των λευκών αιμοσφαιρίων, γεγονός που δυσχεραίνει την πιθανή εύρεση νεφρικού μοσχεύματος, αν χρειαστεί[1], είναι ανοσολογικές αντιδράσεις που δεν πρέπει να παραβλέπονται. Επίσης, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η πιθανή υπερφόρτωση της κυκλοφορίας, κυρίως σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένες κυκλοφορικές εφεδρείες, η μετάδοση τόσο λοιμωδών νοσημάτων (HAV, HBV, HCV, HIV, CMV κ.ά.), όσο και οποιουδήποτε μικροβίου, με επακόλουθη μικροβιαιμία, η αιμοσιδήρωση, που μπορεί να προκληθεί σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς, και, φυσικά, το κόστος που και η μετάγγιση έχει.

Το ερώτημα που ακολουθεί είναι εάν σε επιβαρυμένα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο και καρδιαγγειακά νοσήματα πρέπει να επιδιώκεται άνοδος της Hb και σε ποιο βαθμό. Επίπεδα αιμοσφαιρίνης γύρω στα 12 mg/dl φαίνεται να ελαττώνουν τη θνησιμότητα[14]. Παρ'όλα αυτά, έχουν γίνει μελέτες, τόσο σε ασθενείς με μέτρια επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία, όσο και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου ή και αιμοκαθαιρόμενους, με αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πως η άνοδος της Hb βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία και κατά επέκταση ελαττώνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα[23]. Από την άλλη πλευρά, δεν είναι αμελητέος ο αριθμός των μελετών που σχετίζουν τα υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης με αυξημένο κίνδυνο θανάτου[43]. Επομένως, αναμένονται τα αποτελέσματα και άλλων μελετών, όπως είναι η TREAT (The Trial to Reduce Cardi-

ovascular Events with Aranesp Therapy) μία διεθνής, πολυκεντρική, διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη που εξετάζει αν η άνοδος της Hb από 11 mg/dl σε 13 mg/dl σε διαβητικούς τύπου 2 με νεφρική νόσο σταδίου 3 και 4 ελαττώνει τη θνησιμότητα και τις καρδιαγγειακές επιπλοκές[19].

Συμπερασματικά, η αναιμία είναι ένα συνηθισμένο εύρημα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στους οποίους επιβαρύνει την όλη κλινική τους εικόνα με το να εμπλέκεται σε ένα φαύλο κύκλο αλληλεπίδρασης με την καρδιακή και τη νεφρική λειτουργία. Στενή συνεργασία μεταξύ νεφρολόγων, καρδιολόγων, διαβητολόγων και παθολόγων είναι απαραίτητη για να είναι δυνατή η συνεχή παρακολούθηση των προγνωστικών παραγόντων της αναιμίας, η έγκαιρη αναγνώριση της εμφάνισής της και η πρόληψη των απώτερων επιπλοκών της. Δεν πρέπει, βέβαια, να παραλείπεται και η συμβολή των αιματολόγων στη διαγνωστική προσέγγιση της αναιμίας.

ABSTRACT

***Alexiadou E, Grekas D.* Type 2 diabetes and anemia: prognostic factors and quality of life.** *Hell Iatr 2008, 74: 160-166.*

Anemia is common among patients with type 2 diabetes and constitutes a negative prognostic factor for quality of life. It contributes to the pathogenesis of diabetic complications, including nephropathy and macrovascular disease, affecting everyday life, mor-bidity and mortality. The correction of anemia is often thought to be necessary and the administration of erythropoietin has a major role. Nevertheless, erythropoietin has some adverse outcomes. The results of ongoing clinical studies are expected to better establish the risks and benefits of anemia correction. Consequently, the screening of high-risk groups is necessary for the identification of factors that predict a decrease in hemoglobin. It has been proven that macroalbuminuria, renal impairment and macrovascular disease are the three main risk factors associated with worsening anemia in patients with type 2 diabetes.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Thomas MC, MacIsaak RJ, Tsalamandris C, et al*. Anemia in patients with type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004, 89: 4359-63.
2. *Thomas MC, MacIsaak RJ, Tsalamandris C, et al*. The burden of anemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: A cross-sectional audit. Nephrol Dial Transplant 2004, 19: 1792-7.
3. *McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al.* The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. Curr Med Res Opin 2004, 20: 1501-10.
4. *Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J.* Association of kidney function with anemia: The Third National Examination Survey (1988-1994). Arch Intern Med 2002, 162: 1401-8.
5. *Thomas MC, MacIsaak RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G.* Unrecognised anemia in patients with diabetes: A cross-sectional survey. Diabetes Care 2003, 26: 1164-9.
6. World Health Organization. nutritional anemia: report of a World Health Organization Scientific Group. Geneva: World Health Organization, 1968.
7. *Goicoechea M, Martin J, De Sequera P, et al*. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. Kidney Int 1998, 54: 1337-43.
8. *Craig KJ, Williams JD, Riley SG, et al.* Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. Diabetes Care 2005, 28: 1118-23.
9. *Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ*. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. Diabetes Care 2001, 24: 495-9.
10. *Osterby R, Tapia J, Nyberg G, et al.* Renal structures in type 2 diabetic patients with elevated albumin excretion rate. APMIS 2001, 109: 751-61.
11. *Eschbach JW.* The anemia of chronic renal failure: Pathiophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. Kidney Int 1989, 35: 134-48.
12. *Thomas MC, Tsalamandris C, MacIsaak RJ, Jerums G*. The epidemiology of hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes. Am J Kidney Dis 2006, 48: 537-45.
13. *Sasso FC, De Nicola L, Carbonara O, et al*. Cardiovascular risk factors and disease management in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. Diabetes Care 2006, 29: 498-503.
14. *Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D.* Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure-The cardio renal anemia syndrome: The need for cooperation between cardiologists and nephrologists (Review). Int Urol Nephrol 2006, 38: 295-310.
15. *Detivaud L, Nemeth E, Boudjema K, et al.* Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels and hepatic function. Blood 2005, 10: 746-8.
16. *Malyszko J, Mysliwiec M.* Hepcidin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. Kidney Blood Press Res 2007, 30: 15-30.
17. *Lauth X, Babon JJ, Stannard JA, et al.* Bass hepcidin synthesis, solution structure, antimicrobial activities and synergism, and in vivo hepatic response to bacterial infections. J Biol Chemy 2005, 280: 9272-82.
18. *Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al*. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfun-

ction. J Am Coll Cardiol 2005, 45: 391-3.

19. *Thomas MC, Cooper ME, Rossing K, Parving HH*. Anemia in diabetes: is there a rationale to TREAT? Diabetologia 2006, 49: 1151-7.

20. *Stevens PR, O'Donoghue DJ, Lameire NR*. Anemia in patients with diabetes: unrecognized, undetected and untreated? Curr Med Res Opin 2003, 19: 395-401.

21. *Maj Z, Ebben J, Xia H, Collins AJ.* Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1999, 10: 610-9.

22. *Ueda H, Ishimura E, Shoji T, et al*. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003, 26: 1530-4.

23. *Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al*. The effect of correction of anemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. Nephrol Dial Transplant 2003, 18: 141-6.

24. *Horl WH.* Non-erythropoietin-based anemia management in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2002, 17 (Suppl 11): 35-8.

25. *Siems W, Carluccio F, Radenkovic S, Grune T, Hampl H.* Oxidative stress in renal anemia of hemodialysis patients is mitigated by epoetin treatment. Kidney Blood Press Res 2005, 28: 295-301.

26. *Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, et al*. Lowering of microalbuminouria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy?J Am Soc Nephrol 2001, 12: 602-5.

27. *Rossing K, Christennsen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH*. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. Kidney Int 2004, 66: 1596-1605.

28. *Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, et al*. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 26. Kidney Int 2004, 66: 1173-9.

29. *Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC.* Treating anemia early in renal failure slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. Kidney Int 2004, 66: 753-60.

30. *Sandgren PE, Murray AM, Herzog CA, et al.* anemia and new-onset congestive heart failure in the general Medicare population. J Card Fail 2005, 11: 99-105.

31. *Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM.* The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. Am J Med 2003, 114: 112-9.

32. *Graves SC, Gamble GD, Collins JF, et al.* Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1994, 24: 768-76.

33. *Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC.* Pathogenesis of edema in chronic anemia: Studies of body water and sodium, renal function, haemodynamics and plasma hormones. Brit Heart J 1993, 79: 357-62.

34. *Amin MG, Tigiouart H, Weiner DE, et al.* Hematocrit and left ventricular mass: the Flamingham Stydy. J Am Coll Cardiol 2004, 43: 1276-82.

35. *Srivastava PM, Thomas MC, Calafiore P, MacIsaak RJ, et al.* Diastolic dysfunction is associated with anemia in patients with type 2 diabetes. Clin Sc 2006, 110: 109-16.

36. *Shu DH, Ransom TPP, O'Connel CM, et al*. Anemia is an independent risk for mortality after acute myocardial infraction in patients with and without diabetes. Cardiovascular Diabetology 2006, 5: 8.

37. *Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ*. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am Heart J 2006, 151: 492-500.

38. *Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al.* The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1996, 28: 53-61.

39. *Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE.* Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. Nephrol Dial Transplant 1996, 11: 1277-85.

40. *Rigatto C, Foley R, Jeffery J, et al.* Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. J Am Soc Nephrol 2003, 14: 462-8.

41. *van de Meer P, Voors AA, Lipsic E, van Gilst WH, van Veldhuisen D.* Erythropoietin in cardiovascular diseases. Eur Heart J 2004, 13: 285-91.

42. *Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, et al.* Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. N Engl J Med 2004, 351: 1403-8.

43. *Strippoli GF, Craig JC, Manno C, et al*. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. J Am Soc Nephrol 2004, 15: 3154-65.

Αλληλογραφία:
Ελ. Αλεξιάδου
Α΄ Παθολογική Κλινική
ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ
Στ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
El. Alexiadou
A′ Pathology Department
UGHT AXEPA
1, St. Kyriakidis Str
546 36 Thessaloniki
Greece

Ελληνική Ιατρική 2008, 74, 3: 167 - 182

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Συχνά και σπάνια προβλήματα στον καρκίνο του πνεύμονα

Αντώνιος Κ. Παπαγιάννης

Πνευμονολογικό Τμήμα, Κλινική "Άγιος Λουκάς", Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Ο καρκίνος του πνεύμονα μπορεί να σχετίζεται με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις, τόσο ενδο- όσο και εξωθωρακικές, μεταστατικές και παρανεοπλασματικές. Άλλες από αυτές είναι επικίνδυνες για τη ζωή ή τη λειτουργική κατάσταση του πάσχοντος, και άλλες βασανιστικές λόγω των συμπτωμάτων που προκαλούν. Η έγκαιρη και ορθή διάγνωσή τους προϋποθέτει την γνώση της ύπαρξής τους και την κλινική υποψία, και μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της επιβίωσης αλλά και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση εξετάζει ορισμένα συχνά και μερικά πιο σπάνια κλινικά σύνδρομα που μπορεί να σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα (απόφραξη άνω κοίλης φλέβας, συμπίεση νωτιαίου μυελού, υπερασβεστιαιμία, έκτοπη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης και ACTH, παρανεοπλασματική φλεβοθρόμβωση, δερματομυοσίτιδα, υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια και γαλακτική οξέωση) με σκοπό την ευαισθητοποίηση των κλινικών γιατρών κάθε ειδικότητος. Ακόμη και σε καταστάσεις που δεν επιδέχονται ριζική θεραπεία μπορεί να υπάρχει σημαντική δυνατότητα για ανακούφιση, εφόσον δεν χαθεί πολύτιμος χρόνος στη διαγνωστική διαδικασία.
Ελλην Ιατρ 2008, 74: 167-182.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ένας από τους συχνότερους κακοήθεις όγκους, κυρίως χάρη στην ευρεία διάδοση της συνήθειας του καπνίσματος. Παρά τις προσπάθειες της παγκόσμιας ιατρικής κοινότητας για ενημέρωση του κοινού, για αλλαγή της νομοθεσίας σχετικά με τη διαφήμιση των προϊόντων καπνού και την άδεια του καπνίσματος σε δημόσιους χώρους, και για βοήθεια προς τους καπνιστές ώστε να αποδεσμευθούν από την εξάρτησή τους, στην Ελλάδα έχουμε ακόμη σημαντικό πρόβλημα αποδοχής των μέτρων αυτών. Αυτό σημαίνει ότι οι σχετιζόμενες με το κάπνισμα νόσοι θα συνεχίσουν να απασχολούν με μεγάλη συχνότητα τους κλινικούς γιατρούς στο ορατό μέλλον.

Για κάθε ασθενή ο καρκίνος εμπεριέχει δυο σοβαρές απειλές: μια κατά της διάρκειας της ζωής, διότι βραχύνει την επιβίωση, και μια κατά της ποιότητας της ζωής, διότι συχνά συνοδεύεται από βασανιστικά συμπτώματα και από έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας. Το γεγονός αυτό δημιουργεί στον θεράποντα ιατρό μια διμέτωπη ευθύνη: αφενός να προσπαθήσει να παρατείνει τη ζωή του αρρώστου, και αφετέρου να βελτιώσει την ποιότητά της με την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Ο καρκίνος του πνεύμονα μπορεί να προκαλεί πολλές και ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις, τόσο θωρακικές, όσο και εξωθωρακικές, είτε από μεταστατικές εντοπίσεις είτε με τη μορφή παρανεοπλασματικών συνδρόμων. Η ποικιλία αυτή όχι σπάνια κάνει τη διάγνωση δύσκολη, και ο γιατρός θα πρέπει να έχει επίγνωση των διαφόρων εκδηλώσεων αλλά και κλινική εγρήγορση ώστε να μη του διαφύγει μια δυνητικά ιάσιμη κατάσταση. Αυτό ισχύει όχι μόνο για την αρχική διάγνωση της νόσου, αλλά και για τα νέα προβλήματα που μπορεί να ανακύψουν στα πλαίσια ενός ήδη γνωστού καρκίνου: η έγκαιρη διαπίστωση και θεραπευτική

παρέμβαση μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής του αρρώστου, ακόμη κι αν δεν επηρεάσει ουσιαστικά την επιβίωση.

Στην συνέχεια θα εξετάσουμε κάποια συχνά και ορισμένα πιο ασυνήθιστα κλινικά σύνδρομα που μπορεί να σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα (αλλά και με άλλα νεοπλάσματα), με ιδιαίτερη αναφορά στη διαγνωστική και θεραπευτική τους προσέγγιση. Οι καταστάσεις αυτές, γνωστές σε πνευμονολόγους και ογκολόγους, μπορεί να απασχολήσουν και ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, και η ανίχνευσή τους απαιτεί συνεχή επαγρύπνηση. Τα κλινικά παραδείγματα που παρατίθενται για ορισμένα από τα σύνδρομα αυτά αναφέρονται σε ασθενείς από τους οποίους είχαμε προσωπική εμπειρία.

Από τις καταστάσεις που περιγράφονται παρακάτω οι πρώτες δύο (απόφραξη άνω κοίλης φλέβας και συμπίεση νωτιαίου μυελού) προκαλούνται από άμεση επέκταση του όγκου (ή των μεταστάσεών του) και προσβολή παρακειμένων ανατομικών στοιχείων, ενώ η τελευταία (γαλακτική οξέωση) οφείλεται σε καταστροφή του ηπατικού παρεγχύματος από τον όγκο. Οι υπόλοιπες μπορούν να χαρακτηρισθούν ως *παρανεοπλασματικά σύνδρομα*. Όπως είναι γνωστό, ο όρος αναφέρεται στην ιδιότητα κάποιων όγκων να προκαλούν κλινικές εκδηλώσεις σε θέσεις απομακρυσμένες από τον πρωτοπαθή όγκο ή τις μεταστάσεις του. Τέτοια σύνδρομα συμβαίνουν πιο συχνά (όχι όμως αποκλειστικά) στον μικροκυτταρικό καρκίνο (SCLC). Οι αιτιολογικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την έκκριση ορμονών (υπεύθυνη για τα ενδοκρινικά σύνδρομα) και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, που έχει ενοχοποιηθεί σε ορισμένες τουλάχιστον περιπτώσεις παρανεοπλασματικής φλεβοθρόμβωσης, καθώς και σε νευρολογικά σύνδρομα[1], που δεν θα εξετασθούν εδώ.

1. Απόφραξη άνω κοίλης φλέβας

Στην πλήρη του μορφή το σύνδρομο απόφραξης της άνω κοίλης φλέβας (ΣΑΑΚΦ) αναγνωρίζεται εύκολα. Ο ασθενής παραπονείται για απόφραξη στο λάρυγγα, δυσφαγία και νευρολογικές διαταραχές όπως κεφαλαλγία, αίσθημα πληρότητας στην κεφαλή και τον τράχηλο, θόλωση της όρασης και ενδεχομένως μεταβολές στο επίπεδο συνείδησης. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να επιδεινώνονται όταν ο ασθενής σκύβει ή όταν σηκώνει τα χέρια πάνω από το κεφάλι. Η κλινική εξέταση αποκαλύπτει οίδημα και υπεραιμία του προσώπου, του τραχήλου και του θώρακα, συμφόρηση ή οίδημα των επιπεφυκότων και διατεταμένες φλέβες στο άνω τμήμα του θώρακα και τον τράχηλο, με ροή του αίματος από το κεφάλι προς την κοιλιά, δηλ. προς την κάτω κοίλη φλέβα. Τα συμπτώματα εξαρτώνται από την υπάρχουσα παράπλευρη κυκλοφορία. Έτσι το ΣΑΑΚΦ γίνεται καλύτερα ανεκτό αν η απόφραξη είναι πάνω από το επίπεδο της αζύγου φλέβας, οπότε αφήνει τον φλεβικό αυτό δίαυλο ανοικτό για παράπλευρη κυκλοφορία.

Τα αίτια του συνδρόμου έχουν αλλάξει ριζικά τις τελευταίες δεκαετίες. Στην αρχή του 20ού αιώνα οι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονταν σε συφιλιδικά ανευρύσματα της αορτής ή σε φυματιώδη μεσοθωρακίτιδα[2]. Σήμερα μέχρι 97% των περιπτώσεων είναι κακοήθους αιτιολογίας, και ο καρκίνος του πνεύμονα (κυρίως ο SCLC) είναι υπεύθυνος για το 75% των περιπτώσεων ΣΑΑΚΦ[3].

Η διάγνωση του ΣΑΑΚΦ θα βασισθεί καταρχήν στην κλινική υποψία, αλλά θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με απεικονιστικές εξετάσεις, που μπορεί να κυμαίνονται από απλή τομογραφία και φλεβογραφία μέχρι αξονική τομογραφία (CT) και τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (MRI). Ενδοσκοπικές τεχνικές (βρογχοσκόπηση, οισοφαγοσκόπηση, μεσοθωρακοσκόπηση) μπορούν να συμβάλουν στην ιστολογική τεκμηρίωση εκεί που το ΣΑΑΚΦ αποτελεί την πρώτη εκδήλωση μιας προηγουμένως αφανούς κακοήθους νόσου. Οι Jahangiri και Goldstraw δημοσίευσαν την εμπειρία τους με τη μεσοθωρακοσκόπηση σε 34 ασθενείς και αναφέρουν ότι πέτυχαν ιστολογική διάγνωση σε όλους. Συμπέραναν ότι η τεχνική αυτή είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη διάγνωση της αιτίας του ΣΑΑΚΦ εκεί όπου άλλες λιγότερο επεμβατικές μέθοδοι έχουν αποτύχει[4]. Ωστόσο, επειδή η φλεβική πίεση είναι αυξημένη λόγω της απόφραξης, χρειάζεται προσοχή για τον υπαρκτό κίνδυνο αιμορραγίας.

Με δεδομένη την κακοήθη φύση του ΣΑΑΚΦ και τη δραματική κλινική έκφρασή του, παραδοσιακά πίστευαν στην άμεση ανακουφιστική ακτινοθεραπεία, ακόμη και χωρίς ιστολογική ταυτοποίηση του όγκου. Αυτό ισχύει ακόμη σε ασθενείς με βαριά ή ταχέως εξελισσόμενη δυσφορία: το 80% των ασθενών με ΣΑΑΚΦ λόγω κακοήθειας παρουσιάζουν συμπτωματική ανακούφιση μετά από μια βραχεία, κλασματοποιημένη (3-10 συνεδρίες) σειρά ανακουφιστικής ακτινοθεραπείας[3]. Στις λιγότερο έντονες περιπτώσεις συνήθως υπάρ-

χει χρόνος για επίτευξη ιστολογικής διάγνωσης και στη συνέχεια χορήγηση είτε ακτινο- είτε χημειοθεραπείας.

Υπάρχουν αρκετές αναφορές για την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας με ή χωρίς ακτινοθεραπεία στο ΣΑΑΚΦ. Οι Chan και συν.[5] βρήκαν ότι σε ασθενείς με SCLC και με ΣΑΑΚΦ κατά την πρώτη παρουσίασή τους η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία είχαν εξίσου καλά αποτελέσματα (σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων σε >90% με οποιαδήποτε μέθοδο), και διάμεση επιβίωση 9,5 μηνών. Η ακτινοθεραπεία φάνηκε να είναι πιο αποτελεσματική στους ασθενείς εκείνους που υποτροπίασαν. Η μελέτη των Tan και συν.[6] έδειξε ότι η χημειοθεραπεία ήταν πολύ αποτελεσματική σε ΣΑΑΚΦ που οφειλόταν σε μικροκυτταρικό καρκίνο, αν και οι ασθενείς με πτωχή λειτουργική κατάσταση είχαν υψηλό ποσοστό επιπλοκών και θνητότητας που σχετίζονταν με τη συνδυασμένη χημειοθεραπεία. Οι συγγραφείς αυτοί πρότειναν ότι σε τέτοιους ασθενείς θα μπορούσε να αρχίσει κανείς με per os ετοποσίδη μόνο ή με ακτινοβολία, και να χορηγήσει ριζική ακτινοβολία αργότερα εφόσον η λειτουργική κατάσταση βελτιωθεί. Οι Urban και συν.[7] κατέγραψαν ολικό ποσοστό απόκρισης 81% μετά την ταχεία έναρξη εντατικής χημειοθεραπείας. Η διάμεση επιβίωση ήταν παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς ΣΑΑΚΦ (42 και 40 εβδομάδες αντίστοιχα), αλλά οι ασθενείς με ΣΑΑΚΦ είχαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εγκεφαλικών μεταστάσεων, και γι' αυτό οι συγγραφείς συνιστούν την προφυλακτική ακτινοβολία του κρανίου για όσους ανταποκρίνονται στη χημειοθεραπεία. Ειδικά στον SCLC η συνδυασμένη χημειοθεραπεία μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική με την ακτινοβολία (και εξίσου ταχεία), και ο κλινικός μπορεί να επιλέξει τη μια ή την άλλη μέθοδο, ανάλογα με το τι έχει διαθέσιμο και με την προσωπική του εμπειρία.

Δοκιμάζονται και νεότερες προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση του συνδρόμου, αν και στην περίπτωση του SCLC η ακριβής θέση τους είναι ακόμη αδιευκρίνιστη, λόγω των πολύ καλών αποτελεσμάτων της χημειο- και ακτινοθεραπείας. Οπωσδήποτε υπάρχει αυξημένη εμπειρία με την εισαγωγή μεταλλικών ενδοπροσθέσεων (stents) στην άνω κοίλη φλέβα σε κέντρα εξειδικευμένα στις επεμβατικές τεχνικές. Γενικά τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι καλά[8,9], και μια πρόσφατη βιβλιογραφική ανάλυση ανέφερε 95% ανακούφιση του συνδρόμου με εισαγωγή stent[10]. Σ' ένα ποσοστό ασθενών το σύνδρομο μπορεί να επιπλακεί με ή να προκληθεί από θρόμβωση της ΑΚΦ: στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χορηγηθεί θρομβόλυση και να ακολουθήσει εισαγωγή stent, αντιπηκτική αγωγή και ογκολογική θεραπεία, κατά περίπτωση[11]. Η χρήση διουρητικών και στεροειδών για την καταπολέμηση του οιδήματος θα πρέπει να θεωρείται μόνο βοηθητική και όχι ριζική θεραπεία του συνδρόμου.

Η πρόγνωση του ΣΑΑΚΦ δεν φαίνεται να είναι τόσο άσχημη όσο θα νόμιζε κανείς. Μερικές μελέτες βρήκαν ότι η επιβίωση σε ασθενείς με ΣΑΑΚΦ είναι εξίσου καλή[7] ή ακόμη καλύτερη (διάμεση 16 μήνες με ΣΑΑΚΦ έναντι 13,7 μηνών χωρίς ΣΑΑΚΦ)[12]. Οι Chen και συν. ανέφεραν ότι η πρόγνωση ήταν πτωχή όταν το ΣΑΑΚΦ αποτελούσε την αρχική εκδήλωση της κακοήθειας και κάπως καλύτερη όταν συνέβαινε αργότερα στην πορεία της νόσου. Η σειρά τους δεν περιλάμβανε μόνο ασθενείς με SCLC, αλλά η ταχεία εγκατάσταση συμπτωμάτων ΣΑΑΚΦ φάνηκε να μειώνει σημαντικά την επιβίωση σε ασθενείς με SCLC[13]. Ο Gauden επίσης ανέφερε διάμεση επιβίωση 6 μηνών για ασθενείς που ανταποκρίθηκαν και 1 μηνός για εκείνους που δεν ανταποκρίθηκαν, αλλά ο συγγραφέας αυτός ανέφερε γενικά χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης (συνολική απόκριση 70%) στην ακτινοθεραπεία. Ίσως αυτό να οφείλεται στο ότι ανέλυσε ένα μικτό πληθυσμό από SCLC και NSCLC[14]. Το γεγονός ότι υπάρχουν άτομα με μακρά επιβίωση μετά από χημειοθεραπεία για ΣΑΑΚΦ σε έδαφος SCLC (δυο ασθενείς ξεπέρασαν τα 3 χρόνια)[15] υποδηλώνει ότι η θεραπεία στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να δίνεται με ριζικό σκοπό.

2. Συμπίεση νωτιαίου μυελού

Άνδρας 60 ετών, βαρύς καπνιστής, εισήχθη με πλήρη αδυναμία στα κάτω άκρα που την διαπίστωσε ξαφνικά, καθώς δοκίμασε να σηκωθεί από το κρεβάτι τη νύχτα. Η κλινική εξέταση έδειξε χαλαρή παραπληγία χωρίς τενόντια αντανακλαστικά στα κάτω άκρα, καθώς και επίπεδο κατάργησης της επιπολής αισθητικότητας στο ύψος του Θ10 νευροτομίου. Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε μάζα διαμέτρου 10 cm στον αριστερό άνω λοβό. Κατά την περαιτέρω λήψη του ιστορικού ο ασθενής ανέφερε περιστασιακές μικρές αιμοπτύσεις από 1 μήνα. Ο απεικονιστικός έλεγχος της σπονδυλικής στήλης έδειξε μετάσταση στον Θ10 σπόνδυλο

με συμπίεση του νωτιαίου μυελού. Παρά την έναρξη θεραπείας ο ασθενής απεβίωσε σύντομα, χωρίς αποκατάσταση της νευρολογικής βλάβης.

Συμπίεση του νωτιαίου μυελού (ΝΜ) συμβαίνει σε 5% περίπου των ασθενών που πεθαίνουν με καρκίνο, συνήθως στα πλαίσια γενικευμένης νόσου. Υπάρχουν πολλές καλές ανασκοπήσεις του θέματος[16-19]. Εδώ θα αναφέρουμε κάποια σημεία βασικά για τον κλινικό γιατρό.

Η συμπίεση του ΝΜ συνήθως αναπτύσσεται ως επιπλοκή μεταστατικής διασποράς, συχνότερα από πρωτοπαθείς όγκους του μαστού, του πνεύμονα και του προστάτη. Τις περισσότερες φορές ο όγκος είναι ήδη γνωστός, αλλά ενδέχεται η συμπίεση του ΝΜ να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση μιας νεοπλασίας που δεν είχε προηγουμένως διαγνωθεί. Ως προς την ανατομική εντόπιση, η συμπίεση αφορά στη θωρακική (70%), οσφυϊκή (20%) ή αυχενική (10%) μοίρα του μυελού. Από 10 ως 38% των ασθενών μπορεί να έχουν συμπίεση σε πολλά, μη συνεχόμενα επίπεδα. Μάλιστα μια μελέτη βρήκε ότι σε 26,3% των ασθενών υπήρχε υποτροπή του όγκου μέσα στο νωτιαίο σωλήνα αλλά έξω από το αρχικό πεδίο ακτινοθεραπείας, που συχνά εκδηλωνόταν μέσα σε 1 εβδομάδα από τη θεραπεία και υποδήλωνε την παρουσία άλλων μη γειτονικών βλαβών κατά το χρόνο της διάγνωσης[20].

Η συμπίεση μπορεί να οφείλεται σε μετάσταση στη σπονδυλική στήλη (85% των περιπτώσεων, ο συχνότερος μηχανισμός σε συμπαγείς όγκους) ή στον παρασπονδυλικό χώρο (10-15% των περιπτώσεων, πιο συχνά σε λέμφωμα) ή σπάνια στον επισκληρίδιο χώρο. Ο Schaberg βρήκε ενδείξεις συμπίεσης του μυελού σε 20% των ασθενών με ακτινολογική προσβολή των σπονδύλων[21]. Σε μια πειραματική μελέτη σε ποντίκια οι Arguello και συν. βρήκαν ότι διηθητικοί όγκου είχαν την τάση να συμπιέζουν τον μυελό από οπίσθια κατεύθυνση, ενώ συμπαγείς όγκοι από πρόσθια κατεύθυνση[22]. Παθοφυσιολογικά, βλάβη στο μυελό μπορεί να προκληθεί από φλεβική συμπίεση, οίδημα του μυελού, αιμορραγία, απώλεια μυελίνης και ισχαιμία. Το οίδημα μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη σύνθεση προσταγλανδίνης Ε2, που μπορεί να ανασταλεί από στεροειδή και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα[16].

Αποτελεί δυσάρεστο γεγονός ότι, όπως επισημαίνεται σε μια πρόσφατη ανασκόπηση[19], παρά τη βελτίωση της διαγνωστικής τεχνολογίας η διάγνωση στους περισσότερους ασθενείς γίνεται όταν πλέον δεν μπορούν να βαδίσουν, κάτι που έχει μεγάλη προγνωστική σημασία (βλ. παρακάτω). Η κλινική υποψία, η καλή λήψη του ιστορικού και η προσεκτική κλινική εξέταση θα είναι τα πρώτα βήματα στη διαγνωστική προσέγγιση. Ανάμεσα στους πολλούς ασθενείς με συμπτώματα, σημεία ή σπινθηρογραφικά ή ακτινολογικά ευρήματα που υποσημαίνουν πιθανή επισκληρίδια νόσο, μικρό μόνο ποσοστό θα έχει πραγματική βλάβη[23]. Κανένα μεμονωμένο σύμπτωμα ή σημείο δε διαχωρίζει επαρκώς τους ασθενείς που έχουν από εκείνους που δεν έχουν συμπίεση του ΝΜ, και προσπάθειες που έγιναν για τον καταρτισμό ενός προγνωστικού κλινικού δείκτη δεν απέδωσαν τέλεια αποτελέσματα[24]. Μέχρι 95% των ασθενών έχουν πόνο στη ράχη, που μπορεί να προηγείται άλλων συμπτωμάτων ακόμη και μήνες, και που προοδευτικά επιδεινώνεται. Ο πόνος εντείνεται με την κίνηση, τη δοκιμασία Valsalva, την άρση του τεταμένου κάτω άκρου και την κάμψη του αυχένα. Οι Nubourgh και συν. βρήκαν ότι 33% των ασθενών που είχαν μόνο πόνο, χωρίς νευρολογικές ανωμαλίες, είχαν ήδη πλήρη αποκλεισμό του νωτιαίου σωλήνα ('μπλοκ') στη μυελογραφία[25]. Βαθμιαία μπορεί να αναπτυχθούν αδυναμία, απώλεια αισθητικότητας και (όψιμα στην πορεία της νόσου) διαταραχές των σφιγκτήρων. Παραπληγία μπορεί να αναπτυχθεί αργά ή γρήγορα, μέσα σε ώρες ή ημέρες από την έναρξη του πόνου. Το επίπεδο απώλειας της επιπολής αισθητικότητας μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό του επιπέδου συμπίεσης.

Απεικονιστικές εξετάσεις θα πρέπει να γίνουν χωρίς καθυστέρηση, διότι οι πιθανότητες αποτελεσματικής παρέμβασης μειώνονται γρήγορα με τον χρόνο. Οπωσδήποτε δεν μπορεί κανείς να παραπέμψει όλους τους ασθενείς με πόνο στη ράχη για μαγνητική τομογραφία ή μυελογραφία: η κλινική εικόνα και οι αρχικές ακτινογραφίες της σπονδυλικής στήλης θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν για την επιλογή. Οι Portenoy και συν. διαπίστωσαν ότι ο συνδυασμός συμπτωμάτων ή νευρολογικών σημείων από ένα νευροτόμιο με ακτινογραφικές ή σπινθηρογραφικές ενδείξεις βλάβης στο ίδιο επίπεδο της σπονδυλικής στήλης αποτελούσε καλό κριτήριο για τη σύσταση περαιτέρω διερεύνησης[23]. Η επιλογή της απεικονιστικής μεθόδου θα εξαρτηθεί από το τι είναι διαθέσιμο και πόσο γρήγορα μπορεί να χρησιμοποιηθεί, χωρίς να επιβαρύνει σημαντικά την γενική κατάσταση του ασθενούς (π.χ. με μακρές μετακινήσεις).

Οι απλές ακτινογραφίες της σπονδυλικής στήλης δείχνουν σπονδυλικές μεταστάσεις περίπου

στο 85% των ενηλίκων ασθενών με συμπίεση ΝΜ. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι η καθίζηση σπονδυλικού σώματος υποδηλώνει με μεγάλη ακρίβεια την παρουσία επισκληρίδιας βλάβης[23]. Το ισοτοπικό σπινθηρογράφημα οστών είναι πιο ευαίσθητο αλλά λιγότερο ειδικό για οστικές μεταστάσεις. Η αξονική τομογραφία έχει τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάκριση καλοήθων από κακοήθεις σπονδυλικές αλλοιώσεις, καθώς και στη διάγνωση παρασπονδυλικών μαζών. Έχει πολύ καλή συσχέτιση με τη μυελογραφία στην απεικόνιση της συμπίεσης του ΝΜ[26]. Η μυελογραφία δείχνει την έκταση της νόσου στον επισκληρίδιο χώρο, αλλά είναι επεμβατική εξέταση που απαιτεί κάποια τεχνική εμπειρία. Τέλος, η μαγνητική τομογραφία που απεικονίζει με μη επεμβατική τεχνική τόσο ασυμπτωματικές όσο και συμπτωματικές περιοχές προσβολής του νωτιαίου σωλήνα αποτελεί την ιδανική εξέταση για συμπίεση του ΝΜ[18,24,25], με μόνα μειονεκτήματα το κόστος και τη σχετικά περιορισμένη διαθεσιμότητά της.

Η κυτταρολογική εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) είναι σχεδόν πάντα παθολογική όταν υπάρχουν λεπτομηνιγγικές μεταστάσεις. Ωστόσο, η υπόνοια συμπίεσης του ΝΜ αποτελεί σοβαρή αντένδειξη για διενέργεια οσφυονωτιαίας παρακέντησης, διότι η αφαίρεση ΕΝΥ μπορεί να επιδεινώσει την συμπίεση όταν υπάρχει όγκος στο νωτιαίο σωλήνα. Εξάλλου, η απεικόνιση συνήθως θέτει και τη διάγνωση, ακόμη και όταν ο όγκος δεν ήταν ήδη γνωστός.

Εφόσον τεθεί η διάγνωση, ο ασθενής θα πρέπει να αρχίσει θεραπεία με κορτικοστεροειδή, που βραχυπρόθεσμα βελτιώνουν τον πόνο και τη νευρολογική λειτουργία, αν και η συμβολή τους στην απώτερη αποκατάσταση δεν είναι γνωστή. Η αποτελεσματικότητα της δεξαμεθαζόνης είναι δοσοεξαρτώμενη: θα πρέπει να αρχίζει κανείς με εφάπαξ χορήγηση μέχρι και 100 mg IV και να συνεχίζει με 4-24 mg κάθε 6 ώρες (οι υψηλότερες δόσεις θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εκεί που υπάρχουν βαρύτερα ή ταχέως εξελισσόμενα νευρολογικά σημεία)[16]. Ταυτόχρονα θα πρέπει να εφαρμόζεται ακτινοθεραπεία σε πεδίο που θα εκτείνεται 2 cm πάνω και 2 cm κάτω από το επίπεδο της βλάβης (αν δεν υπάρχει απεικόνιση ολόκληρης της σπονδυλικής στήλης για την ανίχνευση ασυνεχών βλαβών), και σε δόση μέχρι 40 Gy. Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας η δόση της δεξαμεθαζόνης μειώνεται κατά 30% κάθε 3 μέρες.

Με την ακτινοθεραπεία επιτυγχάνεται γρήγορη και αποτελεσματική ανακούφιση του πόνου σε >80% των ασθενών. Η λειτουργική έκβαση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την κινητικότητα του ασθενούς κατά την έναρξη της ακτινοβολίας. Αν ο ασθενής είναι περιπατητικός, θα διατηρήσει την κινητικότητά του στο 80% των περιπτώσεων, ενώ το ποσοστό μειώνεται σε <50% αν έχει συμβεί παραπάρεση και σε <10% αν έχει εγκατασταθεί παραπληγία[16]. Ως προς την τελική πρόγνωση, λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς επιζούν 2 μήνες μετά την έναρξη της ακτινοθεραπείας, γεγονός που δείχνει το πολύ προχωρημένο στάδιο της νόσου. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν υψηλότερα ποσοστά αποκατάστασης[29,30]. Οι Maranzano και συν. διαπίστωσαν ότι 76% των ασθενών διατήρησαν ή ανέκτησαν την ικανότητα βάδισης, και ότι σε 44% βελτιώθηκε η δυσλειτουργία των σφιγκτήρων[30]. Οι συγγραφείς αυτοί βρήκαν διάμεση επιβίωση 6 μηνών και 28% πιθανότητα επιβίωσης στο 1 έτος. Οι τιμές αυτές αναφέρονται σε πληθυσμό με ποικίλους όγκους, και οι καλύτερες τιμές ανταπόκρισης και επιβίωσης βρέθηκαν σε ασθενείς με πιο ευνοϊκές ιστολογικές διαγνώσεις (μαστό, μυέλωμα, προστάτη). Εκτός από την επιβίωση όμως, δεν θα πρέπει να λησμονούμε τη σημαντική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής του ασθενούς (και των ανθρώπων που τον φροντίζουν) αν αναγκασθεί να περάσει τους τελευταίους μήνες της ζωής του στο κρεβάτι ή σε αναπηρική καρέκλα. Δυστυχώς υποτροπές μπορεί να συμβούν, και στο 11,3% των ασθενών συνέβησαν μέσα στο ανατομικό πεδίο της αρχικής ακτινοθεραπείας[20].

Η χειρουργική αποσυμπίεση του νωτιαίου σωλήνα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική προσέγγιση, και τα αποτελέσματά της φαίνεται να γίνονται όλο και καλύτερα[31-33]. Οι Harris και συν. βρήκαν ότι 61,5% των ασθενών διατήρησαν την κινητικότητά τους μετά από επείγουσα αποσυμπίεση, ενώ το ποσοστό ήταν μόνο 25% όταν η επέμβαση έγινε όχι επειγόντως αλλά πάντως μέσα σε 24 ώρες[33]. Από πρακτική σκοπιά, θα πρέπει να σκεφτόμαστε την χειρουργική παρέμβαση όταν υπάρχουν αμφιβολίες για τη διάγνωση, νευρολογική επιδείνωση ή επίμονος πόνος παρά την ακτινοθεραπεία, ή σε καταστάσεις με σπονδυλική αστάθεια ή οστική συμπίεση[16]. Εκεί που υπήρχε προσβολή σπονδυλικού σώματος, η εκτομή του είχε καλό αποτέλεσμα[34]. Όπως συμβαίνει και με τη διάγνωση, στην αντιμετώπιση της κατάστασης αυτής η στρατηγική σε μεγάλο βαθμό θα υπαγορευθεί από τα διαθέσιμα μέσα και την υπάρχουσα εμπειρία.

3. Υπερασβεστιαιμία

Η πιο συχνή αιτία υπερασβεστιαιμίας σε νοσοκομειακούς ασθενείς (60%) είναι κάποια μορφή κακοήθειας. Ο καρκίνος του πνεύμονα (πιο συχνά ο πλακώδης, σπάνια ο μικροκυτταρικός) είναι ο πιο συχνός υπαίτιος όγκος. Η συχνότητα υπερασβεστιαμίας στον ΚΠ βρέθηκε να είναι 2,5% σε μια μελέτη 690 ασθενών στην Ιαπωνία[35]. Άλλοι όγκοι που συχνά ενοχοποιούνται είναι ο καρκίνος του μαστού και του νεφρού, το μυέλωμα και τα λεμφώματα.

Η νεοπλασματική υπερασβεστιαιμία μπορεί να οφείλεται σε οστικές μεταστάσεις με συνοδό οστεόλυση, αλλά ο πιο συχνός μηχανισμός είναι η λεγόμενη *χυμική υπερασβεστιαιμία της κακοήθειας* (humoral hypercalcaemia of malignancy, HHM). Αυτή οφείλεται στην παραγωγή από τον όγκο μιας πρωτεΐνης σχετιζόμενης με την παραθορμόνη (parathyroid hormone–related polypeptide, PTH-rP) που προκαλεί αυξημένη κινητοποίηση ασβεστίου από τα οστά, αλλά και μείωση της νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου. Έχει βρεθεί ότι η μείωση του φορτίου του όγκου υπό την επίδραση θεραπείας οδηγεί σε παράλληλη μείωση των επιπέδων τόσο της PTH-rP όσο και του ασβεστίου στον ορό[35]. Υπάρχουν αρκετές εκτεταμένες ανασκοπήσεις για την HHM[36-39]. Μάλιστα έχει περιγραφεί τουλάχιστον μία περίπτωση μιας καλοήθους βλάβης της ωοθήκης που προκαλούσε υπερασβεστιαιμία μέσω έκκρισης PTH-rP[40], και συνεπώς ο ρόλος τέτοιων πεπτιδίων μπορεί να είναι ευρύτερος απ' ό,τι σήμερα νομίζεται.

Η υπερασβεστιαιμία προκαλεί ποικίλα συμπτώματα που οφείλονται στη δράση του ιονισμένου ασβεστίου σε διάφορα όργανα-στόχους. Αυτά είναι πολυουρία, νυκτουρία, δίψα, υπο-ογκαιμία και νεφρική ανεπάρκεια, κακουχία, αδυναμία, ανορεξία, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, και διανοητικές διαταραχές (σύγχυση, υπνηλία, ψυχωσική συμπεριφορά και κώμα), που μπορεί να αναπτυχθούν γρήγορα και να δημιουργήσουν επείγουσα κατάσταση. Η διαφορική διάγνωση στην περίπτωση νευρολογικής επιδείνωσης θα πρέπει να περιλαμβάνει τις εγκεφαλικές μεταστάσεις και την υπονατριαιμία από έκκριση ADH (βλ. παρακάτω). Η τελευταία μπορεί να διακριθεί κλινικά, διότι ο ασθενής με χαμηλό νάτριο είναι καλά ενυδατωμένος (κατακράτηση ύδατος), ενώ ο ασθενής με υψηλό ασβέστιο είναι αφυδατωμένος.

Για τη διάγνωση της υπερασβεστιαιμίας και τον υπολογισμό της βαρύτητάς της θα πρέπει εκτός από το μετρώμενο ασβέστιο ορού να λαμβάνεται υπόψη και το επίπεδο λευκωματίνης (που μπορεί να είναι σημαντικά μειωμένο σε καχεκτικούς ασθενείς). Η διόρθωση του ασβεστίου ως προς τη λευκωματίνη ορού μπορεί να γίνει εύκολα με τον τύπο: Διορθωμένο Ca^{2+} (σε mg/dl) = Ca^{2+} ορού + 0,8 x [4 – λευκωματίνη ορού (σε g/dl)].

Υπάρχουν πολλές ανασκοπήσεις για την αντιμετώπιση της κακοήθους υπερασβεστιαιμίας[37,41-43]. Αυτή θα πρέπει να αρχίζει με χορήγηση υγρών: δίνονται αρχικά 3-6 λίτρα φυσιολογικού ορού, με παρακολούθηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης και με χρήση συμπληρωμάτων καλίου. Η προσθήκη ενός διουρητικού της αγκύλης (π.χ. φουροσεμίδη) θα οδηγήσει σε αναγκαστική διούρηση. Τα μέτρα αυτά μπορεί να αρκούν στην ήπια υπερασβεστιαιμία, ενώ σε πιο βαριές περιπτώσεις θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ενδοφλέβια διφωσφονικά σκευάσματα (disodium pamidronate, sodium clodronate, zoledronic acid, ibandronate). Η χρήση των φαρμάκων αυτών έχει αλλάξει ριζικά την αντιμετώπιση της κατάστασης, διότι ακόμη και μια μόνο ενδοφλέβια δόση μπορεί να ομαλοποιήσει το επίπεδο ασβεστίου για 3-4 εβδομάδες περίπου[43]. Η δράση τους φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη[44], γεγονός που υποδηλώνει ότι η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με το επίπεδο της υπερασβεστιαιμίας, ενώ θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη ο υψηλός κίνδυνος πρόκλησης μη αναστρέψιμης οστεονέκρωσης της γνάθου σε περίπτωση οδοντικών επεμβάσεων σε ασθενείς που λαμβάνουν τέτοια σκευάσματα[44α]. Η καλσιτονίνη είναι πολύ αποτελεσματική, αλλά η δράση της μπορεί να εξασθενήσει μετά από μερικές μέρες συνεχιζόμενης θεραπείας. Τα στεροειδή δεν βοηθούν, εκτός αν η υπερασβεστιαιμία οφείλεται σε σαρκοείδωση ή λέμφωμα. Η μιθραμυκίνη (πλικαμυκίνη) είναι πιθανώς το ταχύτερο φάρμακο, αλλά είναι μυελοτοξική και στην πράξη έχει εκτοπισθεί από τα διφωσφονικά. Η αιμοκάθαρση με διάλυμα ελεύθερο ασβεστίου έχει επίσης χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για το σκοπό αυτό[45].

Αφού αντιμετωπισθεί η οξεία κατάσταση και διαπιστωθεί το αίτιο (αν δεν ήταν προηγουμένως γνωστό), η επιτυχής θεραπεία του πρωτοπαθούς όγκου με χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία θα οδηγήσει σε μακροχρόνια ανακούφιση. Μέχρι να αποδώσουν τα μέτρα αυτά θα πρέπει να μειωθεί η πρόσληψη ασβεστίου (π.χ. γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα) και να διακοπούν φάρμακα που προάγουν την υπερασβεστιαιμία (όπως αντιόξινα που περιέχουν ασβέστιο, θει-

αζιδικά διουρητικά και σκευάσματα βιταμίνης D). Οι Takai και συν. κατέγραψαν διάμεση επιβίωση μόνο 27 ημερών μετά τη διάγνωση υπερασβεστιαιμίας[35], ενώ μια πρόσφατη ανασκόπηση αναφέρει ότι γενικά η ανάπτυξη υπερασβεστιαιμίας σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση, παρά τον επιτυχή έλεγχο του ασβεστίου[46]. Αυτό ίσως αντανακλά την συνήθως ανεγχείρητη κατάσταση των όγκων αυτών, που δεν είναι και ιδιαίτερα χημειοευαίσθητοι.

