

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 66 • Τεύχος 1
Ιανουάριος – Φεβρουάριος 2000

Περιεχόμενα

- | | | |
|------------------------------|----|---|
| Ενημερωτικά άρθρα | 17 | Παθογένεια της νόσου Alzheimer <i>A. Τζάτσος, A. Χαρώνης</i> |
| | 31 | Εμβρυογένεση των χειλεογναθο-υπερωϊων σχιστιών <i>K. Αντωνιάδης, Λ. Οικονόμου</i> |
| | 37 | Παρανεοπλασματικά σύνδρομα του νευρικού συστήματος <i>Σ. Π. Ζανός, Γ. Α. Σακελλαρίου</i> |
| Ερευνητικές εργασίες | 57 | Λοιμώξεις από legionella pneumophila κατά τη διετία 1988-1999 (Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα) <i>Στ. Αλεξίου-Δανιήλ, Αικ. Μανίκα, Α. Τέα, Α. Αντωνιάδης</i> |
| | 63 | Αξιολόγηση των συμβατικών απεικονιστικών μεθόδων και του σπινθηρο- γραφήματος με Tc MIBI στην εντόπιση του όγκου του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού <i>Φ. Χαρούλης, Δ. Καρβουνάρης, Χ. Σαμπάνης, Θ. Μεταξάς, Γ. Αρσος, Κ. Καρακατσάνης</i> |
| | 69 | Μερικές από τις πρωτεϊκές εμφανίσεις της νευρινωμάτωσης <i>M. Κοντούλης, Η. Παλαιοχωρολίδης, Μ. Ναούμ, Ε. Κουντουδάκη, Α. Καμάς, Χ. Καλέκου</i> |
| | 78 | Προγνωστική αξία του διακρανιακού υπερηχογραφήματος (TCD) στον κωματώδη ασθενή <i>N. Αρτέμης, Κ. Βαδικόλιας, Θ. Αρίδα, Μ. Πεφτουλίδου, Ε. Σοφινός, Ι. Μυλωνάς</i> |
| Ειδικό άρθρο | 86 | Περιβάλλον και καρκίνος <i>Z. Σινάκος</i> |
| Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις | 91 | Μυοκαρδιακή εμπλοκή σε λοιμώδη μονοπυρήνωση μιμούμενη οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου <i>Δ. Γ. Αφθονίδης, Ι. Σαμουηλίδης, Δ. Ν. Λυπουρλής, Ν. Ι. Αγγελοπούλου, Δ. Χ. Παργιανάς, Χ. Ν. Χαλκίδης</i> |

Helliniki Iatriki

Volume 66 • No 1
January – February 2000

Contents

- | | | |
|-----------------------------|----|---|
| <i>Brief Reviews</i> | 17 | Pathogenesis of Alzheimer's disease <i>Tzatsos A., Haronis A.</i> |
| | 31 | Embryogenesis of cleft lip and cleft palate <i>Antoniades K., Economou L.</i> |
| | 37 | Paraneoplastic syndromes affectining the nervous system <i>Zanos S.P., Sakellariou G.A.</i> |
| <i>Investigative papers</i> | 57 | Legionella pneumophila infections. Clinical and laboratory data <i>Alexiou-Daniel St., Manika A., Tea A., Antoniadis A.</i> |
| | 63 | Evaluation of sonography, computerized tomography and double-phase Tc-99m sestamibi scintigraphy in the detection of parathyroid lesions <i>Harsoulis F., Carvounaris D., Sampanis Ch., Metaxas T., Arsos G., Karakatsanis C.</i> |
| | 69 | Some of the protean manifestations of neurofibromatosis <i>Kontoulis M., Paleochorlides H., Naoum M., Kontoudaki E., Kamas A., Kalekou Ch.</i> |
| | 78 | Prognostic value of transcranial Doppler examination (TCD) in comatose patients <i>Artemis N., Vadikolias K., Arida F., Pefoulidou M., Sofianos E., Milonas I.</i> |
| <i>Special article</i> | 86 | Environment and cancer <i>Sinakos Z.</i> |
| <i>Case reports</i> | 91 | Myocardial involvement mimicking acute myocardial infarction in infectious mononucleosis <i>Afthonidis D., Samouilidis I., Lypourlis D., Agelopoulou N., Pargianas D., Chalkidis Ch.</i> |