4. Έκτοπη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH)

Ο όρος 'έκτοπη έκκριση' (και όχι 'άμετρη') είναι ορθότερος στην περίπτωση του όγκου, διότι υπάρχει έκκριση ορμόνης σε μια περιοχή μακριά από την υπόφυση, που δεν υπόκειται στους φυσιολογικούς μηχανισμούς παλίνδρομης ρύθμισης. Ως 'άμετρη' χαρακτηρίζεται η υπερβολική έκκριση ορμόνης στη φυσιολογική της θέση λόγω βλάβης των ρυθμιστικών μηχανισμών. Οι πρώτες κλινικές περιπτώσεις του συνδρόμου που αναφέρθηκαν από τους Schwartz και συν. το 1957 ήταν σε δυο ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα που παρουσίασαν υπονατριαιμία με συνεχιζόμενη απώλεια νατρίου στα ούρα[47]. Το παρανεοπλασματικό αυτό ενδοκρινικό σύνδρομο (που λέγεται και σύνδρομο Schwartz-Bartter) συμβαίνει πιο συχνά σε μικροκυτταρικούς όγκους: έχει ανιχνευθεί μέχρι και σε 15% των περιπτώσεων SCLC (214/1473 ασθενείς), αλλά και σε 0,7% των ασθενών με NSCLC (3/427 ασθενείς) και μέχρι 3% ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (47 περιπτώσεις σε 1696 ασθενείς)[48]. Το σύνδρομο έχει επίσης περιγραφεί και σε πολλούς άλλους όγκους. Σε μερικές περιπτώσεις (π.χ. σε πρωτοπαθείς όγκους εγκεφάλου) η έκκριση ήταν αποτέλεσμα άμεσης επίδρασης του όγκου στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, ενώ σε όγκους μακράν του εγκεφάλου όπως του μαστού, του προστάτη και του γαστρεντερικού σωλήνα η έκκριση ήταν πιθανώτατα έκτοπη.

Το σύνδρομο έχει ανασκοπηθεί από τους Sorensen και συν.[48], και τα κύρια βιοχημικά χαρακτηριστικά του είναι: (1) υπονατριαιμία (<130 mmol/l) με αντίστοιχη υποωσμωτικότητα του ορού (<280 mOsm/l) και του εξωκυτταρίου υγρού, (2) συνεχιζόμενη νεφρική απέκκριση νατρίου παρά το χαμηλό νάτριο ορού, (3) απουσία κλινικών ενδείξεων μείωσης όγκου υγρών, (4) ωσμωτικότητα ούρων μεγαλύτερη από αυτή που αρμόζει στην ταυτόχρονη ωσμωτικότητα πλάσματος, δηλ. τα ούρα δεν παρουσιάζουν μέγιστη αραίωση, και (5) φυσιολογική λειτουργία νεφρών, επινεφριδίων και θυρεοειδούς. Τα κλινικά συμπτώματα οφείλονται σε κατακράτηση υγρών, και περιλαμβάνουν διαταραχές επιπέδου συνείδησης, σύγχυση, λήθαργο, σπασμούς, κώμα και θάνατο, με προοδευτική επιβάρυνση της κλινικής εικόνας όσο το επίπεδο νατρίου ορού μειώνεται.

Η έκτοπη έκκριση ADH μπορεί να μην είναι η μόνη αιτία υπονατριαιμίας στο SCLC. Οι Shimizu και συν. ήσαν οι πρώτοι που το 1991 περιέγραψαν έναν ασθενή με SCLC που είχε αυξημένο κολπικό νατριουρητικό παράγοντα (ANF) και ADH τόσο στον ορό όσο και στον ιστό του όγκου[49]. Οι Gross και συν. βρήκαν ότι όλες οι κυτταρικές σειρές όγκων που μελέτησαν από 21 ασθενείς με SCLC και υπονατριαιμία (Na ορού <130 mmol/l) παρήγαγαν ANF και/ή mRNA και πεπτίδια αργινίνης-βαζοπρεσίνης (ADH) [50]. Η ποσότητα του πεπτιδίου ADH στις κυτταρικές σειρές είχε πιο στενή συσχέτιση με την υπονατριαιμία απ' ό,τι η παραγωγή του πεπτιδίου ANF, αν και καμία από τις δυο συσχετίσεις δεν ήταν ισχυρή. Η έκκριση ANF πιθανώς είναι υπεύθυνη για την υπονατριαιμία που παρατηρείται σε ενδοθωρακικές διαταραχές όπως λοιμώξεις, αερισμό με θετική πίεση και καταστάσεις που μειώνουν την πίεση στον αριστερό κόλπο. Η ακριβής αλληλεπίδραση των πεπτιδίων αυτών και οι αντίστοιχοι ρόλοι τους στην υπονατριαιμία του SCLC παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Χαμηλό επίπεδο νατρίου ορού στα πλαίσια εκτεταμένου SCLC έχει συσχετισθεί με πτωχή πρόγνωση[50.51]. Ωστόσο υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές ασθενών με μακρά επιβίωση[52,53].

Η αντιμετώπιση εξαρτάται από το επίπεδο νατρίου και την ταχύτητα μείωσής του. Αν το Na ορού είναι περί τα 130 mmol/l, αρκεί ο σχετικός περιορισμός της πρόσληψης ελεύθερου ύδατος. Σε χαμηλότερα επίπεδα θα πρέπει να χρησιμοποιείται η δεμεθυλοχλωροτετρακυκλίνη ή δεμεκλοκυκλίνη (Ledermycin®) (δεν υπάρχει στην ελληνική αγορά, αλλά μπορεί κανείς να την προμηθευτεί μέσω του Ινστιτούτου Φαρμακευτικής Έρευνας & Τεχνολογίας [ΙΦΕΤ], με ατομική παραγγελία). Αυτή προκαλεί μια κατάσταση νεφρογενούς άποιου διαβήτη, και μπορεί να επαναφέρει το επίπεδο νατρίου στο φυσιολογικό μέσα σε 5-14 ημέρες[54]. Αντενδείκνυται σε νεφρικά και ηπατικά νοσήματα. Αν το επίπεδο νατρίου είναι πολύ χαμηλό (<115 mmol/l) και τα συμπτώματα βαριά, θα πρέπει να γίνει έγχυση υπερτόνου αλατούχου ορού με

συμπλήρωμα καλίου και φουροσεμίδη για την ταχύτερη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Ο ρυθμός χορήγησης νατρίου θα πρέπει να είναι μέτριος, διότι η ταχεία έγχυση μπορεί να οδηγήσει σε μυελινόλυση της γέφυρας του εγκεφάλου με καταστροφικές νευρολογικές συνέπειες[55,56].

Πρέπει να προσθέσουμε ότι ένας μεγάλος αριθμός φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει άμετρη (όχι έκτοπη) έκκριση ADH. Σ' αυτά περιλαμβάνονται και πολλά κυτταροτοξικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, όπως βινκριστίνη, βινβλαστίνη, σισπλατίνη, κυκλοφωσφαμίδη και μελφαλάνη[48]. Πριν χορηγηθούν τα φάρμακα αυτά, θα πρέπει να διορθωθεί η τυχόν υπάρχουσα υπονατριαιμία[54], για να αποφευχθεί διαγνωστική σύγχυση και επιδείνωση του συνδρόμου.

5. Έκτοπη έκκριση φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH)

Πρόκειται για το πιο συχνό ενδοκρινικό παρανεοπλασματικό σύνδρομο. Ο Yalow απέδειξε ότι όλες οι μορφές καρκίνου του πνεύμονα μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη ACTH[57], αν και απαντάται πιο συχνά σε ασθενείς με SCLC, από τους οποίους περίπου 25% έχουν αυξημένα επίπεδα της ορμόνης. Μια άλλη ερευνητική ομάδα έχει αναφέρει ότι όλοι οι πνευμονικοί όγκοι καρκινοειδούς ή μικροκυτταρικού τύπου συνθέτουν ουσίες όμοιες με την ACTH[58]. Ωστόσο, μόνο 1-5% αναπτύσσουν το κλινικό σύνδρομο.

Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη[59] οι Shepherd και συν. εξέτασαν τους ιατρικούς φακέλους 545 ασθενών με SCLC στο Toronto General Hospital μεταξύ 1980 και 1990 και βρήκαν 23 ασθενείς (4,5%), 17 άνδρες και 6 γυναίκες, με σύνδρομο Cushing και έκτοπη παραγωγή ACTH. Η διάμεση ηλικία τους ήταν 60 έτη. Από τους 23 ασθενείς οι 20 είχαν εκτεταμένη νόσο κατά τον χρόνο διάγνωσης του συνδρόμου Cushing. Οι συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις ήταν οίδημα (83%) και κεντρομελική μυοπάθεια (61%). 22 ασθενείς είχαν υποκαλιαιμική αλκάλωση και 13 υπεργλυκαιμία. Η απόκριση (πλήρης ή μερική) στη χημειοθεραπεία σε ασθενείς που είχαν το σύνδρομο κατά την αρχική εκδήλωση του SCLC ήταν μόνο 46%, και η διάμεση επιβίωσή τους ήταν μόνο 3,57 μήνες. Οι επιπλοκές της θεραπείας περιλάμβαναν γαστρεντερικά έλκη, αιμορραγία του πεπτικού, διάτρηση ενός δωδεκαδακτυλικού έλκους, πνευμονία (10 περιπτώσεις), σηπτικό σοκ (3 περιπτώσεις) και μυκητιασικές λοιμώξεις (5 περιπτώσεις). Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η έκτοπη παραγωγή ACTH σχετίζεται με πτωχή απόκριση στη χημειοθεραπεία, πολύ σύντομη επιβίωση και υψηλό ποσοστό επιπλοκών της θεραπείας.

Λόγω της βραχείας διάρκειας της νόσου οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν το πανσεληνοειδές προσωπείο και την κεντρική παχυσαρκία του κλασικού συνδρόμου Cushing. Ωστόσο, λόγω της μελανοτροπικής δράσης της ACTH, μπορεί να παρουσιασθούν με εντυπωσιακή υπέρχρωση του δέρματος, που σε μια δική μας περίπτωση οδήγησε σε λανθασμένα φυλετικά συμπεράσματα! Άλλα συχνά χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι αρτηριακή υπέρταση, υπεργλυκαιμία, μυϊκή αδυναμία, υποκαλιαιμία και αλκάλωση. Η βιοχημική επιβεβαίωση του συνδρόμου γίνεται με ανεύρεση αυξημένων υδροξυ- και κετοστεροειδών στον ορό και τα ούρα, και υψηλής τιμής ACTH που δεν καταστέλλεται με μεγάλες δόσεις δεξαμεθαζόνης. Υπάρχουν σπάνιοι πνευμονικοί όγκοι, καρκινοειδείς και μικροκυτταρικοί, που εκκρίνουν την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH), και μερικοί που εκκρίνουν τόσο CRH όσο και ACTH[60].

Υπάρχουν δημοσιεύσεις που αναφέρουν ότι η χημειοθεραπεία σε ασθενείς με SCLC και σύνδρομο Cushing μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα στις πρώτες 14 μέρες λόγω ευκαιριακών λοιμώξεων από μύκητες, παράσιτα και βακτηρίδια[59,61]. Για την αποφυγή του κινδύνου αυτού θα πρέπει πρώτα να ελέγχεται η υπερκορτιζολαιμία με χρήση μετυραπόνης[61]. Υπό έρευνα βρίσκεται η κλινική αποτελεσματικότητα των αναλόγων σωματοστατίνης σε ασθενείς με SCLC[62], ενώ ικανοποιητικός έλεγχος του συνδρόμου αναφέρθηκε και με χρήση κετοκοναζόλης[63] με παράλληλη χρησιμοποίηση θεραπείας υποκατάστασης με κορτικοειδή για καταστάσεις στρες. Στις σπάνιες περιπτώσεις ασθενών με έκτοπη έκκριση ACTH από μη μικροκυτταρικούς όγκους (καρκινοειδή βρόγχου και θύμου, σπάνια φαιοχρωμοκύτωμα) η θεραπεία εκλογής είναι η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου (ποσοστό ίασης 81%), ενώ η αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή συνοδευόμενη από θεραπεία υποκατάστασης με στεροειδή προσφέρει εξαιρετική ανακούφιση από τα συμπτώματα αν ο όγκος έχει ήδη παρουσιάσει μεταστάσεις ή δεν είναι κλινικά εμφανής[64]. Η προσέγγιση αυτή προφανώς δεν ισχύει για ασθενείς με SCLC.

6. Φλεβοθρόμβωση (σύνδρομο Trousseau)

Μια φλεβοθρόμβωση, ιδίως όταν είναι ιδιοπαθής, μπορεί να αποτελεί την πιο πρώιμη κλινική εκδήλωση ενός νεοπλάσματος. Οι Prandoni και συν. βρήκαν ότι σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεβική θρομβοεμβολή η συχνότητα διάγνωσης ενός νεοπλάσματος σε επόμενο χρόνο ήταν 7,6%, και αυξανόταν σε 17,1% για εκείνους με υποτροπιάζοντα επεισόδια ιδιοπαθούς θρόμβωσης, ενώ η ίδια συχνότητα για ασθενείς με δευτεροπαθή φλεβοθρόμβωση ήταν μόνο 1,9%[65]. Συνολικά, αν ένα θρομβωτικό επεισόδιο συμβεί σε έναν σχετικά νέο ασθενή χωρίς προφανείς παράγοντες κινδύνου, η έρευνα για υποκείμενο κακοήθη όγκο μπορεί να αποβεί θετική σε 10-20% των περιπτώσεων. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου η θρόμβωση είναι ανθεκτική στα αντιπηκτικά[66].

Η θρομβοεμβολική νόσος του καρκίνου είναι σημαντική αιτία νοσηρότητας και έχει ένα όχι ευκαταφρόνητο κόστος[67]. Σε μια μελέτη, 22 από 48 καρκινοπαθείς είχαν υποτροπιάζουσα θρομβοεμβολική νόσο παρά την συνεχή αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη[67]. Οι πιθανοί μηχανισμοί της θρομβωτικής τάσης στον καρκίνο είναι πολυάριθμοι, και περιλαμβάνουν ενδαγγειακή πήξη, μειωμένη ινωδόλυση, ενεργοποίηση του αγγειακού ενδοθηλίου ή έκκριση προπηκτικών παραγόντων όπως αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα[68]. Ασθενείς με καρκίνο και θρομβωτική νόσο είναι λογικό να υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή επ' αόριστον[68]. Επειδή τέτοιοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν αντοχή στη βαρφαρίνη, μπορεί να δοκιμασθεί είτε συμβατική, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη είτε μια ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (ΧΜΒ), ενδεχομένως σε μεγάλες δόσεις[70]. Μάλιστα μια μελέτη έδειξε ότι η ηπαρίνη ΧΜΒ ήταν πιο αποτελεσματική από τα κουμαρινικά αντιπηκτικά στην πρόληψη επομένων επεισοδίων θρόμβωσης χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας[71]. Υπάρχουν πειραματικές μελέτες σε ζώα που έδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ της ικανότητας ενός όγκου να ενεργοποιεί τον 'καταρράκτη' της πήξης και την ικανότητά του να αυξάνεται και να μεθίσταται[66]. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν σε έρευνα για πιθανή αντινεοπλασματική δράση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Ωστόσο είναι πολύ νωρίς για να διατυπωθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τον βαθμό της έρευνας για ενδεχόμενη ύπαρξη καρκίνου στην οποία θα πρέπει να υποβάλλονται ασθενείς με ιδιοπαθή φλεβοθρόμβωση. Οι Prins και συν.[72] βρήκαν ότι οι μισές περίπου περιπτώσεις λανθάνουσας κακοήθειας μπορούσαν να αναγνωρισθούν μόνο από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, και πρότειναν ότι η περαιτέρω έρευνα θα πρέπει να κατευθύνεται από τα ευρήματα της κλινικής αξιολόγησης και των εργαστηριακών και ακτινολογικών εξετάσεων ρουτίνας. Μια πρόσφατη ανασκόπηση[73] συμπεραίνει ότι η εξονυχιστική αναζήτηση καρκίνου σε περιπτώσεις φλεβοθρόμβωσης δεν δικαιολογείται.

Διάφοροι συγγραφείς έχουν διαπιστώσει αυξημένη συσχέτιση μεταξύ παρουσίας αντιφωσφολιπιδικών (APA) ή αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων (ACLA) και κακοήθους νόσου[74,75]. Σε μια μελέτη σε 33 Ασιάτες ασθενείς με καρκίνο και θρόμβωση το 60,6% είχε θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα[76], με πιο συχνά τα αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης Ι (αντι-β2-GPI). Μεταξύ των όγκων που έχουν βρεθεί να συνυπάρχουν με τέτοια αντισώματα ήταν καρκίνος του πνεύμονα[77,78], της ωοθήκης[79] και του νεφρού[80], καθώς και μεσοθηλίωμα περιτοναίου[81]. Ασθενείς με θετικά ACLA, και μάλιστα εκείνοι με υψηλούς τίτλους στο πλάσμα, ήταν πολύ πιο επιρρεπείς σε θρομβοεμβολικά επεισόδια[75]. Σε τέτοιους ασθενείς μόνη της η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να αποδειχθεί ανεπιτυχής. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να ωφεληθούν από πλασμαφαίρεση για την απομάκρυνση των υπευθύνων αντισωμάτων[80]. Ωστόσο η σχέση αντιφωσφολιπιδίων και καρκίνου δεν είναι ξεκάθαρη: έχουν περιγραφεί σοβαρές επιδεινώσεις αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (που πιθανώς δεν σχετιζόταν αιτιολογικά με τον όγκο) μετά από χειρουργική εξαίρεση όγκων μαστού και παχέος εντέρου[82].

Αν η αντιπηκτική αγωγή δεν είναι αποτελεσματική, είτε λόγω αντίστασης είτε λόγω μη ανοχής της ηπαρίνης ή των κουμαρινικών αντιπηκτικών, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο εισαγωγής φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα[68]. Οι Greenfield και συν. δημοσίευσαν την εμπειρία τους με 166 καρκινοπαθείς ασθενείς στους οποίους τοποθέτησαν φίλτρο στην κάτω κοίλη. Η μέση επιβίωση ήταν 10 μήνες (από 1 ως 68 μήνες). Επίσης παρατήρησαν μια χρονική συσχέτιση μεταξύ της εξέλιξης του καρκίνου και της εκδήλωσης θρομβοεμβολής[83].

7. Δερματομυοσίτιδα

Άνδρας 60 ετών εισήχθη με εκτεταμένο δερματικό ερύθημα και μια ύποπτη σκίαση στην

ακτινογραφία θώρακος. Δε δέχθηκε να υποβληθεί σε βρογχοσκόπηση και έφυγε από το νοσοκομείο χωρίς διάγνωση. Μερικούς μήνες αργότερα προσήλθε με έντονους πόνους στο στήθος και τους βραχίονες που δημιούργησαν υποψία εμφράγματος. Το ΗΚΓ ήταν φυσιολογικό, αλλά βρέθηκε πολύ μεγάλη αύξηση της κρεατινικής κινάσης (CK) ορού που οφειλόταν σχεδόν αποκλειστικά στο ισοένζυμο ΜΜ. Η κλινική υπόνοια της δερματομυοσίτιδος επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια με βιοψία δέρματος-μυός. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών επέφερε συμπτωματική βελτίωση. Τα πτύελά του ήσαν θετικά για αδενοκαρκίνωμα. Ο ασθενής αρνήθηκε την περαιτέρω θεραπεία και δεν επανήλθε στο νοσοκομείο.

Η δερματομυοσίτιδα και η πολυμυοσίτιδα είναι νοσήματα άγνωστης αιτιολογίας που χαρακτηρίζονται από αδυναμία και πόνους των μυών των ώμων, του αυχένα και της πυέλου, με συνέπεια την αδυναμία ανύψωσης των σκελών και έγερσης από καθιστή θέση. Στη δερματομυοσίτιδα υπάρχει ακόμη το λεγόμενο ερύθημα 'δίκην ηλιοτροπίου' στο πρόσωπο, τον αυχένα, τους βραχίονες και τα χέρια. Η δερματομυοσίτιδα μπορεί να σχετίζεται με κακοήθη νόσο σε 8-16% των περιπτώσεων, αλλά η συσχέτιση φαίνεται να είναι ασθενέστερη για την πολυμυοσίτιδα[84]. Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση δημοσιευμένων μελετών (με σύνολο 1078 περιπτώσεων μυοσίτιδας) ο σχετικός κίνδυνος συσχέτισης με καρκίνο ήταν 4,4 για τη δερματομυοσίτιδα και 2,1 για την πολυμυοσίτιδα[85]. Η δερματομυοσίτιδα συχνά είναι παρανεοπλασματικό σύνδρομο, με την έννοια ότι η κλινική της πορεία ακολουθεί στενά την πορεία του καρκίνου (δηλαδή ύφεση με επιτυχή θεραπεία και υποτροπή όταν υποτροπιάζει ο όγκος). Οπωσδήποτε αυτό δεν ισχύει για όλες της περιπτώσεις δερματομυοσίτιδας, και μερικές συσχετίσεις μπορεί να είναι συμπτωματικές. Μάλιστα μερικοί συγγραφείς έχουν αμφισβητήσει την ύπαρξη παρανεοπλασματικής συσχέτισης[86]. Η επίπτωση είναι υψηλότερη σε ασθενείς άνω των 55 ετών, στους οποίους επιβάλλεται η αναζήτηση κακοήθειας όταν εκδηλωθεί δερματομυοσίτιδα. Υπάρχουν αντιφατικές γνώμες για την έκταση της έρευνας για καρκίνο[87-89], και έχει προταθεί μια λογική στρατηγική ανάλογη με την ηλικία[84]. Πιθανοί όγκοι είναι ο πνεύμονας, η ωοθήκη, ο μαστός, το γαστρεντερικό σύστημα και τα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα. Η δερματομυοσίτιδα μπορεί να διαγνωσθεί πριν από την ανίχνευση του νεοπλάσματος (μέχρι και 2 έτη), ταυτόχρονα ή μετά τη διάγνωση του καρκίνου. Σε μια μελέτη 29 ασθενών (10 καρκίνοι) οι Rose και συν. βρήκαν ότι οι ασθενείς με καρκίνο ήσαν μεγαλύτεροι σε ηλικία και είχαν χαμηλότερη λευκωματίνη ορού και υψηλότερα επίπεδα CRP, και συμπέραναν ότι οι παράμετροι αυτές μπορεί να έχουν προγνωστική αξία για ύπαρξη καρκίνου[90]. Σε μια άλλη μελέτη, δερματική νέκρωση και αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών φάνηκαν να είναι δείκτες που υποδήλωναν τη συνύπαρξη κακοήθειας[91]. Αν είναι δυνατή η ριζική εκτομή του όγκου, η δερματομυοσίτιδα γενικά υποχωρεί. Οι εκδηλώσεις της δερματομυοσίτιδας μπορούν να ελεγχθούν αποτελεσματικά με στεροειδή, αρχικά σε υψηλή δόση και με βαθμιαία μείωση επί πολλούς μήνες μέχρι ένα έτος ή και περισσότερο.

8. Υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια

Είναι σε όλους γνωστή η πληκτροδακτυλία χειρών και ποδών, μια κλινική εκδήλωση που μπορεί να σχετίζεται με καρκίνο πνεύμονα, αλλά και με διαπυητικές καταστάσεις των πνευμόνων (όπως βρογχεκτασίες, πνευμονικό απόστημα και κυστική ίνωση), με διάμεση πνευμονική ίνωση και με κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες. Δεν παρατηρείται στον μικροκυτταρικό καρκίνο (με σπάνιες εξαιρέσεις[92]), αλλά απαντάται με παρόμοια συχνότητα στους άλλους τρεις τύπους, με κάποια υπεροχή στο πλακώδες καρκίνωμα[93].

Το πλήρες σύνδρομο της υπερτροφικής πνευμονικής οστεοαρθροπάθειας (hypertrophic pulmonary osteoarthropathy, HPOA) είναι πολύ λιγότερο συχνό, και μπορεί να παρουσιάσει δυσκολίες τόσο στη διάγνωση όσο και στην αντιμετώπιση, διότι μπορεί να είναι ανθεκτικό στα συνηθισμένα αναλγητικά. Οφείλεται σε μια επώδυνη περιοστίτιδα στα άπω άκρα των μακρών οστών, μερικές φορές με διόγκωση, τοπική ευαισθησία και συλλογή υγρού. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να πάρει τη μορφή οζιδίων σημαντικού μεγέθους που είναι εξαιρετικά επώδυνα στην ψηλάφηση. Πριν μερικά χρόνια είδα γυναίκα 50 ετών, στην οποία μεγάλα και επώδυνα οζίδια παρουσιάστηκαν με την υποτροπή ενός πλακώδους πνευμονικού καρκινώματος 12 μήνες μετά την αρχική ριζική ακτινοθεραπεία. Η εντόπισή τους και η συνοδός ακτινολογική διαπίστωση του χαρακτηριστικού περιοστικού σχηματισμού νέου οστού (διπλή παρυφή του περιοστέου) στα άπω άκρα της κνήμης, περόνης,

κερκίδας και ωλένης, έθεσαν τη διάγνωση.

Εκτός από τον πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα, το σύνδρομο της ΗΡΟΑ μπορεί να αποτελεί εκδήλωση μεταστατικής νόσου στους πνεύμονες. Οι περισσότερες δημοσιευμένες περιπτώσεις οφείλονταν σε καρκίνωμα του ρινοφάρυγγα, ιδίως στην μορφή που εκδηλώνεται στην παιδική ηλικία[94-96]. Το ισοτοπικό σπινθηρογράφημα οστών είναι πολύ ευαίσθητο στην ανίχνευση της ΗΡΟΑ κατά τη διαδικασία σταδιοποίησης ενός καρκίνου πνεύμονα. Σε μια μελέτη, 17% των όγκων είχαν σπινθηρογράφημα θετικό για ΗΡΟΑ, αλλά το εύρημα αυτό δεν φάνηκε να έχει αρνητική σημασία για την πρόγνωση του όγκου[97]. Μάλιστα οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι η υποψία της ΗΡΟΑ σε ασθενείς που προσέρχονται με αρθραλγίες μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση ενός δυνητικά εξαιρέσιμου όγκου.

Η ριζική εκτομή του όγκου οδηγεί σε υποστροφή της περιοστίτιδας και ανακούφιση των συμπτωμάτων. Αν ο όγκος είναι ανεγχείρητος, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη είναι φάρμακα εκλογής για την ανακούφιση του πόνου, αλλά μπορεί να είναι ανεπαρκή σε βαριές περιπτώσεις, όπου μπορεί να χρειάζεται να συνδυασθούν με οπιοειδή. Τα τελευταία χρόνια έχουν δοκιμασθεί πολλές νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Έχει αναφερθεί[98,99] η χρήση οκτρεοτίδης, συνθετικού αναλόγου της σωματοστατίνης, με πλήρη ανακούφιση του πόνου σε ασθενή που είχε ήδη υποβληθεί σε συμπαθεκτομή και είχε λάβει διάφορα φάρμακα χωρίς αποτέλεσμα. Η ευεργετική αυτή δράση της οκτρεοτίδης μπορεί να οφειλόταν σε ανταγωνισμό της αυξητικής ορμόνης, η οποία έχει ενοχοποιηθεί για τη γένεση της ΗΡΟΑ[100]. Επίσης υπάρχουν αναφορές[101,102] για ευεργετικό αποτέλεσμα του παμιδρονικού (ενός διφωσφονικού) στην ανακούφιση του πόνου, με παράλληλη μείωση της καθήλωσης ισοτόπου στο σπινθηρογράφημα οστών, γεγονός που υποδηλώνει ότι το αποτέλεσμα οφειλόταν σε μείωση του περιοστικού σχηματισμού οστού. Η παρατήρηση αυτή δεν αφορά μόνο σε περιπτώσεις με καρκίνο πνεύμονα, αλλά και σε κυστική ίνωση[103] και σε πνευμονικές μεταστάσεις από καρκίνο μαστού που συνδυάζονταν με ΗΡΟΑ[104]. Τέλος, η τοπική ακτινοθεραπεία μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματική εκεί που τα φάρμακα δεν ελέγχουν τον πόνο[105].

9. Γαλακτική οξέωση

Άνδρας 64 ετών, βαρύς καπνιστής, εισήχθη με δύσπνοια που είχε εγκατασταθεί και επιδεινωθεί γοργά σε διάστημα δυο ημερών. Η κλινική εξέταση έδειξε έντονη ανησυχία, διέγερση και υπέρπνοια ('πείνα αέρος'), χωρίς παθολογικά ακροαστικά ευρήματα. Το ήπαρ ήταν διογκωμένο και σκληρό στην ψηλάφηση. Δεν υπήρχαν σημεία καρδιακής κάμψης. Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε ένα μονήρη όζο διαμέτρου 2 cm στη δεξιά πνευμονική βάση. Το δείγμα αρτηριακού αίματος είχε pH 7.0 και πολύ χαμηλά διττανθρακικά, με μεγάλο χάσμα ανιόντων, χωρίς ευρήματα νεφρικής ανεπάρκειας ή διαβήτη. Παρά την χορήγηση υγρών και διττανθρακικών ο ασθενής επιδεινώθηκε γρήγορα και απεβίωσε μέσα σε 1 ώρα από την εισαγωγή του. Η νεκροτομή έδειξε μικροκυτταρικό καρκίνωμα αντίστοιχα με το ακτινολογικό οζίδιο στον δεξιό κάτω λοβό και πλήρη κατάληψη του ήπατος από μεταστατικό όγκο, με ελάχιστο φυσιολογικό παρέγχυμα στην περιφέρεια του οργάνου. Δεν υπήρχαν άλλες εμφανείς μεταστάσεις.

Η γαλακτική οξέωση μπορεί σπάνια να αποτελεί εκδήλωση μικροκυτταρικού καρκίνου με εκτεταμένη προσβολή του ήπατος, σε σημείο που το ήπαρ δεν μπορεί να μεταβολίσει το γαλακτικό που παράγεται κατά τον αναερόβιο μεταβολισμό των ιστών[106-8]. Υπάρχει μικρός αριθμός μεμονωμένων περιστατικών στη βιβλιογραφία[109-113]. Η ίδια συσχέτιση έχει περιγραφεί επίσης για καρκίνο μαστού[114-117], λέμφωμα[118,120], λευχαιμία[121,122], φαιοχρωμοκύτωμα[123,124] και διάφορους άλλους όγκους[125,127]. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς παρουσίαζαν τα δραματικά χαρακτηριστικά της οξείας εκδήλωσης, αν και έχει περιγραφεί και μια χρόνια μορφή[127]. Οι δυο ασθενείς του Spechler υπολογίσθηκε ότι είχαν κατάληψη του ήπατος κατά 80% και 90% από όγκο[109], ο οποίος στον δεύτερο ασθενή ήταν μικρός (2 cm) όπως και στη δική μας περίπτωση. Εφόσον αναπτυχθεί αυτή η (ευτυχώς σπάνια) εκδήλωση SCLC είναι συνήθως πολύ γρήγορα θανατηφόρα, και η μόνη παρηγοριά για τους γιατρούς είναι ότι δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία (εκτός από επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος, που είναι πρακτικά αδύνατη και δεοντολογικά αδικαιολόγητη σε γενικευμένο καρκίνο). Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστες εξαιρέσεις[111,112] όπου ο όγκος υποχώρησε αμέσως με χημειοθεραπεία, με συνέπεια την υποχώρηση και της

γαλακτικής οξέωσης. Συνεπώς σε περιπτώσεις χημειοευαίσθητων όγκων, και εφόσον ο χρόνος επιτρέπει τη χορήγηση χημειοθεραπείας, αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως 'ηρωικό' μέτρο, διότι αλλιώς ο ασθενής είναι καταδικασμένος[125].

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να έχει επίγνωση των ποικίλων καταστάσεων, συχνών αλλά και πιο ασυνήθιστων, που μπορεί να σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα. Μερικές από αυτές έχουν προγνωστική σημασία και σηματοδοτούν δυσμενή εξέλιξη. Άλλες είναι βασανιστικές για τον ασθενή, έστω κι αν δεν επηρεάζουν την επιβίωση. Οι λειτουργοί της υγείας που φροντίζουν ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα θα πρέπει να διατηρούν πάντα την υποψία των προβλημάτων αυτών ώστε να τα διαγιγνώσκουν εγκαίρως και να τα αντιμετωπίζουν χωρίς καθυστέρηση. Αν και η καλύτερη αντιμετώπιση των περισσοτέρων επιπλοκών του καρκίνου επιτυγχάνεται με θεραπεία του ίδιου του καρκίνου[128], εφόσον αυτή είναι εφικτή, ωστόσο πάντα θα πρέπει να προσφέρουμε συμπτωματική ανακούφιση στους ασθενείς, ανεξάρτητα από τις όποιες άλλες θεραπευτικές προσπάθειες. Εφόσον ο ασθενής ανταποκριθεί στην ογκολογική θεραπεία και τα συμπτώματά του υποχωρήσουν, μπορούμε να διακόψουμε τη συμπτωματική αγωγή. Η παροχή ανακουφιστικής φροντίδας συνιστά καλή ιατρική και αποτελεί βασική υποχρέωση προς τον πάσχοντα άνθρωπο μέχρι το τέλος, ακόμη και εκεί όπου δεν υπάρχουν περιθώρια ή ενδείξεις 'ριζικής' θεραπείας[129].

ABSTRACT

***Papagiannis A*. Common and uncommon problems in lung cancer.** *Hell Iatr 2008, 74: 167-182.*

Lung cancer may be associated with diverse clinical manifestations, both intra- and extrathoracic, metastatic and paraneoplastic. Some of them shorten survival and seriously impair the functional status of patients, while others give rise to troublesome symptoms. Their timely and correct diagnosis requires knowledge of their existence and clinical suspicion, and may help improve survival and ameliorate quality of life for patients. In this literature review, we examine some common and some more unusual clinical syndromes associated with lung cancer (superior vena cava obstruction, spinal cord compression, hypercalcaemia, ectopic secretion of antidiuretic hormone and ACTH, paraneoplastic deep venous thrombosis, dermatomyositis, hypertrophic pulmonary osteoarthropathy, and lactic acidosis), with an objective to increase their awareness among all clinicians. Even in cases where curative therapy is not possible, there is a significant scope for symptom relief provided that valuable time is not lost in the diagnostic process.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Marchioli CC, Graziano SL.* Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. Chest Surg Clin N Am 1997, 7: 65-80.
2. *Mahajan V, Strimlan V, Van Ordstrand HS.* Benign superior vena cava syndrome. Chest 1975, 68: 32-5.
3. *Hoegler D*. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. Curr Probl Cancer 1997, 21: 129-83.
4. *Jahangiri M, Goldstraw P*. The role of mediastinoscopy in superior vena caval obstruction. Ann Thorac Surg 1995, 59: 453-5.
5. *Chan RH, Dar AR, Yu E, et al*. Superior vena cava obstruction in small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997, 38: 513-20.
6. *Tan EH, Ang PT.* Resolution of superior vena cava obstruction in small cell lung cancer patients treated with chemotherapy. Ann Acad Med Singapore 1995, 24: 812-5.
7. *Urban T, Lebeau B, Chastang C, Leclerc P, Botto MJ, Sauvaget J.* Superior vena cava syndrome in small-cell lung cancer. Arch Intern Med 1993, 153: 384-7.
8. *Wilkinson P, MacMahon J, Johnston L.* Stenting and superior vena caval syndrome. Ir J Med Sci 1995, 164: 128-31.
9. *Shah R, Sabanathan S, Lowe RA, Mearns AJ.* Stenting in malignant obstruction of superior vena cava. J Thorac Cardiovasc Surg 1996, 112: 335-40.
10. *Rowell NP, Gleeson FV.* Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2002, 14: 338-51.
11. *Jackson JE, Brooks DM*. Stenting of superior vena caval obstruction. Thorax 1995, 50 (Suppl 1): S31-S36.
12. *Wurschmidt F, Bunemann H, Heilmann HP.* Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome: a multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995, 33: 77-82.
13. *Chen YM, Yang S, Perng RP, Tsai CM.* Superior vena cava syndrome revisited. Jpn J Clin Oncol 1995, 25: 32-6.
14. *Gauden SJ*. Superior vena cava syndrome induced by bronchogenic carcinoma: is this an oncological emergency? Austral Radiol 1993, 37: 363-6.
15. *Ampil FL, Burton GV, Mills GM, Hollenberg HG*. Long-term survival in small cell lung cancer with superior vena caval obstruction. J La State Med Soc 1994, 146: 384-8.
16. *Byrne TN*. Current concepts: Spinal cord compression from epidural metastases. N Engl J Med 1992, 327:

614-9.

17. *Ratanatharathorn V, Powers WE.* Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and guidelines for management. Cancer Treat Rev 1991, 18: 55-71.

18. *Loblaw DA, Perry J, Chambers A, Laperriere NJ.* Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. J Clin Oncol 2005, 23: 2028-37.

19. *Prasad D, Schiff D.* Malignant spinal-cord compression. Lancet Oncol 2005, 6: 15-24.

20. *Loeffler JS, Glicksman AS, Tefft M, Gelch M*. Treatment of spinal cord compression: a retrospective analysis. Med Pediatr Oncol 1983, 11: 347-51.

21. *Schaberg J, Gainor BJ.* A profile of metastatic carcinoma of the spine. Spine 1985, 10: 19-20.

22. *Arguello F, Baggs RB, Duerst RE, Johnstone L, McQueen K, Frantz CN*. Pathogenesis of vertebral metastasis and epidural spinal cord compression. Cancer 1990, 65: 98-106.

23. *Portenoy RK, Galer BS, Salamon O, et al*. Identification of epidural neoplasm. Radiography and bone scintigraphy in the symptomatic and asymptomatic spine. Cancer 1989, 64: 2207-13.

24. *Bernat JL, Greenberg ER, Barrett J*. Suspected epidural compression of the spinal cord and cauda equina by metastatic carcinoma. Clinical diagnosis and survival. Cancer 1983, 51: 1953-57.

25. *Nubourgh Y, Nguyen TH, Brihaye J, Lustman J, Gillard A, De Neve W*. Epidural metastases at the spinal level. Clinical study of 82 cases. Acta Neurol Belg 1985, 85: 44-56 (in French).

26. *Wang AM, Lewis ML, Rumbaugh CL, Zamani AA, O'Reilly GV*. Spinal cord or nerve root compression in patients with malignant disease: CT evaluation. J Comput Assist Tomogr 1984, 8: 420-8.

27. *Lien HH, Blomlie V, Heimdal K.* Magnetic resonance imaging of malignant extradural tumors with acute spinal cord compression. Acta Radiol 1990, 31: 187-90.

28. *Chadwick DJ, Gillatt DA, Mukerjee A, Penry JB, Gingell JC*. Magnetic resonance imaging of spinal metastases. J R Soc Med 1991, 84: 196-200.

29. *Helweg-Larsen S.* Clinical outcome in metastatic spinal cord compression. A prospective study of 153 patients. Acta Neurol Scand 1996, 94: 269-75.

30. *Maranzano E, Latini P*. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995, 32: 959-67.

31. *Tabbara IA, Sibley DS, Quesenberry PJ.* Spinal cord compression due to metastatic neoplasm. South Med J 1990, 83: 519-23.

32. *Sundaresan N, Scher H, DiGiacinto GV, Yagoda A, Whitmore W, Choi IS.* Surgical treatment of spinal cord compression in kidney cancer. J Clin Oncol 1986, 4: 1851-6.

33. *Harris JK, Sutcliffe JC, Robinson NE*. The role of emergency surgery in malignant spinal extradural compression: assessment of functional outcome. Br J Neurosurg 1996, 10: 27-33.

34. *Sundaresan N, Galicich JH, Bains MS, Martini N, Beattie EJ Jr.* Vertebral body resection in the treatment of cancer involving the spine. Cancer 1984, 53: 1393-6.

35. *Takai E, Yano T, Iguchi H, et al*. Tumor-induced hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in lung carcinoma. Cancer 1996, 78: 1384-7.

36. *Rankin W, Grill V, Martin TJ*. Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia. Cancer 1997, 80 (Suppl): 1564-71.

37. *Mundy GR, Guise TA*. Hypercalcemia of malignancy. Am J Med 1997, 103: 134-45.

38. *Dunbar ME, Wysolmerski JJ, Broadus AE*. Parathyroid hormone-related protein: from hypercalcemia of malignancy to developmental regulatory molecule. Am J Med Sci 1996, 312: 287-94.

39. *Guise TA, Mundy GR*. Physiological and pathological roles of parathyroid hormone-related peptide. Curr Opin Nephrol Hypertens 1996, 5: 307-15.

40. *Knecht TP, Behling CA, Burton DW, Glass CK, Deftos LJ*. The humoral hypercalcemia of malignancy. A newly appreciated syndrome. Am J Clin Pathol 1996, 105: 487-92.

41. *Watters J, Gerrand G, Dodwell D*. The management of malignant hypercalcaemia. Drugs 1996, 52: 837-48.

42. *Chisholm MA, Mulloy AL, Taylor AT*. Acute management of cancer-related hypercalcemia. Ann Pharmacother 1996, 30: 507-13.

43. *Gerrard GE, Dodwell DJ, Vail A, Watters J, Overend MA*. An audit of the management of malignant hypercalcaemia. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1996, 8: 39-42.

44. *Ralston SH, Thiebaud D, Herrmann Z, et al*. Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. Br J Cancer 1997, 75: 295-300.

44α. *Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL.* Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004, 62: 527-34.

45. *Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, Kim YS, Yoon YS, Bang BK*. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. Nephron 1996, 72: 424-8.

46. *Clines GA, Guise TA*. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. Endocr Relat Cancer 2005, 12: 549-83.

47. *Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC.* A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 1957, 23: 529-42.

48. *Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH*. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. J Intern Med 1995, 238: 97-110.

49. *Shimizu K, Nakano S, Nakano Y, Ando M, Seki K, Kame-*

da N. Ectopic atrial natriuretic peptide production in small cell lung cancer with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Cancer 1991, 68: 2284-8.

50. *Gross AJ, Steinberg SM, Reilly JG, et al*. Atrial natriuretic factor and arginine vasopressin production in tumor cell lines from patients with lung cancer and their relationship to serum sodium. Cancer Res 1993, 53: 67-74.

51. *Cerny T, Blair V, Anderson H, Bramwell V, Thatcher N*. Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients. Int J Cancer 1987, 39: 146-9.

52. *Soria JC, Fizazi K, Merad M, Le Chevalier T.* Inappropriate antidiuretic hormone secretion disclosing a second primary lung cancer 5 years after complete remission of a small cell lung carcinoma. Bull Cancer 1996 , 83: 605-8.

53. *Hoshino H, Nakano H, Minato K, et al.* A case of long-term survival in a patient with small cell lung carcinoma with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1993, 31: 127-31.

54. *Carr DT, Holoye PY, Hong WK*. Bronchogenic carcinoma. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of respiratory medicine. 2nd ed, Philadelphia: Saunders 1994: 1552.

55. *Ayus JC, Krothafalli RK, Arieff AI.* Changing concepts in treatment of severe symptomatic hyponatremia: Rapid correction and possible relation to central pontine myelinolysis. Am J Med 1985, 78: 897-902.

56. *Tien R, Kucharczyk W, Kucharczyk J*. Hyponatremic encephalopathy: Is central pontine myelinolysis a component? Am J Med 1992, 92: 513-22.

57. *Yalow RS, Eastridge CE, Higgins G, Wolf J*. Plasma and tumor ACTH in carcinoma of the lung. Cancer 1979, 44:1789-92.

58. *Bloomfield GA, Holdaway IM, Corrin B, et al.* Lung tumours and ACTH production. Clin Endocrinol (Oxf) 1977, 6: 95-104.

59. *Shepherd FA, Laskey J, Evans WK, Goss PE, Johansen E, Khamsi F*. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1992, 10: 21-7.

60. *Wajchenberg BL, Mendonca B, Liberman B, Adelaide M, Pereira A, Kirschner MA.* Ectopic ACTH syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol 1995, 53: 139-51.

61. *Dimopoulos MA, Fernandez JF, Samaan NA, Holoye PY, Vassilopoulou-Sellin R.* Paraneoplastic Cushing's syndrome as an adverse prognostic factor in patients who die early with small cell lung cancer. Cancer 1992, 69: 66-71.

62. *de Herder WW, van der Lely AJ, Lamberts SW*. Somatostatin analogue treatment of neuroendocrine tumours. Postgrad Med J 1996, 72: 403-8.

63. *Winquist EW, Laskey J, Crump M, Khamsi F, Shepherd FA*. Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production. J Clin Oncol 1995, 13: 157-64.

64. *Zeiger MA, Pass HI, Doppman JD, et al*. Surgical strategy in the management of non-small cell ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. Surgery 1992, 112: 994-1000.

65. *Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al.* Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med 1992, 327: 1128-33.

66. *Silverstein RL, Nachman RL*. Cancer and clotting- Trousseau's warning. N Engl J Med 1992, 327: 1163-4.

67. *Harrington KJ, Bateman AR, Syrigos KN, et al.* Cancer-related thromboembolic disease in patients with solid tumours: a retrospective analysis. Ann Oncol 1997, 8: 669-73.

68. *Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ.* Cancer and venous thromboembolism. Am Heart J 1996, 132: 850-5.

69. *Eikelboom JW, Ginsberg JS, Hirsh J.* Anticoagulation for venous thromboembolism. BMJ 2007, 334: 645.

70. *Walsh-McMonagle D, Green D*. Low-molecular-weight heparin in the management of Trousseau's syndrome. Cancer 1997, 80: 649-55.

71. *Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al.* Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003, 349:146-53.

72. *Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, Hirsch J.* Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? Thromb Haemost 1997, 78: 121-5.

73. *Durica SS.* Venous thromboembolism in the cancer patient. Curr Opin Hematol 1997, 4: 306-11.

74. *Schved JF, Dupuy-Fons C, Biron C, Quere I, Janbon C*. A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier Antiphospholipid (MAP) Study. Haemostasis 1994, 24: 175-82.

75. *Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, et al*. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. Br J Cancer 1995, 72: 447-51.

76. *Yoon KH, Wong A, Shakespeare T, Sivalingam P*. High prevalence of antiphospholipid antibodies in Asian cancer patients with thrombosis. Lupus 2003, 12: 112-6.

77. *Shaukat MN, Hughes P.* Recurrent thrombosis and anticardiolipin antibodies associated with adenocarcinoma of the lung. Postgrad Med J 1990, 63: 793.

78. *Kozlowski CL, Johnson MJ, Gorts DW, Willey RF.* Lung cancer, immune thrombocytopenia and the lupus inhibitor. Postgrad Med J 1987, 63: 793.

79. *Ruffatti A, Aversa S, Del Ross T, Tonetto S, Fiorentino M, Todesco S*. Antiphospholipid antibody syndrome associated with ovarian cancer. A new paraneoplastic syndrome? J Rheumatol 1994, 21: 2162-3.

80. *Papagiannis A, Cooper A, Banks J.* Pulmonary embolism and lupus anticoagulant in a woman with renal cell carcinoma. J Urol 1994, 152: 941-2.

81. *Ozkan M, Eser B, Er O, et al.* Antiphospholipid syndrome associated with malignant mesothelioma presenting with superior vena cava thrombosis: a case report. Clin

Appl Thromb Hemost 2004, 10: 393-6.

82. *Langer F, Eifrig B, Marx G, Stork A, Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK*. Exacerbation of antiphospholipid antibody syndrome after treatment of localized cancer: a report of two cases. Ann Hematol 2002, 81: 727-31.

83. *Greenfield LJ, Proctor MC, Saluja A.* Clinical results of Greenfield filter use in patients with cancer. Cardiovasc Surg 1997, 5: 145-9.

84. *Callen JP.* Myositis and malignancy. Curr Opin Rheumatol 1994, 6: 590-4.

85. *Zantos D, Zhang Y, Felson D*. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol 1994, 21: 1855-9.

86. *Bernard P, Bonnetblanc JM*. Dermatomyositis and malignancy. J Invest Dermatol 1993, 100: 128S-132S.

87. *Schulman P, Kerr LD, Spiera*. A reexamination of the relationship between myositis and malignancy. J Rheumatol 1991, 18: 1689-92.

88. *Cox NH, Lawrence CM, Langtry JA, Ive FA*. Dermatomyositis. Disease associations and an evaluation of screening investigations for malignancy. Arch Dermatol 1990, 126: 61-5.

89. *Bonnetblanc JM, Bernard P, Fayol J.* Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study. Dermatologica 1990, 180: 212-6.

90. *Rose C, Hatron PY, Brouillard M, et al*. Predictive signs of cancers in dermatomyositis. Study of 29 cases. Rev Med Interne 1994, 15: 19-24.

91. *Basset-Seguin N, Roujeau JC, Gherardi R, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R*. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. Arch Dermatol 1990, 126: 633-7.

92. *Fujishita T, Mizushima Y, Yoshida Y, Kitagawa M, Kobayashi M*. A case of small cell carcinoma of the lung associated with hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. Tumori 1996, 82: 259-61.

93. *Yacoub MH*. Relation between the histology of bronchial carcinoma and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. Thorax 1965, 20: 537-9.

94. *Daly BD.* Thoracic metastases from nasopharyngeal carcinoma presenting as hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: scintigraphic and CT findings. Clin Radiol 1995, 50: 545-7.

95. *Liu RS, Chen YK, Yen SH, et al.* Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in nasopharyngeal carcinoma: an early sign of pulmonary metastasis. Nucl Med Commun 1995, 16: 785-9.

96. *Staalman CR, Umans U*. Hypertrophic osteoarthropathy in childhood malignancy. Med Pediatr Oncol 1993, 21: 676-9.

97. *Morgan B, Coakley F, Finlay DB, Belton I*. Hypertrophic osteoarthropathy in staging skeletal scintigraphy for lung cancer. Clin Radiol 1996, 51: 694-7.

98. *Johnson SA, Spiller PA, Faull CM.* Treatment of resistant pain in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy with subcutaneous octreotide. Thorax 1997, 52: 298-9.

99. *Penson RT, Rudd RM*. Commentary: octreotide and pulmonary osteoarthropathy. Thorax 1997, 52: 297-8.

100. *Gosney MA, Gosney JR, Lye M*. Plasma growth hormone and digital clubbing in carcinoma of the bronchus. Thorax 1990, 45: 545-7.

101. *Speden D, Nicklason F, Francis H, Ward J*. The use of pamidronate in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (HPOA). Aust N Z J Med 1997, 27: 307-10.

102. *Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, Rubinow A*. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. Clin Rheumatol 2004, 23: 330-2.

103. *Garske LA, Bell SC.* Pamidronate results in symptom control of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in cystic fibrosis. Chest 2002, 121: 1363-4.

104. *Suzuma T, Sakurai T, Yoshimura G, et al*. Pamidronate-induced remission of pain associated with hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in chemoendocrine therapy-refractory inoperable metastatic breast carcinoma. Anticancer Drugs 2001, 12: 731-4.

105. *Yeo W, Leung SF, Chan AT, Chiu KW*. Radiotherapy for extreme hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with malignancy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1996, 8: 195-7.

106. *Holoye PY.* Lactic acidosis and death owing to cancer. Arch Intern Med 1978, 138: 1613.

107. *Dahn MS, Lange MP, Kosir MA.* Splanchnic metabolism associated with liver metastasis. Intensive Care Med 1995, 21: 352-5.

108. *Thomas CR Jr, Dodhia N.* Common emergencies in cancer medicine: metabolic syndromes. J Natl Med Assoc 1991, 83: 809-18.

109. *Spechler SJ, Esposito AL, Koff RS, Hong WK*. Lactic acidosis in oat cell carcinoma with extensive hepatic metastases. Arch Intern Med 1978, 138: 1663-4.

110. *Raju RN, Kardinal CG*. Lactic acidosis in lung cancer. South Med J 1983, 76: 397-398.

111. *Colman LK, Baker TM*. Lactic acidosis with extensive oat cell carcinoma of the lung—not necessarily a poor prognostic sign: case report. Mil Med 1983, 148: 440.

112. *Rice K, Schwartz SH.* Lactic acidosis with small cell carcinoma. Rapid response to chemotherapy. Am J Med 1985, 79: 501-3.

113. *Sheriff DS.* Lactic acidosis and small cell carcinoma of the lung. Postgrad Med J 1986, 62: 297-8.

114. *Evans TR, Stein RC, Ford HT, Gazet JC, Chamberlain GV, Coombes RC.* Lactic acidosis. A presentation of metastatic breast cancer arising in pregnancy. Cancer 1992, 69: 453-6.

115. *Warner E.* Type B lactic acidosis and metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1992, 24: 75-9.

116. *Ellis RW.* Breast cancer and lactic acidosis. An unusual metabolic complication. Minn Med 1985, 68: 441-2.

117. *Varanasi UR, Carr B, Simpson DP*. Lactic acidosis associated with metastatic breast carcinoma. Cancer Treat Rep 1980, 64: 1283-5.

118. *Revesz T, Obeid K, Mpofu C*. Severe lactic acidosis and renal involvement in a patient with relapsed Burkitt's

lymphoma. Pediatr Hematol Oncol 1995, 12: 283-8.

119. *Durig J, Fiedler W, de Wit M, Steffen M, Hossfeld DK.* Lactic acidosis and hypoglycemia in a patient with high-grade non-Hodgkin's lymphoma and elevated circulating TNF-alpha. Ann Hematol 1996, 72: 97-9.

120. *Lopez Hernandez E, Piedrola Maroto G, Gonzalez Albarran O, Palacios Garcia N, Canizares Macias A, Lopez Velasco R.* Primary adrenal lymphoma: review and report of a case. An Med Interna 1997, 14: 76-8.

121. *Ali AA, Flombaum CD, Brochstein JA, Gillio AP, Bussel JB, Boulad F.* Lactic acidosis and renal enlargement at diagnosis and relapse of acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1994, 125: 584-6.

122. *Gerding MN, Blom van Assendelft PM.* Hypokalaemia and lactic acidosis in a patient with myelomonocytic leukemia. Neth J Med 1990, 36: 58-61.

123. *Bravo EL, Gifford RW Jr.* Pheochromocytoma. Endocrinol Metab Clin North Am 1993, 22: 329-41.

124. *Madias NE, Goorno WE, Herson S.* Severe lactic acidosis as a presenting feature of pheochromocytoma. Am J Kidney Dis 1987, 10: 250-3.

125. *Sculier JP, Nicaise C, Klastersky J.* Lactic acidosis: a metabolic complication of extensive metastatic cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1983, 19: 597-601.

126. *Stacpoole PW, Lichtenstein MJ, Polk JR, Greco FA.* Lactic acidosis associated with metastatic osteogenic sarcoma. South Med J 1981, 74: 868-70.

127. *Fields AL, Wolman SL, Halperin ML.* Chronic lactic acidosis in a patient with cancer: therapy and metabolic consequences. Cancer 1981, 47: 2026-9.

128. *Markman M.* Common complications and emergencies associated with cancer and its therapy. Cleve Clin J Med 1994, 61: 105-14.

129. *Παπαγιάννης Α.* Πρέπει να θεραπεύουμε όλους τους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος, Τόμος Εισηγήσεων 7ου Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, 2002: 287-292.

Αλληλογραφία:
Α. Παπαγιάννης
Αγ. Σοφίας 20
546 22 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:
A. Papagiannis
20, Ag. Sofias, Str.
546 22 Thessaloniki
Greece

Ελληνική Ιατρική 2008, 74, 3: 183-191

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Λοιμώξεις συνδεόμενες με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες

Απόστολος Καμπαρούδης[1], Παύλος Νικολαΐδης[2]

Ε΄ Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη
Α΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Οι Κεντρικοί Φλεβικοί Καθετήρες αποτελούν πλέον βασικό τμήμα της καθημερινής άσκησης της ιατρικής, με τεράστια αύξηση της συχνότητας τοποθέτησής τους, που έχει συνδυαστεί με ύπαρξη αυξημένου κινδύνου εμφάνισης λοίμωξης όπως κυτταρίτιδας της πύλης εισόδου, σηπτικής θρομβοφλεβίτιδας, μικροβιαιμίας, ενδοκαρδίτιδας, μεταναστευτικής λοίμωξης και σηπτικής κατάστασης. Οι λοιμώξεις αυτές αυξάνουν τον χρόνο νοσηλείας, το κόστος νοσηλείας και την θνητότητα Παράγοντες που επηρεάζουν την συχνότητα εμφάνισης αυτών των λοιμώξεων είναι η κατάσταση του αρρώστου, οι συνθήκες κάτω από τις οποίες τοποθετήθηκε ο φλεβικός καθετήρας, το υλικό κατασκευής του καθετήρα, η θέση τοποθέτησης του καθετήρα, η τοξικότητα των μικροβίων και η ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών υγείας. Οι Gram(+) κόκκοι είναι οι συχνότερα υπεύθυνοι μικροοργανισμοί για λοιμώξεις που σχετίζονται με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες, ενώ παρατηρείται σχετική αύξηση της απομόνωσης Gram(–) βακτηριδίων και μυκήτων. Οι δύο κύριοι θεραπευτικοί χειρισμοί για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων των σχετιζομένων με τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες είναι η απομάκρυνση της συσκευής και η χορήγηση των κατάλληλων αντιβιοτικών με την σωστή δοσολογία και διάρκεια.
Ελλην Ιατρ 2008, 74: 183-191.

Η χρήση των φλεβικών καθετήρων είναι αναπόσπαστο τμήμα της καθημερινής ιατρικής και νοσηλευτικής πρακτικής, καθώς εξυπηρετεί πληθώρα νοσηλευτικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών αναγκών. Αναλόγως του τόπου και του τρόπου τοποθέτησής τους διακρίνονται σε:

– **περιφερικούς φλεβικούς** καθετήρες, που τοποθετούνται σε επιπολής φλέβες των άκρων με σκοπό τη βραχείας διάρκειας χορήγηση κρυσταλλικών διαλυμάτων και φαρμακευτικών ουσιών,

– **περιφερικούς αρτηριακούς** καθετήρες, που τοποθετούνται κυρίως στην κερκιδική αρτηρία με σκοπό τον έλεγχο διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας και της αναπνευστικής λειτουργίας,

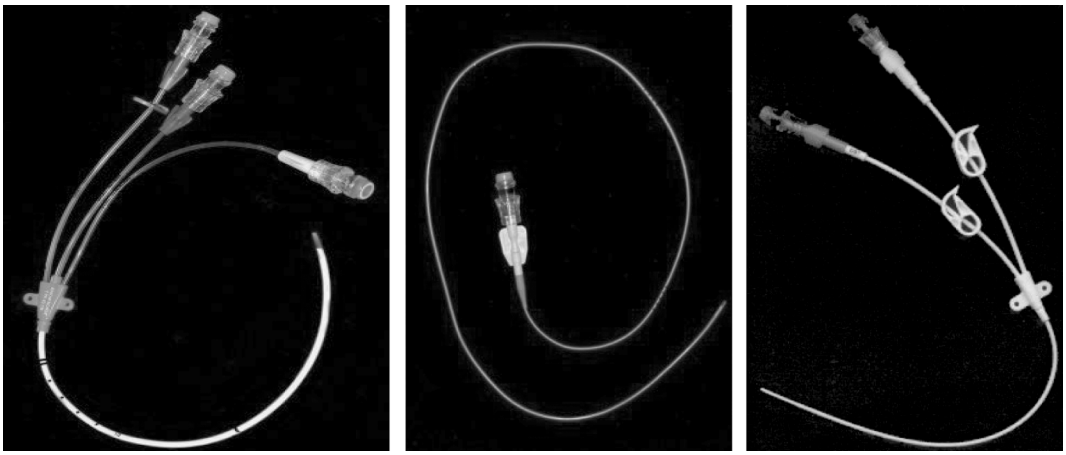
– **κεντρικούς φλεβικούς** καθετήρες (Εικ. 1.) είτε περιφερικά εισερχόμενους ή κεντρικά με ή χωρίς υποδόριο τμήμα με άλλοτε άλλης χρονικής διάρκειας παραμονή που χρησιμοποιούνται είτε διαγνωστικά (έλεγχος κεντρικής φλεβικής πίεσης, καρδιακής λειτουργίας) είτε θεραπευτικά (χημειοθεραπείες, παρεντερική διατροφή) και

– **ολικά εμφυτευμένους** καθετήρες (με υποδόρια πύλη – infusions port) για μακροχρόνια παραμονή και χορήγηση κύρια χημειοθεραπευτικών φαρμάκων[1].

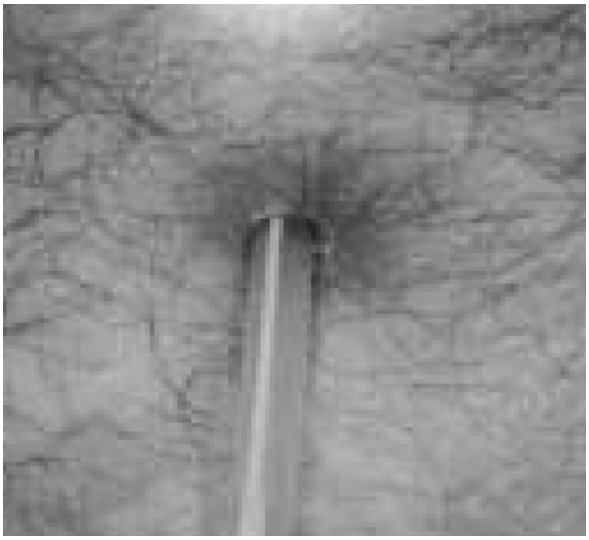
Από το 1973, όταν εισήχθησαν στη νοσηλευτική διαδικασία οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες, μέχρι σήμερα έχει αυξηθεί δραματικά ο ρυθμός και ο αριθμός της κατ' έτος τοποθέτησής τους, με δύο κυρίως ανεπιθύμητες επιπλοκές, τη θρόμβωση και τη λοίμωξη[2].

Η λοίμωξη η συνδεόμενη με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες μπορεί να εμφανισθεί ως:

– Κυτταρίτιδα της πύλης εισόδου, (Εικ. 2)



Εικ. 1. *Τύποι κεντρικών φλεβικών καθετήρων.*



Εικ. 2. *Λοίμωξη της πύλης εισόδου του κεντρικού φλεβικού καθετήρα.*

– Σηπτική θρομβοφλεβίτιδα
– Μικροβιαιμία,
– Ενδοκαρδίτιδα,
– Μεταστατικές σηπτικές επιπλοκές (Πνευμονικό απόστημα, Οστεομυελίτιδα, Εγκεφαλικό απόστημα, Ενδοφθαλμίτιδα) και
– Σηπτική κατάσταση[3].

Αν και στην πλειονότητά τους θεραπεύονται με την απομάκρυνση της ενδαγγειακής συσκευής, συνοδεύονται από παράταση του χρόνου νοσηλείας κατά 5 περίπου ημέρες και αύξηση του κόστους νοσηλείας με περισσότερο από 6.000 δολάρια ανά ασθενή, ενώ η συνοδός θνητότητα στις μονάδες εντατικής θεραπείας προσεγγίζει το 12-25%.[1,3]

Στις USA υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο τοποθετούνται 5.000.000 Κεντρικοί Φλεβικοί Καθετήρες και πάνω από 400.000 αυτών των περιπτώσεων εμφανίζουν λοίμωξη που έχει σχέση με την παραμονή του Κεντρικού Φλεβικού Καθετήρα, ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο η ετήσια επίπτωση αυτών των λοιμώξεων υπολογίζεται σε 30.000. Στοιχεία που αφορούν χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και των Ηνωμένων Πολιτειών αναφέρουν ότι λοιμώξεις που συνδέονται με ενδαγγειακούς καθετήρες παρατηρούνται σε συχνότητα 4 περιπτώσεων ανά 1.000 ημέρες καθετηριασμού στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και στο1% των ασθενών των υπολοίπων τμημάτων των νοσοκομείων. Στα παιδιατρικά τμήματα η λοίμωξη των καθετήρων Hickman ή Broviac έχει 6,4 φορές υψηλότερη επίπτωση σηπτικής κατάστασης και 15.4 ημέρες αύξηση της νοσοκομειακής νοσηλείας[4-6].

Προκειμένου όμως να έχουμε κοινή γλώσσα είναι ανάγκη να ορίσουμε τις καταστάσεις που σχετίζονται με λοιμώξεις που συνδέονται με την τοποθέτηση αγγειακών καθετήρων. Έτσι:

Αποικισμός του ενδαγγειακού καθετήρα είναι η μόλυνσή του με ανάπτυξη ίσων ή περισσοτέρων από 15 αποικίες σε ημιποσοτική καλλιέργεια ή περισσοτέρων από 10^3 αποικιών σε ποσοτικές καλλιέργειες του άκρου του καθετήρα ή διαφόρων τμημάτων του χωρίς συνοδά σημεία λοίμωξης. Το 30% των κεντρικών φλεβικών καθετήρων στις μονάδες εντατικής θεραπείας παρουσιάζουν αποικισμό.

Τοπική λοίμωξη είναι η παρουσία στο σημείο εισόδου του καθετήρα ερυθρότητας, ευαισθησίας, σκληρίας σε έκταση 2 εκατοστών ή εκροής πύου από το σημείο εξόδου του καθετήρα με ή χωρίς συνοδό μικροβιαιμία.

Λοίμωξη του υποδορίου τμήματος ή της θήκης είναι η παρουσία ερυθρότητας, ευαισθησίας, σκληρίας στους υπερκείμενους του καθετήρα ιστούς και σε απόσταση >2 cm από το σημείο ει-

σόδου του καθετήρα ή ερυθρότητας και νέκρωσης του δέρματος που καλύπτει την θήκη της εμφυτευμένης ενδαγγειακής συσκευής ή η ύπαρξη πυώδους συλλογής στην θήκη.

Μικροβιαιμία / μυκηταιμία που έχει σχέση με ενδαγγειακό καθετήρα, είναι η κατάσταση εκείνη που έχει κλινική εικόνα λοίμωξης (πυρετός, ρίγος) χωρίς άλλη εμφανή αιτία και μία ή περισσότερες καλλιέργειες αίματος ληφθείσες από περιφερική φλέβα θετικές και καλλιέργεια αίματος ληφθείσα από τον καθετήρα θετική. Η συχνότητα των αιματογενών λοιμώξεων που έχουν σχέση με καθετήρες είναι 2,5-6%. Το 87% αυτών των λοιμώξεων έχουν σχέση με την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα και συνοδεύονται από θνητότητα που κυμαίνεται από 12-25%[7,8].

Σηπτική κατάσταση είναι η λοίμωξη που έχει σχέση με τον ενδαγγειακό καθετήρα και συνοδεύεται από συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Είναι κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Στοιχεία που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα από το European Sepsis Group αναφέρουν ότι:

– 28% των λοιμώξεων των Κεντρικών Φλεβικών Καθετήρων σε ασθενείς των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας συνδυάσθηκε με σηπτική κατάσταση,

– 24% με σοβαρή σηπτική κατάσταση,

– 30% με σηπτική καταπληξία, ενώ το

– 18% δεν μπόρεσε να κατηγοροποιηθεί[9].

Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο μικροβιακού αποικισμού των κεντρικών φλεβικών καθετήρων και της εμφάνισης λοίμωξης έχουν σχέση με τον ασθενή, με τον μικροβιακό πληθυσμό, με το προσωπικού που παρέχει υπηρεσίες υγείας (Εικ. 3) και με το υλικό του ενδαγγειακού καθετήρα[10]. Η θέση που θα τοποθετηθεί ο ενδαγγειακός καθετήρας επηρεάζει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης. Έτσι ο Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας συνοδεύεται συχνότερα από συστηματικές λοιμώξεις, ενώ ο περιφερικός καθετήρας από τοπικές μικρής βαρύτητας σηπτικές θρομβοφλεβίτιδες. Η τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα στην μηριαία φλέβα συνοδεύεται από μεγαλύτερη επίπτωση λοιμώξεων σε σχέση με την τοποθέτησή του στην έσω σφαγίτιδα και αυτή από την τοποθέτησή του στην υποκλείδιο φλέβα. Τέλος η τοποθέτησή του μέσω σήραγγας έχει πολύ μικρότερη επίπτωση λοίμωξης από την απ' ευθείας τοποθέτηση και αντίστοιχα ο εμφυτευμένος κεντρικός φλεβικός καθετήρας απ' αυτόν που τοποθετείται μέσω σήραγγας[4,10,11].

Εικ. 3. *Διαχείριση κεντρικού φλεβικού καθετήρα.*

Η πλημμελής αντισηψία, αλλά και το είδος των αντισηπτικών που χρησιμοποιούνται φαίνεται να επηρεάζουν την συχνότητα της μικροβιαιμίας που συνδέεται με την παρουσία ενδαγγειακού καθετήρα. Χρήση 2% διαλύματος χλωρεξιδίνης για την αντισηψία της περιοχής εισόδου του καθετήρα συνοδεύεται από μικρότερη επίπτωση μικροβιαιμίας συγκρινόμενη με την χρήση διαλύματος 10% ιωδιούχου ποβιδόνης ή 70% αλκοόλης[12].

Οι πολλαπλές προσπάθειες στην τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, ο χρόνος παραμονής του και η αλλαγή – επανατοποθέτηση ενδαγγειακού καθετήρα με την χρήση συρμάτινου οδηγού, αν και είναι αποδεκτή μέθοδος για την διαχείριση δυσλειτουργούντων καθετήρων, σε περιπτώσεις που η τοποθέτηση σε άλλη θέση του καθετήρα είναι τεχνικά δύσκολη, ακολουθούνται επίσης από υψηλότερο κίνδυνο λοίμωξης[10].

Διαλύματα παρεντερικής διατροφής συνοδεύονται από αύξηση του αποικισμού με μύκητες και εν συνεχεία μυκηταιμίας[10].

Η παρουσία τραχειοστομίας πλησίον του κεντρικού φλεβικού καθετήρα, η ανοσοκαταστολή ή η κακοήθεια και ο αποικισμός του δέρματος είναι καταστάσεις που έχουν σχέση με το προσωπικό υγείας και με τον ασθενή και επιδρούν στην συχνότητα των λοιμώξεων των κεντρικών φλεβικών καθετήρων[10,12-15].

Ο μικροβιακός αποικισμός του δέρματος και η ανοσολογική ικανότητα του ασθενούς θεωρούνται βασικοί παράγοντες επηρεασμού της συχνότητας της μικροβιαιμίας που συνδέεται με την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Τα στελέχη των μικροβίων που συχνότερα ενοχοποιούνται για

μικροβιαιμίες που έχουν σχέση με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες είναι οι Gram(+) κόκκοι (70,7%) και ακολουθούν τα Gram(–) βακτηρίδια (22,2%) και οι μύκητες (7,2%), ενώ στο19% απομονώνονται περισσότερα του ενός στελέχη (ESGNI-005 Study)[16]. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη (ESGNI-005 Study) τα πέντε πιο συχνά απομονωθέντα μικροβιακά στελέχη ήταν ο Staphylococcus Co(–), Staphylococcus Aureus, η Candida spp, ο Enterococcus και η Pseudomonas, με το 40% των Staphylococcus Aureus και το 63,4% των Staphylococcus Co(–) να είναι ανθεκτικοί στην Οξακυκλίνη και από τα Gram(–) βακτηρίδια μόνο το 65% να είναι ευαίσθητα στην Cefotaxime, το 69% στην κεφταζιδίμη, το 73% στην σιπροφλοξασίνη και το 88% στην Imipenem. Γενικά από το σύνολο των μικροβιαιμιών που συνδέονται με την παρουσία ενδαγγειακού καθετήρα το 37-39% οφείλεται σε Staphylococcus Co(-), το 11,5% σε στελέχη Staphylococcus Aureus, το 11,3% σε Enterococcus, το 6,6% σε άλλα Gram(+) στελέχη, το 3,8% σε Enterobacter, το 3,7% σε Pseudomonas aeroginusa, το 2,2% σε E. Coli, το 1,5% σε Acinetobacter και το 8-11% σε μύκητες (Candida albicans 6,1%, Non Candida albicans 2-5%,)[10,16,17].

Σπουδαία παθογενετική αιτία της μικροβιαιμίας που σχετίζεται με την παρουσία ενδαγγειακού καθετήρα φαίνεται να είναι και το υλικό από το οποίο είναι κατασκευασμένος. Ανωμαλίες στην επιφάνεια ευνοούν την θρομβογένεση και την προσκόλληση μικροβίων δημιουργώντας έτσι προϋποθέσεις μικροβιαιμίας. Καθετήρες κατασκευασμένοι από Polyurethane ή teflon έχουν συσχετισθεί με λιγότερες λοιμώξεις σε σχέση με καθετήρες που είναι κατασκευασμένοι από Polyvinyl chloride ή polyethylene γιατί στους τελευταίους προσκολλώνται ευκολότερα ορισμένα στελέχη μικροβίων όπως Staphylococcus Co(–), Acinetobacter και Pseudomonas[18].

Μελέτες που συσχετίζουν τον αριθμό των αυλών των καθετήρων με την επίπτωση της βακτηριαιμίας δίδουν αντικρουόμενα συμπεράσματα[19-25].

Η επιμόλυνση του καθετήρα μπορεί να γίνει κατά την τοποθέτησή του λόγω κακής αντισηψίας από παθογόνα που αποικίζουν το δέρμα ή από επιμόλυνση του αυλού ή του διαλύματος από εξωγενείς ή ενδογενείς πηγές ή αιματογενώς. Σε βραχυχρόνιας χρήσης κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (< 8 ημ.) ο εξω-αγγειακός αποικισμός από παθογόνα του δέρματος παρατηρείται στο 70-90% των περιπτώσεων. Η επιμόλυνση του αρμού σύνδεσης και του αυλού είναι υπεύθυνη για το 10-50% των περιπτώσεων αποικισμού, η αιματογενής οδός για το 3-10 % και η επιμόλυνση του υγρού έγχυσης για το 3% περίπου. Αντίθετα, σε μακράς διαρκείας καθετηριασμούς (> 8 ημ.) ο αποικισμός οφείλεται περισσότερο σε επιμόλυνση του αρμού σύνδεσης – αυλού και λιγότερο στα παθογόνα του δέρματος. Ο αιματογενής αποικισμός έχει σχέση με το υλικό κατασκευής του ενδαγγειακού καθετήρα και με τα λοιμογόνα χαρακτηριστικά των μικροβιακών στελεχών[26,27].

Μετά την τοποθέτηση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα το ενδαγγειακό του τμήμα επικαλύπτεται με στρώμα θρομβίνης πλούσιο σε πρωτεΐνες όπως Fibrin, Laminin, Fibrinogen, Fibronectin δημιουργώντας μια συνεχή επιφάνεια. Αυτές οι πρωτεΐνες δρώντας ως συγκολλητικά συμβάλουν στην προσκόλληση επί της επιφανείας μικροβίων όπως Staphylococcus Aureus, Staphylococcus Co(-) και Candida spp. Μετά την οριστική προσκόλληση των μικροβίων στις επιφάνειες του κεντρικού φλεβικού καθετήρα και τον μικροβιακό αποικισμό τους αρχίζει η αύξηση του αριθμού τους με την παραγωγή slime (εξωκυττάριος πολύ-ανιονικός πολυσακχαρίδης που παράγεται κυρίως από στελέχη Staphylococcus όταν αυτά αποικίζουν πολυμερή υλικά) και ο σχηματισμός βιομεμβράνης (biofilm). Με την αύξηση του πάχους της βιομεμβράνης (biofilm), υπάρχει προοδευτική και περιοδική απόσπαση τμημάτων της που εισέρχονται στην κυκλοφορία ως σηπτικά έμβολα δημιουργώντας είτε διάσπαρτες απομακρυσμένες λοιμώξεις (Μεταναστευτικές λοιμώξεις) ή σηπτική κατάσταση[26,27].

Η Κλινική Διάγνωση της λοίμωξης της συνδεόμενης με την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα είναι δύσκολη λόγω της χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας των κλινικών σημείων περιλαμβανομένων του πυρετού ή/και της φλεβίτιδας του αγγείου εισόδου. Απ' την άλλη μεριά δείκτες λοίμωξης, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η προκαλσιτονίνη, οι ιντερλευκίνες -6 και -8, τα ουδετερόφιλα και οι ενδοτοξίνες, δεν μπορούν να διαφοροδιαγνώσουν μόνοι τους την σηπτική κατάσταση που προέρχεται από τον μικροβιακό αποικισμό του ενδαγγειακού καθετήρα από άλλες συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η υποχώρηση των συμπτωμάτων της λοίμωξης με την αφαίρεση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα είναι έμμεση ένδειξη της αιτίας της λοίμωξης. Όμως δεν είναι εύκολα αποδεκτή η απομάκρυνση ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα, ειδικά όταν η παρουσία του είναι

απόλυτα αναγκαία και η εκ νέου τοποθέτηση σε άλλη θέση έχει δυσκολίες[6,28-30].

Η μικροβιολογική διάγνωση είναι βασικής σπουδαιότητας στον καθορισμό της αιτίας της λοίμωξης. Προς τούτο χρησιμοποιούνται ημιποσοτικές (>15 cfu), ποσοτικές και ποιοτικές καλλιέργειες. Επί παρουσίας λοίμωξης σε ένα κατά άλλα σταθερό ασθενή δεν αφαιρείται ο καθετήρας και λαμβάνονται καλλιέργειες αίματος από τον καθετήρα και από περιφερική φλέβα. Σε ποσοτικές καλλιέργειες εφόσον ο αριθμός αποικιών στο αίμα του καθετήρα είναι 5 φορές μεγαλύτερος από αυτόν στο περιφερικό αίμα (5:1) σημαίνει ότι η λοίμωξη οφείλεται σε μικροβιακό αποικισμό του κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Εάν η καλλιέργεια αίματος από τον καθετήρα θετικοποιηθεί κατά 2 ώρες ταχύτερα από ότι η καλλιέργεια αίματος από την περιφερική φλέβα, τότε η λοίμωξη μάλλον οφείλεται σε μικροβιακό αποικισμό του κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Σε αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή με σηπτική καταπληξία και ύπαρξη τεχνικών δυσκολιών στην τοποθέτηση νέου κεντρικού φλεβικού καθετήρα η υπάρχουσα φλεβική πρόσβαση μπορεί να διατηρηθεί με αφαίρεση της πιθανά αποικισμένης συσκευής με συρμάτινο οδηγό και επανατοποθέτηση νέας στην ίδια θέση μέσω του οδηγού. Με την αφαίρεση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα λαμβάνεται καλλιέργεια της κορυφής του και καλλιέργεια αίματος από περιφερική φλέβα. Εάν η καλλιέργεια της κορυφής είναι αρνητική ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας δεν θεωρείται ως η πηγή λοίμωξης και ο νεοτοποθετηθείς μπορεί να παραμείνει στην θέση του. Εάν όμως οι ημιποσοτικές καλλιέργειες είναι θετικές (>15 cfu) τότε ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας θεωρείται η αιτία λοίμωξης και ο νέος που τοποθετήθηκε στην ίδια θέση πρέπει να αφαιρεθεί. Μειονέκτημα αυτών των καλλιεργειών είναι η χαμηλή ευαισθησία και η απομόνωση μικροβίων κυρίως από τον αποικισμό της εξωτερικής επιφανείας του καθετήρα και όχι του αυλού[32-37].

Η ορθή προσέγγιση και αντιμετώπιση των ασθενών με παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα και σημείων λοίμωξης απαιτεί κατ' αρχάς την απάντηση στα παρακάτω ερωτήματα.

1. Η θετική αιμοκαλλιέργεια είναι αποτέλεσμα επιμόλυνσης ή αληθούς μικροβιαιμίας;

2. Ο Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας είναι η πηγή της βακτηριαιμίας;

3. Απαιτείται αφαίρεση του ενδαγγειακού καθετήρα ή μπορεί να εφαρμοσθεί θεραπεία διάσωσής του;

4. Ποια θα πρέπει να είναι η αντιμικροβιακή θεραπεία, εμπειρική ή έναντι γνωστού παθογόνου;

Ο αυλός του ενδαγγειακού καθετήρα αποικίζεται γρήγορα μετά την τοποθέτησή του από Gram(+) κόκκους και κυρίως από Staphylococcus Co(–). Ως εκ τούτου καλλιέργειες αίματος από τον αυλό του καθετήρα θετικές σε Staphylococcus Co(–) πιθανόν να οφείλονται σε επιμόλυνση και όχι σε βακτηριαιμία. Πολλαπλές θετικές καλλιέργειες με απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού από τον αυλό του κεντρικού φλεβικού καθετήρα και από το περιφερικό αίμα ή πενταπλάσιος αριθμός αποικιών σε ποσοτικές καλλιέργειες του αυλού του κεντρικού φλεβικού καθετήρα σε σχέση με αυτές που προέρχονται από περιφερική φλέβα ή η ταχύτερη θετικοποίηση (>2 ώρες) των καλλιεργειών από τον αυλό σε σχέση με τις καλλιέργειες του περιφερικού αίματος είναι ενδείξεις ότι εστία της μικροβιαιμίας είναι ο μικροβιακός αποικισμός του κεντρικού φλεβικού καθετήρα.

Παράγοντες που καθορίζουν την αφαίρεση ή όχι του ενδαγγειακού καθετήρα είναι

– η κατάσταση του ασθενούς,

– το είδος και η μικροβιολογία της λοίμωξης,

– ο τύπος του καθετήρα και

– οι τεχνικές δυνατότητες επανατοποθέτησης ενδαγγειακού καθετήρα.

Αποτελεί καθιερωμένη γνώση ότι η λοίμωξη ξένου σώματος πρέπει να αντιμετωπίζεται και με την απομάκρυνσή του. Σύμφωνα μ' αυτή την άποψη κάθε κεντρικός φλεβικός καθετήρας πρέπει να αφαιρείται εφόσον θεωρείται πιθανή πηγή λοίμωξης. Όμως πολλοί ενδαγγειακοί καθετήρες είναι άκρως απαραίτητοι και η απομάκρυνσή τους μπορεί να καταστήσει την παραπέρα θεραπεία δύσκολη έως και αδύνατη. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής με σκοπό την διάσωση του καθετήρα θεωρείται αποδεκτή θεραπευτική προσέγγιση έστω και αν τα αποτελέσματά της δεν στηρίζονται σε συμπεράσματα προοπτικών μελετών[6,10].

Λοιμώξεις του σημείου εισόδου του κεντρικού φλεβικού καθετήρα αντιμετωπίζονται συνήθως με τοπική περιποίηση με / χωρίς την προσθήκη αντιβιοτικών. Εάν η λοίμωξη οφείλεται σε Pseudomonas aeruginosa τότε μάλλον απαιτείται αφαίρεση του ενδαγγειακού καθετήρα γιατί είναι δύσκολη η εκρίζωσή της. Λοίμωξη από Candida μπορεί να αντιμετωπισθεί με τοπική αντιμυκητιακή θεραπεία[4,6,10].

Λοίμωξη της υποδόριας σήραγγας ή της θήκης είναι δύσκολο να αντιμετωπισθεί με διατήρηση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα και κατά κανόνα απαιτεί την αφαίρεσή του[4,6,10].

Ο Flynn και οι συνεργάτες του[38] ελέγχοντας 17 περιπτώσεις λοίμωξης που οφείλονταν σε Gram(+) κόκκους και Gram(–) αρνητικά βακτηρίδια και συνδεόταν με την ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα διαπίστωσαν ότι έγινε δυνατή η διατήρηση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα στη θέση του με την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή στο 65% των περιπτώσεων (11 ασθενείς) και μάλιστα οι πέντε περιπτώσεις που οφείλονταν σε Staphylococcus Co(–) είχαν πλήρη εκρίζωση του μικροβίου με την χορήγηση Βανκομυκίνης. Στις περιπτώσεις που απέτυχε η αντιμικροβιακή αγωγή με ταυτόχρονη διατήρηση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα απομονώθηκαν στελέχη Staphylococcus Aureus, Bacillus cerrus, Enterococcus faecalis και Acinetobacter. Σε μια ανάλογη μελέτη των Simon και Suttorp[38] η αποτυχία της αντιμικροβιακής αγωγής με ταυτόχρονη διατήρηση του ενδαγγειακού καθετήρα αποδόθηκε στο είδος των μικροβίων που απομονώθηκε (Bacillus cerrus, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus Epidermidis). Οι Raad και συν.[39] σε αναδρομική μελέτη διαπίστωσαν ότι, κατά τον επανέλεγχο ασθενών στους οποίους η λοίμωξη η συνδεόμενη με την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα αντιμετωπίσθηκε με αντιμικροβιακή αγωγή και διατήρηση του καθετήρα, η λοίμωξη υποτροπίασε στο 20% μετά 1-2 εβδομάδες έναντι 3% υποτροπής της λοίμωξης σ' αυτούς που αφαιρέθηκε. Σε άλλη μελέτη των Dugdale και Ramsei[40] αναφέρεται ότι μόνο το 18% του συνόλου των ασθενών με λοίμωξη που συνδέεται με την παρουσία ενδαγγειακού καθετήρα και το 10% αυτών με λοίμωξη στο σημείο εισόδου του ενδαγγειακού καθετήρα, αντιμετωπίσθηκαν επιτυχώς χωρίς την απομάκρυνση της συσκευής, ενώ και η παρουσία σηπτικής καταπληξίας ήταν συχνότερη στους ασθενείς που διατηρήθηκε η ενδαγγειακή συσκευή. Σε αναδρομική μελέτη μεγάλης σειράς ασθενών με βακτηριαιμία από Stenotrophomonas και Pseudomonas non-aeroginousa βρέθηκε ότι στο 100% των περιπτώσεων ο σπουδαιότερος προγνωστικός παράγοντας επιτυχίας της αντιμικροβιακής αγωγής ήταν η απομάκρυνση των ενδαγγειακών καθετήρων. Αρκετοί μάλιστα θεραπεύτηκαν επιτυχώς μόνο με την απομάκρυνση της ενδαγγειακής συσκευής χωρίς την χορήγηση αντιβιοτικών[41]. Η αντιμετώπιση καντιναιμίας είναι σαφώς καλύτερη με απομάκρυνση του επιμολυνθέντος κεντρικού φλεβικού καθετήρα (p= 0,018)[42] και συνοδεύεται με ελάττωση του χρόνου νοσηλείας (2,6 ημέρες / 5,6 ημέρες [p< 0,001])[43] και της συχνότητας θανάτου (21% / 41% [p< 0,001])[44,45].

Συνεπώς επί υπάρξεως λοίμωξης που συνδέεται με την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα αυτός αφαιρείται όταν:

– Είναι εύκολη η αλλαγή του (περιφερική συσκευή, βραχείας διαρκείας καθετήρας),

– Υπάρχει βακτηραιμία ή σηπτική κατάσταση για 48 ώρες,

– Υπάρχουν τοπικές επιπλοκές,

– Υπάρχουν εκδοκαρδίτιδα ή σηπτικά περιφερικά έμβολα,

– Η λοίμωξη οφείλεται σε δύσκολους μικροοργανισμούς (Staphylococcus aureus, corynobacteria, pseudomonas, mycobacteria, μύκητες), ή

– Υποτροπιάζει η λοίμωξη μετά την διακοπή των αντιβιοτικών.

Προσπάθεια θεραπείας της λοίμωξης που συνδέεται με τον ενδαγγειακό καθετήρα με παραμονή της συσκευής μπορεί να γίνει όταν:

– Είναι δύσκολη τεχνικά η αντικατάστασή του,

– Είναι αρνητικές οι καλλιέργειες αίματος στις 48 πρώτες ώρες,

– Δεν υπάρχουν τοπικές επιπλοκές ή σηπτικά έμβολα

– Η λοίμωξη προέρχεται από δυνητικά θεραπεύσιμους μικροοργανισμούς και

– Ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός[46].

Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή είναι αναγκαία

– Πάντα επί παραμονής του καθετήρα και

– Μετά από αφαίρεση εάν συνυπάρχει:

Σοβαρή σηπτική κατάσταση,
Σηπτική θρομβοφλεβίτιδα,
Μεταστατική λοίμωξη,
Ανοσοκαταστολή,
Βαλβιδοπάθεια ή
Ξένα σώματα.

Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στην εμπειρική θεραπεία είναι οι αντισταφυλοκοκκικές πενικιλλίνες, ή οι κεφαλοσπορίνες β′ γενιάς. Εφ' όσον υπάρχουν στοιχεία αποικισμού του νοσοκομείου ή του τμήματος με στελέχη Staphylococcus τότε είναι απαραίτητη η προσθήκη και βανκομυκίνης ή τεϊκοπλανίνης μαζί ή χωρίς αμινογλυκοσίδη ανάλογα με την γενική κατάσταση του ασθενούς ή τη βαρύτητα. Η Λινεζολίδη θα χορηγηθεί όταν υπάρ-

χει ένδειξη συμμετοχής στην λοίμωξη και εντεροκόκκων ανθεκτικών στην βανκομυκίνη (VRE).

Κεφαλοσπορίνες 3ης ή 4ης γενιάς ή αζτρεονάμη ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή κινολόνες ή καρβαπενέμες θα χορηγηθούν όταν συνυπάρχει:

– Ουδετεροπενία,

– Σοβαρή σηπτική κατάσταση ή σηπτική καταπληξία,

– Εγκαύματα,

– Νοσοκομειακή επιδημία ή

– Επιμόλυνση του διαλύματος

Η Αντιμυκητιακή αγωγή είναι απαραίτητη όταν:

– Χορηγείται Ολική Παρεντερική Αγωγή (TPN)

– Υπάρχει μείζον χειρουργικό τραύμα κοιλίας

– Υπάρχει αποικισμός με candida και

– Χορηγούνται επί μακρόν ευρέως φάσματος αντιβιοτικά[46].

Σε περιπτώσεις που είναι άκρως απαραίτητη η ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα μπορεί να επιχειρηθεί η διατήρησή του με την τοπική (ενδοαυλική) χρήση αντιμικροβιακών (*Antibiotic-lock technique)* δηλαδή με την διατήρηση τοπικά (στον αυλό) υψηλών συγκεντρώσεων αντιβιοτικού για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (Messing 1980s: 1-5 mg/mL + 50-100 U heparine (σε όγκο 2-5 mL) για 12 ώρες και *Vancomycin [1-5 mg/mL] και Gentamycin [1-2 mg/mL] και Ciprofloxacin [1-2 mg/mL])*[47].

Η προσπάθεια μακράς χρήσης αντιβιοτικών (>20 ημέρες) συνοδεύεται από 30% αποτυχία.

Η χρήση καθετήρων με ενσωματωμένα αντισηπτικά ή/και αντιβιοτικά (*Χλωροεξιδίνη/σουλφαδιαζίνη – μινοκυκλίνη/ριφαμπικίνη)*, η σωστή σταθεροποίηση και τοπική περιποίηση χωρίς την *χρήση* τοπικών αντιμικροβιακών αλοιφών είναι χειρισμοί που αποβλέπουν στην ελαχιστοποίηση της επιμόλυνσης του καθετήρα και της συνοδού λοίμωξης. Σε μικρές περιφερικές φλέβες επιβάλλεται η αντικατάσταση του καθετήρα κάθε 72-96 ώρες. Σε κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες δεν χρειάζεται η περιοδική συνεχής αντικατάσταση ούτε η αντικατάσταση με βάση μόνο τον πυρετό γιατί δεν ελαττώνουν το ποσοστό της σχετιζόμενης λοίμωξης. Η αλλαγή του κεντρικού φλεβικού καθετήρα με χρήση οδηγού σύρματος επιβάλλεται μόνο στις περιπτώσεις που η τοποθέτηση ενός νέου σε άλλη θέση έχει πολύ σοβαρές τεχνικές δυσκολίες.

Έρευνες που αποσκοπούν μελλοντικά στην ελάττωση των λοιμώξεων που σχετίζονται με την παρουσία ενδαγγειακών καθετήρων ασχολούνται με:

– τη χρήση στην κατασκευή κεντρικών φλεβικών καθετήρων, βιολογικών υλικών που παρεμποδίζουν την προσκόλληση στην επιφάνεια διαφόρων μορίων (Ηπαρίνη, polyethylene-oxide) ή

– την κατασκευή καθετήρων που έχουν ενσωματωμένους αντιμικροβιακούς παράγοντες (exidine / silver sulfadiazine, Minocycline / rifampin) ή

– την παραγωγή ηλεκτρικά φορτισμένων καθετήρων (*Παραγωγή υπεροξειδίων)* ή

– τη χρήση υλικών που αποκλείουν την ανάπτυξη Biofilm (*ABs έναντι φιμπρονεκτίνης)*[3,10].

ABSTRACT

Kambaroudis A, Nikolaides P. **Cetral venous catheter – related infections.** *Hell Iatr 2008, 74: 183-191.*

Central venous catheter use is now an integral part of the practice of modern medicine and the number of central venous catheters being used has increased dramatically. The continuing increase in the use of central venous catheters have been associated with a substantial risk of infections, such as access-site cellulitis, septic thrombophlebitis, blood stream infection, endocarditis, disseminated infection and sepsis. These infections are associated with a prolonged hospital stay, a higher medical cost and mortality. Variables for determining the risk of central venous catheter related infections are the severity and type of illness, the conditions under which the catheter was placed, the insertion technique, the material composition of the device, the intrinsic virulence of the infecting organism and the quality of hospital services. Gram (+) cocci are the most frequent isolates (64%) in both septic and superficial infections. Gram(-) bacilli are accountable for 28%, and fungal organisms for 8-11%. The two main considerations for the management of central venous catheter related infections are whether or not the catheter needs to be removed, and the most appropriate antimicrobial treatment regimen (choice of antimicrobial, dose, duration of treatment and method of administration).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Βώρος Δ.* Χειρουργικές Λοιμώξεις. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε, 2003.

2. *Broviac JW, Cole JJ, Scribner BH.* A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. Surg Gynecol Obstet 1973, 136: 602-6.

3. *Donelli G.* Vascular catheter-related infection and sepsis.

Surg Infec 2006, 7: S25-7.

4. *Oppenheim BA*. Optimal management of central venous catheter-related infections. What is the evidence? J Infec 2000, 40: 26-30.

5. *Ράλλης Μ*. Λοιμώξεις αγγειακών καθετήρων. Πρακτικά 4ου Πανελληνίου Συνεδρίου Τραύματος και επείγουσας χειρουργικής. Αθήνα 2007: 99-100.

6. *Flynn PM*. Diagnosis, management and prevention of catheter-related infections. Seminars in Pediatric Infect Dis 2000, 11(2): 113-21.

7. *Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Peetermans WE*. Catheter-tip colonization as a surrogate end point in clinical studies on catheter-related bloodstream infection: how strong is the evidence? CID 2002, 35: 1053-8.

8. *Capdevila JA*. Catheter- related infection: an update on diagnosis, treatment and prevention. Int J Infect Dis 1998, 2: 230-6.

9. *Alberti C, Brun- Buisson C, Burchardi H*. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 2002, 28: 108-21.

10. *Bacuzzi A, Cecchin A, Del Bosco A, Cantone G, Cuffari S.* Recommendations and reports about central venous catheter-related infection. Sur Infec 2006, 7: S65-7.

11. *Deshpande KS, Hatem C, Ulrich HL*. The incidence of infections complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular and femoral sites in an intensive care unit population. Crit Care Med 2005, 33: 13-20.

12. *O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP.* Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Am J Infect Control 2002, 30: 476-89.

13. *King DP, Komer M, Hoffman J*. Broviac catheter sepsis: The natural history of an iatrogenic infection. J Pediatr Surg 1985, 20: 728-33.

14. *Wurzel CL, Halom K, Feldman JG.* Infection rates of Broviac-Hickman catheters and implantable venous devices. Am J Dis Child 1988, 142: 536-40.

15. *Mirro J, Rao BN, Stokes DC.* A prospective study of Broviac-Hickman catheters and implantable ports in pediatric oncology patients. J Clin Oncol 1989, 7: 214-22.

16. *Bouza E, San Juan R, Munoz P, Pascau J, Voss A, Desco M.* A European perspective on intravascular catheter-related infections: report on microbiology workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-005 Study) Clin Microbiol Infect 2004, 10: 838-42.

17. *Palletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG*. Bacteremia associated with central venous catheter infection is not an independent predictor of outcomes. J Am Coll Surg 2000, 190: 671-80.