Διμηνιαία Ιατρική Έκδοση
Εκδίδεται από το 1927 - Δ' Περίοδος Όργανο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης
Έπαινος Ακαδημίας Αθηνών

Ιδιοκτήτης
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Δημοσθένους 4, 546 24 - Θεσσαλονίκη
Εκδότης
UNIVERSITY STUDIO PRESS

Bimonthly Publication
Official Journal of the Thessaloniki Medical Society
First published in 1927 - Fourth period
Subscription rates (foreign countries) \$ 50.
Correspondence should be addressed to the Medical Society of Thessaloniki,
4, Dimosthenous Street, 546 24 Thessaloniki, Greece

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Πρόεδρος Ζ. ΣΙΝΑΚΟΣ
Α' Αντιπρόεδρος Α. Τουρκαντώνης **Β' Αντιπρόεδρος** Ι. Δαδούκης
Γεν. Γραμματέας Δ. Καραμήτσος
Ταμίας Ι. Κοραντζής **Ειδ. Γραμματέας** Β. Καυκιάς
Έφορος Στέγης Χ. Τσάνταλη **Έφορος Βιβλιοθήκης** Π. Αργυροπούλου-Πατάκα
Μέλη Φ. Χαρσούλης, Β. Κοντόπουλος, Θ. Παπαζιώγας
Αναπλ. Μέλη Α. Δημητριάδης, Θ. Γερασιμίδης, Α. Καραγιάννης
Ελεγκτική Επιτροπή Ι. Τριαντόπουλος, Χ. Σέμογλου, Κ. Καλλαράς

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος
Ι. Παπαπαναγιώτου
Επίτιμος Διευθυντής Συντάξεως
Ν. Ασημής
Διευθυντής Συντάξεως
Ι. Τριαντόπουλος
Αναπλ. Διευθυντής Συντάξεως
Ε. Ακριβιάδης
Επιμελητές Συντάξεως
Κ. Καλλαράς, Σ. Καραγιάννης
Μέλη
Ε. Αλεξόπουλος, Σ. Ασλανίδης, Ε. Βρεττού, Ε. Γιακουστίδης, Χ. Δεστούνη, Α. Καλλινδέρης,
Κ. Μαλακά, Α. Μηνάς, Χ. Σέμογλου, Κ. Σιαμούλης, Ν. Χαρλαύτης

Ετήσιες Συνδρομές: Γιατροί 10.000 δρχ., Μέλη Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης 8.000 δρχ.
Φοιτητές Ιατρικής 6.000 δρχ., Ιδρύματα, Οργανισμοί κ.λπ. 15.000 δρχ., Συνδρομή εξωτερικού \$50

Υπεύθυνος τυπογραφείου: Ανδρέας Μιχάλης

Αρμενοπούλου 32, 546 35 - Θεσσαλονίκη
Αλληλογραφία, εργασίες για δημοσίευση
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ, Διευθυντή Συντάξεως
Αρμενοπούλου 32, 546 30 - Θεσσαλονίκη

Εγγραφές, Εμβάσματα (συνδρομών), Διαφημίσεις
UNIVERSITY STUDIO PRESS, Ανδρέας Μιχάλης

Αρμενοπούλου 32, 546 35 Θεσσαλονίκη • Τηλ.: (031) 209.637, 209.837 Fax: 216.647 • e-mail: univstud@spark.net.gr

Παθογένεια της νόσου Alzheimer

Αλέξανδρος Τζάτσος, Αριστείδης Χαρώνης

Εργαστήριο Ανατομίας, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών

Περίληψη. Η νόσος Alzheimer αποτελεί την πιο κοινή αιτία γεροντικής άνοιας και σημαντικό κλινικό, οικονομικό και κοινωνικό πρόβλημα. Στο ενημερωτικό αυτό άρθρο περιγράφεται ο ρόλος της γλυκοπρωτεΐνης βAPP και του Αβ πεπτιδίου στην ανάπτυξη των ιστολογικών αλλοιώσεων της νόσου, οι