18. *Mehall JR, Saltzman DA, Jackson RJ, Smith SD.* Catheter materials affect the incidence of late blood-borne catheter infections. Surg Infect 2001, 2: 225-9.

19. *Franker HL, Crede WB, Topal JE*. Use of corporate Six Sigma performance – improvement strategies to reduce the incidence of catheter-related blood-stream infections in a surgical ICU. J Am Coll Surg 2005, 201: 349-58.

20. *Shulman RJ, Smith EO, Rahman S*. Single vs double lumen central venous catheters in pediatric oncology patients. Am J Dis Child 1988, 142: 893-5.

21. *Early TF, Gregory RT, Wheeler JR*. Increased infection rate in double lumen versus single lumen Hickman catheters in cancer patients. South Med J 1990, 83: 34-6.

22. *Gil RT, Kruse JA, Thill-Baharozian MC*. Triple vs. single lumen central venous catheters. A prospective study in a critically ill population. Arch Intern Med 1989, 149: 1139-43.

23. *Lee RB, Buckner M, Sharp KW*. Do multi- lumen catheters increase central venous catheter sepsis compared to single-lumen catheters. J Trauma 1988, 28: 1472-5.

24. *Yeung C, May J, Hughes R*. Infection rate for single lumen vs. Triple lumen subclavian catheters. Infect Control Hosp Epidemiol 1988, 9: 154-8.

25. *Hilton E, Haslett TM, Borenstein MT*. Central Catheter infections. Single versuss triple lumen catheters: influence of guide wires on infection rates when used for replacement of catheters. Am J Med 1988, 84: 667-72.

26. *Hall-Stoodley L, Stoodley P*. Biofilm formation and dispersal and the transmission of human pathogens. Trends Mcrobiol 2005, 13: 7-10.

27. *Cook RJ, Ashton RW, Aughenbaugh GL, Ryu JH.* Septic pulmonary embolism: Presenting features and clinical course of 14 patients. Chest 2005, 128: 162-6.

28. *Flynn PM, Van Hooser B, Gigliotti F*. Atypical mycobacterial infections of Hickman catheter exit sites. Pediatr Infect Dis J 1988, 7: 510-3.

29. *Maki MG, Weise CE, Sarafin HW*. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infection. N Engl J Med 1977, 296: 1305-9.

30. *Cooper GL, Hopkins CC.* Rapid diagnosis of intravascular catheter-associated infection by direct Gram staining of catheter segments. N Engl J Med 1985, 312: 1142-7.

31. *Zufferey J, Rime B, Francioli P*. Simple method of rapid diagnosis of catheter-associated infection by direct acridine orange staining of catheter tips. J Clin Microbiol 1988, 26: 175-7.

32. *Raucher HS, Hyatt AC, Barzilai A.* Quantitative blood cultures in the evaluation of septicemia in children with Broviac catheters. J Pediatr 1984, 104: 29-33.

33. *Wing EJ, Norden CW, Shadduck RK.* Use of quantitative bacteriologic techniques to diagnose catheter-related sepsis. Arch Intern Med 1979, 139: 482-3.

34. *Flynn PM, Shenep JL, Barrett FF*. Differential quantitation with a commercial blood culture tube for diagnosis of catheter-related infection. J Clin Microbiol 1988, 26: 1045-6.

35. *Ruderman JW, Morgan MA, Klein AH*. Quantitative blood cultures in the diagnosis of sepsis in infants with umbilical and Broviac catheters. J Pediatr 1988, 112: 748-51.

36. *Benezra D, Kiehn TE, Gold JW*. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. Am J Med 1988, 85: 495-8.

37. *Capdevila JA, Planes AM, Palomar M*. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1992, 11: 403-7.

38. *Flynn PM, Shenep JL, Stokes DC, Barrett FF*. In situ management of confirmed central venous catheter-related bacteremia. Pediatr Infect Dis J 1987, 6: 729-34.

39. *Simon C, Suttorp M*. Results of antibiotic treatment of Hickman- catheter-related infections in oncological patients. Support Care Cancer 1994, 2: 66-70.

40. *Raad I, Davis S, Khan A, Tarrand J, Elting L, Bodey GP*. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 1992, 13: 215-21.

41. *Dugdale DC, Ramsey PG*. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with Hickman catheters. Am J Med 1990, 89: 137-41.

42. *Elting LS, Bodey GP*. Septicemia due to xanthomonas species and non aeroginosa pseudomonas species: increasing incidence of catheter-related infections. Med 1990, 69: 296-306.

43. *Eppes SC, Troutman JL, Gutman LT*. Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. Pediatr Infect Dis 1989, 8: 99-104.

44. *Rex JH*. Editorial response: catheters and candidemia. Clin Infect Dis 1996, 22: 467-70.

45. *Nguyen MH, Peacock JE, Tanner DC*. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. Arch Intern Med 1995, 155: 2429-35.

46. *Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al*. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2001, 32(9): 1249-72.

47. *Fortun J, Grill F, Martin-Davila P, et al*. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. J Antimicrob Chemother 2006, 58(4): 816-21.

Αλληλογραφία:
Α. Καμπαρούδης
Σωκράτους 16
561 23 Αμπελόκηποι,
Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:
A. Kambaroudis
16, Sokratous Str.
561 23 Thessaloniki
Greece

Ελληνική Ιατρική 2008, 74, 3: 192 - 201

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Λινεζολίδη – Εκπρόσωπος των Οξαζολιδινονών, μιας καινούργιας κατηγορίας αντιβιοτικών

Συμεών Μεταλλίδης, Θεόφιλος Χρυσανθίδης

Τμήμα Λοιμώξεων, Α΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

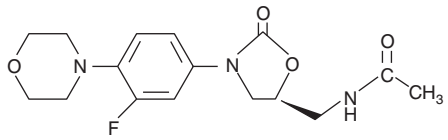
Περίληψη. Οι οξαζολιδινόνες είναι μια νέα ομάδα συνθετικών αντιβιοτικών που έχουν ένα ξεχωριστό μηχανισμό δράσης. Η κατηγορία αυτή των αντιβιοτικών με μοναδικό μέχρι στιγμής εκπρόσωπο την λινεζολιδη εξασκεί την βακτηριοστατική της δράση αναστέλλοντας την μικροβιακή πρωτεϊνική σύνθεση συνδεόμενες στην υποομάδα 50S του ριβοσώματος. Έχουν δραστικότητα έναντι μια πληθώρας gram-θετικών μικροβίων συμπεριλαμβανομένων και των στελεχών του χρυσίζοντος και του επιδερμικού σταφυλοκόκκου του ανθεκτικού στην μεθικιλλίνη (MRSA και MRSE) και του μυκοβακτηριδίου φυματίωσης. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται μια καταγραφή των φαρμακολογικών δεδομένων, ανεπιθυμήτων ενεργειών και κλινικών ενδείξεων.
Ελλην Ιατρ 2008, 74: 192-201.

Οι οξαζολιδινόνες είναι μια νέα ομάδα συνθετικών αντιβιοτικών που έχουν ένα ξεχωριστό μηχανισμό δράσης. Η πρώτη οξαζολιδινόνη ανακαλύφτηκε και αναπτύχθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1970 από ερευνητές στην E.I. du Pont de Nemours and Company για παθήσεις φυτών[1,2]. Το έτος 1987 δύο οξαζολιδινόνες που προέκυψαν από την ανάπτυξη του αρχικού μορίου, οι DuP-721 και DuP-105, επιλέχτηκαν για περαιτέρω ανάπτυξη. Συγκεκριμένα η DuP-721 είχε in vitro και in vivo δραστικότητα έναντι μια πληθώρας gram-θετικών μικροβίων συμπεριλαμβανομένων και των στελεχών του χρυσίζοντος και του επιδερμικού σταφυλοκόκκου του ανθεκτικού στην μεθικιλλίνη (MRSA και MRSE) και του μυκοβακτηριδίου φυματίωσης [3]. Η ανάπτυξη της συγκεκριμένης ουσίας σταμάτησε λόγω της σημαντικής τοξικότητας που παρουσιάστηκε σε πειραματόζωα. Η ανάπτυξη του προγράμματος συνεχίστηκε από την Pharmacia & Upjohn στις αρχές του 1990 σε μια προσπάθεια να αναπτυχθεί μια οξαζολιδινόνη με ασφαλές προφίλ και αντιμικροβιακό φάσμα παρόμοιο με εκείνο της βανκομυκίνης. Έτσι προέκυψε η λινεζολίδη (PNU-100766) η πρώτη οξαζολιδινόνη που προχώρησε στο στάδιο των κλινικών μελετών με εξαιρετική αντιμικροβιακή δράση, ασφάλεια και φαρμακοκινητικές ιδιότητες[4].

ΛΙΝΕΖΟΛΙΔΗ

Η λινεζολίδη από άποψη χημικής δομής είναι μια (S)-N-[[3-[3fluoro-4-(4 morpholinyl) phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide με χημικό τύπο $C_{16}H_{20}FN_3O_4$ και μοριακό βάρος 337.35 d όπως φαίνεται στην εικόνα 1.

Η κατηγορία αυτή των αντιβιοτικών εξασκεί την βακτηριοστατική της δράση αναστέλλοντας την μικροβιακή πρωτεϊνική σύνθεση[5,6]. Σε αναλύσεις που έγιναν με ριβοσώματα από διάφορα βακτηρίδια, φάνηκε ότι οι οξαζολιδινόνες αναστέλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση συνδεόμενες στην υποομάδα 50S του ριβοσώματος, σε μια θέση κοντά στην θέση σύνδεσης της χλωραμφενικόλης και της λινκομυκίνης[7,8]. Σε μια μελέτη από τους Sweeney



Εικ. 1. *Χημική δομή της λινεζολίδης.*

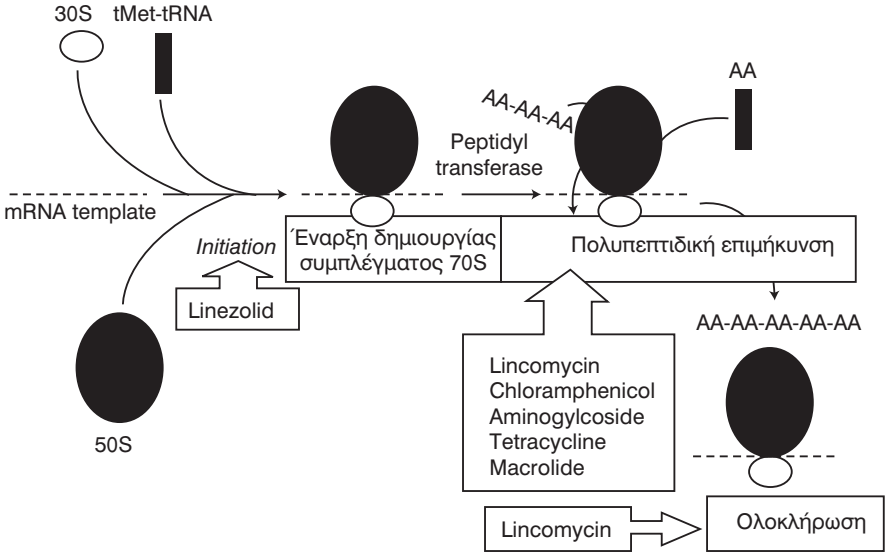
και συν. (2003) φάνηκε ότι η λινεζολίδη ασκεί την αντιμικροβιακή της δράση αναστέλλοντας τον σχηματισμό του fMet-Trna-ribosome-mRNA τριαδικού συμπλόκου, στοχεύοντας στην αρχική φάση της πρωτεϊνικής σύνθεσης (Εικ. 2).

Πολλές μελέτες κατέδειξαν ότι η η λινεζολίδη έχει βακτηριοστατική δράση έναντι των σταφυλοκόκκων και εντεροκόκκων και βακτηριοκτόνο έναντι των στρεπτοκόκκων ανεξάρτητα από τα επίπεδα αντοχής[9-11]. Η δράση της λινεζολίδης φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από το μέγεθος του αρχικού ενοφθαλμισμού. Οι MICs έναντι των εντεροκόκκων ήταν ίδιες σε αριθμό αποικιών 10^3 και 10^8 cfu/mL (colony-forming units/mL)[12].

Λόγω του μοναδικού μηχανισμού δράσης και της καθ'ολοκληρία συνθετικής φύσης του μορίου η διασταυρούμενη αντοχή της λινεζολίδης με άλλα αντιβιοτικά είναι απίθανη όπως αναφέρεται και στην βιβλιογραφία[5,13].

Βασιζόμενοι σε φαρμακοκινητικά δεδομένα οι Biedenbach και Jones (1997) πρότειναν μια αβέβαιη κριτική συγκεντρώση των ορίων ευαισθησίας (breakpoint) για την Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση (MIC) <4 μg/mL [14]. Αποτελέσματα από πολυκεντρικές μελέτες όμως υποστηρίζουν διαφορετικά breakpoints ευαισθησίας για διαφορετικούς οργανισμούς: MIC <4 μg/mL για στελέχη Enterococcus και Staphylococcus και MIC <2 μg/mL για στελέχη Streptococcus[15].

Η λινεζολίδη έχει ελεγχθεί in vitro έναντι ενός ευρέως φάσματος βακτηρίων. Έχει κατά κύριο λόγο δραστικότητα έναντι gram(+) μικροβίων και έχει καλύτερη δραστικότητα από την βανκομυκίνη έναντι αυτών, συμπεριλαμβανομένων και των στελεχών του εντεροκόκκου του ανθεκτικού στην βανκομυκίνη (Vancomycin resistant enterococci – VRE), των στελεχών του χρυσίζοντος σταφυλοκόκκου του ενδιάμεσα ευαίσθητου στην βανκομυκίνη (Vancomycin intermidiate Staphylococcus aureus – VISA) και των στελεχών επισης του χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου του ενδιάμεσα ευαίσθητου στα γλυκοπεπτίδια (Glycopeptide intermidiate Staphylococcus aureus – GISA). Η MIC_{90} της λινεζολίδης είναι <4 μg/mL έναντι του χρυσίζοντος σταφυλοκόκκου, των πηκτάση αρνητικών σταφυλοκόκκων, των εντεροκόκκων (E. Faecium, E faecalis), του πνευμονιόκοκκου, του πυογόνου και των άλλων ειδών του στρεπτοκόκκου (group C, F, G) και της Λιστέριας της μονοκυτογόνου. Στον πίνακα 1 φαίνεται η in vitro δραστικότητα της λινεζολίδης έναντι επιλεγμένων gram-θετικών μικροβίων. Τα στελέχη είναι από διάφορες μελέτες.[9,16-37].



Εικ. 2. *Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης της λινεζολίδης.*

Πίνακας 1. In vitro δραστικότητα της λινεζολίδης έναντι επιλεγμένων gram-θετικών μικροβίων[36]

Μικροοργανισμός	Ν στελεχών	MIC μg/ml	
		MIC_{90}	Εύρος MIC
Staphylococcus aureus			
Oxacillin sensitive	4285	<4	1-4
Oxacillin resistant	4527	<4	0.5-4
Ciprofloxacin sensitive	96	<2	1-2
Ciprofloxacin resistant	205	<2	1-2
Vancomycin intermidiate	20	<4	1-4
Coagulase (-) staphylococci			
Oxacillin sensitive	537	<4	0.5-4
Oxacillin resistant	2132	<4	0.5-4
Enterococcus faecalis			
Vancomycin sensitive	1447	<4	1-4
Vancomycin resistant	187	<4	2-4
Enterococcus faecium			
Vancomycin sensitive	586	<4	0.5-4
Vancomycin resistant	88	<4	2-4
Streptococcus pneumoniae			
Penicillin sensitive	202	<1	0.25-2
Penicillin intermidiate	181	<2	0.5-2
Penicillin resistant	284	<2	0.5-2
Erythromycin sensitive	764	<1	0.006-2
Erythromycin resistant	266	<2	1-2

MIC_{90}= Η Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση που αναστέλλει το 90% των στελεχών

Οι Sweeney και συν.[20] μελέτησαν την in vitro δραστικότητα της λινεζολίδης όταν συνδυάζεται με άλλα αντιβιοτικά έναντι μιας πλειάδας στελεχών σταφυλοκόκκων, εντεροκόκκων και στρεπτοκόκκων. Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν για του συνδυασμούς ήταν πενικιλλίνες, κεφαλοσπορίνες, γενταμυκίνη, βανκομυκίνη, κλινδαμυκίνη, ιμιπενέμη, ριφαμπικίνη, αζδρεονάμη, νεομυκίνη, τεϊκοπλανίνη και τετρακυκλίνη. Από τους 557 συνδυασμούς φαρμάκων – μικροοργανισμών οι 554 (99,7%) είχαν αθροιστική ή αδιάφορη ανταπόκριση, 2 (0,4%) είχαν συνεργική δράση και 1 (0,2%) είχαν ανταγωνιστική δράση.

Η ανάπτυξη αντοχή των διαφόρων Gram-θετικών κόκκων στην λινεζολίδη είναι σπάνια μέχρι σήμερα. Μελέτες με στελέχη χρυσίζοντος και επιδερμικού σταφυλοκόκκου[22] έδειξαν ότι η συχνότητα της αυτόματης ανάπτυξης αντοχής στην λινεζολίδη είναι $<10^{-9}$. Η αντοχή στην λινεζολίδη σχετίζεται συνήθως με μεταλλάξεις στην 23S του rRNA[38,39].

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η λινεζολίδη απορροφάται πλήρως μετά από του στόματος χορήγηση με μια βιοδιαθεσιμότητα που αγγίζει το 100%. Η χορήγηση των γευμάτων δεν επηρεάζει την απορρόφηση. Απορροφάται ταχύτατα επιτυγχάνοντας κορυφαίες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (maximum plasma concentrations, C_{max}) σε 20 λεπτά με 1 ώρα. Το ποσοστό σύνδεσης με τα λευκώματα είναι περίπου 32%[40,41]. Σε υγιείς ενήλικες εθελοντές η λινεζολίδη είχε έναν όγκο κατανομής (volume distribution VD) σε επίπεδο σταθερών δόσεων που κυμαίνονταν μεταξύ 40 και 50 L ή 0.54 και 0.77 L/kg[42].

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λινεζολίδης αξιολογήθηκαν σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν μία ή πολλαπλές δόσεις του φαρμάκου. Οι Sisson και συν. 1999 μελέτησαν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λινεζολίδης σε 12 υγιείς εθελοντές (7 άνδρες και 5 γυναίκες) με μέση ηλικία τα 35 έτη και μέσο βάρος 73,3 κιλά) μετά από την χορήγηση μιας μόνο δόσης λινεζολίδης 375 mg IV. Η μέση C_{max}, V_d, κάθαρση και ο χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) ήταν 10,3 ± 1,9 μg/mL, 42,3 ± 6,7 L, 121 ± 34 mL/min και 4,4 ώρες αντίστοιχα[43].

Δεδομένα από μελέτες σε μικροσωμάτα ανθρώπινου ήπατος υποδεικνύουν ότι η λινεζολίδη μεταβολίζεται ανεξάρτητα από το κυτόχρωμα

Πίνακας 2. Επίδραση της ηλικίας και του φύλου στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λινεζολίδης[42]

Παράμετρος	Άνδρες		Γυναίκες		p	
	18-45 έτη	> 65 έτη	18-45 έτη	> 65 έτη	Ηλικία	Φύλο
Ηλικία (έτη)	29.6 ± 7.1	70.1±3.4	29.5±6	69.9±3.4		
Βάρος σώματος (Kg)	77.9±9.9	87.3±5.3	61.4±6.8	69.5±8.3		
Κορυφαία συγκέντρωση πλάσματος Cmax (μg/ml)	11.7±2.3	11.9±2.9	16.1±1.2	15.8±2.4	0.67	<0.001
Χρόνος ως την επιτευξη της Cmax (ώρες)	1.0±0.5	1.2±0.9	1.4±0.5	1.4±0.7	0.634	0.261
Όγκος κατανομής VD (L/kg)	0.77±0.25	0.61±0.008	0.54±0.17	0.54±0.13	0.190	0.032
Ολική κάθαρση (ml/min/kg)	1.67±0.27	1.63±0.44	1.34±0.33	1.3±0.42	0.567	0.024
Νεφρική κάθαρση (ml/min/kg)	0.44±0.007	0.31±0.006	0.43±0.009	0.36±0.1	0.004	0.529
Χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	5.3±1.7	4.6±1.3	4.8±1.5	5.3±2.2	0.893	0.916

Όλες οι τιμές εκφράζονται σαν μέσοι όροι ± SD

P450, σε ένα ασταθή μεταβολίτη PNU-143011, που είναι πρόδρομη ουσία του κύριου μεταβολίτη στα ούρα του PNU-142586 [44].

Οι Sisson και συν.[42] μελέτησαν την επίδραση της ηλικίας και του φύλου στην φαρμακοκινητική της λινεζολίδης, μετά από την χορήγηση μιας δόσης του φαρμάκου 600 mg από του στόματος. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 2.

Αν και δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ηλικία, παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων. Συγκεκριμένα οι γυναίκες είχαν κατά 20% μικρότερη κάθαρση και κατά 21,7% χαμηλότερο V_d. Οι ερευνητές πρότειναν ότι δεν χρειάζονταν μεταβολή της δόσης του φαρμάκου σε σχέση με το φύλο γιατί οι διαφορές ήταν μικρές.

Σε μια μελέτη που παρουσιάστηκε από τους Brier και συν.[45] αξιολογήθηκαν οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λινεζολίδης μετά από την χορήγηση μιας δόσης 600 mg από του στόματος σε ασθενείς με διαφορετικό βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας και ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 3.

Η μελέτη αυτή κατέδειξε ότι δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης της λινεζολίδης στην νεφρική ανεπάρκεια αφού δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με δια-

Πίνακας 3. Φαρμακοκινητικες παράμετροι λινεζολίδης σε ασθενείς με διαφορετικό βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας[45]

Παράμετρος	CrCl >80 ml/min N=6 ±	CrCl 40-80 ml/min N=6	CrCl 10-39 ml/min N=6	CrCl <10 ml/min N=6	
				Not HD	HD
Εμβαδό κάτω από την καμπύλη AUC [(μg/ml)*h]	110±22	128±53	127±66	141±45	83±23
Κορυφαία συγκέντρωση πλάσματος C_{max} (μg/ml)	12,7±2,6	15,5±7,1	10,8±3,1	15,4±5	12,4±4,1
Χρόνος ως την επιτευξη της C_{max} (ώρες)	1,3±0,8	0,8±0,4	1,7±1,1	0,9±0,6	1±0,5
Ολική κάθαρση (ml/min/kg)	95±22	93±44	110±18	111±21	130±42
Όγκος κατανομής VD (L/kg)	52±17	46±21	50±14	57±14	76±25
Χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	6,4±2,2	6,1±1,7	7,1±3,7	8,4±2,7	7±1,8

CrCl = κάθρση κρεατινίνης
HD= αιμοδιύλιση

Πίνακας 4. Ενδείξεις χορήγησης της λινεζολίδης

Λοιμώξεις από Enterococcus spp ανθεκτικού στην βανκομυκίνη
Περιλαμβανομένης και της βακτηριαιμίας
Νοσοκομειακή πνευμονία – Πνευμονία σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό από:
Staphylococcus aureus (MRSA και MSSA)
Streptococcus pneumoniae (συμπεριλαμβανομένων και πολυανθεκτικών στελεχών)
Μη επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων
Staphylococcus aureus (MRSA μόνο)
Streptococcus pyogenes
Επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (χωρίς οστεομυελίτιδα)
Staphylococcus aureus (MRSA και MSSA)
Streptococcus pyogenes
Streptococcus agalactiae
Πνευμονία της κοινότητας από:
Streptococcus pneumoniae (συμπεριλαμβανομένων και πολυανθεκτικών στελεχών)
Staphylococcus aureus (MSSA μόνο)

MRSA= χρυσίζων σταφυλόκοκκος ανθεκτικός στην μεθικιλλίνη
MSSA= χρυσίζων σταφυλόκοκκος ευαίσθητος στην μεθικιλλίνη

φορετικούς βαθμούς ανεπάρκειας.

Η εγκεκριμένη δόση της λινεζολίδης για τους ενήλικες είναι 600 mg ενδοφλέβια ή από του στόματος κάθε 12 ώρες. Η συνεχής ενδοφλέβια στάγδην χορήγηση της λινεζολίδης μπορεί να μετατρέψει την βακτηριοστατική της δράση σε μικροβιοκτόνο, όπως διαπιστώθηκε σε πειραματικά μοντέλα ενδοκαρδίτιδας από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο[46].

ΧΡΗΣΗ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Η λινεζολίδη έχει πάρει έγκριση από τον FDA (Food and Drug Administration) από τον Απρίλιο του 2002 για χρήση σε μια πλειάδα κλινικών λοιμώξεων από gram-θετικούς μικροοργανισμούς που μπορεί ή όχι να είναι ανθεκτικές στα κοινώς χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά[47]. Στον πίνακα 4 φαίνονται οι κλινικές ενδείξεις χορήγησης της λινεζολίδης σύμφωνα με τον FDA.

Γενικά η λινεζολίδη είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση λοιμώξεων από MRSA, MSSA, VRE και άλλες στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις.

ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Η λινεζολίδη είναι εξίσου αποτελεσματική με την ενδοφλέβια οξακιλλίνη σε ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος μαλακών μορίων έναντι ευαίσθητων στελεχών σταφυλοκόκκων[48]. Ανασκοπήσεις των μελετών φάσης ΙΙ και ΙΙΙ της λινεζολίδης σε λοιμώξεις δέρματος μαλακών μορίων έδειξαν αποτελεσματικότητα ίσης ή μεγαλύτερης του 85% και περισσότερο[49]. Σε λοιμώξεις από MRSA η λινεζολίδη είχε αποτελεσματικότητα παρόμοια με αυτή της βανκομυκίνης για λοιμώξεις δέρματος μαλακών μορίων, πνευμονία και ουρολοιμώξεις με ή χωρίς βακτηριαιμία[50]. Παρόμοια η λινεζολίδη μαζί με αζιθρομυκίνη είχε την ίδια αποτελεσματικότητα με την βανκομυκίνη μαζί με την αζιθρομυκίνη σε ασθενείς νοσοκομειακή πνευμονία όπου ο S. aureus και ο S. pneumoniae ήταν τα πιο συχνά μικρόβια που απομονώθηκαν[51].

Σε ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και μικρότερες σειρές από την βιβλιογραφία η λινεζολίδη φάνηκε αποτελεσματική στην αντιμετώπιση MRSA και MRSE σε πνευμονίες, λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων, μηνιγγίτιδες, λοιμώξεις νεφρικών μοσχευμάτων, βακτηριαιμίες και μια ποικιλία εντοπισμένων λοιμώξεων[52].

Αποτυχία της λινεζολιδης περιγράφτηκε σε δυο περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας από MRSA[53]. Πειραματικά δεδομένα σε μοντέλα ενδοκαρδίτιδας προτείνουν ότι για την επίτευξη θεραπείας απαιτούνται επίπεδα στον ορό μεγαλύτερα από αυτά που μπορεί να επιτευχθούν με τις παρούσες δόσεις[54].

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΕΝΤΕΡΟΚΟΚΚΟΥΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΥΣ ΣΤΗΝ ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και μικρές σειρές στην βιβλιογραφία απέδειξαν την αποτελεσματικότητα της λινεζολίδης στην θεραπεία λοιμώξεων από VRE. Επιτυχημένη θεραπεία βακτηριαιμιών, ενδοκαρδίτιδας[55-57], ενδοκοιλιακών λοιμώξεων και οστεομυελίτιδας[58] καθώς και λοιμώξεων κεντρικού νευρικού συστήματος μετεγχειρητικές[59].

ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

Η αποτελεσματικότητα της λινεζολίδης έχει καταδειχτεί σε κλινικές μελέτες εξωνοσοκομειακής πνευμονίας σε ενήλικες και παιδιά[60]. Υπήρξαν πο-

λύ λίγα στελέχη στρεπτοκόκκων με ενδιάμεση ή πλήρη αντοχή στην πενικιλλίνη και σε αυτά τα στελέχη η λινεζολίδη είχε αποτελεσματικότητα 76% σε σχέση με το 100% του άλλου σκέλους (κεφτριαξόνη). Παρόλο που η λινεζολίδη έχει πάρει έγκριση για την θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας από ευαίσθητα στελέχη του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας, έχει ελάχιστη δράση έναντι των στελεχών του H. Influenzae και των άτυπων παθογόνων και για αυτό δεν πρέπει να είναι φάρμακο πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Πρέπει να τονιστεί ότι η λινεζολίδη εγκρίθηκε πρόσφατα και για αυτό η φύση και η πραγματική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν έχουν περιγραφτεί πλήρως.

ΜΗ ΕΙΔΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Γενικά η λινεζολίδη είναι καλά ανεκτή με τις γαστρεντερικές διαταραχές όπως διάρροια, ναυτία, έμετο να κυριαρχούν στις κλινικές μελέτες[61,62].

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Μυελοκαταστολή που είναι αναστρέψιμη έχει παρατηρηθεί και αποδοθεί σαφώς στην χρήση του φαρμάκου[63,64]. Θρομβοπενία, αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς και παγκυτταροπενία είναι οι επιπλοκές που έχουν παρατηρηθεί. Η θεραπεία διάρκειας μεγαλύτερης από 2 εβδομάδες σχετίζεται με την εμφάνιση των επιπλοκών αυτών. Η θρομβοπενία είναι η συχνότερη επιπλοκή. Η αναιμία φαίνεται να προκαλείται από την καταστολή της φυσιολογικής ερυθροποίησης. Η θρομβοπενία φαίνεται να προκαλείται από αυτοάνοσο μηχανισμό[65]. Συνίσταται τακτική αιματολογική παρακολούθηση για την έγκαιρη ανακάλυψη τέτοιου είδους επιπλοκών.

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών παρατηρήθηκε περιφερική και οπτική νευροπάθεια[66]. Τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης ΙΙΙ, με ομάδα ελέγχου που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα έχουν αξιολογήσει την δραστικότητα και ασφάλεια της λινεζολιδης στην θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας, της νοσοκομειακής πνευμονίας, των επιπλεγμένων και

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες λινεζολίδης σε κλινικές μελέτης φάσης ΙΙΙ

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Λινεζολίδη (N=2046) (%)	Ανταγωνιστικό φάρμακο (N=2001) (%)	x^2 p value
Διάρροια	4,3	3,2	0,074
Ναυτία	3,4	2,3	0,036
Κεφαλαλγία	2,2	1,3	0,047
Διαταραχές γεύσης	1,2	0,7	0,117
Κολπίτιδα	1,2	0,6	0,085
Έμετος	1,1	0,4	0,008
Αύξηση ηπατικών ενζύμων	1	0,3	0,010

Αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες με ποσοστό >1%
French G. Safety and tolerability of linezolid. J Antimicrob Chemother 2003; 51 Suppl 2: 45-53.

Πίνακας 6. Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες λινεζολίδης σε κλινικές μελέτης φάσης ΙΙΙ

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Λινεζολίδη (N=2046) (%)	Ανταγωνιστικό φάρμακο (N=2001) (%)	x^2 p value
Αιμοσφαιρίνη	5,4	4,8	0,450
Λευκά αιμοσφαίρια	1,6	1,1	0,115
Ουδετερόφιλα	0,8	0,9	0,540
Αιμοπετάλια	2,4	1,5	0,066

French G. Safety and tolerability of linezolid. J Antimicrob Chemother 2003; 51 Suppl 2:ii45-53.

μη λοιμώξεων δέρματος και μαλακών μορίων και λοιμώξεων από χρυσίζοντα σταφυλόκοκο ανθεκτικό στην μεθικιλλίνη. Σε αυτές τις μελέτες συμμετείχαν 2046 ασθενείς που έλαβαν λινεζολίδη και 2001 ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο της ομάδας ελέγχου (oxacillin, dicloxacilin, clarithromacyn, vancomysin, ceftriaxone και cefpodoxime). Ο French, 2003 παρουσίασε μια μετανάλυση όλων αυτών των μελετών με σκοπό να αξιολογήσει της ασφάλεια και ανεκτικότητα της λινεζολίδης[67]. Στον πίνακα 5 φαίνονται τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Κανένας θάνατος δεν αποδόθηκε στην χρήση του φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ελαφρά περισσότερες στην ομάδα της λινεζολίδης. Όμως οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στην διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες.

Οι αιματολογικές επιπλοκές παρατηρήθηκαν κυρίως όταν η θεραπεία με την λινεζολίδη ήταν παρατεταμένη (>από 14 ημέρες). Στον πίνακα 6 περιγράφονται οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς των κλινικών μελετών φάσης ΙΙΙ. Οι μεταβολές αφορούσαν μείωση < από το 75% των κατώτερων φυσιολογικών ορίων (και < από το 50% του κατώτερου φυσιολογικού ορίου για τα ουδετερόφιλα).

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των εξεταζόμενων ομάδων και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναστρέψιμες μετά την διακοπή των φαρμάκων.

Γενικά η λινεζολίδη είναι ασφαλής και καλά ανεκτή σε δόσεις 600 mg κάθε 12 ώρες για χρονικό διάστημα έως και 28 ημέρες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την χορήγηση του φαρμάκου είναι συνήθως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Η αιματολογική εικόνα του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία σε ασθενείς που λαμβάνουν την λινεζολίδη για διάστημα μεγαλύτερο των 14 ημερών.

Η λινεζολίδη αποτελεί ένα νέο αντιμικροβιακό παράγοντα έναντι των gram-θετικών μικροβίων. Έχει καλή δραστικότητα έναντι όλων των gram-θετικών ακόμα και των πολυανθεκτικών μικροβίων όπως ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος ο ανθεκτικός στην μεθικιλλίνη, ο εντερόκοκκος ο ανθεκτικός στην βανκομυκίνη και ο πνευμονιόκοκκος ο ανθεκτικός στην πενικιλλίνη. Έχει πολύ καλή δράση κύρια σε λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων, καθώς και σε λοιμώξεις του αναπνευστικού. Η κατάχρηση της βανκομυκίνης έχει οδηγήσει στην αύξηση της μικροβιακής αντοχής, αλλά η χρήσης της μέχρι τώρα ήταν μονόδρομος. Η εμφάνιση της λινεζολίδης προσφέρει πέρα από την ύπαρξη ενός νέου αντιβιοτικού και την δυνατότητα να περιορίσουμε την χρήση των γλυκοπεπτιδίων με στόχο να περιορίσουμε την ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής στο χώρο των νοσοκομείων.

ABSTRACT

***Metallidis S, Chrysanthidis T.* Linezolid as representative of oxazolidinones, a new category of antimicrobial agents.** *Hell Iatr 2008, 74: 192-201.*

Oxazolidinones are a new group of synthetic antibiotics with a unique mechanism of action. Linezolid is the only approved agent and is bacteriostatic. The mechanism of action is by inhibiting protein synthesis at the 50S subunit of the ribosome. The antimicrobial spectrum of linezolid is mainly against gram positive microorganisms, including the strains of staphylococci that are resistant to methicillin, and also against mycobacterium tuberculosis. The current review presents pharmacological data, adverse reactions and the clinical indications for the use of linezolid.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Moellering RC, Jr.* A novel antimicrobial agent joins the battle against resistant bacteria. Ann Intern Med 1999, 130: 155-7.
2. *Ford CW, Hamel JC, Wilson DM, et al*. In vivo activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antimicrobial agents, against experimental bacterial infections. Antimicrob Agents Chemother 1996, 40: 1508-13.
3. *Brickner SJ, Hutchinson DK, Barbachyn MR, et al.* Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. J Med Chem 1996, 39: 673-9.
4. *Hamel JC, Stapert D, Moerman JK, Ford CW*. Linezolid, critical characteristics. Infection 2000, 28: 60-4.
5. *Fines M, Leclercq R.* Activity of linezolid against Gram-positive cocci possessing genes conferring resistance to protein synthesis inhibitors. J Antimicrob Chemother 2000, 45: 797-802.
6. *Kloss P, Xiong L, Shinabarger DL, Mankin AS.* Resistance mutations in 23 S rRNA identify the site of action of the protein synthesis inhibitor linezolid in the ribosomal peptidyl transferase center. J Mol Biol 1999, 294: 93-101.
7. *Abdel-Rahman SM, Kearns GL*. An update on the oxazolidinone antibiotics. Pediatr Infect Dis J 1999, 18:

1101-2.

8. *Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, et al*. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41: 2132-6.

9. *Jorgensen JH, McElmeel ML, Trippy CW*. In vitro activities of the oxazolidinone antibiotics U-100592 and U-100766 against Staphylococcus aureus and coagulase-negative Staphylococcus species. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41: 465-7.

10. *Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, et al.* In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. Antimicrob Agents Chemother 1996, 40: 839-45.

11. *Schaadt RD, Batts DH, Daley-Yates PT, Pawsey SD, Stalker DJ, Zurenko GE*. Serum inhibitory titers and serum bactericidal titers for human subjects receiving multiple doses of the antibacterial oxazolidinones eperezolid and linezolid. Diagn Microbiol Infect Dis 1997, 28: 201-4.

12. *Bostic GD, Perri MB, Thal LA, Zervos MJ*. Comparative in vitro and bactericidal activity of oxazolidinone antibiotics against multidrug-resistant enterococci. Diagn Microbiol Infect Dis 1998, 30: 109-12.

13. *Johnson AP, Livermore DM, Tillotson GS.* Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria: what's current, what's anticipated? J Hosp Infect 2001, 49 Suppl A: S3-11.

14. *Biedenbach DJ, Jones RN*. Disk diffusion test interpretive criteria and quality control recommendations for testing linezolid (U-100766) and eperezolid (U-100592) with commercially prepared reagents. J Clin Microbiol 1997, 35: 3198-202.

15. *Worth S, Erwin ME, Jones RN.* Quality control guidelines for amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, azithromycin, piperacillin-tazobactam, roxithromycin, ticarcillin, ticarcillin-clavulanate, trovafloxacin (CP 99,219), U-100592, and U-100766 for various National Committee for Clinical Laboratory Standards susceptibility testing methods. Results from multicenter trials. Diagn Microbiol Infect Dis 1996, 24: 87-91.

16. *Alcala L, Ruiz-Serrano MJ, Perez-Fernandez Turegano C, et al*. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. Antimicrob Agents Chemother 2003, 47: 416-7.

17. *Noskin GA, Siddiqui F, Stosor V, Hacek D, Peterson LR*. In vitro activities of linezolid against important gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1999, 43: 2059-62.

18. *Hirschl AM, Apfalter P, Makristathis A, Rotter ML, Wimmer M*. In vitro activities of linezolid alone and in combination with amoxicillin, clarithromycin, and metronidazole against Helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44: 1977-9.

19. *Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace RJ, Jr.* In vitro activities of linezolid against multiple Nocardia species. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 1295-7.

20. *Sweeney MT, Zurenko GE.* In vitro activities of linezolid combined with other antimicrobial agents against staphylococci, enterococci, pneumococci and selected gram-negative organisms. Antimicrob Agents Chemother 2003, 47: 1902-6.

21. *Zaoutis T, Moore LS, Furness K, Klein JD*. In vitro activities of linezolid, meropenem, and quinupristin-dalfopristin against group C and G streptococci, including vancomycin-tolerant isolates. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 1952-4.

22. *Kaatz GW, Seo SM*. In vitro activities of oxazolidinone compounds U100592 and U100766 against Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis. Antimicrob Agents Chemother 1996, 40: 799-801.

23. *Mason EO, Jr., Lamberth LB, Kaplan SL*. In vitro activities of oxazolidinones U-100592 and U-100766 against penicillin-resistant and cephalosporin-resistant strains of Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 1996, 40: 1039-40.

24. *Allen GP, Cha R, Rybak MJ*. In vitro activities of quinupristin-dalfopristin and cefepime, alone and in combination with various antimicrobials, against multidrug-resistant staphylococci and enterococci in an in vitro pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 2606-12.

25. *Dever LL, Torigian CV, Barbour AG*. In vitro activities of the everninomicin SCH 27899 and other newer antimicrobial agents against Borrelia burgdorferi. Antimicrob Agents Chemother 1999, 43: 1773-5.

26. *Kearney JA, Barbadora K, Mason EO, Wald ER, Green M.* In vitro activities of the oxazolidinone compounds linezolid (PNU-100766) and eperzolid (PNU-100592) against middle ear isolates of Streptococcus pneumoniae. Int J Antimicrob Agents 1999, 12: 141-4.

27. *Mulazimoglu L, Drenning SD, Yu VL*. In vitro activities of two novel oxazolidinones (U100592 and U100766), a new fluoroquinolone (trovafloxacin), and dalfopristin-quinupristin against Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis. Antimicrob Agents Chemother 1996, 40: 2428-30.

28. *Pelaez T, Alonso R, Perez C, Alcala L, Cuevas O, Bouza E*. In vitro activity of linezolid against Clostridium difficile. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 1617-8.

29. *Szczypa K, Betlejewska K, Nowak K, Hryniewicz K*. In vitro activity of linezolid against Gram-positive cocci isolated in Poland. J Antimicrob Chemother 2001, 48: 932-5.

30. *Bowker KE, Wootton M, Holt HA, MacGowan AP*. In vitro activity of linezolid against Gram-positive isolates causing infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. J Antimicrob Chemother 2002, 49: 578-80.

31. *Onda H, Wagenlehner FM, Lehn N, Naber KG*. In vitro activity of linezolid against Gram-positive uropathogens of hospitalized patients with complicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2001, 18: 263-6.

32. *Cercenado E, Garcia-Garrote F, Bouza E.* In vitro activity of linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates. J Antimicrob Chemother 2001, 47: 77-81.

33. *Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace Jr RJ, Jr*. In vitro activity of linezolid against slowly growing nontuberculous mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother 2003, 47: 1736-8.

34. *Cuny C, Witte W.* In vitro activity of linezolid against staphylococci. Clin Microbiol Infect 2000, 6: 331-3.

35. *Patel R, Rouse MS, Piper KE, Steckelberg JM*. In vitro activity of linezolid against vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant Staphylococcus aureus and penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. Diagn Microbiol Infect Dis 1999, 34: 119-22.

36. *Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, et al*. In vitro activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus by time-kill curve methods. J Antimicrob Chemother 2003, 51: 857-64.

37. *Tubau F, Fernandez-Roblas R, Linares J, Martin R, Soriano F*. In vitro activity of linezolid and 11 other antimicrobials against 566 clinical isolates and comparison between NCCLS microdilution and Etest methods. J Antimicrob Chemother 2001, 47: 675-80.

38. *Lomaestro BM*. Resistance to linezolid. Are we surprised? How hard should we look? Ann Pharmacother 2003, 37: 909-11.

39. *Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, et al.* Resistance to linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 2154-6.

40. *Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL, et al.* Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects. Drug Metab Dispos 2001, 29: 1136-45.

41. *Stalker DJ, Jungbluth GL, Hopkins NK, Batts DH.* Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers. J Antimicrob Chemother 2003, 51: 1239-46.

42. *Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK*. Age and sex effects on the pharmacokinetics of linezolid. Eur J Clin Pharmacol 2002, 57: 793-7.

43. *Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK.* A pharmacokinetic evaluation of concomitant administration of linezolid and aztreonam. J Clin Pharmacol 1999, 39: 1277-82.

44. *Wynalda MA, Hauer MJ, Wienkers LC*. Oxidation of the novel oxazolidinone antibiotic linezolid in human liver microsomes. Drug Metab Dispos 2000, 28: 1014-7.

45. *Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, et al*. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. Antimicrob Agents Chemother 2003, 47: 2775-80.

46. *Jones RN, Anderegg TR, Deshpande LM.* AZD2563, a new oxazolidinone: bactericidal activity and synergy studies combined with gentamicin or vancomycin against staphylococci and streptococcal strains. Diagn Microbiol Infect Dis 2002, 43: 87-90.

47. *Anonymous.* Linezolid: new preparation. In severe gram-positive infections. Prescrire Int 2003, 12: 46-8.

48. *Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, et al.* Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44: 3408-13.

49. *Hau T*. Efficacy and safety of linezolid in the treatment of skin and soft tissue infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002, 21: 491-8.

50. *Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B*. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Clin Infect Dis 2002, 34: 1481-90.

51. *Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R*. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. Clin Infect Dis 2001, 32: 402-12.

52. *Gill CJ, Murphy MA, Hamer DH.* Treatment of Staphylococcus epidermidis ventriculo-peritoneal shunt infection with linezolid. J Infect 2002, 45: 129-32.

53. *Ruiz ME, Guerrero IC, Tuazon CU.* Endocarditis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus: treatment failure with linezolid. Clin Infect Dis 2002, 35: 1018-20.

54. *Dailey CF, Dileto-Fang CL, Buchanan LV, et al.* Efficacy of linezolid in treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 2304-8.

55. *McNeil SA, Clark NM, Chandrasekar PH, Kauffman CA*. Successful treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia with linezolid after failure of treatment with synercid (quinupristin/dalfopristin). Clin Infect Dis 2000, 30: 403-4.

56. B*abcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, Starlin R, Little R, Stanley S*. Successful treatment of vancomycin-resistant Enterococcus endocarditis with oral linezolid. Clin Infect Dis 2001, 32: 1373-5.

57. *Rao N, White GJ.* Successful treatment of Enterococcus faecalis prosthetic valve endocarditis with linezolid. Clin Infect Dis 2002, 35: 902-4.

58. *Till M, Wixson RL, Pertel PE*. Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Clin Infect Dis 2002, 34: 1412-4.

59. *Graham PL, Ampofo K, Saiman L*. Linezolid treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium ventriculitis. Pediatr Infect Dis J 2002, 21: 798-800.

60. *San Pedro GS, Cammarata SK, Oliphant TH, Todisco T.* Linezolid versus ceftriaxone/cefpodoxime in patients hospitalized for the treatment of Streptococcus pneumoniae pneumonia. Scand J Infect Dis 2002, 34: 720-8.

61. *French G*. Safety and tolerability of linezolid. J Antimicrob Chemother 2003, 51 Suppl 2: II45-II53.

62. *Smith PF, Birmingham MC, Noskin GA, et al.* Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment

of resistant Gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. Ann Oncol 2003, 14: 795-801.

63. *Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al*. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 2723-6.

64. *Orrick JJ, Johns T, Janelle J, Ramphal R.* Thrombocytopenia secondary to linezolid administration: what is the risk? Clin Infect Dis 2002, 35: 348-9.

65. *Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, Tjaden JA, Barile AJ.* Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. Ann Pharmacother 2003, 37: 517-20.

66. *Corallo CE, Paull AE*. Linezolid-induced neuropathy. Med J Aust 2002, 177: 332.

67. *French G*. Safety and tolerability of linezolid. J Antimicrob Chemother 2003, 51 Suppl 2: ii45-53.

Αλληλογραφία:
Σ. Μεταλλίδης
Α΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Σ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:
S. Metallidis
A′ Medical Department
Aristotle University AHEPA Hospital
1, S. Kyriakidi Str.
546 36 Thessaloniki
Greece

Ελληνική Ιατρική 2008, 74, 3: 202 - 209

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Γονιδιακό doping: Πιθανή κατάχρηση και κίνδυνοι της υγείας, μέθοδοι προσδιορισμού

Ελένη Φράγκου, Σεβαστή Μασουρίδου

Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Με την ανάπτυξη της γονιδιακής θεραπείας η οποία υπόσχεται πολλά σε κλινικές εφαρμογές προέκυψε το γονιδιακό doping για πιθανή χρήση στην elite των αθλητών. Σύμφωνα με αυτή επιλεγμένα θραύσματα γονιδίων ή ανασυνδυασμένα τμήματα DNA προσλαμβάνονται από ειδικούς ιστούς ή κύτταρα με τη βοήθεια φορέων ιών ή άλλων συστημάτων μεταφοράς γονιδίων ώστε να εξαλείψουν τα γενετικά προβλήματα. Στην ανασκόπηση αυτή επικεντρωθήκαμε στους πιθανούς τρόπους με τους οποίους η elite των sports μπορεί να κάνει κατάχρηση των γνώσεων που αποκτήθηκαν με τη γονιδιακή θεραπεία. Παρέχονται πολλά γονίδια τα οποία δυνητικά πρέπει να έχουν κάποια επίδραση στην επίδοση των αθλητών. Το γονίδιο της EPO (Erythropoietin), της hGH (human Growth Hormone), της IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1), του υποδοχέα PPAR δ (Peroxisome Proliferators-Activated Receptor-delta), τα γονίδια αναστολέων της μυοστατίνης, κ.ά., θεωρούνται ως πρωταρχικοί πιθανοί στόχοι doping. Ο κόσμος των sports είναι δυνατόν να στραφεί στο γονιδιακό doping με σκοπό να βελτιώσουν την επίδοσή τους στον αθλητισμό. Η WADA (The Word Anti-Doping Agency) και η IOC (International Olympic Committee) πρέπει να εμποδίσουν την πιθανότητα εφαρμογής του γονιδιακού doping αναπτύσσοντας ειδικές μεθόδους προσδιορισμού της κατάχρησης της μεταφοράς γονιδίων και προγράμματα επιμόρφωσης που αφορούν τους πιθανούς κινδύνους της υγείας των αθλητών.
Ελλην Ιατρ 2008, 74: 202 - 209.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην Ιλιάδα αναφέρεται το αρχαιότερο ντοκουμέντο της νίκης αθλητού σε έναν αγώνα, όπου νίκησε «με μικρή βοήθεια από τους φίλους του». Οι αρχαίοι Έλληνες πίστευαν ότι ο νικητής στους αθλητικούς αγώνες αποφασίζονταν από τους θεούς. Τελευταία όμως, οι αθλητές αποφασίζουν να νικήσουν με κάθε κόστος.

Ως εκ τούτου, σήμερα το doping έχει καταστεί ένα καθημερινό πρόβλημα στην Ιατρική των sports. Το κύριο χαρακτηριστικό είναι ότι αποτελεί διεθνές πρόβλημα. Αφορά όλα τα sports, ακόμη και εκείνα για τα οποία δεν περιμέναμε. Όλες οι χώρες επηρεάζονται από τη χρήση ουσιών. Το γεγονός αυτό παρατηρείται σε όλα τα επίπεδα του συναγωνισμού, τόσο στους ερασιτέχνες, όσο και στους επαγγελματίες. Το doping παρατηρείται ακόμη και σε μικρά παιδιά για τον πρωταθλητισμό. Χρησιμοποιούνται πολλές ουσίες και αυξάνεται η χορήγησή τους. Επηρεάζονται όλες οι λειτουργίες του σώματος, όπως ο μεταβολισμός το καρδιαγγειακό σύστημα, το αναπνευστικό, κ.ά. και προσεχώς το γενετικό υπόστρωμα[1].

Η βιοτεχνολογία σήμερα προσφέρει αρκετές ευκαιρίες. Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες doping μεταξύ των οποίων και η ανασυνδυασμένη (recombinant) ερυθροποιητίνη.[2]

Γονιδιακό ή κυτταρικό doping, όπως καθορίζεται από το Παγκόσμιο Πρακτορείο Αντι-doping [World Anti – Doping Agency (WADA)] είναι «η

μη θεραπευτική χρήση γονιδίων, γενετικών στοιχείων και/ή κυττάρων τα οποία έχουν την ικανότητα να αυξάνουν την αθλητική επίδοση».

Τα τελευταία έτη η γονιδιακή θεραπεία παρουσίασε πρόοδο και θετικά αποτελέσματα τα οποία θα εμποδίσουν πιθανές καταχρήσεις της τεχνολογίας αυτής και θα βοηθήσουν στη συζήτηση του γονιδιακού doping. Η ανάπτυξη της γονιδιακής θεραπείας για τη θεραπεία ασθενειών, όπως της αναιμίας (ευθύνεται το γονίδιο της ερυθροποιητίνης), της μυϊκής δυστροφίας (ευθύνεται το γονίδιο που προσομοιάζει με τον παράγοντα αύξησης-1 της ινσουλίνης), και των περιφερικών αγγειοπαθειών (ευθύνεται το γονίδιο του αγγειακού επιθηλιακού παράγοντα αύξησης) αποτελούν πιθανούς στόχους ανάπτυξης μεθόδων doping. Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας των γονιδίων θα ανακαλυφθούν πολλά άλλα γονίδια που θα παρέχουν αυτή τη δυνατότητα. Για το λόγο αυτό, είναι σημαντικό μελλοντικά να αναπτυχθούν νομικές ρυθμίσεις και να ερευνηθεί το πεδίο της πιθανής κατάχρησης του γονιδιακού doping με σκοπό την ανάπτυξη μεθόδων προσδιορισμού, προκειμένου να προστατεύσουμε την υγεία των αθλητών και να εξασφαλίσουμε ίδιες συνθήκες συναγωνισμού μεταξύ των αθλητών.[3]

ΓΟΝΙΔΙΑΚΟ DOPING (GENE DOPING)

Γονιδιακό doping θεωρείται η χρήση της γονιδιακής θεραπείας (η οποία κανονικά χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενειών) για την αύξηση της επίδοσης στους αγώνες και υπεροχή υπεράνω συναγωνισμού.[4]

Το γονιδιακό doping αφορά στην πρόσληψη τεχνητών γονιδίων από τους υγιείς αθλητές (ή ασθενείς). Το τεχνητό γονίδιο παράγει ένα κατάλληλο mRNA, το οποίο μεταφράζεται στην κατάλληλη πρωτεΐνη. Ο σκοπός της γονιδιακής θεραπείας σε ότι αφορά τον τύπο πρόσληψης τεχνητών γονιδίων από τους αθλητές (ή τους ασθενείς) έχει ως εξής:

- να σκοτώσει ή να εξασθενήσει τα καρκινικά κύτταρα
- να καταστήσει ικανό το σώμα από μόνο του να παράγει φάρμακα τα οποία χορηγούνται σήμερα
- να αντικαταστήσει γονίδια που παρουσιάζουν έλλειψη με φυσιολογικά γονίδια[5].

Το μεγαλύτερο πρόβλημα σήμερα στη γονιδιακή θεραπεία είναι η έλλειψη ρύθμισης της έκφρασης των τεχνητών γονιδίων στα φυσιολογικά επίπεδα. Το γονίδιο εισάγεται για θεραπεία, αλλά δεν μπορούμε να διευκρινίσουμε ακόμη, εάν το τεχνητό γονίδιο θα έχει άλλες επιδράσεις από τις προσδοκώμενες. Το 1999, ένας ασθενής ηλικίας 18 ετών, που έπασχε από μια σπάνια ασθένεια του ήπατος υποβλήθηκε σε γονιδιακή θεραπεία. Όμως, ο ασθενής ύστερα από κάποιο χρονικό διάστημα απέθανε από ανεπάρκεια πολλών οργάνων. Η περίπτωση αυτή συνιστά την προσοχή των ερευνητών στο άγνωστο αυτό πεδίο.[6]

Η ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟ DOPING ΣΤΑ SPORTS ΣΤΟΝ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟ

Η γονιδιακή θεραπεία προς το παρόν βρίσκεται στη πειραματική θεραπεία για ορισμένες ασθένειες στον άνθρωπο. Κλινικά δεδομένα δίδουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τη γονιδιακή θεραπεία ασθενών που έπασχε από Χ-συνδεδεμένη βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια,[7] και για ασθενείς με αιμορροφιλία Β.[8] Επιπλέον, η γονιδιακή θεραπεία ασθενειών που αφορούν στα αγγεία με φορείς που εκφράζουν τον ενδοθηλιακό παράγοντα των αγγείων ανθρώπου για τη θεραπεία ασθένειας στεφανιαίας αρτηρίας, παρουσίασε βελτίωση στην κυνάγχη.[9] Παρά τα θετικά αυτά πρώιμα αποτελέσματα απαιτούνται ακόμη αρκετά χρόνια, προτού η γονιδιακή θεραπεία αποβεί θεραπεία ρουτίνας για κάποια από αυτές τις ασθένειες.

ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΤΕΧΝΗΤΩΝ Ή ΕΞΩΓΕΝΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΑΠΟ ΕΥΚΑΡΥΩΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

Ένα τεχνητό γονίδιο μπορεί να εισαχθεί στα κύτταρα και στον οργανισμό[5]:

- με άμεση ένεση του DNA στους μυς (*in vivo*)
- με την είσοδο γενετικά τροποποιημένων κυττάρων (*ex vivo*)
- με την εισαγωγή ιού που χρησιμοποιείται σε γονιδιακή θεραπεία (*in situ*).

Το γονιδιακό doping δεν είναι απλώς χειρισμός γονιδίων (gene manipulation) περιλαμβάνει άμεσα τεχνολογίες Γενετικής, όπως βιοσύνθεση φαρμάκων (φάρμακα για την αύξηση της πρόσληψης του οξυγόνου). Επίσης, τεχνολογίες της Γενετικής για την αύξηση της επίδοσης στον αθλητισμό ενδεχομένως να εφαρμοσθούν σε με-

Πίνακας 1. Γονίδια που ενδεχομένως θα χρησιμοποιηθούν στη γονιδιακή θεραπεία για το αθλητικό doping

Γονίδια	Δυνητική	Κίνδυνοι ρυθμιζόμενοι	Κίνδυνοι μη ρυθμιζόμενοι
Ερυθροποιητίνη (Epo)	++++	±	++++
Αυξητικός παράγοντας, που προσομοιάζει με ινσουλίνη (IGF-1)	++	–	++++
Αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας αύξησης (VEGF)	+	±	++++
Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (FGF)	+	±	++++
Αυξητική ορμόνη (GH)	+	–	++++
Μυοστατίνη/follistatin	++++	;	++++
Ενδορφίνες, enkephalins	+	;	++++

Ως δυνητική καθορίζεται η σχετικά εύκολη χρήση του γονιδίου στον αθλητισμό σε σχέση με την αναμενόμενη επίδραση (Κατά Haisma HJ et al., 2006)[10]

γάλο βαθμό. Η οξυγόνωση του αίματος είναι ένας βασικός παράγοντας στη βελτίωση της δραστηριότητας των μυών. Οι μέθοδοι και τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται από τους αθλητές για την αύξηση της πρόσληψης του οξυγόνου είναι:

- μετάγγιση αίματος
- ενδογενής διέγερση της παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων χρησιμοποιώντας ερυθροποιητίνες (EPOs)
- γονιδιακή θεραπεία με EPO
- αλλοστερικός τελεστής (effector) της αιμοσφαιρίνης.

Ο προσδιορισμός νέων φαρμάκων για τη θεραπεία της αναιμίας έχει χρησιμοποιηθεί για σκοπούς doping.

Το γονίδιο της ερυθροποιητίνης

Η ερυθροποιητίνη είναι μια ορμόνη η οποία κατά 90% εκκρίνεται από τους νεφρούς και κατά 10% από το ήπαρ και άλλα όργανα. Όταν αυξάνεται το ποσόν της στο αίμα διεγείρει την αιμοποίηση και προκαλεί αύξηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα, οπότε στη συνέχεια αυξάνουν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Η οξυγόνωση του αίματος είναι ένας βασικός παράγοντας στη βελτίωση της μυϊκής δραστηριότητας. Αυξημένη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς συνδέεται με βελτίωση της επίδοσης στον αθλητισμό, επειδή αυξάνει η ικανότητα πρόσληψης οξυγόνου, οπότε η έκφραση του γονιδίου EPO αποβαίνει αποτελεσματική.[11]

Πειραματικά δεδομένα που αφορούν το γονίδιο της ερυθροποιητίνης

Το 1997, ιοί που έφεραν το γονίδιο EPO προσλήφθηκαν από κύτταρα ποντικού και όνου σε εργαστήριο Γενετικής του Πανεπιστημίου του Σικάγου. Παρατηρήθηκε 81% αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη[6]. Επίσης, το 1998, ο Zhou και οι συν.[12] απέδειξαν ότι τα επίπεδα του αιματοκρίτη του όνου αυξήθηκαν περίπου 75%, όταν προσέλαβαν ιούς, που έφεραν το γονίδιο EPO.

Το γονίδιο του αυξητικού παράγοντα-1 που προσομοιάζει με ινσουλίνη

Έχει βρεθεί ότι το γονίδιο του αυξητικού παράγοντα-1 που προσομοιάζει με ινσουλίνη (IGF-1), ο οποίος επίσης ονομάζεται μυϊκός αυξητικός παράγοντας, προκαλεί υπερτροφία και αυξημένη δύναμη στους ασθενείς που έπασχαν από εκφυλιστικές μυϊκές ασθένειες, όπως μυϊκή δυστροφία. Το γονίδιο αυτό επηρεάζει τοπικά τους ιστούς. Η μυϊκή υπερτροφία και η αυξημένη μυϊκή δύναμη παρατηρήθηκε στους μυς άμεσα μετά τη θεραπεία.

Πειραματικά δεδομένα που αφορούν το γονίδιο IGF-1

Σε μια μελέτη του 1998, ο Barton-Davis και οι συνεργάτες του παρατήρησαν σημαντική αύξηση στη μυϊκή δύναμη και στο μέγεθος των μυών ποντικών που είχαν ενεθεί με ένα ιό που έφερε το γονίδιο IGF-1.[13] Όμοιες μελέτες συνεχίζονται στην Αγγλία και στο Πανεπιστήμιο της Pennsyl-

vania. Η θεραπεία αυτή θα μπορούσε να προσαρμοσθεί στην ενδυνάμωση ενός ειδικού μυός σε έναν αθλητή.

Το γονίδιο της μυοστατίνης

Αυξημένη μυϊκή ισχύς και μέγεθος παρατηρήθηκε σε περιπτώσεις που υπήρχε έλλειψη του γονιδίου της μυοστατίνης. Σε μια μελέτη το 1999, οι Lee και McPherron παρατήρησαν αύξηση στην υπερτροφία και ισχύ στους μυς ποντικού, όταν απομακρύνθηκε το γονίδιο της μυοστατίνης.[14]

Φαρμακευτικές και βιοτεχνολογικές εταιρείες εργάζονται σε μια ποικιλία αναστολέων της μυοστατίνης. Αρχικά, η δυνατότητα παραγωγής κρέατος ως τροφή για τον άνθρωπο απέκτησε εμπορικό ενδιαφέρον. Η φύση παρέχει παραδείγματα επιδράσεων της μυοστατίνης αποκλείοντας την επιβίωση στη φύση (ανατροφή) Βελγικών αγελάδων Blue και Piedmontese, αμφότερες των οποίων έχουν μια κληρονομήσιμη γενετική μετάλλαξη η οποία παράγει μια κολωβή (truncated), μη φυσιολογική μετάφραση της μυοστατίνης. Οι αγελάδες αυτές συνήθως ονομάζονται double-muscled, δε γεννούν φυσιολογικά – μόνον με καισαρική τομή – και το εξωγκωμένο μυϊκό τους σύστημα είναι το μόνο εντυπωσιακό, διότι η απουσία της μυοστατίνης παρεμβαίνει επίσης με εναπόθεση λίπους, παρέχοντας στο ζώο μια χαρακτηριστική εμφάνιση[15].

Φάρμακα που εμποδίζουν την μυοστατίνη

α) Αντισώματα έναντι της μυοστατίνης, ένα των οποίων πολύ σύντομα θα χρησιμοποιηθεί για κλινική δοκιμή σε ασθενείς που πάσχουν από μυϊκή δυστροφία.

β) Μια διαφορετική προσέγγιση μιμείται την μετάλλαξη που παρατηρείται στις αγελάδες, η οποία δημιουργεί μια μικρότερη πρωτεΐνη της μυοστατίνης, χωρίς αυτή να έχει τη δυνατότητα εναύσματος, όπως το φυσιολογικό μόριο, διατηρεί όμως τις δομές που βρίσκονται κοντά στα κύτταρα δορυφόρους.

Αυτή η μικρότερη πρωτεΐνη ή πεπτίδιο caps εμποδίζει την μυοστατίνη να πλησιάσει σε εκείνα τα κύτταρα που βρίσκονται κοντά στα κύτταρα δορυφόρους. Όταν ενεθεί το πεπτίδιο αυτό σε ποντίκια σχηματίζεται υπερτρεφόμενος σκελετικός μυς. Στη συνέχεια, έγινε προσπάθεια να δημιουργήσουν το ίδιο αποτέλεσμα σε πρότυπα σκύλου, μεταφέροντας ένα συνθετικό γονίδιο που ευθύνεται για το πεπτίδιο αυτό[15].

Το γονίδιο του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα αύξησης

Μια άλλη πιθανή γονιδιακή θεραπεία θα μπορούσε να είναι με το γονίδιο του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα αύξησης (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Έχει αποδειχθεί ότι το γονίδιο αυτό αυξάνει την παραγωγή νέων αγγείων του αίματος στην περίπτωση των ασθενειών των περιφερικών αρτηριών.

Πειραματικά δεδομένα που αφορούν το γονίδιο VEGF

Το 1998 ο Baumgartner και συν.[16] βρήκαν ότι η παραγωγή νέων αγγείων του αίματος σε έναν οργανισμό αυξάνονταν, όταν προσλαμβάνονταν ένας ιός που έφερε το γονίδιο VEGF. Αύξηση στη παραγωγή νέων αγγείων σημαίνει αυξημένη ροή αίματος στη καρδιά, στο ήπαρ, στους μυς, στους πνεύμονες κ.ά. Να σημειωθεί ότι, τα επίπεδα της πρωτεΐνης αυτής παραμένουν σταθερά για αρκετό χρονικό διάστημα, όπως και τα αποτελέσματα της δράσης της. Η τεχνική αυτή της γονιδιακής θεραπείας χρησιμοποιεί τον κοινό ιό κρυολογήματος, για να χορηγήσει το γονίδιο VEGF στα κύτταρα, οπότε και αν ακόμη προσδιορισθεί ο ιός δεν μπορεί κανείς να θεωρήσει ότι ο αθλητής έχει κάνει απάτη.

Το γονίδιο της λεπτίνης

Η λεπτίνη είναι μια σημαντική ορμόνη που μας κάνει να αισθανόμαστε πείνα και σκληρότητα. Παρατηρήθηκε απώλεια βάρους όταν ενέθηκε ένα γονίδιο που διεγείρει την λεπτίνη σε παχύσαρκα ποντίκια. Το 1997, ο Murphy και συν.[17] έδειξαν ότι τα παχύσαρκα ποντίκια που ενέθηκαν με ιό, ο οποίος έφερε το γονίδιο της λεπτίνης έχασαν βάρος.

Πειραματικά δεδομένα που αφορούν το γονίδιο της λεπτίνης

Ο Rankinen συν.[18] μελέτησαν τη χαρτογράφηση γονιδίων ανθρώπου που αφορούν την επίδοση για τον υγιή, αδύνατο, λεπτό, φαινότυπο. Βρήκαν ότι, στο γονιδίωμα του ανθρώπου συμπεριλαμβάνονται 90 γονίδια στα αυτοσωματικά χρωμοσώματα και δύο επιπλέον στα Χ χρωμοσώματα που σχετί-

ζονται με τον φαινότυπο αυτό. Οι μελέτες αυτές για τα υποψήφια γονίδια απαιτούν πιο λεπτομερείς αναλύσεις της ποικιλότητας του DNA στα εξόνια, στη διασύνδεση, στις αλληλουχίες και στις περιοχές των προαγωγικών γονιδίων.

Άλλα γονίδια που σχετίζονται με το γονιδιακό doping

Οι ερευνητές προσπάθησαν να ανακαλύψουν και άλλα «φυσικά» γονίδια που αυξάνουν την επίδοση των αθλητών. Για παράδειγμα, τελευταία, ερευνητές από την Αυστραλία μελέτησαν ένα γονίδιο που ονομάζεται ACTN3 (alpha-actinin 3), σε μια ομάδα θηλέων και αρρένων πρωταθλητών (sprinters). Όπως αποδείχθηκε, σχεδόν το 20% των ανθρώπων έχουν έλλειψη της μιας μορφής του γονιδίου αυτού, το οποίο σχετίζεται με μια πρωτεΐνη που ευθύνεται για την ταχεία δημιουργία μυϊκών ινιδίων, αν και μια λιγότερο αποτελεσματική φυσιολογικά αντισταθμίζει την απουσία της. Οι ερευνητές βρήκαν μια ασυνήθιστη συχνότητα του λειτουργικού γονιδίου ACTN3 στους sprinters. Συγκεκριμένα, οι περισσότερες γυναίκες sprinters είχαν την ίδια μορφή του γονιδίου δύο φορές (σε ομοζυγωτία) σε σχέση με μια τυχαία ομάδα.[19]

Δυνατότητα προσδιορισμού γονιδιακού doping

Όταν γίνεται απάτη αποφεύγεται η ένεση αντιγράφων γονιδίων που υπάρχουν στη φύση, όπως αυτά που κωδικοποιούν τους παράγοντες αύξησης της τεστοστερόνης.[5] Υπάρχουν πολλές μέθοδοι κατάλληλοι για τον προσδιορισμό του doping στο αίμα και της κατάχρησης της EPO, όμως τα αποτελέσματα υπόπτων προέρχονται από μεγάλες μεταβολές του όγκου του πλάσματος.[20]

Τεχνητά αυξημένα επίπεδα της EPO σε υγιείς ανθρώπους θα αυξάνει το ποσό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και κατά συνέπεια την γλοιότητα, η οποία με τη σειρά της θα αυξάνει τον κίνδυνο της καρδιακής προσβολής και την παράλυση. Καθώς όμως αυξάνει η πυκνότητα του αίματος θα υπάρχει δυσκολία στην επιτυχή άντληση του αίματος σε όλους τους ιστούς του σώματος, οπότε θα προκαλείται πήξη διότι τα αγγεία δεν θα μπορούν να ανταποκριθούν στην αυξημένη αυτή πυκνότητα. Είναι πιθανόν οι άγνωστοι χρήστες της EPO να χρησιμοποιούν επίσης φάρμακα για τη ρευστότητα του αίματος, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε άλλα προβλήματα υγείας.

Εντούτοις, όταν λέμε ότι μπορούμε να αυξήσουμε την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων δε σημαίνει ότι μπορούμε να ελαττώσουμε την παραγωγή τους, όταν υπάρχει ανάγκη. Οι αθλητές που χρησιμοποιούν συνθετικές ορμόνες EPO αντιμετωπίζουν τους ίδιους κινδύνους, η ορμόνη όμως μεταβολίζεται στο σύστημα και η αναλογία των κυττάρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα. Οπότε, ένεση του γονιδίου EPO σημαίνει συνεχή παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων.[21]

Η χρήση γονιδίου IGF-1 ή η απομάκρυνση του γονιδίου της μυοστατίνης προκαλεί διαφοροποίηση στους μυς. Οι μύες φαίνεται να γίνονται δυσανάλογα δυνατοί και σύρονται στους τένοντες και στα οστά που βρίσκονται στον περιβάλλοντα χώρο, γεγονός που προκαλεί δάκρυα ή κατάγματα.[13]

Η ενσωμάτωση φορέων ιών στο γονιδίωμα του ξενιστή επιφέρει αυξημένο κίνδυνο μεταλλαξιγένεσης. Άτυπη ρύθμιση της αύξησης των κυττάρων, τοξικότητα από χρόνια υπερέκφραση του παράγοντα αύξησης και των κιτοκινών, καθώς και της κακοήθειας των κυττάρων αποτελούν πιθανούς κινδύνους. Οι επιστήμονες δίδουν έμφαση στο γεγονός ότι δεν είναι οι κάποιοι λίγοι κίνδυνοι που μπορούν να εμφανισθούν και να προσδιορισθούν κατά την γονιδιακή θεραπεία, αλλά οι κίνδυνοι οι οποίοι προς το παρόν δεν είναι γνωστοί.[22]

Εμπόδιση της κατάχρησης του doping (anti-doping)

Τα τελευταία έτη, ο γενετικός κώδικας που αφορά ορισμένες ασθένειες έχει αποκωδικοποιηθεί μετά το πέρας του μεγαλόπνοου προγράμματος της χαρτογράφησης των γονιδίων, δίδοντας την δυνατότητα να θεραπευθούν με τη γονιδιακή θεραπεία. Παράλληλα με την ανάπτυξη του πεδίου της γενετικής, της μοριακής βιολογίας και της ιατρικής, ορισμένες από αυτές τις θεραπείες θα βοηθήσουν στη αυξημένη επίδοση. Συμπτωματικά, αυτό εμπλέκει μια πιθανή κατάχρηση από τους αθλητές που αναφέρεται ως doping.[3]

Για να προστατεύσει την υγεία των αθλητών η IOC, WABA και η Διεθνής Ομοσπονδία των Sports έχουν απαγορεύσει τόσο τη χρήση ουσιών, όσο και μεθόδων doping. Κάθε έτος δημοσιεύεται κατάλογος απαγορευμένων ουσιών και μεθόδων.[23] Εντούτοις, τα άτομα αυτά, προσπαθούν να

καλύψουν την κατάχρηση ρυθμίζοντας το doping εκτός και πριν των αγώνων, καθώς και κατά τη διάρκεια των αγώνων. Η πιθανή κατάχρηση της γονιδιακής θεραπείας ως doping αποτελεί θέμα συζήτησης. Με την τρέχουσα τεχνολογία δεν φαίνεται να είναι δυνατόν να προσδιορίζονται γονίδια doping [24]. Ο σκοπός του ελέγχου του doping είναι να προστατεύσουμε την υγεία των αθλητών με νομική παρέμβαση, μάλλον, παρά με αστυνομική επέμβαση.[3]

Τι επιδιώκει η Παγκόσμια Αντιπροσωπεία Αντι-Doping

Η IOC και WADA συναίνεσαν στο εξής, εάν υπάρχει κάποιο νέο φάρμακο που έχουν χρησιμοποιήσει ορισμένοι αθλητές και οι προγυμναστές τους να θεωρείται κατάχρηση. Επειδή γίνεται χρήση αναβολικών στεροειδών, τεστοστερόνης και πεπτιδικών ορμονών, είναι προφανές ότι ασυνείδητοι αθλητές και προγυμναστές τείνουν τα χέρια στα τελευταία φάρμακα που αυξάνουν την επίδοση.

Η WADA δηλώνει ότι ο καλύτερος τρόπος για να εμποδίσουμε το γονιδιακό doping είναι ένας συνδυασμός ρύθμισης, επιμόρφωσης και έρευνας. Για το σκοπό αυτό, τον Μάρτιο του 2002 η WADA οργάνωσε μια συνδιάσκεψη. Επιστήμονες, αθλητές, εμπειρογνώμονες, πολιτευόμενοι, ειδικοί νομικοί που σχετίζονται με αυτό το θέμα προσκλήθηκαν, ώστε να αποφασίσουν από κοινού και να υπάρχει ομοφωνία. Είναι γνωστό, ότι η γονιδιακή θεραπεία έχει τεράστιες δυνατότητες, δύναται να προκαλέσει επαναστατικές προσεγγίσεις στην Ιατρική, να θεραπεύσει ασθένειες και να βελτιώσει την ποιότητα της ζωής. Απροσδόκητα όμως, αυτή η ίδια τεχνολογία, όπως και πολλές άλλες, μπορεί να αποτελέσει αιτία κατάχρησης, όταν χρησιμοποιείται για την αύξηση της επίδοσης στον αθλητισμό.[25,26]

Τί επιθυμούν οι διεθνείς αντιπροσωπίες αντι-doping για το γονιδιακό doping:

- η τεχνολογία μεταφοράς γονιδίων, η οποία αν και βρίσκεται ακόμη στο στάδιο της έρευνας, εντούτοις άρχισε να έχει αποτελέσματα στην κλινική
- η γονιδιακή θεραπεία περιέχει δυνατότητες για κακή χρήση που αφορά την αύξηση της επίδοσης στον αθλητισμό
- προκειμένου να εμποδίσουμε την κατάχρηση, πρέπει να γίνουν ομαδικές προσπάθειες από τα αρμόδια ιδρύματα και ανθρώπους
- πρέπει επίσης να γίνουν ρυθμίσεις δεοντολογίας
- να θεσπισθούν νόμοι που αφορούν τη γονιδιακή θεραπεία.

Οι επιθυμίες ειδικών στον αθλητισμό από τις διεθνείς αντιπροσωπείες αντι- doping για το γονιδιακό doping έχουν ως εξής:

- οι αθλητές έχουν το δικαίωμα να ωφελούνται από τη γονιδιακή θεραπεία
- η γονιδιακή θεραπεία που χρησιμοποιείται για την αύξηση της επίδοσης πρέπει να απαγορευθεί
- η WADA θα πρέπει να επιβάλλει κυρώσεις για το γονιδιακό doping
- τα αρμόδια ιδρύματα και άνθρωποι θα πρέπει να ερευνήσουν για την ανάπτυξη μεθόδων ώστε να εμποδίσουν την κατάχρηση[26]
- οικονομική στήριξη πρέπει να εξασφαλίσει την έρευνα στο πεδίο αυτό.

Ώστε οι αθλητές μπορούν να κάνουν χρήση της γονιδιακής θεραπείας, όταν το απαιτεί η υγεία τους, αλλά να μην κάνουν κατάχρηση για την αύξηση της επίδοσης τους στον αθλητισμό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι επιστήμονες διεθνώς ερευνούν τρόπους να χρησιμοποιήσουν τα οφέλη από το μεγαλόπνοο πρόγραμμα της χαρτογράφησης του γονιδιώματος του ανθρώπου (Human Genome Project). Οι γονιδιακές θεραπείες σχεδιάσθηκαν έτσι ώστε να μεταβάλλουν τα γονίδια που έχουν υποστεί βλάβες ή προκαλούν ασθένειες. Οι αθλητές κάποια μέρα θα μπουν στο πειρασμό να κάνουν κατάχρηση αυτών των θεραπειών για να αυξήσουν την επίδοσή τους στον αθλητισμό. Η χρήση τεχνολογιών μεταφοράς γονιδίων μη θεραπευτικών για την αύξηση της επίδοσης μόνον, εμπεριέχει πολλούς κινδύνους που αφορούν στην υγεία των αθλητών[27].

Με την τρέχουσα τεχνολογία δεν υπάρχει τρόπος να ανιχνευθεί, και να προσδιορισθεί, το γονιδιακό doping. Οι κυβερνήσεις και οι οργανισμοί, οι οποίοι ασχολούνται με τα sports πρέπει να αρχίσουν να δουλεύουν κατάλληλα συμβόλαια ασφαλείας που αφορούν τη χρήση των γονιδιακών θεραπειών από τους υγιείς αθλητές προς αντιμετώπιση προβλημάτων τους και όχι προς αύξηση της επίδοσής τους.[3,28]

ABSTRACT

***Frangou H, Masouridou S*. Gene doping: potential misuse and health risks, detection methods.** *Hell Iatr 2008, 74: 202-209.*

Gene doping has emerged from the promising therapeutic specialty of gene therapy. Carefully selected fragments of genes or recombinant genes, are delivered to specific tissues or cells, by means of viral or other vectors, in order to fix genetic problems. This review examines the possible ways in which knowledge gained in the field of genetic therapies may be misused in elite sports. Many genes, which may potentially have an effect on athletic performance, are readily available. Erythropoietin (EPO), human growth hormone (hGH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), peroxisome proliferators-activated receptor-delta (PPAR δ), and myostatin inhibitor genes have been identified as primary targets for doping. The sporting world will be faced with gene doping to improve athletic performance. The Word Anti-Doping Agency (WADA) as well as the International Olympic Committee (IOC) should prevent the possible application of gene doping, by developing detection methods for gene transfer abuse and education programs concerning the possible health risks for athletes.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Gauthier J*. Coer et dopage. Arch Mal Coeur Vaiss 2006, 99: 1126-9.
2. *Diamanti-Kandarakis E, Konstantinopoulos PA, Papailiou J, Kandarakiw SA, Andreopoulos A, Sykiotis GP.* Erythropoietin abuse and erythropoietin gene doping. Sports Med 2005, 35: 10: 831-40.
3. *Unal M, Ozer Unal D*. Gene doping in sports. Sports Med. 2004, 34(6): 357-62.
4. *Unal M, Unal Ozer D.* Sporcularda doping kullanimi. Med Bull Istanbul Med Fac 2003, 3: 189.
5. *Scherling P*. Gene doping. ISM/UCL Conference on Genes in Sport, 2001 Nov 30 (on line). Available from URL, http: //www.archway.acuk/activities/department/SHHP/currents/drugs-gene.htm 2004.
6. *Catlin D, Kedes LH, Parra G.* Gene doping. N Sci Mag 2002 Jan 24 (online). Available from URL, http: //www.newsscientist.com/news 2002.
7. *Hacein-Bey-Albina S, Le CT, Carlier F, et al*. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. N Engl J Med 2002, 346: 1185-93.
8. *Kay MA Manno CS, Ragni MV, Larson PJ, et al.* Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B in patients treated with an AAV vector. Nat Genet 2000, 24: 257-61.
9. *Losordo DW,Vale PR, Hendel RC, et al.* Phase 1 / 2 plasebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia. Circul 2002, 105: 2012-8.
10. *Haisma HJ, de Hon O*. Gene doping. Int J Sports Med 2006, 27(4): 257-66.
11. *Corrigan B.* Beyond EPO. Clin J Sport Med 2002, 12(4): 242-4.
12. *Zhou S, Murphy JE, Escobedo JA, et al*. Adeno-associated virus-mediated delivery of erythropoietin lead to sustained of haemotocrit in nonhuman primates. Gene Ther 1998, 5: 665-70.
13. *Barton-Davis ER, Shoturma DI, Musaro A, et al*. Viral mediated expression of insulin-like factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. Proc Natl Acad Sci USA 1998, 95(26): 15603-7.
14. *Lee SS, McPherron AC*. Myostatin and the control of skeletal muscle mass. Curr Opin Gene Dev 1999, 9: 604-7.
15. *Lee Sweeney H*. Gene doping. Scientific American 2004, 291(1): 37-43.
16. *Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, et al*. Constitutive expression of phVEGF-165 following intramuscular gene transfer promotes collateral vessl development in patients with critical limp ischemia. Circulation 1998, 97: 1114-23.
17. *Murphy JE, Zhou S, Giese K, et al*. Long-term correlation of obesity and diabetes in genetically obese mice by a single intramuscular injection of recombinant adeno-associated virus encoding mouse leptin. Proc Natl Acad Scie USA 1997, 94(25): 13921-6.
18. *Rankinen T, Perusse L, Rauramaa R, et al.* The human gene map for performance and health related fitness phenotypes: the 2001 update. Med Sci Sports Exerc 2002, 34(8): 1219-33.
19. *Clarkson PM, Devaney JM, Gordish-Dressman H, et al*. ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. J Appl Physiol 2005, 99(1): 154-63.
20. *Core CJ, Parisotto R, Ashenden MJ, et al*. Second generation blood tests to detect erythropoietin abuse by athletes. Haematologica 2003, 88(3): 333-44.
21. *Parisotto R, Wu M, Ashenden MJ, et al*. Detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes utilizing markers of altered erythropoeisis. Haematologica 2001, 86(2): 128-37.
22. *Martinek V, Fu FH, Huard J*. Gene therapy and tissue engineering in sports medicine. Phys Sportsmed 2000, 28(2): 1-12.
23. *Council of Europe, Anti-Doping Convention*. New Reference list of prohibited pharmacological classes of doping agents and doping methods. Strasbourg: Council of Europe, Anti-Doping Convention, 2001.

24. *Baoutima A, Alexander IE, Rasko JE, Emslie KR*. Developing strategies for detection of gene doping. J Gene Med 2008, 10(1): 3-20.

25. *Wolters L*. The ethics of human gene therapy. Nature 1986, 320: 225-7.

26. *Chaturvedi A, Chaturvedi H, Kalra J, Kalra S.* Doping droops. Indian J Physiol Pharmacol 2007, 51(2): 118-30.

27. *Gaffney GR, Parisotto R.* Gene doping: a review of performance-enhancing genetics. Pediatr Clin North Am 2007, 54(4): 807-22.

28. *Baoutima A, Alexander IE, Rasko JE, Emslie KR.* Potential use of gene transfer in athletic performance enhancement. Mol Ther 2007, 15(10): 1751-66.

Αλληλογραφία:
Ε. Φράγκου
Γενική Βιολογία, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ
541 24 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:
E. Frangou
Department of General Biology
Aristotle University
Medical School
541 24 Thessaloniki
Greece

Ελληνική Ιατρική 2008, 74, 3: 210 - 221

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μεγαλακρία: Παρουσίαση της εμπειρίας από τη μακροχρόνια παρακολούθηση μεγάλης ομάδας νεοδιαγνωσθέντων ασθενών

Ν. Ποντικίδης, Σ. Καρράς, Μ. Μπουγουλιά, Α. Σταφυλίδου, Θ. Καλτσάς, Φ. Παπαδοπούλου, Α. Καπράρα, Θ. Τζώτζας, Α. Μαρθόπουλος, Η. Ευθυμίου, Γ.Ε. Κρασσάς

Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτου και Μεταβολισμού, Νοσοκομείο «Παναγία», Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός: Να παρουσιασθεί η εμπειρία της Κλινικής μας από την διάγνωση και κυρίως αντιμετώπιση και παρακολούθηση σχετικά μεγάλης ομάδας, για τα δεδομένα του γεωγραφικού χώρου που δραστηριοποιείται, νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ενεργό μεγαλακρία κατά τη χρονική περίοδο 1987-2007. Ασθενείς-Μέθοδοι: Από το 1987 έως το 2007 νοσηλεύθηκαν και αντιμετωπίσθηκαν θεραπευτικά 48 ασθενείς (22Α, 26Γ), ηλικίας 54,8±16,4 χρ., με πρωτοδιαγνωσθείσα μεγαλακρία. Η διάγνωση βασίσθηκε στα κλινικά χαρακτηριστικά, στα ορμονολογικά δεδομένα [αυξημένες τιμές αυξητικής ορμόνης (GH): 22,4±14,2 μg/lt, ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1): 840,6±202,0 μg/lt, στην ανεπαρκή καταστολή της GH στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ελάχιστη τιμή GH): 13,4±9,2 μg/lt, και στα απεικονιστικά ευρήματα από την υπόφυση: 12 μικρο- (26%), 36 μακροαδενώματα (74%)]. Σε 41 ασθενείς (ομάδα Α), η πρώτη θεραπευτική παρέμβαση ήταν η χειρουργική, διασφηνοειδική σε 39, διακρανιακή σε 2, ενώ οι υπόλοιποι 7 (ομάδα Β) λόγω αδυναμίας, άρνησης ή αντένδειξης, υποβλήθηκαν σε εξωτερική ακτινοβόληση. Η εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος έγινε με κλινικά και βιοχημικά κριτήρια: (ύφεση: κλινική βελτίωση, IGF-1 φυσιολογικό, ελάχιστη τιμή GH Θ1 μg/lt, μερική ύφεση: κλινική βελτίωση, IGF-1 φυσιολογικό ή αυξημένο και/ή ελάχιστη τιμή GH >1 μg/lt και ενεργός νόσος). Αποτελέσματα: Από τους ασθενείς της ομάδας Α, 18 (44%) [10 μικρο-, 8 μακροαδενώματα] παρουσίασαν ύφεση της νόσου, 8 ασθενείς (2 μικροαδενώματα) μερική ύφεση (20%), και σε 15 ασθενείς (36%), όλοι με μακροαδενώματα, η νόσος παρέμενε ενεργός. Από τους 23 αυτούς ασθενείς οι 8 (35%) υποβλήθηκαν σε δεύτερη επέμβαση και οι 15 (65%) σε ακτινοβόληση. Μετά την δεύτερη επέμβαση, οι 4 παρουσίασαν ύφεση και οι υπόλοιποι υποβλήθηκαν σε εξωτερική ακτινοβόληση λόγω ενεργού νόσου. Από τους 26 συνολικά ασθενείς (7 της ομάδος Β και 19 της ομάδας Α) που υποβλήθηκαν σε εξωτερική ακτινοβόληση, στο διάστημα της παρακολούθησής τους (12-192 μήνες), 9 μόνον παρουσίασαν ύφεση (35%). Όλοι οι ασθενείς που είχαν μερική ύφεση ή ενεργό νόσο έλαβαν ανάλογα σωματοστατίνης (somatostatin analogues, SMS-a) εν αναμονή ευνοϊκού αποτελέσματος. SMS-a έλαβαν επίσης όλοι ασθενείς πριν την εξωτερική ακτινοβόληση, και ορισμένοι, με έντονα αποφρακτικά φαινόμενα και πριν τη χειρουργική επέμβαση. Στο χρονικό διάστημα της χορήγησής τους και στο σύνολο των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν, τα κριτήρια ύφεσης ικανοποιήθηκαν σε ποσοστό 42%. Σε ανάλογο ποσοστό παρατηρήθηκε επίσης μείωση και του μεγέθους του αδενώματος. Τέλος, σε ορισμένους ασθενείς με δυσχερώς ελεγχόμενη νόσο, χρησιμοποιήθηκε ευρύτερος συνδυασμός θεραπευτικών παρεμβάσεων (pegvisomant, στερεοτακτική ακτινοβόληση κ.ά.). Συμπεράσματα: Η μεγαλακρία συνεχίζει και σήμερα να αποτελεί μια δυσχερώς ελεγχόμενη νόσο. Η αντιμετώπισή της από ομάδα έμπειρων ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων, είναι απαραίτητο προαπαιτούμενο για την επαρκή διαγνωστική και κυρίως θεραπευτική προσέγγισή της. Η χειρουργική αντιμετώπιση είναι επιτυχής σε ποσοστό περίπου 50% και ιδιαίτερα στα μικροαδενώματα (83%) ενώ η ακτινοβόληση έχει μικρό

ποσοστό ύφεσης (35%) και μακρό χρόνο αναμονής ευνοϊκού αποτελέσματος (στους δικούς μας ασθενείς ήταν περίπου 4,5 χρόνια). Τα SMS-a έχουν ενδιάμεσα ποσοστά ύφεσης και ανάλογα ποσοστά σμίκρυνσης του μεγέθους του αδενώματος. Ωστόσο, έχουν υψηλό κόστος και απροσδιόριστο χρονικό ορίζοντα χορήγησης. Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμη και η συνδυασμένη αγωγή δεν επιφέρει το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα.
Ελλην Ιατρ 2008, 74: 210 - 221.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεγαλακρία είναι μια σπάνια και σοβαρή νόσος η οποία οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή GH συνηθέστερα (99%) από ένα σωματοτρόπο αδένωμα της υπόφυσης και σπανιότερα, στην έκτοπη παραγωγή GH ή του ομόλογου υποθαλαμικού εκλυτικού παράγοντά της, GH releasing hormone (GHRH), και εξαιρετικά σπάνια, στην παραγωγή GH από υποφυσιακό καρκίνωμα[1].

Η συχνότητα της μεγαλακρίας υπολογίζεται σε 3-4 νέες περιπτώσεις ανά εκατομμύριο το χρόνο, ο δε επιπολασμός της νόσου ανέρχεται σε 40-60 ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού[1,2]. Η μεγαλακρία, εφόσον δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, εκτός από τη σοβαρή παραμόρφωση των χαρακτηριστικών του ασθενούς που προκαλεί συνοδεύεται και από αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα λόγω κυρίως καρδιαγγειακών[3-6] και αναπνευστικών[7,8] προβλημάτων και δευτερευόντως, λόγω αυξημένης συχνότητας εμφάνισης κακοήθειας[9,13]. Αρκετές αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει ότι η θνησιμότητα από διάφορα αίτια στη μεγαλακρία είναι 2-3 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με συνομήλικα και του ιδίου φύλου άτομα[14-16]. Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει επίσης ότι η επαναφορά των επιπέδων GH στο φυσιολογικό, με την έγκαιρη και επιτυχή θεραπευτική παρέμβαση, ελαττώνει σημαντικά τη νοσηρότητα καθώς και τη θνησιμότητα η οποία καθίσταται πλέον παρόμοια με εκείνην του γενικού πληθυσμού, εφόσον βεβαίως διατηρηθεί η ύφεση της νόσου. Αντίθετα, η ανεπιτυχής θεραπευτική παρέμβαση, που δεν συνοδεύεται από την επαρκή ελάττωση των επιπέδων GH και IGF-1, φαίνεται πως δεν έχει τα αναμενόμενα αποτελέσματα, τόσο στη βελτίωση της νοσηρότητας, όσο και κυρίως, στην αποκατάσταση του αναμενόμενου προσδόκιμου επιβίωσης. Είναι επομένως αυτονόητη η προσπάθεια έγκαιρης και αποτελεσματικής θεραπευτικής αντιμετώπισης για τη μείωση των επιπέδων GH και IGF-1, αμέσως μετά την όσον το δυνατόν πιο πρώιμη διάγνωση της νόσου.

Η διάγνωση της νόσου τεκμηριώνεται με την ανεύρεση αυξημένων επιπέδων GH, τα οποία δεν καταστέλλονται κάτω από 1 μg/l, μετά από την από του στόματος χορήγηση 75 γρ. γλυκόζης[17-19], αυξημένων επιπέδων IGF-1, σε σχέση με εκείνα που αναλογούν στο φύλο και στην ηλικία του ασθενούς[20,21], και βεβαίως, με την ανεύρεση συνήθως υποφυσιακού όγκου. Αμέσως μετά τη διάγνωση, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι ασθενείς αντιμετωπίζονται θεραπευτικά. Οι θεραπευτικές δυνατότητες στη μεγαλακρία περιλαμβάνουν: α) τη χειρουργική αφαίρεση του υπερλειτουργούντος σωματοτρόπου αδενώματος, β) την εξωτερική ακτινοβόληση της υπόφυσης και γ) τη φαρμακευτική θεραπεία η οποία έχει ως στόχο την ελάττωση τόσο των επιπέδων GH και IGF-1,όσο και τη μείωση του μεγέθους του όγκου. Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει SMS-a, ντοπαμινεργικούς αγωνιστές και τον εκλεκτικό ανταγωνιστή του υποδοχέα της GH pegvisomant, με τα SMS-a να αποτελούν τη φαρμακευτική θεραπεία πρώτης επιλογής. Τέλος, ανεξάρτητα από τον τρόπο θεραπευτικής προσέγγισης, σκοπός της θεραπείας στους ασθενείς με μεγαλακρία είναι η εξάλειψη ή μείωση της νοσηρότητας που σχετίζεται με τη νόσο και η μείωση της αυξημένης θνησιμότητας στο φυσιολογικό. Έχουν κατά καιρούς θεσπιστεί διάφορα κριτήρια εκτίμησης της ύφεσης της νόσου μετά τη θεραπευτική παρέμβαση. Γενικότερης αποδοχής φαίνεται πως αποτελούν: α) η απουσία κλινικών σημείων - συμπτωμάτων ενεργού μεγαλακρίας, β) η καταστολή των επιπέδων GH<1 μg/l, και γ) η επαναφορά των αυξημένων τιμών IGF-1 στα φυσιολογικά επίπεδα για το φύλο και την ηλικία του ασθενή[22]. Τα τελευταία χρόνια, διάφορα κέντρα έχουν παρουσιάσει την εμπειρία τους από τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να παρουσιασθεί και η εμπειρία της Κλινικής μας, που δραστηριοποιείται στο χώρο της Β. Ελλάδας, από τη διάγνωση και κυρίως αντιμετώπιση και παρακολούθηση, σχετικά μεγάλης ομάδας για τα δεδομένα του γεωγραφικού μας χώρου, νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ενεργό μεγαλακρία κατά τη χρονική περίοδο 1987-2007.

Πίνακας 1. Κριτήρια εκτίμησης του αποτελέσματος της θεραπευτικής παρέμβασης[22].