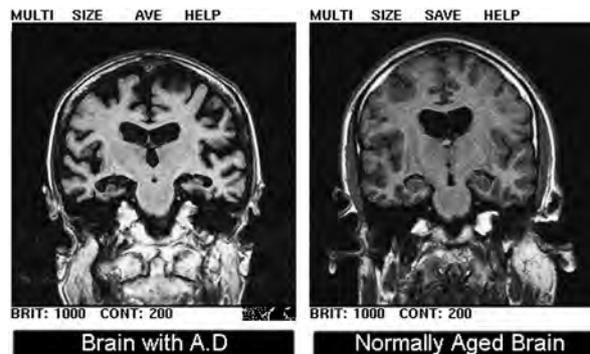
πιθανοί τρόποι δράσης των α, β, γ -secretases και οι διάφοροι μηχανισμοί νευρωνικής εκφύλισης. Τέλος γίνεται αναφορά στις οικογενείς μορφές της νόσου και στον τρόπο κληρονομιάς τους.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 17 - 30.

Η νόσος Alzheimer αποτελεί την πιο κοινή αιτία γεροντικής άνοιας. Το όνομά της οφείλεται στο Γερμανό ψυχίατρο Alois Alzheimer¹. Πρώτος το 1906, σε εγκεφάλους ασθενών, επισήμανε μικροσκοπικά την ταυτόχρονη παρουσία νευροϊνιδιακών κόμβων (neurofibrillary tangles-NFTs) και γεροντικών-νευριτικών πλακών (senile-neuritic plaques), ενώ μακροσκοπικά παρατήρησε διεύρυνση των εγκεφαλικών αυλακών των μετωπιαίων και κροταφικών λοβών, με αντιρροπιστι-



Εικ. 1. Εγκέφαλος ασθενούς με νόσο Alzheimer. Παρατηρείται έντονη διεύρυνση και ατροφία των αυλάκων του μετωπιαίου και του κροταφικού λοβού. Στα τελικά στάδια της νόσου η μάζα του εγκεφάλου είναι μικρότερη των 900gr.



Εικ. 2. Απεικόνιση εγκεφάλου με μαγνητικό συντονισμό (MRI). Η ατροφία του εγκεφαλικού παρεγχύματος στα τελικά στάδια της νόσου είναι προφανής.

κή διόγκωση των κοιλιών (Εικ. 1 και 2). Κλινικά η νόσος Alzheimer εμφανίζεται μετά την ηλικία των 50-60 ετών και τα αρχικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ανικανότητα συγκέντρωσης, απώλεια μνήμης και άλλων ανώτερων νοητικών λειτουργιών εξαιτίας της εκφύλισης των νευρικών κυττάρων και των μεταξύ τους συνδέσεων. Με την πάροδο 5-10 ετών ο αποπροσανατολισμός και η γλωσσική δυσλειτουργία οδηγούν τον ασθενή σε ακίνητη και σιωπηλή κατάσταση αντίστοιχα. Μόνο στο 10% των νοσούντων εμφανίζεται οικογενής τύπος κληρονομικότητας.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΪΝΙΔΙΑΚΩΝ ΚΟΜΒΩΝ (NEUROFIBRILLARY TANGLES-NFTs)

Οι NFTs^{2,3,4} (Εικ. 3) αποτελούν ενδοκυττάρους σχηματισμούς από ζευγαρωτά ελικοειδή ινίδια (paired helical filaments-PHF's) (Εικ. 4). Τα PHFs προέρχονται από το κυτταρόπλασμα των νευρώνων και περιβάλλουν κυκλωτερώς τον πυρήνα απωθώντας τον. Εμφανίζονται καλύτερα με χρώση αργύρου. Η τεχνική αυτή μειονεκτεί διότι φανερώνει τις αλλαγές μόνο στους νευρώνες και όχι στη γλοία.