Έκβαση θεραπευτικής παρέμβασης	Κριτήριο
Ύφεση	Ελάχιστη τιμή GH ≤1 μg/ l (μετά χορήγηση γλυκόζης) Φυσιολογικά επίπεδα IGF-1 για την ηλικία και το φύλο Απουσία κλινικών σημείων-συμπτωμάτων ενεργού νόσου
Ανεπαρκώς ελεγχόμενη νόσος	Ελάχιστη τιμή GH>1 μg/l (μετά χορήγηση γλυκόζης) και/ή Αυξημένα επίπεδα IGF-1 για την ηλικία και το φύλο Απουσία κλινικών σημείων-συμπτωμάτων ενεργού νόσου
Ενεργός νόσος	Ελάχιστη τιμή GH>1 μg/ l (μετά χορήγηση γλυκόζης) και Αυξημένα επίπεδα IGF-1 για την ηλικία και το φύλο Σημεία-συμπτώματα ενεργού νόσου

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα εργασία αποτελεί αναδρομική μελέτη των δεδομένων της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου "Παναγία" της Θεσσαλονίκης, από τη διάγνωση, τον ορμονολογικό και απεικονιστικό έλεγχο, τη θεραπευτική αντιμετώπιση καθώς και την παρακολούθηση 48 νέων περιπτώσεων μεγαλακρίας που νοσηλεύθηκαν και παρακολουθούνται στην Κλινική μας κατά το χρονικό διάστημα της τελευταίας εικοσαετίας. Σε όλες τις περιπτώσεις επιβεβαιώθηκε η νόσος που οφείλονταν στην παρουσία υποφυσιακού αδενώματος. Ασθενείς που είχαν τυχόν ανενεργό μεγαλακρία, ή είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε χειρουργική επέμβαση ή ακτινοβόληση ή φαρμακευτική αγωγή αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Πρωτόκολλο Μελέτης

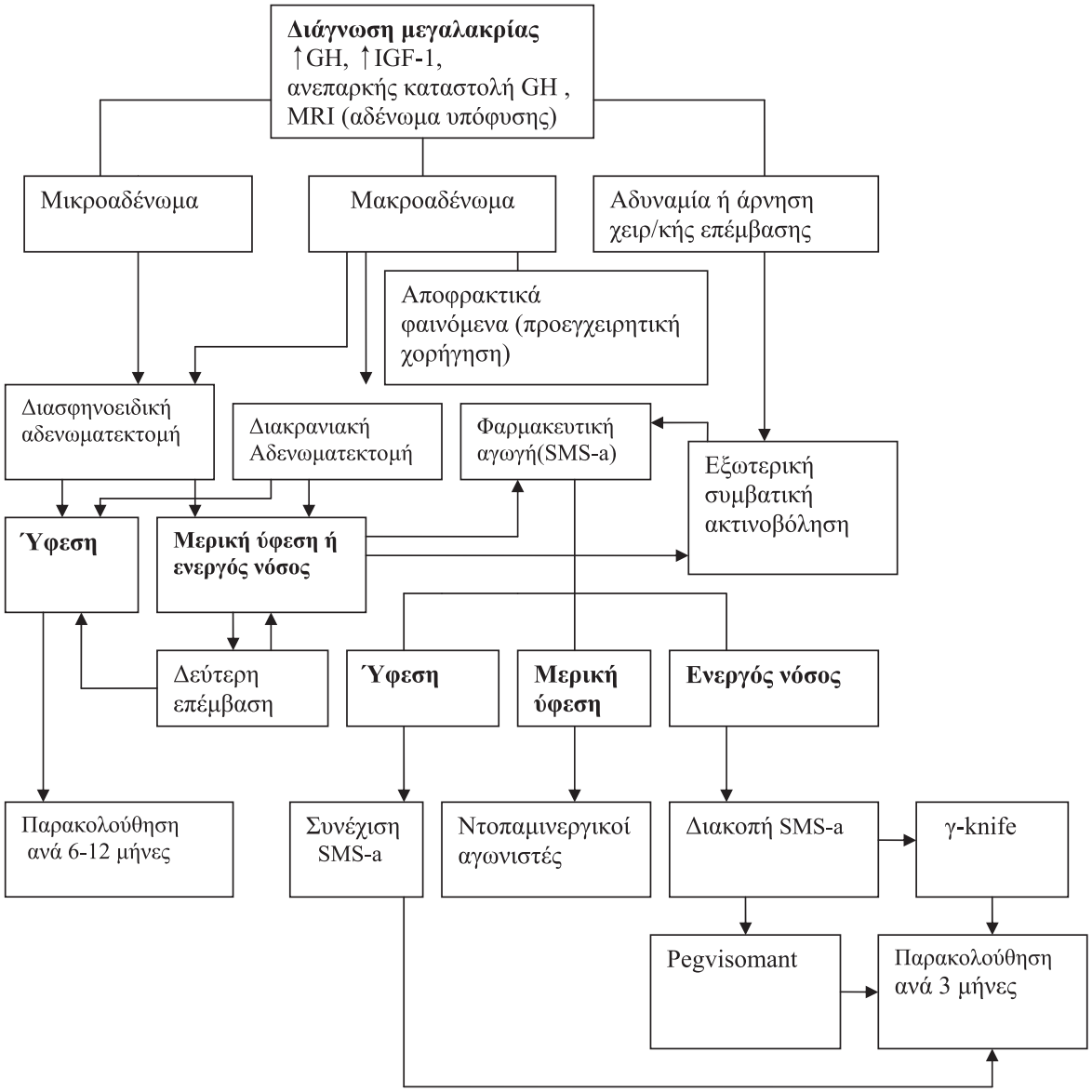
Κάθε ασθενής με την υπόνοια μεγαλακρίας νοσηλεύονταν στην Κλινική και υποβάλλονταν σε ενδελεχή έλεγχο, ο οποίος περιελάμβανε: εκτίμηση σημείων και συμπτωμάτων της νόσου, έλεγχο υποφυσιακής λειτουργίας, απεικόνιση της υπόφυσης με μαγνητική απεικονιστική τομογραφία (Magnetic resonance imaging - MRI), έλεγχο οπτικών πεδίων και λοιπό βιοχημικό –αιματολογικό έλεγχο. Μετά την επιβεβαίωση της ενεργού νόσου, ο/η ασθενής παραπέμπονταν σε νευροχειρουργική κλινική για χειρουργική αφαίρεση του αδενώματος της υπόφυσης, εκτός από τις περιπτώσεις που υπήρχε αντένδειξη, σοβαρό συνοδό νόσημα ή άρνηση του ασθενούς. Αμέσως μετεγχειρητικά (μέσα σε ένα μήνα), ο/η ασθενής υποβάλλονταν στον πρώτο μετεγχειρητικό έλεγχο που περιελάμβανε ημερήσια διακύμανση της GH, δοκιμασία καταστολής της GH με χορήγηση γλυκόζης, βασικό ορμονολογικό έλεγχο λοιπής υποφυσιακής λειτουργίας και πρώτο απεικονιστικό έλεγχο με υπολογιστική αξονική τομογραφία (ΥΑΤ) της υπόφυσης. Ο έλεγχος συμπληρώνονταν μετά από τρεις μήνες με προσδιορισμό IGF-1 και MRI υπόφυσης. Εφόσον ο έλεγχος ήταν συμβατός με ύφεση της νόσου (σύμφωνα με τα προαναφερθέντα κριτήρια) (Πίν. 1), ο/η ασθενής επανελέγχονταν περιοδικά ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Επί μη ύφεσης της νόσου ή αποτυχίας της χειρουργικής επέμβασης ή υποτροπής, οι ασθενείς υποβάλλονταν είτε σε δεύτερη χειρουργική επέμβαση, είτε σε εξωτερική ακτινοβόληση της υπόφυσης. Στο μεσοδιάστημα μέχρι τη δεύτερη επέμβαση ή επί αποτυχίας της χειρουργικής θεραπείας και εν αναμονή του αποτελέσματος της ακτινοβόλησης, οι ασθενείς ελάμβαναν αγωγή με ανάλογα σωματοστατίνης, αφού υποβάλλονταν πρώτα σε ταχεία δοκιμασία οκτρεοτίδης, προκειμένου να εκτιμηθεί αν ανταποκρίνονταν στη χορήγηση της με μείωση των επιπέδων GH[23]. Σε λίγους ασθενείς τέλος, με ενεργό νόσο και μεγάλα διηθητικά αδενώματα, κρίθηκε απαραίτητη η διενέργεια στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας (γ-knife) και σε κάποιους ασθενείς με ανεπαρκή ή μη απάντηση στα SMS-a, η χορήγηση pegvisomant. SMS-a χορηγήθηκαν επίσης επιλεκτικά σε ορισμένους ασθενείς προεγχειρητικά προκειμένου να μειωθούν τα έντονα αποφρακτικά φαινόμενα από τις ανώτερες αναπνευστικές οδούς (Εικ. 1).

Ασθενείς

Κατά το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο του 1987 έως τον Ιούλιο του 2007, διαγνώσθηκαν στην Κλινική μας 48 νέες περιπτώσεις ενεργού μεγαλακρίας εκ των οποίων οι 22 ήταν άνδρες και οι 26 γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 54,8±16,4 χρόνια με εύρος από 33-71 χρόνια και η μέση διάρκεια παρακολούθησης 72,4±23,2 μήνες (5-238) (Πίν. 2). Όλοι οι ασθενείς είχαν εμφανείς εκδηλώσεις και συνοδά συμπτώματα σχετιζόμενα με τη νόσο (Πίν. 3). Επίσης όλοι εμφάνιζαν αυξημένες τιμές GH (22,4±14,2 μg/l με διακύμανση από 8,4-134,0 μg/l), ανεπαρκή καταστολή της GH στη δοκιμασία γλυκόζης από του στόματος (13,4±9,2 μg/lt με διακύμανση από 4,9 -69,0 μg/l) και αυξημένες τιμές για την ηλικία και το φύλο IGF-1 (840,6±202,4 μg/l με διακύμανση από 317,5-1449,5 μg/l) (Πίν. 2).

Πίνακας 2. Δημογραφικά και ορμονολογικά δεδομένα ασθενών

Αριθμός ασθενών	46
Άνδρες / Γυναίκες	22 / 26
Ηλικία κατά τη διάγνωση (έτη)	54,8 (±16,4)
Εύρος ηλικίας (έτη)	33-71
Χρονική διάρκεια εισόδου των ασθενών στη μελέτη (έτη)	20 χρ. (1987-2007)
Χρονική διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)	72,4 ± 23,2 (5-238)
Βασική τιμή GH (μg/l)	22,4 (±14,2)
Εύρος τιμών GH(μg/l)	8,4-134,0
Ελάχιστη τιμή GH στη δοκιμασία OGT (μg/l)	13,4(± 9,2)
Εύρος τιμών GH(μg/l)	4,9-69,0
Βασική τιμή IGF -1 (μg/l)	840,6 (± 202,4)
Εύρος τιμών IGF-1 (μg/lt)	317,5-1449,5



Εικ. 1. *Στρατηγική μελέτης και τρόπου θεραπευτικής αντιμετώπισης των μεγαλακρικών ασθενών.*

Δέκα εννέα ασθενείς εμφάνιζαν υπογοναδισμό, οκτώ ασθενείς υπερπρολακτιναιμία και τέσσερις, από δύο αντίστοιχα, υποθυρεοειδισμό και υπερθυρεοειδισμό. Δέκα έξι τέλος ασθενείς, εμφάνιζαν σακχαρώδη διαβήτη ή παθολογική ανοχή υδατανθράκων. Σε όλους έγινε MRI υποθαλάμου –υπόφυσης με χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας. Σε 12 ασθενείς (26%) διαπιστώθηκε μικροαδένωμα υπόφυσης (≤1 cm) και στους 36 (74%) μακροαδένωμα. Τα λοιπά απεικονιστικά μορφολογικά χαρακτηριστικά των αδενωμάτων απεικονίζονται στον πίνακα 3. Τέλος, 3 από τους 36 ασθενείς με μακροαδένωμα (14%) εμφάνιζαν μερική έκπτωση των οπτικών πεδίων (Πίν. 4). Όλοι οι ορμονικοί προσδιορισμοί έγιναν με έτοιμα αξιόπιστα διαγνωστικά αντιδραστήρια του εμπορίου. Ο απεικονιστικός έλεγχος έγινε στην πλειονότητα των περιπτώσεων στο ακτινολογικό εργαστήριο του Νοσοκομείου μας ή σε συμβεβλημένα εργαστήρια σε λίγες περιπτώσεις.

Πίνακας 3. Ακτινομορφολογικά χαρακτηριστικά των αδενωμάτων της υπόφυσης

Μορφολογικά χαρακτηριστικά αδενωμάτων	Αριθμός (%)
Μακροαδένωμα (1>cm)	36 (74)
Μικροαδένωμα (1≤cm)	12 (26)
Διηθητικό αδένωμα	32 (67)
Μη διηθητικό αδένωμα	16 (33)
Ενδοσφηνοειδική επέκταση αδενώματος	16 (33)
Υπο- /παρα-/υπερεφιππιακή επέκταση αδενώματος	30(62)

Πίνακας 4. Κλινικές εκδηλώσεις και συνοδά συμπτώματα της μεγαλακρίας

Συμπτώματα λόγω υπερέκκρισης GH	%	Λοιπές ενδοκρινικές διαταραχές	%	Τοπικές εκδηλώσεις	%
Διόγκωση άκρων	100	Υπογοναδισμός	39	Διεύρυνση εφιππίου	90
Διόγκωση μαλακών μορίων	100	Σακχαρώδης διαβήτης ή διαταραχή ανοχής υδατανθράκων	33	Κεφαλαλγία	65
Υπεριδρωσία	88	Υπερπρολακτιναιμία	17	Διαταραχές οπτικών πεδίων	14
Καταβολή	87	Υποθυρεοειδισμός / Υπερθυρεοειδισμός	9		
Αύξηση βάρους	73				
Παραισθησίες	70				
Αρθραλγίες	69				
Βρογχοκήλη	50				
Αποφρακτική άπνοια	36				
Καρδιαγγειακή νόσος (υπέρταση, μυοκαρδιοπάθεια)	26				
Νεφρολιθίαση	11				

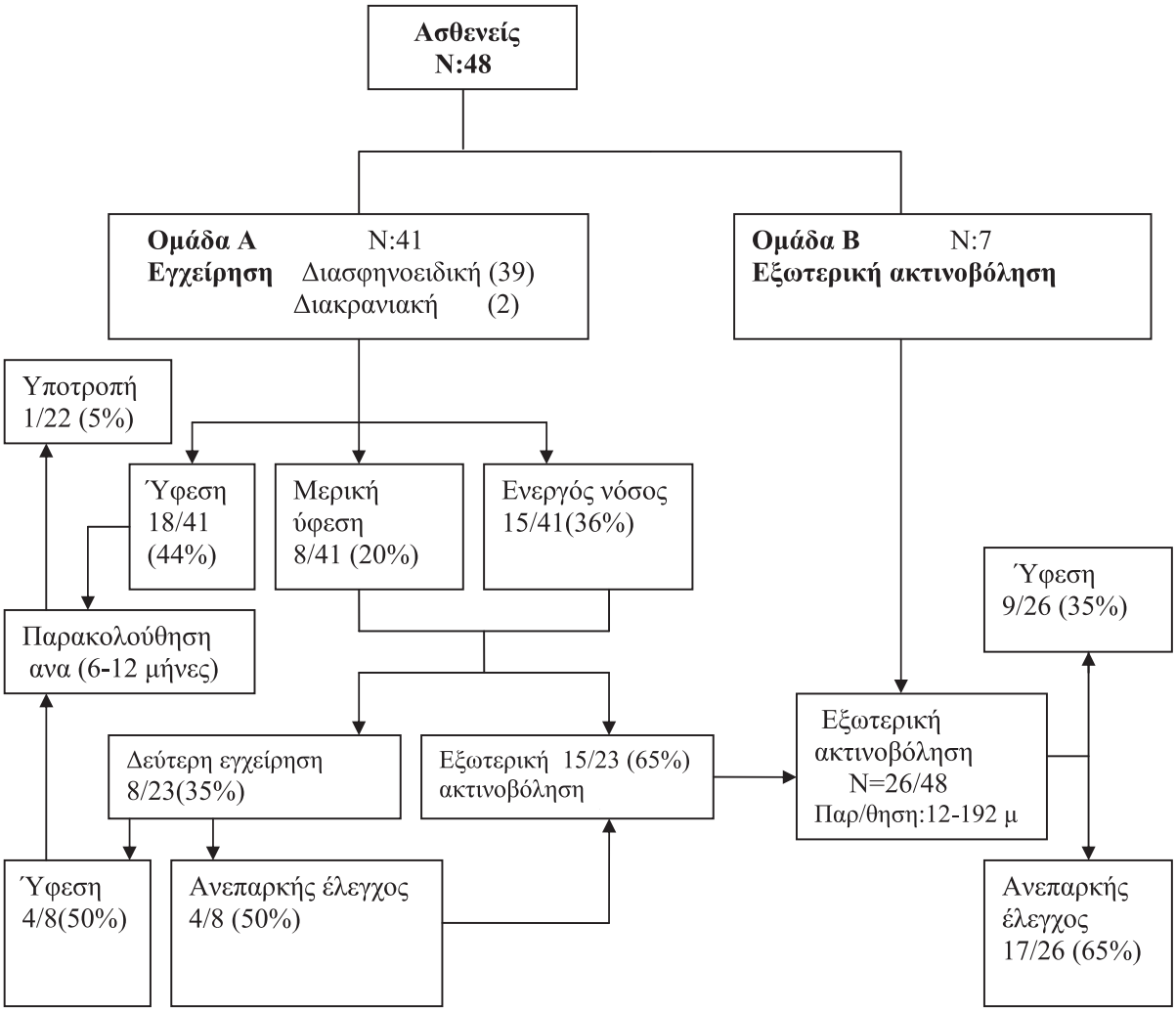
Θεραπευτική αντιμετώπιση

Σαράντα ένα από τους 48 ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία ως πρώτη θεραπευτική επιλογή και οι υπόλοιποι 7, λόγω άρνησης, αντένδειξης ή άλλου σοβαρού προβλήματος υγείας, υποβλήθηκαν σε εξωτερική συμβατική ακτινοβόληση της υπόφυσης. Οι χειρουργικές επεμβάσεις έγιναν σε διαφορετικά κέντρα από περισσότερους των 5 χειρουργούς. Η πλειονότητα ωστόσο των επεμβάσεων έγινε στη Θεσσαλονίκη και πέντε από αυτές σε κέντρα της Γερμανίας. Η εξωτερική ακτινοβόληση πραγματοποιήθηκε είτε στο Θεαγένειο Θεραπευτήριο είτε, τα τελευταία χρόνια, στο Νοσοκομείο Παπαγεωργίου της Θεσσαλονίκης, με τη χορήγηση συνολικής δόσης ακτινοβολίας 4500 rads (45 Gy) σε 25 συνεδρίες των 180 rads η κάθε μία, μέσω δυο επάλληλων πεδίων ακτινοβόλησης. Η φαρμακευτική θεραπεία στην πλειονότητα των ασθενών έγινε με τα μακράς διαρκείας δράσης SMS-a, την οκτρεοτίδη ή τη λανρεοτίδη, σε διάφορα δοσολογικά σχήματα, ανάλογα με την ανταπόκριση. Τα SMS-a χορηγήθηκαν σε 24 συνολικά από τους 48 ασθενείς (50%) με μέση διάρκεια χορήγησής τους 22±7 μήνες (3-88). Τέλος, τρεις ασθενείς υποβλήθηκαν σε στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (γ-knife), που πραγματοποιήθηκε σε κέντρα του εξωτερικού στους 2 και σε κέντρο της Αθήνας σε μία ασθενή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σαράντα ένα ασθενείς (87,5%) (ομάδα Α) υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ως πρώτη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου, οι 39 διασφηνοειδικά και οι 2 διακρανιακά, ενώ οι υπόλοιποι 7 (12,5 %) (ομάδα Β) για διάφορους λόγους (αδυναμία, άρνηση, αντένδειξη) σε εξωτερική ακτινοβόληση της υπόφυσης (Εικ. 2). Σε 3 από τους ασθενείς της ομάδας Α προηγήθηκε ολιγόμηνη προεγχειρητική αγωγή με SMS-a προκειμένου να ελεγχθούν τα έντονα αποφρακτικά φαινόμενα από τις ανώτερες αναπνευστικές οδούς. Σύμφωνα με τα κριτήρια εκτίμησης του θεραπευτικού αποτελέσματος (Πίν. 1), διαπιστώθηκε ότι: οι 18 (44%) (10 μικρο-, 8 μακροαδενώματα) ασθενείς της ομάδας Α παρουσίασαν ύφεση της νόσου, 8 (20%) ασθενείς (2 μικροαδενώματα) μερική ύφεση, και σε 15 ασθενείς (36%), όλοι με μακροαδένωμα, η νόσος παρέμεινε ενεργός. Από τους 23 αυτούς ασθενείς των δυο παραπάνω υποκατηγοριών, οι 8 (35%) υποβλήθηκαν σε δεύτερη επέμβαση (7 διασφηνοειδικά, 1 διακρανιακά) και οι 15 (65%) σε εξωτερική ακτινοβόληση. Μετά τη δεύτερη επέμβαση, οι 4 μόνον παρουσίασαν ύφεση, ενώ στους υπόλοιπους η νόσος ελέγχονταν ανεπαρκώς (Εικ. 2). Κατά το διάστημα της μετεγχειρητικής παρακολούθησης των 22 συνολικά ασθενών της ομάδας Α (54%) που παρουσίασαν ύφεση της νόσου μετά την πρώτη ή τη δεύτερη χειρουργική παρέμβαση και το οποίο κυμαίνονταν από 5 -224 μήνες (73±21), μια ασθενής παρουσίασε υποτροπή της νόσου και βρίσκεται ήδη σε θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης.

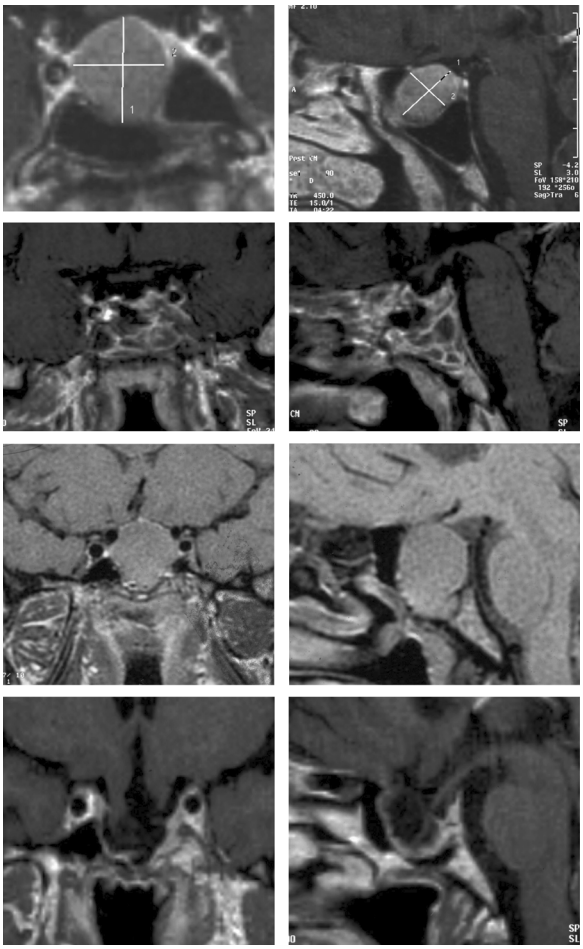
Είκοσι έξι συνολικά ασθενείς, 7 της ομάδας Β και 19 της ομάδας Α (54%), υποβλήθηκαν σε εξωτερική συμβατική ακτινοβόληση της υπόφυσης και παρακολουθήθηκαν για χρονικό διάστημα από 12-192 μήνες (67±16). Κατά το διάστημα αυτό της παρακολούθησης 9 μόνον (35%) παρουσίασαν ύφεση της νόσου, ενώ στους υπόλοιπους η νόσος παρέμεινε ενεργός, είτε μερικώς ελεγχόμενη (Εικ. 2). Ο μέσος χρόνος μέχρι την ύφεση της νόσου ήταν 57±9 μήνες. Στο διάστημα αναμονής του θεραπευτικού στόχου (ύφεση), οι ασθενείς ελάμβαναν ανάλογα σωματοστατίνης. Κατά το διάστημα δε αυ-



Εικ. 2. *Στάδια θεραπευτικής αντιμετώπισης των μεγαλακρικών ασθενών και έκβαση της θεραπευτικής παρέμβασης (εγχείρηση vs. ακτινοβόληση).*

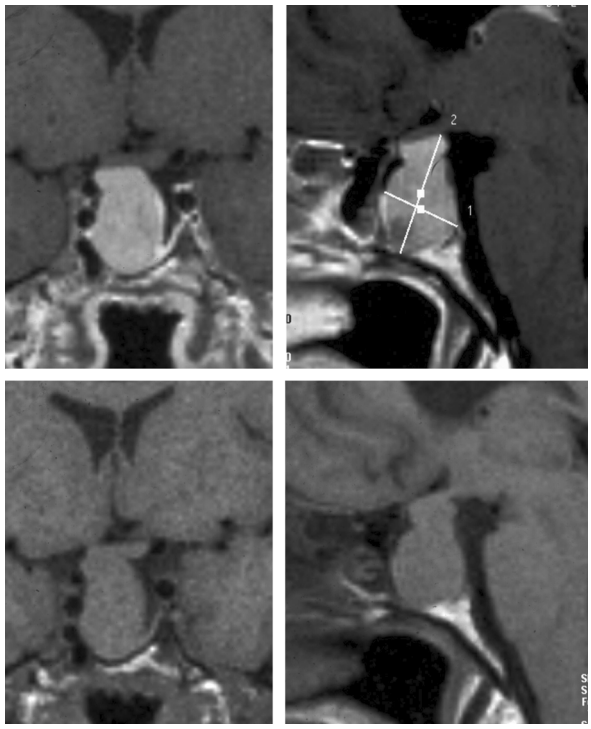
τό, δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από την ακτινοβόληση πλην της εμφάνισης μερικού υποϋποφυσισμού που διαπιστώθηκε σε 8 ασθενείς και στους οποίους χορηγήθηκε η ανάλογη ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.

Αναφορικά με τη θεραπεία με τα SMS-a μακράς διάρκειας δράσης, αυτή έγινε με χορήγηση οκτρεοτίδης ή λανρεοτίδης. Η ανταπόκριση των ασθενών ήταν παρόμοια και με τα δύο ανάλογα. Στο χρονικό διάστημα της χορήγησής τους που ανέρχονταν σε 22±7 μήνες (3-88) και στο σύνολο των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν 24/48 (50%), τα κριτήρια ικανοποιητικής ανταπόκρισης (τιμές GH<2,5 μg/l) και φυσιολογικά για φύλο και ηλικία επίπεδα IGF-1), ικανοποιήθηκαν σε ένα ποσοστό περίπου 42%. Ωστόσο, σε ένα ανάλογο ποσοστό των ασθενών παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων GH κυρίως, και σε μικρότερο ποσοστό του IGF-1, σε σχέση με τα προ της χορήγησης επίπεδα. Σε ποσοστό 50% περίπου παρατηρήθηκε επίσης μείωση των διαστάσεων του υποφυσιακού αδενώματος (>20%), ενώ σε ορισμένους ασθενείς η σμίκρυνση του μεγέθους του αδενώματος ήταν εντυπωσιακή, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση της ασθενούς (ΧΓ) στην εικόνα 3. Σε τρεις ασθενείς διαπιστώθηκε χολολιθίαση και υποβλήθηκαν σε χολοκυστεκτομή πριν τη χορήγηση των SMS-a. Οι λοιπές τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως π.χ. διάρροια, κοιλιακό άλγος, πόνος, κνησμός, κ.ά. εμφανίστηκαν σε μικρό ποσοστό και ήταν ανεκτές από τους ασθενείς. Σε έναν ασθενή έγινε προσπάθεια ενίσχυσης της θεραπευτικής ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή με συγχορήγηση καμπεργολίδης, διότι εμφάνιζε σω-



Εικ. 3. Μαγνητική τομογραφία υπόφυσης, στεφανιαίες (αριστερά) και οβελιαίες τομές (δεξιά), πριν (πάνω) και μετά (κάτω) επιτυχή διασφηνοειδική αδενωματεκτομή μη διηθητικού μακροαδενώματος (ΑΑ, άνδρας, 54 ετών.) και μετά μακροχρόνια χορήγηση SMS-a σε ασθενή (κάτω) όπου φαίνεται η εντυπωσιακή συρρίκνωση του αδενώματος, το οποίο δεν ανταποκρίθηκε επιτυχώς μετά διπλή χειρουργική επέμβαση και ακτινοβόληση (πάνω), (ΧΓ, γυναίκα 40 ετών).

ματολακτοτρόπο μακροαδένωμα. Σε 3 ασθενείς μας τέλος, χορηγήθηκε ο εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της GH (pegvisomant). Στον πρώτο, μετά ανεπιτυχή διπλή χειρουργική επέμβαση, εξωτερική συμβατική ακτινοβόληση και γ-knife και το οποίο λαμβάνει για 30 μήνες με ικανοποιητική ρύθμιση των επιπέδων IGF-1, στον δεύτερο διακόπηκε πρώιμα η χορήγηση λόγω εμφάνισης εξανθήματος, και στην τρίτη ασθενή (ΑΜ), στην οποία χορηγήθηκε σε αυξανόμενες δόσεις επί 5 μήνες, η χορήγηση ήταν ατελέσφορη γι' αυτό και στη συνέχεια υποβλήθηκε πρόσφατα σε γ-knife (Εικ. 4).



Εικ. 4. Μαγνητική τομογραφία υπόφυσης, στεφανιαίες (αριστερά) και οβελιαίες τομές (δεξιά), πριν (πάνω) και μετά ανεπιτυχή διπλή χειρουργική επέμβαση, εξωτερική συμβατική και στερεοτακτική ακτινοθεραπεία και ατελέσφορη χορήγηση SMS-a και pegvisomant (κάτω) (ΑΜ, γυναίκα, 56 ετών.).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι βασικοί άξονες στους οποίους στηρίξαμε τη μελέτη μας ήταν: η σχετικά μεγάλη και ομοιογενής ομάδα νεοδιαγνωσθέντων ασθενών, για τα πληθυσμιακά μεγέθη του γεωγραφικού μας χώρου και τα επιδημιολογικά δεδομένα της συγκεκριμένης αυτής σπάνιας νόσου, καθώς και οι σταθερές κατευθυντήριες γραμμές των θεραπευτικών προσεγγίσεων που ακολουθήσαμε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Επίσης, το μεγάλο σχετικά χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών, τα αυστηρά κριτήρια εκτίμησης του αποτελέσματος της θεραπευτικής παρέμβασης και τέλος, το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν όλες οι υπάρχουσες προς το παρόν θεραπευτικές δυνατότητες για τη μεγαλακρία, δίνει έναν επιπλέον τόνο αξιοπιστίας στα αποτελέσματα της μελέτης μας. Τα σημαντικότερα δε αποτελέσματά μας συνοψίζονται στο ότι η χειρουργική αντιμετώπιση είναι μια επιτυχής μέθοδος ελέγχου της νόσου σε ποσοστό περίπου 50% και πλέον στο σύνολο των ασθενών και είναι ένας τρόπος αμέσου ελέγχου της νόσου, ιδιαίτερα σε μικρού μεγέθους μη διηθητικά αδενώματα. Η εξωτε-

ρική ακτινοβόληση έχει μικρό ποσοστό επιτυχίας (35%) και μακρό χρόνο αναμονής του επιθυμητού θεραπευτικού αποτελέσματος. Επιπλέον, απαιτούνται συχνές επισκέψεις στο νοσοκομείο μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας και ενέχεται για την εμφάνιση σε σημαντικό ποσοστό υποϋποφυσισμού. Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (γ-knife) από την άλλη μεριά, είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος θεραπείας, γίνεται σε μια συνεδρία, αλλά συνεπάγεται υψηλό κόστος, εξειδίκευση του κέντρου και εφαρμόζεται στην Ελλάδα μόνον τα τελευταία χρόνια. Ο χρόνος θα εμπλουτίσει την εμπειρία μας για την αποτελεσματικότητά της στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Τέλος συνθετικά ανάλογα σωματοστατίνης μακράς διάρκειας δράσης, μειώνουν σε μεγάλο ποσοστό τα επίπεδα της GH και IGF-1, ενώ οδηγούν στην επίτευξη ύφεσης σε ποσοστό περίπου 40%, ενώ στο ένα τρίτο των ασθενών περίπου οδηγούν σε σημαντική συρρίκνωση του αδενώματος.

Εκτιμώντας τις δυνατότητες και τα αποτελέσματα της διασφηνοειδικής εγχείρησης, όπως αυτά αποτυπώνονται στη σχετική βιβλιογραφία, θα λέγαμε ότι η εκλεκτική διασφηνοειδική χειρουργική εκτομή του αδενώματος αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με σωματοτρόπο μικροαδένωμα ή μη διηθητικό μακροαδένωμα ή τέλος, σε περιπτώσεις μεγάλων αδενωμάτων με πιεστικές εκδηλώσεις επί του οπτικού χιάσματος[24,25]. Αντίθετα, σε μακρο- και διηθητικού τύπου αδενώματα, η αφαίρεση όσον το δυνατόν μεγαλύτερης μάζας σε συνδυασμό με χορήγηση SMS-a, βοηθά στους περαιτέρω θεραπευτικούς χειρισμούς[26]. Τα δεδομένα από τη δική μας μελέτη είναι ανάλογα της βιβλιογραφίας αναφορικά με το ποσοστό επιτυχίας της χειρουργικής επέμβασης στα μικροαδενώματα που ανέρχεται σε 80-90%[16,25,27]. Το ποσοστό επιτυχούς επέμβασης μειώνεται ωστόσο δραματικά σε ασθενείς με μακροαδένωμα και κυρίως διηθητικού τύπου και/ή υψηλές προεγχειρητικές τιμές GH[24,25,28]. Κάτι αντίστοιχο διαπιστώσαμε και εμείς στους δικούς μας ασθενείς όπου στα μικροαδενώματα το ποσοστό επιτυχίας της πρώτης χειρουργικής επέμβασης ανήλθε στο 83%. Αν και στο υλικό μας παρενέβησαν περισσότεροι χειρουργοί, τα αποτελέσματα μας είναι σε αντιστοιχία με εκείνα της βιβλιογραφίας, παρότι φαίνεται πως υπάρχει συνάρτηση της επιτυχούς έκβασης με την εμπειρία του χειρουργού[1]. Ανάλογα ήταν και τα δεδομένα δικής μας παλαιότερης μελέτης σε μικρό ωστόσο αριθμό μεγαλακρικών ασθενών, που χειρουργήθηκαν από ένα χειρουργό. Εννέα από τους 11 συνολικά ασθενείς (80%) εμφάνισαν ικανοποιητική ελάχιστη τιμή GH (<2 μg/l, για τα κριτήρια της εποχής)[29]. Θα πρέπει να λάβει κανείς υπ' όψιν εκτιμώντας τα ποσοστά που αναφέρονται στις διάφορες σειρές, τη διαχρονική μεταβολή των βιοχημικών κριτηρίων εκτίμησης της μετεγχειρητικής ύφεσης της νόσου τα οποία έχουν τροποποιηθεί, επί το αυστηρότερον τα τελευταία χρόνια. Παλαιότερα, τιμή GH<5 μg/l, θεωρούνταν άριστο αποτέλεσμα, ενώ τα κριτήρια που κυριαρχούν σήμερα απαιτούν συγκεντρώσεις IGF-1 φυσιολογικές για το φύλο και την ηλικία του ασθενούς και τιμές GH<1 μg/l και μάλιστα με ραδιοανοσοπροσδιορισμό ή χημειοφωταύγεια[30]. Έτσι τα ποσοστά επιτυχούς χειρουργικής αντιμετώπισης με τα αυστηρά κριτήρια είναι χαμηλότερα από ότι ήταν παλαιότερα[31].

Συνοψίζοντας τη διεθνή εμπειρία, παρά τις δυσχέρειες ακριβούς εκτίμησης του αποτελέσματος που προαναφέρθηκαν, θα λέγαμε ότι τα πρώιμα ποσοστά επιτυχούς χειρουργικής αντιμετώπισης στη μεγαλακρία κυμαίνονται μεταξύ 40-60% στο σύνολο των ασθενών, όπως άλλωστε και στη δική μας μελέτη, με τα ποσοστά αυτά στα μικροαδενώματα να φτάνουν μέχρι και 90%, ενώ είναι σχεδόν υποδιπλάσια στη περίπτωση των μακροαδενωμάτων[16,18,24,25,27,28,31-33]. Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε μία περίπτωση υποτροπής της νόσου μετά επιτυχή επέμβαση. Τα ποσοστά υποτροπής που αναφέρονται στη βιβλιογραφία κυμαίνονται από 3 -10% και είναι υψηλότερα, όσο μεγαλύτερο είναι το διάστημα της μετεγχειρητικής παρακολούθησης[33]. Τέλος, η θνησιμότητα ανέρχεται σε <1%, ενώ το ποσοστό των μετεγχειρητικών επιπλοκών (άποιος διαβήτης, ρινόρροια, κ.ά.) είναι σε συνάρτηση με το μέγεθος του αδενώματος, την οδό χειρουργικής προσπέλασης και την εμπειρία του νευροχειρουργού[24,34,35].

Όσον αφορά στην εξωτερική ακτινοβόληση της υπόφυσης, χρησιμοποιείται συνήθως σε ασθενείς στους οποίους η νόσος δεν ελέγχθηκε επαρκώς με την εγχείρηση ή τη φαρμακευτική θεραπεία. Όπως και στους δικούς μας ασθενείς, η συνολική δόση ανέρχεται σε 4500 rads (45 Gy), που χορηγείται σε 25 συνεδρίες των 180 rads, συνήθως με συμβατική πηγή κοβαλτίου-60 ή γραμμικό επιταχυντή[36]. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου είναι αρκετά ικανοποιητική στο να αναστείλει την αύξηση του μεγέθους του όγκου, αλλά η κλινική βελτίωση και η μείωση της λειτουργικής υπερδραστηριότητας είναι πολύ βραδεία, κάτι που καθιστά

τη μέθοδο όλο και λιγότερο δημοφιλή. Ο ρυθμός ελάττωσης των επιπέδων GH και IGF-1 υπολογίζεται σε 20%/χρόνο κάτι που απαιτεί μακρό χρονικό διάστημα μέχρι τον πλήρη έλεγχο της νόσου. Συνοψίζοντας τα βιβλιογραφικά δεδομένα υπολογίζεται ότι η ακτινοβόληση αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου στο 95% των περιπτώσεων, επαναφέρει στο φυσιολογικο τα επίπεδα της GH στο 50% στα δέκα χρόνια και επιπλέον συνοδεύεται το ευνοϊκό αποτέλεσμα από υψηλό ποσοστό υποϋποφυσισμού[16,37,38] και άλλων εκδηλώσεων από το κεντρικό νευρικό σύστημα[38]. Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (γ-knife) είναι από την άλλη μεριά μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική μέθοδος θεραπείας. Εφαρμόζεται δυστυχώς σε λίγα κέντρα, απαιτεί εξειδίκευση, τα μακροχρόνια αποτελέσματα είναι περιορισμένα και δεν εφαρμόζεται σε διηθητικά μακροαδενώματα για τον φόβο βλάβης του οπτικού χιάσματος ή των οπτικών νεύρων. Στα μακροχρόνια αποτελέσματα, και τα οποία είναι λιγοστά, που αναφέρονται σε πρόσφατη μελέτη δεν υπερτερούν της συμβατικής ακτινοβόλησης[39].

Η φαρμακευτική θεραπεία της μεγαλακρίας αποτελεί σημαντική ενίσχυση στο θεραπευτικό οπλοστάσιο του θεράποντα ενδοκρινολόγου. Περιλαμβάνει τα SMS-a μακράς διάρκειας δράσης (οκτρεοτίδη και λανρεοτίδη), τους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές και τον εκλεκτικό ανταγωνιστή των υποδοχέων της GH (pegvisomant), με τα SMS-a να κατέχουν πρωτεύουσα θέση. Οι τεκμηριωμένες ενδείξεις χορήγησής τους είναι: ο έλεγχος των εκδηλώσεων της νόσου επί αποτυχίας της χειρουργικής θεραπείας, επί αναμονής νέας επέμβασης ή του αποτελέσματος της ακτινοθεραπείας, και ως αρχική προεγχειρητική θεραπεία προκειμένου να ελεγχθούν αποφρακτικά φαινόμενα από τις αεροφόρους οδούς ή να συρρικνωθεί τυχόν διηθητικό μακροαδένωμα και να χειρουργηθεί σε δεύτερο χρόνο υπό καλύτερες προϋποθέσεις. Ο ρόλος τους ως «πρωτογενούς» μακροχρόνιας θεραπείας, παρ' ότι υποστηρίζεται από πρόσφατες μελέτες[40,41], δεν έχει επαρκώς τεκμηριωθεί. Ωστόσο, θα μπορούσαν να χορηγηθούν ως μακράς πνοής πρώτης επιλογής θεραπεία σε ορισμένους ασθενείς με υψηλό χειρουργικό κίνδυνο ή αδένωμα που οι χαρακτήρες του προοιωνίζονται αποτυχία ή τέλος, σε ορισμένους ασθενείς που αρνούνται τη χειρουργική επέμβαση[42]. Ο τρόπος δράσης των SMS-a βασίζεται στην εκλεκτική σύνδεσή τους με ειδικούς υποδοχείς σωματοστατίνης στην υπόφυση και μέσω αυτής της σύνδεσης αναστέλλουν την έκκριση GH[43]. Όσο μεγαλύτερος είναι επομένως ο αριθμός των υποδοχέων τους, τόσο και μεγαλύτερη θα είναι η αναμενόμενη αναστολή της GH[44]. Παράλληλα, η σύνδεση αυτή οδηγεί σε μείωση του μεγέθους του αδενώματος σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών[45]. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα η μακροχρόνια χορήγηση των SMS-a βελτιώνει ορισμένες από τις κλινικές εκδηλώσεις της μεγαλακρίας[46-51], οδηγεί σε επαναφορά στο φυσιολογικό των επιπέδων GH και IGF-1 σε ποσοστό περίπου 40-50%, ενώ σε σημαντικό επίσης ποσοστό παρατηρείται μείωση των επιπέδων τους χωρίς ωστόσο να πληρούν τα προηγούμενα κριτήρια του φυσιολογικού[41,47,52]. Τέλος, στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών, παρατηρείται σημαντική (>20%) μείωση του μεγέθους του αδενώματος[40,41,47,48,53,54.] Στη δική μας μελέτη, το ποσοστό επαναφοράς στο φυσιολογικό των επιπέδων GH και IGF-1 ανήλθε στο 42% περίπου, ενώ σε ανάλογο ποσοστό παρατηρήθηκε σημαντική μείωση (>20%) του αρχικού μεγέθους του όγκου, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν εντυπωσιακή. Παρά τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα, οι συχνές επανεξετάσεις, και κυρίως το υψηλό κόστος της θεραπείας και η απουσία ορατού χρονικού ορίζοντα περάτωσής της, εγείρουν ερωτηματικά για το συγκεκριμένο τρόπο μακροχρόνιας φαρμακευτικής θεραπείας της νόσου. Η χορήγηση αγωνιστών της ντοπαμίνης, και ιδιαίτερα του μακράς διάρκειας δράσης αγωνιστού καμπεργολίδη, είναι αποτελεσματική σε μικρή υποομάδα των ασθενών, ιδιαίτερα αυτών που έχουν σωματολακτοτρόπα αδενώματα[55] και έχουν το πλεονέκτημα ότι λαμβάνονται από του στόματος. Σε μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη που περιελάμβανε 64 ασθενείς, η καμπεργολίδη ελάττωσε τα επίπεδα GH (<2 μg/l) στο 46% και του IGF-1 (<300 μg/l) στο 39%[55]. Ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της GH, pegvisomant, αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική λύση σε ασθενείς με ενεργό μεγαλακρία που υποβλήθηκαν χωρίς την ανάλογη επιτυχία σε άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Επιτυγχάνεται ύφεση των συμπτωμάτων στην πλειονότητα και ομαλοποίηση των επιπέδων IGF-1 σε περίπου 97% των ασθενών[56]. Δεν παρατηρείται μείωση του μεγέθους του όγκου, λόγω της απουσίας δράσης του στην έκκριση της GH από την υπόφυση. Η δική μας μικρή εμπειρία είναι ενθαρρυντική στον έναν από τους τρεις συνολικά ασθενείς στους οποίους και χορηγήθηκε.

Συνοψίζοντας, θα λέγαμε ότι η μεγαλακρία

είναι μια σπάνια και δύσκολα ελεγχόμενη, σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών, νόσος. Η όσον το δυνατόν πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση βελτιώνει τη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών, καθώς και την ποιότητα της ζωής τους. Σημαντικό βήμα προς αυτήν την κατεύθυνση αποτελεί η κατά το δυνατόν πιο έγκαιρη διάγνωση και δραστική θεραπευτική παρέμβαση από έμπειρους κλινικούς γιατρούς. Η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί τον κύριο τρόπο θεραπευτικής παρέμβασης και είναι πιο αποτελεσματική στα μικρο- και μη διηθητικά μακροαδενώματα, ενώ αντίθετα, τα διηθητικά μακροαδενώματα έχουν δυσμενέστερη χειρουργική πρόγνωση. Η αποτελεσματικότητα είναι συνάρτηση επίσης της χειρουργικής εμπειρίας. Η ακτινοβόληση της υπόφυσης από την άλλη μεριά έχει χαμηλό ποσοστό θεραπευτικής ύφεσης και μακρό χρόνο αναμονής ευνοϊκού θεραπευτικού αποτελέσματος. Επιπλέον, συνοδεύεται από υψηλό ποσοστό υποφυσιακής ανεπάρκειας. Η φαρμακευτική παρέμβαση γίνεται κυρίως με τα μακράς διάρκειας δράσης ανάλογα της σωματοστατίνης, ιδιαίτερα μετά από ανεπιτυχή επέμβαση και εν αναμονή του αποτελέσματος της ακτινοθεραπείας. Ωστόσο, το μεγάλο κόστος και η απουσία χρονικού ορίζοντα περάτωσης της αγωγής δημιουργεί προβληματισμούς. Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών απαιτείται συνδυασμένη θεραπευτική στόχευση και με στερεοτακτική ακτινοθεραπεία ή και άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα όπως οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές και οι νεότεροι ανταγωνιστές του υποδοχέα της GH.

ABSTRACT

***Pontikides N, Karras S, Bougoulia M, Stafilidou A, Kaltsas T, Papadopoulou F, Kaprara A, Tzotzas T, Marthopoulos A, Efthymiou E, Krassas GE.* Acromegaly: our long-term experience coming from the follow-up of a large number of patients in our department.** *Hell Iatr 2008, 74: 210-221.*

Acromegaly is a rare and serious disease, usually caused by a growth hormone (GH) producing pituitary adenoma, occurring with a frequency of 3-4 new cases per million, per year. If untreated, it is associated with an increase in mortality and morbidity. Thus, aggressive management to lower serum GH levels is necessary, once the diagnosis has been confirmed. The goal of treatment is to remove the tumor in it entirety, thus obviating its local and secretory effects, without causing hypopituitarism. The aim of this study, is to provide information regarding the diagnostic criteria, mode of treatment, post-treatment investigation, and final outcome in a cohort of acromegalic patients treated over the last 20 years at a city hospital. We studied 48 patients (22M, 26F), aged 54.8±16.4 yrs, that were diagnosed and treated during the time period 1987-2007. Thirty six (74%) had macro- and 12 (26%) microadenoma. Forty-one patients were treated surgically (group A)and 7 underwent conventional external radiotherapy (group B). The current criteria for biochemical "cure" of the disease were used to evaluate the treatment outcome (nadir GH after oral glucose tolerance test <1 μg/lt, normal for sex and age levels of IGF-1). Eighteen out of 41 patients (44%), 10 with micro- and 8 with macroadenoma, had a curative operation, while another 4 out of 8 patients had cure after a second surgical procedure. The remaining 19 patients from group A, also had external radiotherapy. Of the 26 patients In total (7 from group B and 19 from group A) that underwent external radiation, 9 had remission (35%). SMS-a were used in all patients in whom surgery alone did not reduce GH and IGF-1 levels to normal, and in patients who underwent radiotherapy, until full effects of radiotherapy were reached. Overall, the efficacy of SMS-a (normalization of serum GH and IGF-1 concentrations) in the subgroup of patients that used the drug, was near 42%. Finally, in a small group of patients, combined treatment (surgery, conventional and stereotactic radiotherapy, SMS-a and pegvisomant) was applied, in order to control disease activity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R.* The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. Eur J Endocrinol 2005; 152: 379-87.
2. *Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B.* Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. Acta Med Scand 1988, 223: 327-35.
3. *Lopez-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, et al.* Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? J Clin Endocrinol Metab 1997, 82: 1047-53.
4. *Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, et al.* High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. Am J Med 2002, 112: 610-6.
5. *Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, et al.* Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. J Clin Endocrinol Metab 2004, 89: 5308-13.
6. *Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, et al.* Increased

prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2004, 89: 71-5.

7. *Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE*. Sleep apnea in acromegaly. Ann Intern Med 1991, 115: 527-32.

8. *Rosenow F, Reuter S, Deuss U, et al*. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. Clin Endocrinol (Oxf) 1996, 45: 563-9.

9. *Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, et al*. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85: 3417-24.

10. *Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF Jr.* Acromegaly and gastrointestinal cancer. Cancer 1991, 68: 1673-7.

11. *Cheung NW, Boyages SC*. Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 1997, 47: 323-7.

12. *Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, et al.* Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 1997, 47: 17-22.

13. *Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE.* Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83: 2730-4.

14. *Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR*. Mortality in acromegaly. Q J Med 1970, 39: 1-16.

15. *Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN*. An audit of outcome of treatment in acromegaly. Q J Med 1993, 86: 293-9.

16. *Swearingen B, Barker FG 2nd, Katznelson L, et al*. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83: 3419-26.

17. *Jaffe CA, Pan W, Brown MB, DeMott-Friberg R, Barkan AL*. Regulation of GH secretion in acromegaly: reproducibility of daily GH profiles and attenuated negative feedback by IGF-I. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86: 4364-70.

18. *Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL*. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83: 3808-16.

19. *Irie M, Tsushima T*. Increase of serum growth hormone concentration following thyrotropin-releasing hormone injection in patients with acromegaly or gigantism. J Clin Endocrinol Metab 1972, 35: 97-100.

20. *Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Underwood LE.* Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. N Engl J Med 1979, 301: 1138-42.

21. *Stoffel-Wagner B, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D.* A comparison of different methods for diagnosing acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 1997, 46: 531-7.

22. *Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al.* Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85: 526-9.

23. *Kendall-Taylor P, Chatterjee S, White MC, et al.* Octreotide. Lancet 1989, 2: 859-60.

24. *Ross DA, Wilson CB.* Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. J Neurosurg 1988, 68: 854-67.

25. *Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M*. Surgical management of acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1992, 21: 669-92.

26. *Ben-Shlomo A, Melmed S.* Clinical review 154: The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 963-8.

27. *Freda PU, Wardlaw SL, Post KD*. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. J Neurosurg 1998, 89: 353-8.

28. *Jenkins D, O'Brien I, Johnson A, Shakespear R, Sheppard MC, Stewart PM.* The Birmingham pituitary database: auditing the outcome of the treatment of acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 1995, 43: 517-22.

29. *Καλτσάς Θ, Σακελαρίου Π, Ευθυμίου Η, Ποντικίδης Ν, Παζαΐτου Κ, Παπαδοπούλου Φ*. Ανάλυση 11 περιπτώσεων που αντιμετωπίσθηκαν με διασφηνοειδική μικροχειρουργική αδενωματεκτομή. Ελλ Ιατρική 1989, 1: 37-42.

30. *Melmed S*. Treatment of acromegaly. www. UpToDate. com 2006.

31. *Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER Jr*. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86: 4072-7.

32. *Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB*. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83: 3411-8.

33. *Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F*. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85: 4596-602.

34. *Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D*. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. Neurosurgery 1997, 40: 225-36.

35. *Barker FG, Klibanski A, Swearingen B*. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 4709-19.

36. *Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA*. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91: 1239-45.

37. *Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M.* Clinical review 75: Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1995, 80: 3395-402.

38. *Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, et al.* Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly:

long-term results in 128 patients followed in a single center. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85: 3779-85.

39. *Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, et al*. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 4483-8.

40. *Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al.* Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients.J Clin Endocrinol Metab 2006, 91: 2112-8.

41. *Mercado M, Borges F, Bouterfa H, et al.* SMS995B2401 Study Group. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 2007, 66: 859-68.

42. *Cozzi R, Barausse M, Asnaghi D, Dallabonzana D, Lodrini S, Attanasio R.* Failure of radiotherapy in acromegaly. Eur J Endocrinol 2001, 145: 717-26.

43. *Shimon I, Yan X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S*. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. J Clin Invest 1997, 100: 2386-92.

44. *Reubi JC, Landolt AM*. The growth hormone responses to octreotide in acromegaly correlate with adenoma somatostatin receptor status. J Clin Endocrinol Metab 1989, 68: 844-50.

45. *Thapar K, Kovacs KT, Stefaneanu L, et al.* Antiproliferative effect of the somatostatin analogue octreotide on growth hormone-producing pituitary tumors: results of a multicenter randomized trial. Mayo Clin Proc 1997, 72: 893-900.

46. *Freda PU*. Somatostatin analogs in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87: 3013-8.

47. *Lamberts SW, Zweens M, Verschoor L, del Pozo E*. A comparison among the growth hormone-lowering effects in acromegaly of the somatostatin analog SMS 201-995, bromocriptine, and the combination of both drugs. J Clin Endocrinol Metab 1986, 63: 16-9.

48. *Ronchi CL, Orsi E, Giavoli C, et al.* Evaluation of insulin resistance in acromegalic patients before and after treatment with somatostatin analogues. J Endocrinol Invest 2003, 26: 533-8.

49. *Grunstein RR, Ho KK, Sullivan CE.* Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. Ann Intern Med 1994, 121: 478-83.

50. *Lim MJ, Barkan AL, Buda AJ.* Rapid reduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. Ann Intern Med 1992, 117: 719-26.

51. *Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, et al.* Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1999, 84: 17-23.

52. *Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, et al.* Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87: 4554-63.

53. *Melmed S, Sternberg R, Cook D, et al.* A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 4405-10.

54. *Caron P*. Lanreotide autogel in acromegaly and neuroendocrine tumors. Therapy 2007, 4: 9-29.

55. *Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al*. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83: 374-8.

56. *Trainer Pj, Drake WM, Katznelson L, et al.* Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N Engl J Med 2000, 342: 1171-7.

Αλληλογραφία:
Γ. Κρασσάς
Ν. Πλαστήρα 22
551 32 Ν. Κρήνη
Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:
G. Krassas
22, N. Plastira Str.
551 32 N. Krini
Thessaloniki
Greece

Ελληνική Ιατρική 2008, 74, 3: 222 - 233

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επιδημιολογικά δεδομένα αιμοδοτών, υγιών και φορέων για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας Κατερίνης

Μ. Τσαλίδου[1], Ι. Μποστανίτης[2], Μ. Παπαδοπούλου[3], Μ. Αρβανιτίδου-Βαγιωνά[1]

[1] Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ
[2] Ελληνικό Ανοιχτό Πανεπιστήμιο
[3] Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Νοσοκομείο Κατερίνης

Περίληψη. Σκοπός της έρευνας ήταν η μελέτη επιδημιολογικών δεδομένων για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα των αιμοδοτών στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας Γ.Ν. Κατερίνης. Το δείγμα της έρευνας επιλέχθηκε με τυχαιοποίηση από τα αρχεία αιμοδοτών της συγκεκριμένης Υπηρεσίας Αιμοδοσίας των ετών 2005-2006, αφορά σε 855 άτομα και η στατιστική ανάλυση των διαφόρων παραμέτρων έγινε με το SPSS. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι εκ των 855 αιμοδοτών το 79.4 % ήταν άντρες, το 69.1 % ηλικίας 26-45 ετών, το 50,6 % αιμοδότες αντικατάστασης και το 90.1 % τακτικοί αιμοδότες. Οι αιμοδότες 19-25 ετών και οι γυναίκες, σε διπλάσιο ποσοστό συγκριτικά με τους άντρες (15.7 έναντι 8.4 %), ήταν αιμοδότες πρώτης φοράς. Βρέθηκαν 35 θετικοί για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα αιμοδότες, 30 άντρες και 5 γυναίκες. Οι θετικοί HBsAg και HCV ήταν αιμοδότες πρώτης φοράς και επιπλέον αιμοδότες αντικατάστασης ενώ 41 % των θετικών HBsAg αιμοδοτών ήταν αλλοδαποί. Συμπεραίνεται ότι ο αντιπροσωπευτικός αιμοδότης της Πιερίας είναι άντρας, 26-45 ετών και αιμοδότης αντικατάστασης. Ο υγιής είναι τακτικός αιμοδότης, ενώ ο θετικός αιμοδότης για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα είναι αιμοδότης πρώτης φοράς. Οι νέοι 19-25 ετών και οι γυναίκες, σε διπλάσιο ποσοστό από τους άντρες, δίνουν αίμα πρώτη φορά, ενώ μόνο για την ηπατίτιδα Β υπερέχουν στην οροθετικότητα οι αλλοδαποί, έναντι των Ελλήνων αιμοδοτών ($p<0.05$).
Ελλην Ιατρ 2008, 74: 222 - 233.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το AIDS, οι ηπατίτιδες Β και C, η σύφιλη και η HTLV I/II λοίμωξη αποτελούν τα πιο σημαντικά, ως προς τη σοβαρότητα τους, μεταδιδόμενα με το αίμα νοσήματα και για αυτό το λόγο ελέγχονται υποχρεωτικά σε όλες τις Υπηρεσίες Αιμοδοσίας παγκοσμίως[1].

Είναι γενικά παραδεκτό από πολλές εργασίες που έχουν δημοσιευτεί, ότι ο αιμοδοτικός πληθυσμός εμφανίζει ελαττωμένο επιπολασμό αυτών των νοσημάτων σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό[2,3]. Οι αιτίες αυτού του φαινομένου επιγραμματικά αναφέρονται στο θεσμό της εθελοντικής αιμοδοσίας, γιατί η εθελοντική αιμοδοσία είναι αυτή, που διασφαλίζει υψηλή ασφάλεια και ποιότητα στο προς μετάγγιση αίμα[4,5] και στον συστηματικό και τακτικό έλεγχο των αιμοδοτών (συνέντευξη υποψήφιων αιμοδοτών, εξέταση του προς μετάγγιση αίματος με τις πλέον σύγχρονες εργαστηριακές τεχνικές)[1,6].

Στην Ελλάδα, ήδη από το 1952, η αιμοδοσία στηρίζεται στον θεσμό της εθελοντικής, μη αμει-

βόμενης προσφοράς αίματος, που είναι εναρμονισμένη με την εθνική νομοθεσία[7]. Υπερτερούν σαφώς οι αιμοδότες αντικατάστασης (περίπου 60% των αιμοδοτών), ενώ οι εθελοντές αιμοδότες αποτελούν μειονότητα (περίπου το 40% των αιμοδοτών)[8], όταν στην Ευρώπη η ιδέα του εθελοντισμού είναι περισσότερο διαδεδομένη ανάμεσα στους αιμοδότες[9,10]. Όσον αφορά στα χαρακτηριστικά του Έλληνα αιμοδότη, μπορεί να ειπωθεί πως είναι κατά κύριο λόγο άνδρας, ηλικίας 25-45 ετών, με δευτεροβάθμια ή τριτοβάθμια εκπαίδευση[11].

Ενδιαφέροντα στοιχεία προκύπτουν και για τον Έλληνα οροθετικό αιμοδότη για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα AIDS, HTLV λοίμωξη, ηπατίτιδες Β και C και σύφιλη και που σύμφωνα με στοιχεία του Συντονιστικού Κέντρου Αιμοεπαγρύπνησης (Σ.Κ.Α.Ε) κατά τα έτη 1996-2004, είναι άντρας, δίνει αίμα για πρώτη φορά για τον συγγενή και το φίλο και έχει ηλικία 25-40 έτη[8].

Επιπρόσθετα, η Ελλάδα, εδώ και 20 χρόνια, φιλοξενεί ένα συνεχώς αυξανόμενο αριθμό οικονομικών μεταναστών[12]. Οι αλλοδαποί αιμοδότες εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό HBV λοίμωξης (9% περίπου) σε σχέση με τους Έλληνες αιμοδότες (0,4%) όπως επίσης και υψηλότερο ποσοστό HCV λοίμωξης (3,7%), τη στιγμή που ο επιπολασμός ηπατίτιδας C σε Έλληνες αιμοδότες περιορίζεται στο 0,08%. Επομένως, ο υψηλός επιπολασμός των εν λόγω λοιμώξεων στους αλλοδαπούς ενδέχεται να έχει επηρεάσει αρνητικά την επιδημιολογική εικόνα του ελληνικού πληθυσμού[8,13-16].

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση των επιδημιολογικών δεδομένων υγιών και θετικών αιμοδοτών για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας Γ.Ν. Κατερίνης κατά τα έτη 2005-2006.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Τον πληθυσμό-στόχο της έρευνας αποτέλεσαν οι αιμοδότες του Νομού Πιερίας.Τα στοιχεία για τη διεξαγωγή της αντλήθηκαν από την Υπηρεσία Αιμοδοσίας του Γ.Ν. Κατερίνης, η οποία είναι και η μοναδική Υπηρεσία Αιμοδοσίας που υπάρχει στο συγκεκριμένο Νομό, γεγονός που αντανακλά επακριβώς το υφιστάμενο αιμοδοτικό επίπεδο πληθυσμού και εξασφαλίζει την αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος.

Την ομάδα ασθενών αποτέλεσαν το σύνολο των θετικών αιμοδοτών για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα, όπως αυτοί ανευρέθησαν και κατεγράφησαν στις τράπεζες αίματος της συγκεκριμένης Υπηρεσίας και για τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο, ενώ η επιλογή των μαρτύρων (control) έγινε από τα ίδια αρχεία με τυχαιοποίηση (επιλέχθηκαν τυχαία οι υγιείς αιμοδότες που αιμοδοτούσαν δύο μόνο ημέρες, την 7η και 23η ημέρα αντίστοιχα, κάθε μήνα, των ετών 2005-06).

Η μεθοδολογία που επιλέχθηκε ήταν αυτή των πολλαπλών control (multiple control) και μάλιστα σε αναλογία ασθενών/ μαρτύρων μεγαλύτερη από 1:10[17] διότι, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι εθελοντές αιμοδότες αποτελούν έναν κατά βάση υγιή πληθυσμό με πολύ μικρό επιπολασμό των αιματογενώς μεταδιδόμενων νοσημάτων[4,5,7,9,18]. Επομένως, για να ανευρεθούν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην ομάδα των υγιών και οροθετικών αιμοδοτών για τα εν λόγω νοσήματα, απαιτείται μεγάλη αναλογία ανάμεσα σε 'ασθενείς – υγιείς' αιμοδότες, γεγονός που αυξάνει τη στατιστική ισχύ της μελέτης.

Δε θεσπίστηκαν κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού στη μελέτη, δεδομένου ότι η πολιτική, όσον αφορά στα κριτήρια καταλληλότητας για αιμοδοσία, όλων των κέντρων και νοσοκομειακών Υπηρεσιών Αιμοδοσίας στην Ελλάδα ακολουθεί τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines), ώστε να γίνεται αυστηρή επιλογή των αιμοδοτών. Επομένως, όσοι αιμοδοτούν και καταγράφονται στα αρχεία είναι κατά βάση υγιείς και ως επί το πλείστον πληρούν τα βασικά κριτήρια καταλληλότητας.

Τα ερευνητικά εργαλεία της μελέτης αποτέλεσαν:

1. Ειδικό προτυπωμένο ερωτηματολόγιο λήψης ιστορικού, κοινό για όλες τις Υπηρεσίες Αιμοδοσίας στην Ελλάδα και εκδιδόμενο από τον κεντρικό φορέα (Υπουργείο Υγείας). Οι ερωτήσεις που περιέχονται στο ερωτηματολόγιο είναι προσαρμοσμένες στις διεθνείς οδηγίες και αποτελούν ένα αξιόπιστο πρώτο εργαλείο αποκλεισμού από την πράξη της αιμοδοσίας, ατόμων συμπεριφοράς υψηλού κινδύνου.

2. Εργαστηριακές δοκιμασίες υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας. Συγκεκριμένα, ο προσδιορισμός του HBsAg, των αντισωμάτων έναντι του HCV, HIV 1,2 και HTLV 1,2 έγινε με τη μικροσωματιδιακή ανοσοενζυμική μέθοδο MEIA (αυτοματοποιημένο σύστημα A x SYM, ABBOT) με ευαισθησία έως και 99%[19-21], ενώ για τη σύφιλη χρησιμοποιήθηκε η κροκυδοαντίδραση RPR με ανάλογη υψηλή ευαισθησία[21,22]. Σε περίπτωση οριακών ή θετικών αποτελεσμάτων για HIV 1, 2 έγινε επιβεβαίωση στο Κέντρο Αναφοράς AIDS Βορείου Ελλάδος με τη μέθοδο Western Blot, ενώ η σύφιλη επιβεβαιώθηκε στο Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης με FTA μέθοδο. Ως επιβεβαιωτική μέθοδος για θετικά HCV αντισώματα χρησιμοποιήθηκε η RIBA και για θετικά HTLV 1, 2 αντισώματα η Western Blot. Η επιβεβαίωση για την ηπατίτιδα C και τον HTLV έγινε στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας του Γενικού Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης.

Μετά την ανεύρεση των ονομάτων από τις τράπεζες αίματος, αναζητήθηκαν οι καρτέλες των επιλεχθέντων αιμοδοτών με το πλήρες ιστορικό τους, όπως αυτό καταγράφτηκε βάση του ειδικού προτυπωμένου ερωτηματολογίου που συμπληρωνόταν σε κάθε αιμοδοτική πράξη. Πρέπει να σημειωθεί ότι ερωτηματολόγια με πλήρη στοιχεία υπήρχαν διαθέσιμα μόνο από το έτος 2006 και το μεγαλύτερο μέρος του έτους 2005 και γι' αυτό η παρούσα έρευνα ασχολήθηκε μόνο με τους αιμοδότες της συγκεκριμένης χρονικής περιόδου.

Η καταγραφή των επιλεχθέντων αιμοδοτών έγινε με πολλή προσοχή, για να αποφευχθούν οι επαναλήψεις και οι διπλοεγγραφές. Σε περίπτωση συνωνυμίας λαμβάνονταν υπόψη και λοιπές παράμετροι (τύπος αιμοδοσίας, έτη αιμοδοσίας κα), ενώ στην περίπτωση που αυτό δεν ήταν δυνατό, η επιλογή των ονομάτων γινόταν τυχαία.

Συνολικά, επιλέχθηκαν 426 υγιείς αιμοδότες το 2006 (ομάδα ελέγχου) και 463 υγιείς αιμοδότες, που αποτέλεσαν την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου για το 2005, όπως είχαν καταγραφεί στα αρχεία της Υπηρεσίας κατά τις ανωτέρω χρονολογίες. Ο αντίστοιχος αριθμός των μονάδων αίματος από θετικούς αιμοδότες για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα ανήλθε σε 16 για το 2006 και 20 για το 2005, αντίστοιχα. Από το σύνολο των αιμοδοτών, υγιών και μη, που ανέρχεται στους 889 και για τα δύο έτη, 34 παραλείφθηκαν λόγω διαπιστωμένων διπλοεγγραφών. Επιπλέον, στην ομάδα ελέγχου παραλείφθηκαν όσοι αιμοδότες ανευρέθησαν κατά την τυχαιοποίηση θετικοί για τα συγκεκριμένα νοσήματα.

Οι 855 εναπομείναντες αιμοδότες μελετήθηκαν ως προς την ηλικία (έγινε διαστρωμάτωση κατά ηλικιακές ομάδες), το φύλο, τον τύπο αιμοδότη, την αιμοδοτική συχνότητα και την εθνικότητα στη συγκεκριμένη Υπηρεσία.

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των συλλεγέντων στοιχείων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 14.0. Έγινε εφαρμογή, εκεί όπου κρίθηκε απαραίτητο, της δοκιμασίας κατά χ^2 και της ακριβούς δοκιμασίας κατά Fisher (Fisher's Exact Test), όταν ο αναμενόμενος αριθμός συχνοτήτων ήταν μικρότερος του 5.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Χαρακτηριστικά των αιμοδοτών στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας του Νομού Πιερίας κατά τα έτη 2005-2006

Τα αποτελέσματα, ως προς τα χαρακτηριστικά των αιμοδοτών έχουν ως εξής:

– Σε σύνολο 855 αιμοδοτών οι 679 ήταν άντρες (79,4%) και οι 176 γυναίκες (20,6%).
– Η αντιστοιχία Ελλήνων-αλλοδαπών ήταν 826 Έλληνες (96,6%) και 29 αλλοδαποί (3,4%). Από τους Έλληνες, οι 654 ήταν άντρες (79,2%) και οι 172 γυναίκες (20,8%), ενώ από τους αλλοδαπούς μόλις οι 4 ήταν γυναίκες (13,8%)
– Η ηλικιακή κατανομή 852 από τους 855 αιμοδότες (95,8% του συνόλου), φαίνεται στον πίνακα 1 και αφορά, κατά κύριο λόγο τα άτομα ηλικίας 36-45 ετών (39,6%).

Η κατανομή του φύλου στις ανωτέρω ηλικιακές ομάδες περιγράφεται στην εικόνα 1. Φαίνεται να υπάρχει μια σαφής υπεροχή των αντρών, που δικαιολογείται άλλωστε από το γεγονός της συνολικής αριθμητικής υπεροχής τους, στις νεότερες ηλικίες, η οποία αναστρέφεται στις μεγαλύτερες ηλικίες (>46 ετών) με υπεροχή, στις περισσότερες περιπτώσεις, του γυναικείου φύλου.

Σχετικά με τον τύπο αιμοδότη, η παρούσα έρευνα κατηγοριοποιεί το μελετώμενο δείγμα στις ακόλουθες κατηγορίες:

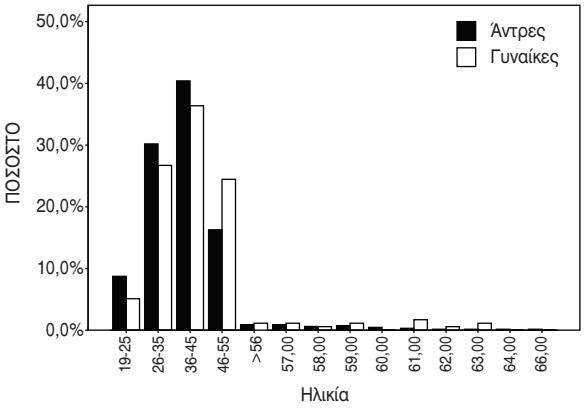
Πίνακας 1. Ηλικιακή κατανομή των αιμοδοτών του Νομού Πιερίας κατά τα έτη 2005-2006

Διαστρωμάτωση κατά ομάδες (σε έτη)	Συχνότητα	Ποσοστό%
19-25	68	8
26-35	251	29,5
36-45	337	39,6
46-55	153	18
56	8	0,9
57	8	0,9
58	5	0,6
59	7	0,8
60	3	0,4
61	5	0,6
62	2	0,2
63	3	0,4
64	1	0,1
66	1	0,1
Σύνολο	852	100

- Εθελοντές αιμοδότες
- Αιμοδότες αντικατάστασης
- Αιμοδότες, που ανήκουν σε αιμοδοτικούς συλλόγους και δίνουν αίμα εθελοντικά.

Σε σύνολο 854 αιμοδοτών από τους 855 του δείγματος (δε βρέθηκε μια εγγραφή) ανευρέθησαν 235 εθελοντές αιμοδότες (27,5%), 432 αιμοδότες αντικατάστασης (50,6%) και 187 αιμοδότες ανήκοντες σε συλλόγους (21,9%).

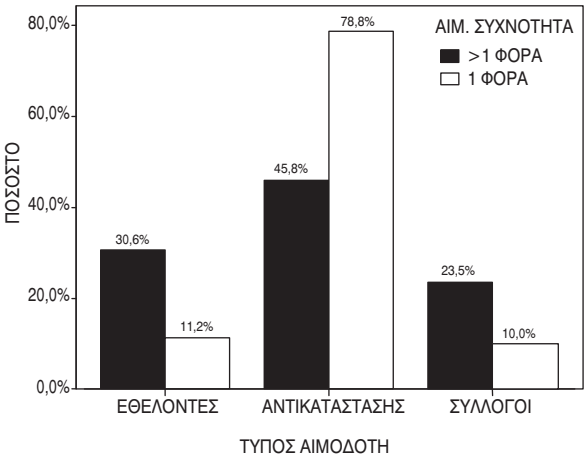
Όσον αφορά στην αιμοδοτική συχνότητα (πρώτη φορά, >1 φορά), σε σύνολο 811 εγγραφών (91,2% του συνόλου) βρέθηκαν 731 αιμοδότες να έχουν αιμοδοτήσει πάνω από 1 φορά (90,1%) και μόλις 80 αιμοδότες, που δεν είχαν ποτέ στο παρελθόν δώσει αίμα (9,9%). Αξίζει να αναφερθεί σε



Εικ. 1. Ηλικιακή κατανομή των αντρών και γυναικών αιμοδοτών του Νομού Πιερίας κατά τα έτη 2005-2006.

αυτό το σημείο πως λόγω της έλλειψης στοιχείων από το ιστορικό κάποιων εγγραφών του έτους 2005, δεν προσδιορίστηκε η αιμοδοτική συχνότητα 78 αιμοδοτών (8,8%).

Στην εικόνα 2, παρουσιάζεται η αιμοδοτική συχνότητα σε συνάρτηση με τον τύπο αιμοδότη (εθελοντής, αντικατάστασης, σύλλογοι). Χαρακτηριστικό είναι το μεγάλο ποσοστό αιμοδοτών πρώτης φοράς που είναι αιμοδότες αντικατάστασης (78,8%). Ενδιαφέροντα στατιστικά στοιχεία προκύπτουν και για την αιμοδοτική συχνότητα των αιμοδοτών ως προς την ηλικία, όπως παρουσιάζονται στην εικόνα 3. Έχει ενδιαφέρον η παρατήρηση ότι η ηλικιακή ομάδα των 19-25 ετών εμφανίζει τη μεγαλύτερη αναλογία σε αιμοδότες πρώτης φοράς και ακολουθούν αρκετά πιο πίσω, κατά σειρά, οι αιμοδότες ηλικίας 26-35 ετών, 56 ετών, 36-45 και 46-55 ετών. Όλοι οι αιμοδότες >57 ετών, έχουν αιμοδοτήσει περισσότερο από μία φορά.



Εικ. 2. *Αιμοδοτική συχνότητα των αιμοδοτών του Νομού Πιερίας κατά τα έτη 2005-2006 σε συνάρτηση με τον τύπο αιμοδότη (εθελοντές, αντικατάστασης, σύλλογοι).*

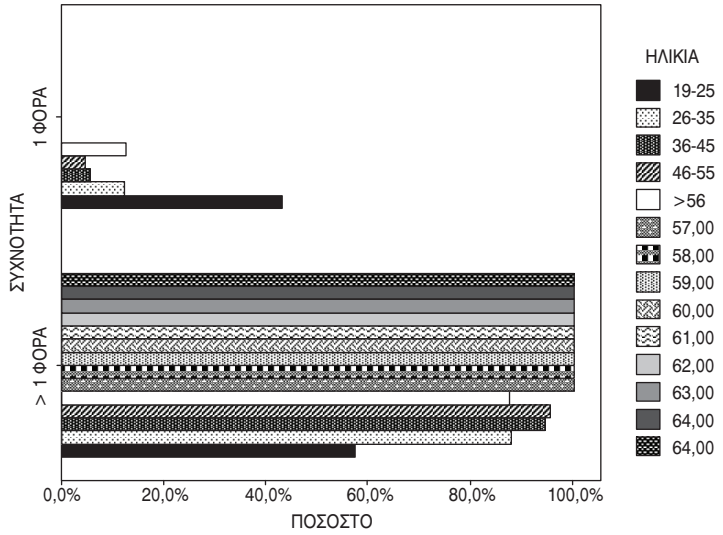
Επιπρόσθετα, στην εικόνα 4 παρουσιάζεται η κατανομή της αιμοδοτικής συχνότητας ανάμεσα στα δύο φύλα, με τις γυναίκες να εμφανίζουν σχεδόν το διπλάσιο ποσοστό αιμοδοτών πρώτης φοράς (15,7%) σε σύγκριση με τους άντρες (8,4%).

Σχετικά με την ηλικία, την αιμοδοτική συχνότητα και τον τύπο αιμοδότη μεταξύ Ελλήνων και αλλοδαπών (Εικ. 5-7) προκύπτουν ότι οι αλλοδαποί αιμοδότες ανήκουν στις μικρότερες ηλικιακές ομάδες (19-45 ετών), η πλειοψηφία τους είναι αιμοδότες πρώτης φοράς (αντιστοιχούν στο 10% του συνόλου των αιμοδοτών πρώτης φοράς και μόλις στο 1,5% στο σύνολο των τακτικών αιμοδοτών) και αιμοδότες αντικατάστασης (5,8% είναι αιμοδότες αντικατάστασης και μόλις 1,4% εθελοντές και αιμοδότες ανήκοντες σε συλλόγους).

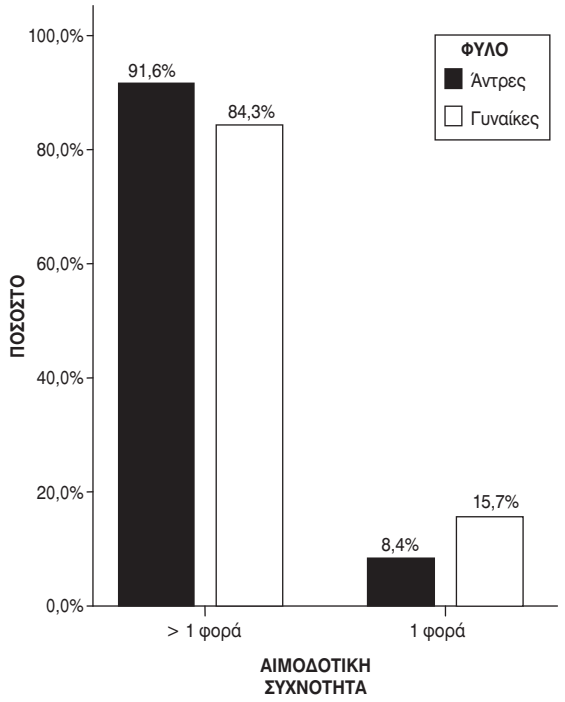
2. Επιπολασμός των αιματογενώς μεταδιδόμενων νοσημάτων στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας Κατερίνης κατά τα έτη 2005-2006

2.1. Θετικοί αιμοδότες για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα

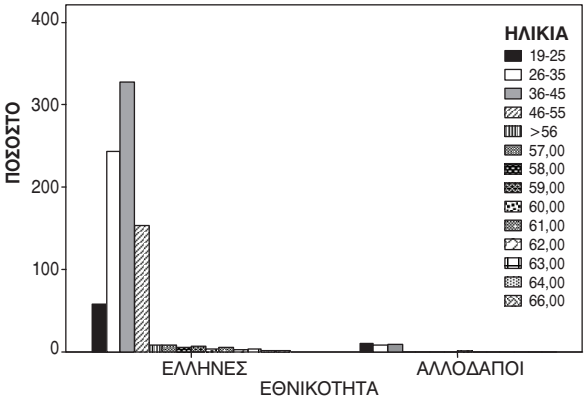
Σε σύνολο 35 οροθετικών αιμοδοτών (36 συνολικά δείγματα, διότι ένας αιμοδότης βρέθηκε θετικός στις ηπατίτιδες Β και C συγχρόνως), η κατανομή



Εικ. 3. *Αιμοδοτική συχνότητα των αιμοδοτών του Νομού Πιερίας κατά τα έτη 2005-2006 σε συνάρτηση με την ηλικία.*



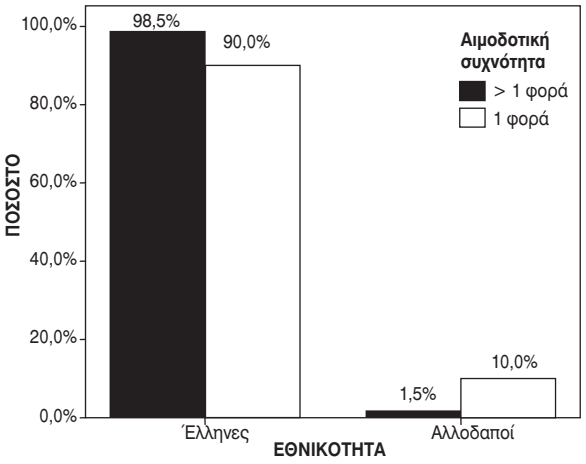
Εικ. 4. *Αιμοδοτική συχνότητα των αιμοδοτών του Νομού Πιερίας κατά τα έτη 2005-2006 σε σχέση με το φύλο.*



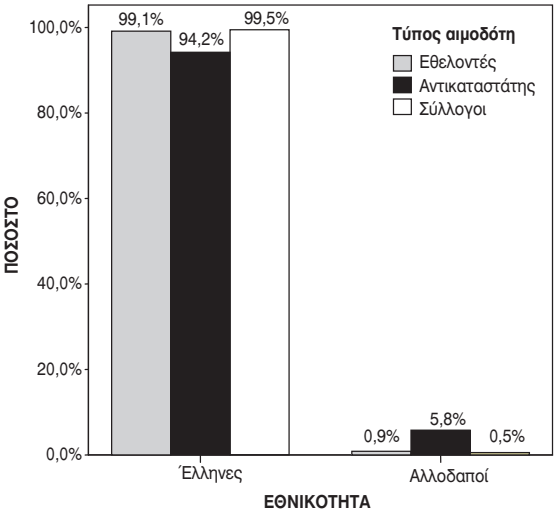
Εικ. 5. *Ηλικιακή κατανομή Ελλήνων και αλλοδαπών αιμοδοτών στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας Κατερίνης κατά τα έτη 2005-2006.*

αυτών σύμφωνα με το φύλο, την ηλικία, εθνικότητα, αιμοδοτική συχνότητα και τον τύπο του αιμοδότη, έχει ως εξής:

– Οι 30 οροθετικοί, από τους 35 συνολικά, ήταν άντρες (85,7%) και μόλις οι 5 γυναίκες (14.3%)
– 7 οροθετικοί αιμοδότες ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα των 19-25 ετών (20%), 8 στην ομάδα των 26-35 ετών (22,9%), 12 στην ομάδα των 36-45 ετών (34,3%), 6 στην ομάδα των 46-55 ετών



Εικ. 6. *Αιμοδοτική συχνότητα Ελλήνων και αλλοδαπών αιμοδοτών στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας Κατερίνης κατά τα έτη 2005-2006.*



Εικ. 7. *Τύπος αιμοδότη σε Έλληνες και αλλοδαπούς αιμοδότες στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας Κατερίνης κατά τα έτη 2005-2006.*

(17,1%) ενώ ένας αιμοδότης ήταν 59 ετών και ένας 63 ετών αντίστοιχα (2,9% και 2,9% αντίστοιχα)

– Σε σύνολο 34 οροθετικών αιμοδοτών (δεν ανευρέθηκε μια εγγραφή), 5 ήταν εθελοντές αιμοδότες (14,7%), 28 αιμοδότες αντικατάστασης (82,4%) και μόλις ένας ανήκε σε αιμοδοτικό σύλλογο (2,9%)
– Σε σύνολο 28 οροθετικών αιμοδοτών (δεν ανευρέθησαν 7 σχετικές εγγραφές λόγω ελλείψεως στοιχείων από το ιστορικό), 14 ήταν αι-

μοδότες πρώτης φοράς (50%) και 14 είχαν δώσει αίμα ξανά στο παρελθόν (50%)
- 22 οροθετικοί αιμοδότες ήταν ελληνικής καταγωγής (62,9%) και 13 αλλοδαποί (37,1%)
- 29 αιμοδότες ήταν θετικοί για ηπατίτιδα Β (82,9%), 4 θετικοί για ηπατίτιδα C (11,4%) και 3 (8,6%) θετικοί για σύφιλη. Δεν ανευρέθησαν θετικοί αιμοδότες για τις HIV και HTLV λοίμωξη.

2.2. Υγιείς αιμοδότες

Σε σύνολο 820 υγιών αιμοδοτών, ανευρέθησαν:
- 649 άντρες (79,1%) και 171 γυναίκες (20,9%)
- Όσον αφορά στην ηλικία, (Πίν. 2) διαπιστώνεται ότι υπερτερεί στους υγιείς αιμοδότες η ηλικιακή ομάδα των 36-45 ετών (39.8%) και ακολουθούν κατά σειρά με ποσοστό 29,7% η ομάδα ηλικίας 26-35 ετών και με ποσοστό 18% η ομάδα των 46-55 ετών.
- Σε σύνολο 820 υγιών αιμοδοτών από τους 854 συνολικά εγγεγραμμένους, 230 ήταν εθελοντές αιμοδότες (28%), 404 αιμοδότες αντικατάστασης (49,3%) και 186 ανήκαν σε συλλόγους (22,7%)
- Σε σύνολο 783 αιμοδοτών από τους 854, 717 (91,6%) είναι αιμοδότες, που έχουν δώσει αίμα πάνω από μια φορά, ενώ μόλις 66 αιμοδότες (8,4%) είναι αιμοδότες πρώτης φοράς

Πίνακας 2. Ηλικιακή κατανομή των υγιών αιμοδοτών της Υπηρεσίας Αιμοδοσίας Κατερίνης κατά τα έτη 2005-2006

		Συχνότητα	Ποσοστό %
Ηλικία σε έτη	19-25	61	7,5
	26-35	243	29,7
	36-45	325	39,8
	46-55	147	18,0
	>56	41	5,0
	Σύνολο	817	100,0
	Απώλειες	37	
Δείγμα μελέτης		854	

- Σε σύνολο 820 αιμοδοτών, 804 είναι ελληνικής καταγωγής (98%) και 16 αλλοδαποί (2%).

3. Σύγκριση επιδημιολογικών δεδομένων υγιών και θετικών αιμοδοτών για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας του Γ.Ν. Κατερίνης κατά τα έτη 2005-2006

Η κατανομή των οροθετικών αιμοδοτών κατά φύλο και κατά νόσημα κατά τα έτη 2005-2006 παρουσιάζεται στον πίνακα 3. Για το έτος 2006, δε διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών ως προς το HBsAg , ενώ για το έτος 2005 διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ως προς το HBsAg ($p<0,05$). Δηλαδή για το 2006, υπάρχει ενδεικτική υπεροχή των αντρών HBsAg οροθετικών ενώ για το 2005, η υπεροχή αυτή είναι σαφής και στατιστικώς σημαντική. Ωστόσο, συνολικά κατά τα έτη 2005-2006, ανευρέθησαν 27 άντρες και 2 γυναίκες HBsAg θετικοί, χωρίς η παραπάνω διαφορά να είναι στατιστικώς σημαντική, πράγμα που σημαίνει πως η υπεροχή των αντρών στην οροθετικότητα κατά τα παραπάνω έτη είναι τυχαία.

Όσον αφορά στην ηπατίτιδα C, κατά τα έτη 2005-2006, ανευρέθησαν 2 HCV θετικοί άντρες και 2 γυναίκες, ενώ δε διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών ως προς την HCV οροθετικότητα. Ομοίως, ανευρέθησαν 2 οροθετικοί για σύφιλη άντρες και μια γυναίκα, χωρίς η προαναφερθείσα διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα ως προς την οροθετικότητα για σύφιλη να είναι στατιστικώς σημαντική κατά τις παραπάνω χρονολογίες.

Η κατανομή κατά ηλικία των οροθετικών αιμοδοτών παρουσιάζεται στον πίνακα 4. Για τα έτη 2005-2006, δε διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών ομάδων αιμοδοτών ως προς την οροθετικότητα για τις

Πίνακας 3. Κατανομή κατά φύλο των οροθετικών αιμοδοτών για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα των ετών 2005, 2006

2005	HIV λοίμωξη	Ηπατίτιδα Β	Ηπατίτιδα C	Σύφιλη	HTLV λοίμωξη
Άντρες	0	17	0	2	0
Γυναίκες	0	0	0	1	0
2006					
Άντρες	0	10*	2*	0	0
Γυναίκες	0	2	2	0	0
Σύνολο	**0**	**29**	**4**	**3**	**0**

* Ένας αιμοδότης βρέθηκε HBsAg και HCV θετικός

Πίνακας 4. Κατανομή κατά ηλικία των οροθετικών αιμοδοτών για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα των ετών 2005, 2006

2005 Ηλικία	HIV λοίμωξη	Ηπατίτιδα Β	Ηπατίτιδα C	Σύφιλη	HTLV λοίμωξη
19-25	0	4	0	0	0
26-35	0	6	0	0	0
36-45	0	5	0	2	0
46-55	0	1	0	0	0
>56	0	1	0	1	0
2006					
19-25	0	3	1	0	0
26-35	0	1*	1*	0	0
36-45	0	3	2	0	0
46-55	0	5	0	0	0
>56	0	0	0	0	0

* Ένας αιμοδότης βρέθηκε HBsAg και HCV θετικός

ηπατίτιδες Β και C. Αντίθετα, διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ υγιών και RPR οροθετικών αιμοδοτών κατά τα παραπάνω έτη, ως προς την ηλικία ($p<0,05$) με επικρατούσα την ηλικιακή ομάδα των 36-45 ετών.

Η κατανομή των οροθετικών αιμοδοτών κατά τύπο αιμοδότη εμφανίζεται στους πίνακες 5 και 6. Διαπιστώνεται ότι από τους 28 HBsAg οροθετικούς αιμοδότες, οι περισσότεροι είναι αιμοδότες αντικατάστασης με σημαντική στατιστική διαφορά έναντι των εθελοντών αιμοδοτών ($p<0,05$). Ανευρέθησαν ακόμη 3 θετικοί HCV και 3 θετικοί RPR αιμοδότες αντικατάστασης, χωρίς να προκύπτει, ωστόσο, στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς τον τύπο αιμοδότη για τα συγκεκριμένα νοσήματα. Πιο συγκεκριμένα, μόνο για την ηπατίτιδα Β, για το έτος 2006, υπήρχε ενδεικτική υπεροχή στην οροθετικότητα των αιμοδοτών αντικατάστασης ($p>0,05$), ενώ το έτος 2005 υπερείχαν σημαντικά στην οροθετικότητα οι αιμοδότες αντικατάστασης

Πίνακας 5. Κατανομή των οροθετικών αιμοδοτών για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα κατά τύπο αιμοδότη, ανά έτος, κατά τα έτη 2005-2006

2005	HIV λοίμωξη	Ηπατίτιδα Β	Ηπατίτιδα C	Σύφιλη	HTLV λοίμωξη
Εθελοντές	0	0	0	0	0
Αντικατάστασης	0	15	0	3	0
Σύλλογοι	0	1	0	0	0
2006					
Εθελοντές	0	4	1	0	0
Αντικατάστασης	0	8*	3*	0	0
Σύλλογοι	0	0	0	0	0
Σύνολο	0	28	4	3	0

* Ένας αιμοδότης βρέθηκε HBsAg και HCV θετικός

Πίνακας 6. Κατανομή των οροθετικών αιμοδοτών για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα κατά τύπο αιμοδότη κατά τα έτη 2005-2006 (αθροιστικά)

2005-2006	HIV λοίμωξη	Ηπατίτιδα Β	Ηπατίτιδα C	Σύφιλη	HTLV λοίμωξη
Εθελοντές	0	4	1	0	0
Αντικατάστασης	0	23*	3*	3	0
Σύλλογοι	0	1	0	0	0

* Ένας αιμοδότης βρέθηκε HBsAg και HCV θετικός

Πίνακας 7. Κατανομή των οροθετικών αιμοδοτών για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα κατά αιμοδοτική συχνότητα ανά έτος, κατά τα έτη 2005-2006

2005	HIV λοίμωξη	Ηπατίτιδα Β	Ηπατίτιδα C	Σύφιλη	HTLV λοίμωξη
>1 φορά	0	4	0	3	0
1 φορά	0	6	0	0	0
2006					
>1 φορά	0	6	1	0	0
1 φορά	0	6*	3*	0	0
Σύνολο	0	22	4	3	0

* Ένας αιμοδότης βρέθηκε HBsAg και HCV θετικός

Πίνακας 8. Κατανομή των οροθετικών αιμοδοτών για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα κατά αιμοδοτική συχνότητα κατά τα έτη 2005-2006 (αθροιστικά)

2005-2006	HIV λοίμωξη	Ηπατίτιδα Β	Ηπατίτιδα C	Σύφιλη	HTLV λοίμωξη
>1 φορά	0	10	1	3	0
1 φορά	0	12*	3*	0	0

* Ένας αιμοδότης βρέθηκε HBsAg και HCV θετικός

($p<0,05$).

Η κατανομή των οροθετικών αιμοδοτών κατά αιμοδοτική συχνότητα για τα έτη 2005, 2006, παρουσιάζεται στους πίνακες 7 και 8. Κατά τη στατιστική ανάλυση των στοιχείων, διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των αιμοδοτών πρώτης φοράς και των τακτικών αιμοδοτών ως προς το HBsAg κατά τα έτη 2005-2006, ($p<0,05$). Εντούτοις, σε μετρήσεις που έγιναν ανά έτος, βρέθηκε πως το 2005 υπερείχαν σημαντικά στην οροθετικότητα οι αιμοδότες πρώτης φοράς ($p<0,05$), ενώ το 2006 υπήρχαν στο ίδιο ποσοστό οροθετικοί αιμοδότες τόσο πρώτης φοράς, όσο και αιμοδότες με ιστορικό περισσοτέρων της μιας αιμοδοσίας ($p<0,05$).

Ανάλογα, για την ηπατίτιδα C, οι οροθετικοί ήταν αιμοδότες πρώτης φοράς και η διαφορά αυτή είναι στατιστικώς σημαντική ($p<0,05$), ενώ για τη σύφιλη, υπερείχαν στην οροθετικότητα οι αιμοδότες που είχαν δώσει αίμα στο παρελθόν πάνω από μια φορά, χωρίς ωστόσο η ανωτέρω διαφορά να είναι στατιστικώς σημαντική.

Όσον αφορά στην εθνικότητα, (Πίν. 9 και 10) προκύπτει πως το 41,4% (12 αιμοδότες) των θετικών HBsAg αιμοδοτών είναι αλλοδαποί και μάλιστα στο σύνολο των αλλοδαπών αιμοδοτών της παρούσας μελέτης, η συντριπτική πλειοψηφία είναι HBsAg οροθετικοί (12 από τα 13 συνολικά άτομα). Για την ηπατίτιδα Β, φαίνεται να υπερέχουν στην οροθετικότητα οι αλλοδαποί αιμοδότες έναντι των Ελλήνων αιμοδοτών και η σχέση αυτή είναι στα πλαίσια της στατιστικής σημαντικότητας ($p<0,05$)

Πίνακας 9. Κατανομή των οροθετικών αιμοδοτών για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα αναλόγως της εθνικότητας (Έλληνες-αλλοδαποί), ανά έτος, κατά τα έτη 2005-2006

2005	HIV λοίμωξη	Ηπατίτιδα Β	Ηπατίτιδα C	Σύφιλη	HTLV λοίμωξη
Έλληνες	0	9	0	3	0
Αλλοδαποί	0	8	0	0	0
2006					
Έλληνες	0	8*	3*	0	0
Αλλοδαποί	0	4	1	0	0
Σύνολο	0	29	4	3	0

* Ένας αιμοδότης βρέθηκε HBsAg και HCV θετικός

Πίνακας 10. Κατανομή των οροθετικών αιμοδοτών για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα αναλόγως της εθνικότητας (Έλληνες - αλλοδαποί), κατά τα έτη 2005-2006 (αθροιστικά)

2005-2006	HIV λοίμωξη	Ηπατίτιδα Β	Ηπατίτιδα C	Σύφιλη	HTLV λοίμωξη
Έλληνες	0	17*	3*	3	0
Αλλοδαποί	0	12	1	0	0

* Ένας αιμοδότης βρέθηκε HBsAg και HCV θετικός

τόσο το 2005, όσο και το 2006. Αντίθετα, δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ Ελλήνων και αλλοδαπών υγιών για την ηπατίτιδα C και τη σύφιλη κατά τα παραπάνω έτη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα χαρακτηριστικά του αιμοδότη στο Νομό Πιερίας αντιστοιχούν, ως επί το πλείστον, στα γενικά χαρακτηριστικά του Έλληνα αιμοδότη και είναι *άντρας, ηλικίας 25-45 ετών, που δίνει αίμα για φιλικό ή συγγενικό πρόσωπο*. Συγκεκριμένα, στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε πως η συντριπτική πλειοψηφία των αιμοδοτών είναι άντρες (79,4%), ενώ οι γυναίκες αγγίζουν μόλις το 20,6%. Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με αντίστοιχα ευρήματα από άλλες μελέτες τόσο στο διεθνή όσο και στον Ελλαδικό χώρο[11,18]. Πιθανές εξηγήσεις ως προς τη διαφορά φύλου συνδέονται με βιολογικούς λόγους, δεδομένου ότι οι γυναίκες αδυνατούν να αιμοδοτήσουν σε κάποιες περιόδους της ζωής τους, όπως κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσης με συνοδό παρουσία αναιμίας, στην περίοδο της εγκυμοσύνης και του χρονικού διαστήματος μετά τον τοκετό[18].