Η σοβαρότητα της εγκεφαλικής βλάβης σχετίζεται θετικά με την πυκνότητα των NFTs στο νεοφλοιό παρά με τον αριθμό των γεροντικών πλακών (βλέπε παρακάτω). Οι NFTs² αναπτύσσονται προοδευτικά μέσα στο πυραμιδικό νευρικό σώμα ως ινιδιακές συσσωρεύσεις και μπορεί να επεκτείνονται στους δενδρίτες. Το σχήμα τους μπορεί να είναι σαν “φλόγα” ή σφαιρικό. Μετά την καταστροφή του νευρικού κυττάρου παραμένουν σαν αδιάλυτες² εξωκυττάρια δομές. Τα PHFs αποτελούνται από τέσσερα με οκτώ αδιάλυτα πρωτοϊνίδια μήκους 100μm και περιέχουν κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες. Έχουν μέγιστη διάμετρο² 20nm και περιοδικότητα² 80nm. Βιοχημικές και ανοσοϊστοχημικές μελέτες έδειξαν ότι η κύρια υπομονάδα των ινιδίων είναι μια μη φυσιολογικά φωσφορυλιωμένη μορφή της πρωτεΐνης tau² (neurofilament-associated protein). Η φυσιολογική λειτουργία της πρωτεΐνης tau είναι η επαγωγή του πολυμερισμού των μικροσωληνίσκων. Οι φωσφορυλιωμένες ισομορφές της πρωτεΐνης tau δεν συνδέονται με τους μικροσωληνίσκους και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους σχηματίζοντας τμήματα των PHFs.

Οι NFTs απαντώνται² στους μέσου μεγέθους πυραμιδικούς νευρώνες του ενδορινικού φλοιού, στο μεταιχμακό σύστημα, στον ιππόκαμπο, στην αμυγδα-

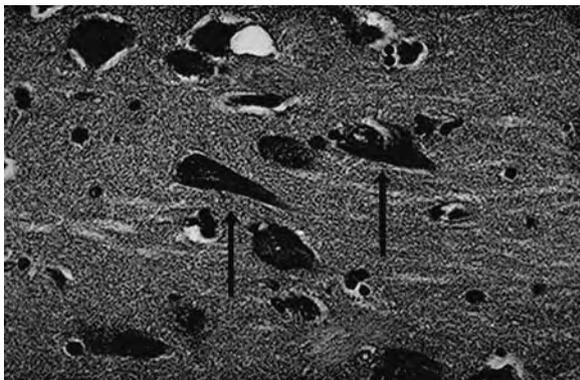
λή, στο βρεγματικό και κροταφικό λοβό. Μέχρι ενός βαθμού μπορεί να γίνει σταδιοποίηση² των αλλοιώσεων, όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση της νόσου Alzheimer με βάση την ανάπτυξη νευροϊνιδιακών κόμβων

| Στάδιο | Ανατομική θέση | Κλινικά συμπτώματα |
|--------|--|---|
| I | pre-alpha στιβάδα του μέτα-ενδορινικού φλοιού | Χωρίς κλινικά συμπτώματα |
| II | Σοβαρότερη προσβολή της περιοχής του σταδίου I | |
| III | Επιδείνωση των βλαβών και παρουσία εξωκυττάρων νευροϊνιδιακών κόμβων | Αμνησία λόγω προσβολής του ιπποκάμπου |
| IV | Προσβολή της στιβάδας I του Αμμωνείου κέρατος του ιπποκάμπου και υποφλοιικών πυρήνων | |
| V | Μαζική ανάπτυξη νευροϊνιδιακών κόμβων | Σοβαρή έκπτωση των νοητικών λειτουργιών |
| VI | | |

Οι κυριότερες υποφλοιϊκές² περιοχές που προσβάλλονται περιλαμβάνουν τα βασικά γάγγλια, τον υπομέλανα τόπο και την καλύπτρα. Η προσβολή κυρίως αφορά νευρώνες που συνδέονται με ήδη προσβεβλημένες περιοχές του φλοιού. Οι παραπάνω παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει στην υπόθεση⁵ ότι η παθολογική διαδικασία επεκτείνεται από νευρώνα σε νευρώνα μέσω των νευρωνικών δικτύων που συνδέουν τις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου.