Επιπρόσθετα, τίθενται κριτήρια καταλληλότητας για αιμοδοσία, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για αιμοδοσία αντικατάστασης συγγενικού αίματος, που οι άντρες πληρούν, διότι είναι περισσότερο ξεκούραστοι και λιγότερο συναισθηματικά φορτισμένοι από τις γυναίκες, οι οποίες πολύ συχνά είναι επιφορτισμένες με την ψυχική και σωματική επιβάρυνση από τη φροντίδα του ασθενή[18].

Όσον αφορά στην ηλικία, η παρούσα μελέτη κατέδειξε πως η συντριπτική πλειοψηφία των αιμοδοτών είναι ηλικίας κυμαινόμενης μεταξύ 25-45 ετών (69,1%), γεγονός που συμφωνεί με ευρήματα άλλων ερευνών[11,18]. Επιπλέον, καταδεικνύεται το μικρό ποσοστό αιμοδοτών πρώτης φοράς (9,9%), που γίνεται ιδιαίτερα αισθητό στις νεαρές ηλικίες και στις γυναίκες και που συμφωνεί με άλλες βιβλιογραφικές πηγές. Αυτή η διαπίστωση κάνει επιτακτική την ανάγκη προσέλκυσης αυτών των δύο κατηγοριών στην Αιμοδοσία και δεικνύει τις αδυναμίες των υπαρχουσών υπηρεσιών Υγείας του Νομού, αλλά και της πολιτείας γενικότερα στην προσέλκυση τους. Νέες στρατηγικές προσέγγισης πρέπει να εφαρμοστούν, όπως είναι η εφαρμογή προγραμμάτων ενημέρωσης και πληροφόρησης σε χώρους, όπου φιλοξενούνται νέοι (λύκεια, οργανώσεις νέων, στρατόπεδα, μέσες, ανώτερες και ανώτατες σχολές) και η προσέγγιση γυναικείων συλλόγων[18].

Σχετικά με τον τύπο αιμοδότη, υπερέχουν στο Νομό Πιερίας οι αιμοδότες αντικατάστασης (50,6%) και ακολουθούν με μικρή διαφορά οι εθελοντές αιμοδότες (27,5%) ενώ τελευταίοι έρχονται οι αιμοδότες, που ανήκουν σε αιμοδοτικούς συλλόγους (21,9%). Η σχέση αυτή ισχύει επιμέρους τόσο στην κατηγορία των υγιών, όσο και στην κατηγορία των φορέων για τα έτη 2005-2006. Οι προαναφερθείσες διαπιστώσεις συμφωνούν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία[4,11,18] και ανάγουν ως πιθανούς λόγους για την ερμηνεία του φαινομένου, που παρατηρείται και σε άλλες μεσογειακές χώρες, τους ισχυρούς δεσμούς της οικογένειας, οι οποίοι ωθούν τους Έλληνες να προσφέρουν ευκολότερα το αίμα τους για κάποιο συγγενή[4].

Ενδιαφέροντα στοιχεία προκύπτουν και για τους αλλοδαπούς μετανάστες, και ιδιαίτερα για τους Αλβανούς. Το μεγαλύτερο ποσοστό τους είναι αιμοδότες αντικατάστασης, ανήκουν στις μικρότερες ηλικιακές ομάδες και δίνουν αίμα για πρώτη φορά. Και σε αυτούς υπερέχουν οι άντρες και οι νεαρές ηλικίες (19-45 ετών). Ωστόσο, το πιο ενδιαφέρον συμπέρασμα έχει να κάνει με την οροθετικότητα για το σύνολο των αιματογενώς μεταδιδόμενων νοσημάτων. Είναι βιβλιογραφικά τεκμηριωμένος ο υψηλότερος επιπολασμός, κυρίως των ηπατίτιδων Β και C, σε αυτούς τους πληθυσμούς[12,13-16]. Στην παρούσα έρευνα, κατά τα έτη 2005-2006, ανευρέθησαν συνολικά 12 οροθετικά δείγματα στο σύνολο των 29 αλλοδαπών αιμοδοτών (41,3%). Τα περισσότερα αφορούσαν στην ηπατίτιδα Β ($p<0,05$) και λιγότερα στην ηπατίτιδα C και στη σύφιλη, στις οποίες δεν ανευρέθηκε οι αλλοδαποί να υπερέχουν σημαντικά των Ελλήνων στην οροθετικότητα .

Τα χαρακτηριστικά του Πιεριέα οροθετικού αιμοδότη για τα αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα συνάδουν με τα γενικά χαρακτηριστικά του οροθετικού αιμοδότη στην Ελληνική επικράτεια, όπως παρουσιάζεται από τα επιδημιολογικά στοιχεία του Συντονιστικού Κέντρου Αιμοεπαγρύπνησης για τα έτη 1996-2004[8] και αφορούν σε *άντρα, αλλοδαπό, ηλικίας 25-40 ετών, αιμοδότη πρώτης φοράς, που δίνει αίμα για το συγγενή ή το φίλο.* Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε πως οι αιμοδότες πρώτης φοράς έχουν σημαντικά αυξημένα ποσοστά οροθετικότητας σε σύγκριση με τους παλαιότερους αιμοδότες ($p<0,05$) για τις ηπατίτιδες, όχι όμως και για τη σύφιλη (όπου υπερτερούν οι παλαιότεροι αιμοδότες).

Οι άντρες οροθετικοί είναι περισσότεροι από τις γυναίκες, αλλά μόνο για την ηπατίτιδα Β το έτος 2005 υπερτερούν σημαντικά ($p<0,05$). Για τις ηπατίτιδες C και σύφιλη, υπάρχει ενδεικτική υπεροχή τους. Κάτι ανάλογο παρατηρείται και στην ηλικιακή κατανομή των οροθετικών. Το Συντονιστικό Κέντρο Αιμοεπαγρύπνησης αναφέρει πως για τη HIV λοίμωξη επικρατέστερη είναι η ηλικία των 18-40 ετών, ενώ οι HBsAg θετικοί απαντώνται περισσότερο στην ηλικιακή ομάδα των 25-45 ετών, οι HCV θετικοί είναι ηλικίας 30-49 ετών και οι έχοντες σύφιλη 25-44 ετών[8].

Ενδεικτικά αναφέρεται πως τα τελευταία έτη, το μοναδικό κρούσμα AIDS(2001) στο Νομό Πιερίας ήταν άντρας αιμοδότης, που ανήκε στην προαναφερθείσα επικρατούσα ηλικιακή ομάδα για τη λοίμωξη. Επίσης, οι ηλικίες των οροθετικών Πιεριέων αιμοδοτών για τα λοιπά νοσήματα συνάδουν με τις αντίστοιχες ηλικιακές ομάδες, που αναφέρει το Κέντρο Αιμοεπαγρύπνησης. Αξιοσημείωτη είναι η μεγαλύτερη συγκριτικά ηλικία των αιμοδοτών με σύφιλη ($p<0,05$) σε σχέση με τα άλλα νοσήματα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση πως η πλειοψηφία των οροθετικών αιμοδοτών τα έτη 2005-2006 είναι αιμοδότες αντικατάστασης (82,4%). Άλλωστε, είναι τεκμηριωμένη η συσχέτισή τους με αυξημένη συχνότητα μεταδοτικών νοσημάτων, ενώ η πιθανή εξήγηση του φαινομένου αυτού αφορά στο γεγονός ότι η συγκεκριμένη κατηγορία αιμοδοτών αιμοδοτεί από ανάγκη και όχι συνειδητοποιημένα ως εθελοντική προσφορά, διακατεχόμενη από ένα αίσθημα αλληλεγγύης για τον συνάνθρωπο (όπως συμβαίνει με τους εθελοντές αλτρουιστές αιμοδότες). Επιπλέον, καλείται να αιμοδοτήσει, πολλές φορές, κάτω από συναισθηματική φόρτιση και πιθανόν για αυτό το λόγο να αποκρύπτει προβλήματα υγείας ή επικίνδυνης συμπεριφοράς[18].

Σε ανάλογα πορίσματα με την παρούσα μελέτη καταλήγει και παλαιότερη έρευνα της Υπηρεσίας Αιμοδοσίας Κατερίνης[23], η οποία είχε σαν αντικείμενο μελέτης τον επιπολασμό της ηπατίτιδας Β στους αιμοδότες του Νομού κατά το έτος 2000. Ανέφερε χαρακτηριστικά πως η συχνότητα των δεικτών της ηπατίτιδας Β στους εθελοντές ανευρέθηκε σημαντικά μικρότερη σε σύγκριση με αυτήν των αιμοδοτών αντικατάστασης (ευκαιριακών), κάτι που επιβεβαιώνεται από τα δεδομένα και σε αυτή τη μελέτη.

Η σκόπιμη απόκρυψη πληροφοριών και δηλώσεως αναληθών στοιχείων από την πλευρά του αιμοδότη κατά τη συμπλήρωση του ειδικού ερωτηματολογίου και τα σφάλματα ανάκλησης πληροφοριών (recall bias), πέραν της επισφαλούς εκτίμησης που παρέχει για τον αποκλεισμό των δυνητικά οροθετικών αιμοδοτών, αποτελεί και ένα από τους πιο σημαντικούς περιορισμούς της μελέτης.

Επιπλέον, ένας σημαντικός περιορισμός εγκυρότητας έχει να κάνει με την γενίκευση (generalizability) της εν λόγω μελέτης. Τα αποτελέσματα αναφέρονται αποκλειστικά στο συγκεκριμένο Νομό με τη συγκεκριμένη δημογραφική σύνθεση και κοινωνικοοικονομικό περιβάλλον. Οποιαδήποτε προσπάθεια γενίκευσης των αποτελεσμάτων τόσο σε πανελλαδικό επίπεδο, όσο και σε επίπεδο άλλων νομών είναι άστοχη και πρέπει να αποφεύγεται, χωρίς ωστόσο να παρεμποδίζεται η συγκριτική αξιολόγηση αυτών μεταξύ διαφορετικών περιοχών, αλλά και του συνόλου της Ελληνικής επικράτειας.

Συμπερασματικά, τα αναφερόμενα στοιχεία είναι δυνατόν να συνεισφέρουν στη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των υπηρεσιών Υγείας του Νομού Πιερίας και επιπλέον, στο σχεδιασμό προγραμμάτων ενίσχυσης της εθελοντικής αιμοδοσίας. Η ασφάλεια στις μεταγγίσεις αίματος μπορεί να επιτευχθεί, πέρα από την προσεκτική και αυστηρή αξιολόγηση των αιμοδοτών, κυρίως, με την προσέλκυση των πιο ασφαλών ομάδων του πληθυσμού στο πρόβλημα της εξεύρεσης αίματος.

ABSTRACT

***Tsalidou M, Bostanitis J, Papadopoulou M, Arvanitidou-Vagiona M*. Epidemiology of blood donors for blood transmitted diseases in blood donation service of prefecture Pieria.** *Hell Iatr 2008, 74: 222-233*

The aim of this study was to analyse the epidemiological data concerning blood transmitted diseases among blood donors, in the Blood Donation Service of the Prefecture of Pieria. During the time period 2005-2006, a random sample of blood donors, which included a randomized number of healthy donors and the total number of positive blood donors for blood transmitted diseases for the years mentioned above, was selected from the files of the Blood Donation Service. A total of 855 blood donors were studied, 826 were Greeks (96.6%) and 29 foreigners (3.4%). There were 79.4% males, 69.1% were aged 26-45 years, 50.6% were replacement donors and 90.1% had given blood more than once. Donors aged 19-25, and females as opposed to males (15.7% vs 8.4%) were first time donors. We found 35 positive donors for blood transmitted diseases, 30 males and 5 females. Positive HBsAg and HCV donors were first time and replacement donors, while 41% of HBsAg positive donors were foreigners. Results show that the typical blood donors in Pieria are males, ages 26-45 yrs., that give blood for a relative or friend. The overwhelming majority of healthy blood donors are regular donors, whereas those donors positive for blood transmitted diseases are first time blood donors. Young persons aged 19-25 yrs. and females, twice as often as males, give blood for first time. Only for HBsAg seropositivity, foreigner positive donors surpass Greek donors ($p<0.05$).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Ξηνοτρούλας Ι.* Μεταγγίσεις αίματος – Ιογενείς λοιμώξεις στο http://www.nos.teilam.gr/docs/imerides/diimerida21102005/mera2/metaggiseis_aimatos_kai_iogeneis_loimwkseis.pdf, με ημερομηνία πρόσβασης την 23/2/2007.

2. *Polizzoto MN, Wood EM, Ingham H, Keller AJ.* Reducing the risk of transfusion-transmissible viral infection through blood donor selection. Transfusion 2008, 48: 55-63.

3. *Μαγούλα Ε, Πιλιτσίδου Ε, Βασιλειάδου Α, Σαρατσένο Μ.* Μελέτη της συχνότητας των αιματογενώς μεταδιδόμενων ιογενών λοιμώξεων σε γενικό πληθυσμό και σύγκριση με τον αιμοδοτικό πληθυσμό. Περιλήψεις εργασιών 3ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Θεσσαλονίκη, 2004: 347.

4. *Edditorial article.* Blood donation systems as an integral part of the health system. Arch Hell Med 2000: 17.

5. Blood donor requirements. Bloodbook com. Information for life / available on http://www.bloodbook.com/donr-requir.html, accessed in 23/2/2007.

6. *Μπένου Κ.* Περιφερειακό Κέντρο Αιμοδοσίας Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών. 2002. Διαθέσιμο στην ηλεκτρονική διεύθυνση http://www.apodimos.com/arthra/index_gen69.html με ημερομηνία πρόσβασης την 23/2/2007.

7. *Καραβαγγέλη-Βλάτσα Ε.* Εθελοντική αιμοδοσία. Μικροβιολογικά Χρονικά 2005, 21: 131-40.

8. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής αλληλεγγύης. Β΄ ΔΥΠΕ, Γ.Ν. Αθηνών "Γ. Γεννηματάς", Γ΄ Περιφερειακό Κέντρο Αιμοδοσίας, Κέντρο Ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων, Συντονιστικό Κέντρο Αιμοεπαγρύπνησης. Δελτίο επιδημιολογικής επιτήρησης Λοιμώξεων που μεταδίδονται με το αίμα (1996-2004) και επιτήρησης ανεπιθύμητων αντιδράσεων και συμβάντων σχετικά με τη μετάγγιση αίματος (1997-2004), Αθήνα, Νοέμβριος 2005: 12-23.

9. *Δίτσα Μ, Κεχαγιά Ν, Αντωνιάδου Δ, Γκιόκας Π, Γεωργιάδου Π, Καπανίδου Ε.* Σύλλογοι αιμοδοτών: Η συμβολή τους στην εθελοντική αιμοδοσία. Τόμος πρακτικών 14ου Πανελλήνιου Αιματολογικού Συνεδρίου 2003, 1 (6): 257.

10. *Leigh L, Bist M, Alexe R.* Marketing blood drives to students: a case study. Int J Health Care Qual Assur 2007, 20: 84-95.

11. *Γρούζη Ε, Τσιτούρας Ε, Ασημακοπούλου Θ, Σπηλιωτοπούλου Ι.* Χαρακτηριστικά της φυσιογνωμίας του Έλληνα αιμοδότη. Τόμος πρακτικών 13ου Πανελλήνιου Αιματολογικού Συνεδρίου, 24-27 Οκτωβρίου 2002, 1: 188.

12. *Γαλάτη Π.* 260 εκατ. ευρώ για την ένταξη μεταναστών. Καθημερινή 8 Δεκ. 2002.

13. *Πετεινέλη Ε, και συν.* Διερεύνηση των HBV και HCV λοιμώξεων στους οικονομικούς μετανάστες στην Ελλάδα. Περιλήψεις 3ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Θεσσαλονίκη, 2004: 274.

14. Ξανθάκη και συν. Επιπολασμός ορολογικών δεικτών ηπατίτιδας Β και C σε αλλοδαπούς εργαζόμενους στη χώρα μας. Τόμος πρακτικών 9ου Πανελλήνιου Αιματολογικού Συνεδρίου, 12-15 Νοεμβρίου, Ηράκλειο Κρήτης, 1998, 1: 319.

15. *Σελιμάς Ι, Χρυσάφη Ε.* Συχνότητα του HBsAg σε υγιείς αιμοδότες και αλλοδαπούς του νομού Αιτωλοακαρνανίας. Τόμος πρακτικών 14ου Πανελλήνιου Αιματολογικού Συνεδρίου, 2003, 1: 289.

16. *Βαγενά Δ, Τσιρογιάννη Π, Solfrizzi Μ.Π, Τριανταφύλλου Β, Πολίτη Κ.* Επίπτωση του προσφυγικού κύματος στην αιμοδοσία. Ηθικά και ιατρικά διλήμματα. Τόμος πρακτικών 13ου Πανελλήνιου Αιματολογικού Συνεδρίου, 24-27 Οκτωβρίου 2002, 1: 190.

17. Επιδημιολογία-Σημειώσεις. Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών σπουδών Ιατρική Ερευνητική Μεθοδολογία. ΑΠΘ, 2005-2006: 151-2.

18. *Γιάρτζα-Ταξίδου Ε.* Προσδιοριστικοί παράγοντες της δυναμικής της Αιμοδοσίας στην περιοχή της Μακεδονίας. Διδακτορική Διατριβή, τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, αρ. 1393, Θεσσαλονίκη, 2001: 108-11, 114-8.

19. *Ορφανού- Κουμερκερίδου Ε.* Κλινική σημασία των μετρήσεων και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων στις ηπατίτιδες Β και C στο: Κλινικοεργαστηριακή Μεθοδολογία, Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, 2006.

20. *Αναστασίου Θ, Κεφάλας Α, Κοζανίτη Ε, Χαρίση Μ, Πετρόγλου Ν, Τσάρας Κ.* Επιπολασμός της ηπατίτιδας C σε εθελοντές αιμοδότες και διαγνωστική ποιότητα της ανοσοενζυμικής δοκιμασία ΜΕΙΑ. Τόμος πρακτικών 12ου Πανελλήνιου Αιματολογικού Συνεδρίου, Αθήνα, Νοέμβριος 2001, 1: 284-5.

21. *Παπαπαναγιώτου Ι, Κυριαζοπούλου-Δαλαϊνα Β.* Ιατρική Μικροβιολογία και Ιολογία University studio press, πρώτη έκδοση, Θεσσαλονίκη, 2001: 285-301, 272-82, 163-9.

22. *Κωστούλα-Τσιάρα Α.* Σύφιλη, εργαστηριακή διάγνωση στο: Μικροβιολογικά Χρονικά, τόμος 20ος, Θεσσαλονίκη, 2004.

23. *Παπαδοπούλου Μ, Φιλίπποβιτς Σ, Αργυρίδης Δ*. Επιπολασμός της ηπατίτιδας Β σε αιμοδοτικό πληθυσμό του Νομού Πιερίας. Τόμος πρακτικών 11ου Πανελλήνιου Αιματολογικού Συνεδρίου, Νοέμβριος, Θεσσαλονίκη, 2000, 3: 153.

Αλληλογραφία:
Μ. Τσαλίδου
Α΄ πάροδος Κουντουριώτου 3
601 00 Κατερίνη

Corresponding Author:
M. Tsalidou
A′ street Koundouriotou 3
601 00 Katerini
Greece

Ελληνική Ιατρική 2008, 74, 3: 234 - 238

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Παροδική εμφάνιση συνδρόμου Κηλαϊδίτη σε ασθενή με δύσπνοια-ορθόπνοια και επιγαστραλγία

Π. Κοτσάφτης, Γ. Μαλαματάρης, Κ. Μάμαλη, Γ. Γιαννόγλου

Α΄ Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σύνδρομο Κηλαϊδίτη καλείται το σύνολο των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την παρεμβολή τμήματος του παχέος εντέρου (σπανιότερα του λεπτού) μεταξύ του ήπατος και του δεξιού ημιδιαφράγματος. Η περίπτωσή μας αναφέρεται σε άνδρα ηλικίας 71 ετών ο οποίος προσήλθε στην Αæ Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης με αίσθημα δύσπνοιας-ορθόπνοιας και άλγος επιγαστρίου. Από το ατομικό αναμνηστικό παρουσίαζε στεφανιαία νόσο, χρόνια κολπική μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια. Από τον καθημερινό κλινικό έλεγχο δεν βρέθηκαν αντικειμενικά παθολογικά ευρήματα. Στον εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκαν αυξημένες τιμές ουρίας, κρεατινίνης και ουρικού οξέος. Το υπερηχοκαρδιογράφημα έδειξε ευρήματα καρδιακής ανεπάρκειας και κλάσμα εξώθησης 48%. Από τον απεικονιστικό έλεγχο στην απλή ακτινογραφία θώρακος βρέθηκαν αυξημένες διαστάσεις καρδιακής σκιάς και ακτινοδιαφανές μόρφωμα υποδιαφραγματικά στην περιοχή πάνω από το ήπαρ, το οποίο σε συνδυασμό με την επιγαστραλγία και την απουσία άλλων ευρημάτων έθεσε την διάγνωση του συνδρόμου Κηλαϊδίτη. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του, χορηγήθηκε φουροσεμίδη ενδοφλεβίως, δόθηκαν υπακτικά, συστήθηκε ελαφρά (υδαρής) διατροφή και παρατεταμένη κατάκλιση, παράλληλα με τη λοιπή αγωγή (δακτυλίτιδα, τρινιτρική γλυκερίνη, ασπιρίνη, ατορβαστατίνη, αλδοστερόνη, ασενοκουμαρόλη). Την 4η ημέρα νοσηλείας του τα οξέα συμπτώματα υποχώρησαν. Το ακτινολογικό εύρημα του ακτινοδιαφανούς μορφώματος δεξιά υποδιαφραγματικά, δεν επιβεβαιώθηκε στην αξονική τομογραφία θώρακος, που έγινε μετά 5 ημέρες. Μετά από νοσηλεία οκτώ ημερών ο ασθενής εξήλθε ασυμπτωματικός όσον αφορά στα οξέα συμπτώματά του, με την διάγνωση ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια και σύνδρομο Κηλαϊδίτη. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το σημείο Κηλαϊδίτη δεν ήταν μόνιμο απεικονιστικό εύρημα.

Ελλην Ιατρ 2008, 74: 234 - 238.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύνδρομο Κηλαϊδίτη καλείται το σύνολο των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την παρεμβολή τμήματος του παχέος εντέρου (σπανιότερα του λεπτού) μεταξύ του ήπατος και του δεξιού ημιδιαφράγματος. Η αιτία του συνδρόμου δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί.[1-4] Η περίπτωσή μας αναφέρεται σε παροδική εμφάνιση συνδρόμου Κηλαϊδίτη σε ενήλικα άνδρα με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής και καρδιακής ανεπάρκειας, που προσήλθε στο Νοσοκομείο με συμπτώματα δύσπνοιας-ορθόπνοιας και επιγαστραλγίας.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

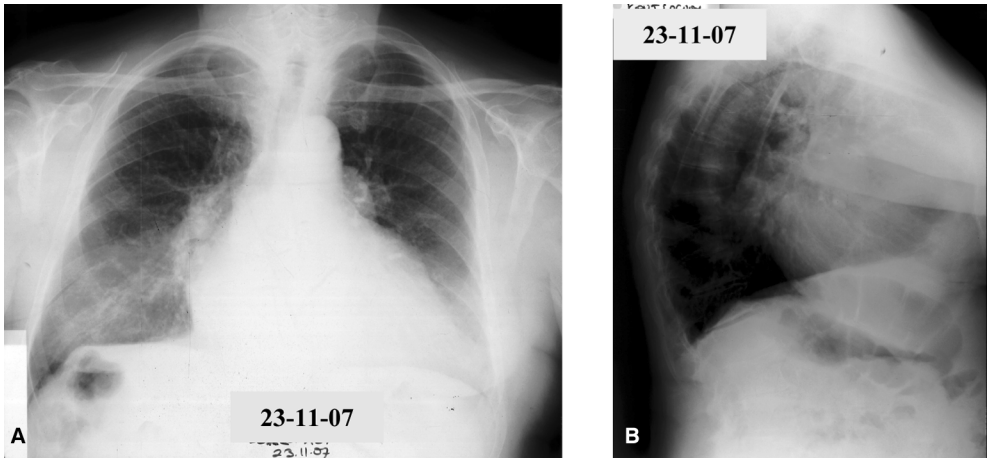
Άνδρας ηλικίας 71 ετών προσήλθε στην κλινική μας με αίσθημα δύσπνοιας-ορθόπνοιας και αναφερόμενο άλγος επιγαστρίου την τελευταία εβδομάδα. Από το ατομικό αναμνηστικό ιστορικό του παρουσίαζε στεφανιαία νόσο, χρόνια κολπική μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια. Στο πρόσφατο ιστορικό του αναφέρεται ότι το τελευταίο έτος νοσηλεύθηκε τρεις φορές με παρόμοια συμπτώματα. Πριν από την παρούσα νοσηλεία του, ελάμβανε δακτυλίτιδα, τρινιτρική γλυκερίνη, ασπιρίνη, ατορβαστατίνη, αλδοστερόνη, ασε-

Πίνακας 1

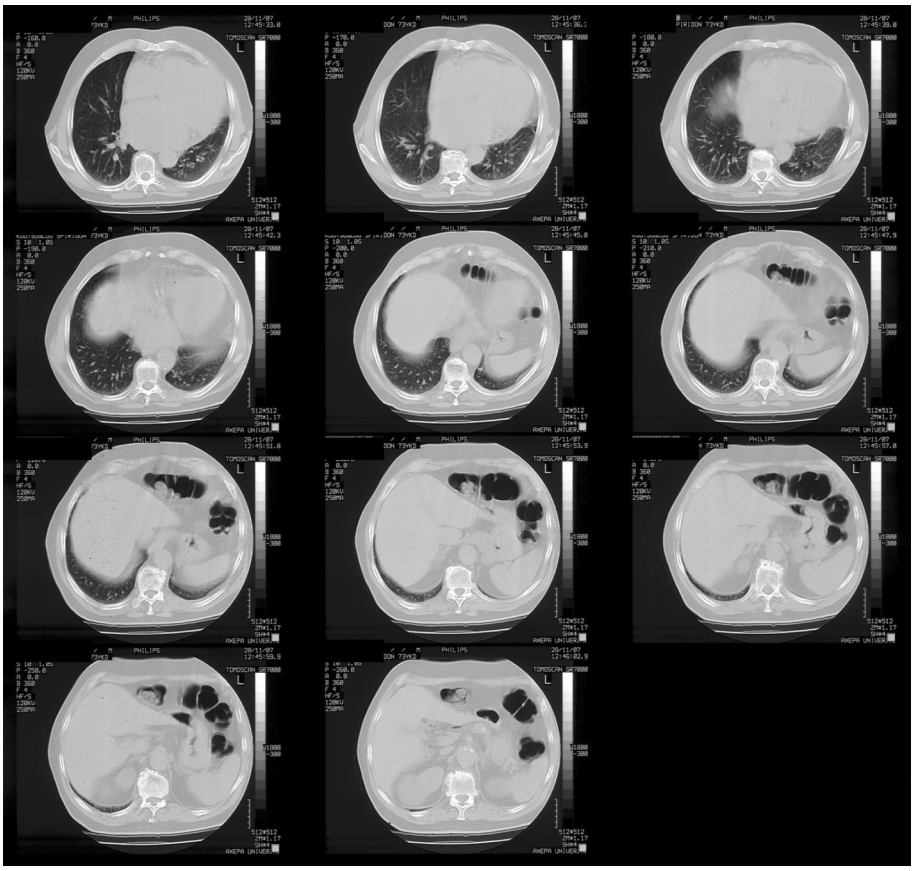
Εργαστηριακές εξετάσεις	Τιμές 1ης ημέρας	Τιμές 8ης ημέρας	Φυσιολογικές τιμές
Λευκά αιμοσφαίρια (WBC)	5,6×103	7,59×103	3,8-10,5×103/μl
Ουδετερόφιλα	62,6%	58,6%	45-75%
Λεμφοκύτταρα	24%	27,4%	20-45%
Μεγάλα μονοπύρηνα	9,5%	8,4%	2-10%
Ηωσινόφιλα	3,7%	5,3%	1-6%
Βασεόφιλα	0,2%	0,3%	0-1%
Αιματοκρίτης (Hct)	41,2	45,7	40-54%
Πυροσταφυλική τρανσαμινάση (SGPT)	16	20	0-40 U/l
Οξαλοξεική τρανσαμινάση (SGOT)	10	12	0-38 U/l
Ουρικό οξύ (URCA)	9,8	7,9	2,4-7 mg/dl
Ουρία (Urea)	75	102	10-50 mg/dl
Κρεατινίνη (Cr)	1,87	1,08	0,5-1,2 mg/dl
Γαλακτική αφυδρογονάση (LDH)	484	451	240-480 U/l
Κινάση της κρεατινίνης (CK)	84	86	0-190 U/l
Ισοένζυμο MB της CK	16	19	0-24 U/l
Τροπονίνη (Tn)	0,06	0,02	<0,03 ng/ml
Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (TKE)	8	–	1-20 mm

νοκουμαρόλη και φουροσεμίδη. Κατά την κλινική εξέταση βρέθηκαν: καρδιακοί τόνοι εξασθενημένοι-μη ρυθμικοί, μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στη βάση του δεξιού πνεύμονα, μετεωρισμός κοιλίας, μειωμένος περισταλτισμός εντέρου και ήπια ευαισθησία στην εν τω βάθει ψηλάφηση του επιγαστρίου. Από την 1η ημέρα νοσηλείας του έγινε ενδοφλέβια χορήγηση της φουροσεμίδης και επιπλέον προστέθηκαν στην αγωγή υπακτικά, ελαφρά (υδαρής) διατροφή και παρατεταμένη κατάκλιση. Την 4η ημέρα νοσηλείας τα οξέα συμπτώματα υποχώρησαν. Κατά την καθημερινή κλινική εξέταση ο ασθενής ήταν απύρετος και δεν παρατηρήθηκαν σημεία καρδιακής συμφόρησης, αιμοδυναμικής αστάθειας, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές ή διαταραχές των αερίων αίματος. Ο εργαστηριακός έλεγχος φαίνεται στον πίνακα 1. Στα πλαίσια διερεύνησης διενεργήθηκαν: α) απλή ακτινογραφία θώρακος στην οποία βρέθηκε αύξηση των ορίων της καρδιάς, υποψία πυκνωτικής περιοχής στο πρόσθιο βασικό τμήμα του δεξιού κάτω λοβού και ύπαρξη ακτινοδιαφανούς μορφώματος υποδιαφραγματικά στην περιοχή πάνω από το ήπαρ (Εικ. 1Α και 1Β). β) αξονική τομογραφία θώρακος, 5 ημέρες μετά την απλή ακτινογραφία θώρακος, στην οποία βρέθηκε διάταση καρδιακών κοιλοτήτων ιδίως ΑΡ, απουσία παθολογικών ευρημάτων εκ του πνευμονικού παρεγχύματος και απουσία διογκωμένων λεμφαδένων (Εικ. 2) γ) υπερηχοκαρδιογράφημα με ευρήματα: διάταση και υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας, μικρή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, γιγαντιαίος αριστερός κόλπος και κλάσμα εξώθησης 48%. Επίσης ελαφρά υποκινησία του κατωτέρου τοιχώματος με φυσιολογικές δεξιές κοιλότητες και επασβέστωση του τοιχώματος της ανιούσας αορτής.

Μετά από νοσηλεία οκτώ ημερών ο ασθενής εξήλθε ασυμπτωματικός όσον αφορά στα οξέα συμπτώματά του, με διάγνωση καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας και σύνδρομο Κηλαϊδίτη.



Εικ. 1. *Απλή ακτινογραφία θώρακος του ασθενούς (ιδέ κείμενο).*



Εικ. 2. *Αξονική τομογραφία του ασθενούς (ιδέ κείμενο).*

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύνδρομο Κηλαϊδίτη καλείται το σύνολο των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την παρεμβολή τμήματος του παχέος εντέρου (σπανιότερα του λεπτού) μεταξύ του ήπατος και του δεξιού ημιδιαφράγματος. Η ανατομική αυτή ιδιαιτερότητα όταν δεν συνοδεύεται από συμπτώματα καλείται σημείο Κηλαϊδίτη. Το σύνδρομο περιγράφηκε πρώτη φορά το 1910 από τον ακτινολόγο Δημήτριο Κηλαϊδίτη.

Η συχνότητα εμφάνισής του στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,025% έως 0,28%.[1-13] Το σύνδρομο παρατηρείται συχνότερα σε ενήλικες άνδρες, άνω των 65 ετών (άνδρες/γυναίκες: 4/1), και πολύ σπανιότερα παιδιά. Αποτελεί μάλλον επίκτητη παρά συγγενή διαταραχή.

Η περίπτωση μας αναφέρεται σε άνδρα ηλικίας 71 ετών με σύνδρομο Κηλαϊδίτη και συμπτώματα δύσπνοιας-ορθόπνοιας και επιγαστραλγίας. Ως προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση του συνδρόμου θεωρούνται το μεγάκολον, το μεγάλο σε μήκος και υπερκινητικό κόλον, ο ειλεός του παχέος εντέρου, η συσσώρευση αερίων στο έντερο, η υψηλή θέση του δεξιού ημιδιαφράγματος λόγω εκφύλισης των μυών του ή βλάβης του φρενικού νεύρου, το μικρό ήπαρ, η χάλαση των κρεμαστήρων συνδέσμων του ήπατος, η καθήλωση του ήπατος λόγω συμφύσεων, η αγενεσία του δεξιού λοβού του ήπατος, ο ασκίτης, η κίρρωση του ήπατος, το εμφύσημα, η λοβεκτομή του πνεύμονα, η τελειόμηνη κύηση, η αεροφαγία στα παιδιά και σε ηλικιωμένους με πνευματική καθυστέρηση, η γαστροσκόπηση.[1-13] Στη μελέτη των Chan και συν. αναφέρεται ότι η καχεξία εξαιτίας μειωμένης πρόσληψης τροφής ή γενικευμένης καρκινωμάτωσης ευνοεί την εκδήλωση του συνδρόμου λόγω της απώλειας του οπισθοπεριτοναϊκού λίπους.[3] Στη μελέτη των Murphy και συν. συμπερασματικά αναφέρεται ότι η προηγούμενη παχυσαρκία σε άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος σχετίζεται με την εκδήλωση του συνδρόμου. Το φαινόμενο πιθανώς ερμηνεύεται από το γεγονός ότι ενώ αρχικά η παχυσαρκία προκαλεί συσσώρευση λίπους μεταξύ ήπατος και διαφράγματος στη συνέχεια η σταθερή απώλεια σωματικού βάρους δημιουργεί κενό δυναμικό χώρο ανάμεσά

τους, με συνέπεια την παρεμβολή τμήματος του εντέρου.[4] Στη μελέτη των Matsuo και συν. αναφέρεται αυξημένη συχνότητα του συνδρόμου στους σχιζοφρενείς.[5] Στην περίπτωσή μας ο ασθενής ήταν παχύσαρκος (BMI>30 kg/m^2) και από το ατομικό αναμνηστικό του, τον κλινικό και παρακλινικό έλεγχο στην παρούσα νοσηλεία δεν έπασχε από κάποια ψυχική, πνευμονική, γαστρεντερολογική ή νεοπλασματική νόσο.

Τα συνηθέστερα συμπτώματα εκδήλωσης του συνδρόμου είναι το κοιλιακό άλγος, η ναυτία, ο έμετος, ο μετεωρισμός της κοιλίας, η δύσπνοια, το οπισθοστερνικό άλγος, η επιγαστραλγία, η δυσκοιλιότητα, η δυσπεψία και η ανορεξία.[1-13] Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ότι τα συμπτώματα εμφανίζονται συχνότερα στους ηλικιωμένους με πνευματική καθυστέρηση και όταν ανάμεσα στο διάφραγμα και το ήπαρ παρεμβάλλεται τμήμα λεπτού εντέρου, ενώ στο τέλος της ημέρας αναφέρεται επιδείνωση των συμπτωμάτων.[4] Ο ασθενής μας παρουσίαζε συμπτώματα δύσπνοιας-ορθόπνοιας και επιγαστραλγίας επιδεινούμενα κατά τις βραδινές ώρες.

Η διάγνωση του συνδρόμου απαιτεί τη διενέργεια απλής ακτινογραφίας θώρακος σε ορθία θέση, απλή ακτινογραφία κοιλίας σε αριστερή θέση decubitus, υπέρηχογράφημα κοιλίας και αξονική τομογραφία θώρακος-κοιλίας. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από διάτρηση κοίλου σπλάγχνου, υποδιαφραγματικό απόστημα, διαφραγματοκήλη και οπισθοπεριτοναική μάζα[1-13]. Μερικές φορές η διάγνωση δυσχεραίνεται ακόμη περισσότερο, γιατί το ακτινολογικό εύρημα της παρεμβολής τμήματος του εντέρου ανάμεσα στο ήπαρ και το διάφραγμα δεν είναι μόνιμο στο ένα τρίτο των περιπτώσεων[4]. Στην περίπτωση μας το εύρημα του σημείου Κηλαϊδίτη που απεικονίσθηκε στην απλή ακτινογραφία θώρακος δεν επιβεβαιώθηκε στην αξονική τομογραφία θώρακος που έγινε μετά 5 ημέρες.

Η θεραπεία του συνδρόμου Κηλαϊδίτη είναι συνήθως συντηρητική και περιλαμβάνει την κατάκλιση, την υδαρή δίαιτα, τους υποκλυσμούς, τη χορήγηση υπακτικών και την τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα. Σε μερικές περιπτώσεις είναι απαραίτητη η χειρουργική αντιμετώπιση[1-13].

Η περίπτωσή μας αναφέρεται σε ενήλικο άνδρα με σύνδρομο Κηλαϊδίτη, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι το σημείο Κηλαϊδίτη δεν ήταν μόνιμο απεικονιστικό εύρημα.

ABSTRACT

***Kotsaftis P, Malamataris G, Mamali K, Giannoglou G.* Transient appearance of Chilaiditi's syndrome in a patient with breathlessness, orthopnea and upper-abdominal pain**. *Hell Iatr 2008, 74: 234-238.*

Chilaiditi's syndrome is caused by the interposition of the large intestine (rarely, the small intestine) between the liver and the right hemidiaphragm. We describe a case of a 71 years old man who was admitted to the 1st Cardiology Department, AHEPA University General Hospital, Thessaloniki, with complaints of breathlessness, orthopnea and upper-abdominal pain. His medical history was significant for coronary artery disease, chronic atrial fibrillation and heart failure. On physical examination no objective pathological findings were found. Laboratory studies (complete blood count, blood chemistry and urine analysis) were within normal range, except for elevated levels of serum creatinine, urea and uric acid. Cardiac ultrasonography revealed findings of heart failure, with an ejection fraction of 48%. The chest X-ray showed increased heart size and a radiotrasparent formation, subdiaphragmatically, over the liver, which in addition to the abdominal pain, justified the diagnosis of Chilaiditi's syndrome. During hospitalization, he was administered furosemide (iv), laxatives and low-calorie nutrition, in addition to his regular cardiac medications. On the fourth hospital day the acute symptoms subsided. The radiotrasparent region was not detected on chest computerized tomography (CT), performed after 5 days. Following an 8 day hospitalization, the patient was discharged free of acute symptoms, with the diagnosis of ischemic heart failure and Chilaiditi's syndrome. It is remarkable that the Chilaiditi's sign was not a permanent radiological finding.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Glatter RD, April RS, Miskovitz P, et al.* Severe recurrent abdominal pain: an anatomical variant of Chilaiditi's syndrome. Med Gen Med 2007, 9: 67.
2. *Younes N, Sbeih M.* Unusual association between renal tubular acidosis and Chilaiditi syndrome: a case report. East Mediterr Health J 2006, 12: 245-8.
3. *Chan S-Ch, Liu Ch-L, Lo Ch-M, et al.* Rapid onset Chilaiditi's sign on top of fulminant hepatic failure. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2004, 3: 476-7.
4. *Murphy JM, Maibaum A, Alexander G, et al.* Chilaiditi's syndrome and obesity. Clin Anat 2000, 13: 181-4.
5. *Matsuo T, Kotsubo D, Ichiki S, et al.* Chilaiditi's syndrome in schizophrenic patients. Jpn J Psychiatry Neurol

1987, 41: 71-5.

6. *Sorrentino D, Bazzocchi M, Badano L, et al*. Heart-touching Chilaiditi's syndrome. World J Gastroenterol 2005, 11: 4607-9.

7. *Barroso Jornet JM, Balaguer A, Escribano J, et al*. Chilaiditi syndrome associated with transverse colon volvulus: first report in a paediatric patient and review of the literature. Eur J Pediatr Surg 2003, 13: 425-8.

8. *Widjaja A, Walter B, Bleck JS, et al.* Diagnosis of Chilaiditi's syndrome with abdominal ultrasound. Z Gastroenterol 1999, 37: 607-10.

9. *Saber AA, Boros MJ*. Chilaiditi's syndrome: what should every surgeon know? Am Surg 2005, 71: 261-3.

10. *Nurdjanah S, Bayupurnama P, Maduseno S, et al*. Abdominal malignant fibrus histiocytoma infiltrating stomach with Chilaiditi's sign manifistation (a rare case report). Kobe J Med Sci 2007, 53: 119-24.

11. *Kurt Y, Demirbas S, Bilgin G, et al.* Colonic volvulus associated with Chilaiditi's syndrome: report of a case. Surg Today 2004, 34: 613-5.

12. *Nakagawa H, Toda N, Taniguchi M, et al.* Prevelance and sonographic detection of Chilaiditi's sign in cirrhotic patients without ascites. AJR 2006, 187: 589-93.

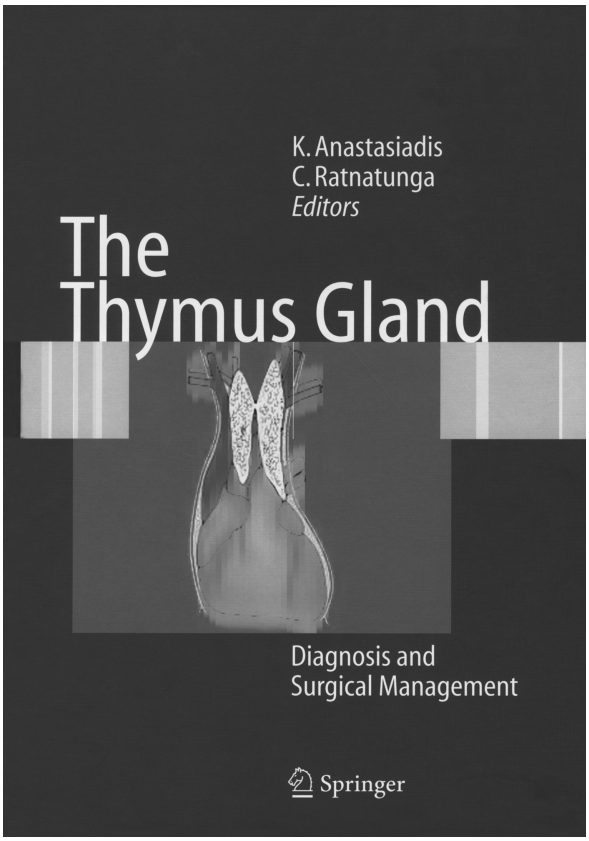
13. *Faranella E, Nazzaro C, Rosetti B, et al*. Chilaiditi's syndrome: a rare cause of abdominal pain in the differential diagnosis of the abdominal perforation. Case report. G Chir 2006, 27: 417-21.

Αλληλογραφία:
Γ. Γιαννόγλου
Α΄ Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Σ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:
G. Giannoglou
A′ Department of Cardiology
Aristotle University
AHEPA Hospital
1, S. Kyriakidi Str.
546 36 Thessaloniki
Greece

ΒΙΒΛΙΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

The Thymus Gland
K. Anastasiadis, C. Ratnatunga
Σχήμα 21 × 28 cm, σελ. 112. Έκδοση Springer 2007.



Το βιβλίο "**The Thymus Gland"** των κ.κ. Anastasiadis και C. Ratnatunga, καταγράφει στην Αγγλική γλώσσα με σαφήνεια και λιτά την ανατομία, την φυσιολογία και την παθολογία του θύμου αδένα.

Στις 110 σελίδες με τα 13 κεφάλαια, τις 61 εικόνες και τους 20 πίνακες, παρατίθενται τα ανατομικά στοιχεία του θύμου αδένα (εντόπιση, εμβρυολογία, δομή και αιμάτωση), οι λειτουργικές μεταβολές τους οι σχετικές με την ηλικία, η φυσιολογία του και οι παθήσεις του θύμου αδένα (απλασία, υπερπλασία, έκτοπος θύμος, κύστεις, ιστιοκύττωση, νεοπλασίες).

Ακολουθεί η ιδιαίτερη αναφορά στην μυασθένεια Gravis, αυτοάνοσο νόσημα του περιφερικού νευρικού συστήματος, που πολύ συχνά συνοδεύεται με παθολογία του θύμου αδένα. Στο 50% των ασθενών με μυασθένεια Gravis παρατηρούνται ανωμαλίες στον θύμο αδένα, ενώ το 10% με θύμωμα εμφανίζουν μυασθένεια.

Η συχνή αυτή σχέση μυασθένειας και θύμου καθιστά την χειρουργική εξαίρεση του παθολογικού ή ακόμη και του φυσιολογικου θύμου αδένα το "gold standard" για την αντιμετώπιση της νόσου σε πολλά νευρολογικά κέντρα.

Η ακτινολογική διάγνωση, οι χειρουργικές τεχνικές της εξαίρεσής του, οι παθολογο-ανατομικές αλλοιώσεις, καθώς και η περιεγχειρητική και μετεγχειρητική αντιμετώπιση του ασθενή παρατίθενται στα επόμενα κεφάλαια του εγχειριδίου.

Οι συγγραφείς καταγράφοντας την μέχρι πρόσφατα εμπειρία της Οξφόρδης, δίνουν τη θέση τους στα ερωτήματα που προβληματίζουν τους νευρολόγους για τις ενδείξεις της θυμεκτομής στην αντιμετώπιση της μυασθένειας Gravis. Για τους θωρακοχειρουργούς παραθέτουν τις διαφορετικές τεχνικές προσπέλασης για την εξαίρεση του θύμου αδένα.

Οι ακτινολόγοι, οι ογκολόγοι και οι παθολογοανατόμοι μπορούν επίσης να βρουν τις τελευταίες αναφορές στο πεδίο των ενδιαφερόντων τους.

Ανεπιφύλακτα το εγχειρίδιο αποτελεί χρήσιμη προσθήκη στην ιατρική μας βιβλιοθήκη.

Νικόλαος Τάσκος

Καθηγητής Νευρολογίας