Η συσώρευση αδιάλυτων και ανθεκτικών στην πρωτεόλυση δομών όπως οι NFTs μπορεί να οδηγή-



Εικ. 3. Οι νευροϊνιδιακοί κόμβοι στους πυραμιδικούς νευρώνες του εγκεφαλικού φλοιού συχνά έχουν σχήμα φλόγας (flame shape).



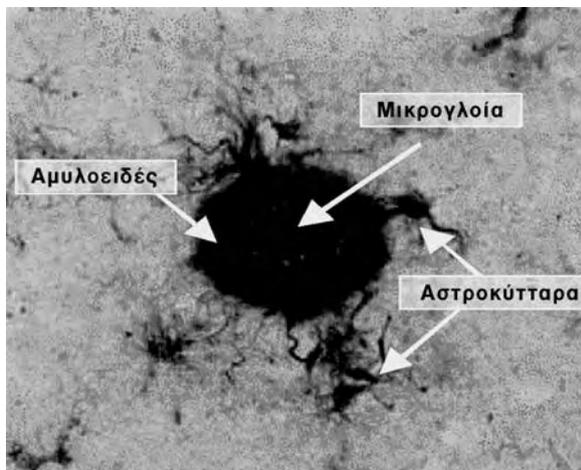
Εικ. 4. Ζευγαρωτά ελικοειδή ινίδια (paired helical filaments-PHF's)

σει ή είναι το αποτέλεσμα της αποδιοργάνωσης των κυτταροπλασματικών λειτουργιών. Τελικά, το κύτταρο πεθαίνει. Η προσβολή αφορά κυρίως νευρώνες που ενέχονται στις φλοιοφλοιοϊκές και ιπποκάμπιες συνδέσεις, με αποτέλεσμα τη διακοπή της επικοινωνίας μεταξύ του νεοφλοιού, του ιππόκαμπου και των υποφλοιοϊκών πυρήνων, που οδηγεί σε έκπτωση των νοητικών λειτουργιών.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΓΕΡΟΝΤΙΚΩΝ-ΝΕΥΡΙΤΙΚΩΝ ΠΛΑΚΩΝ (SENILE-NEURITIC PLAQUES)

Οι γεροντικές πλάκες^{3,4} (Εικ. 5) απαντώνται πιο συχνά στον εγκεφαλικό φλοιό και στις επιχειλίες δομές. Στη συνήθη μορφή αποτελούνται από εστιακές συλλογές διασταλαμένων, ελικοειδών νευριτών που βρίσκονται διατεταγμένοι γύρω από έναν αμυλοειδή πυρήνα διαμέτρου⁴ 6-10nm, ο οποίος είναι Congo-red θετικός και σχηματίζεται από το αμυλοειδικό πεπτίδιο Αβ. Το πεπτίδιο αυτό προέρχεται από την αποδόμηση με ειδικό τρόπο της διαμεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης β amyloid precursor protein (βAPP). Η γεροντική πλάκα χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενεργοποιημένων αστροκυττάρων τα οποία την περιβάλλουν και ενεργοποιημένης μικρογλοίας μέσα και γύρω από το κεντρικά τοποθετημένο αμυλοειδές που αντιπροσωπεύει το 70% της πρωτεϊνικής ουσίας.

Οι εναποθέσεις αυτές μπορούν να παρατηρηθούν⁴ στον αμυγδαλοειδή πυρήνα, στον ενδορινικό φλοιό, στον ιππόκαμπο, στον εγκεφαλικό φλοιό και σε ορισμένους υποφλοιοϊκούς πυρήνες. Η ανάπτυξη των γεροντικών πλακών ακολουθεί τρία στάδια⁴: (1) ανώριμες πλάκες που αποτελούν μια ανοργάνωτη περιοχή προσβεβλημένων νευριτών (2) ώριμες πλάκες



Εικ. 5. Απεικόνιση γεροντικής πλάκας (senile plaque) με χρώση Congo red.

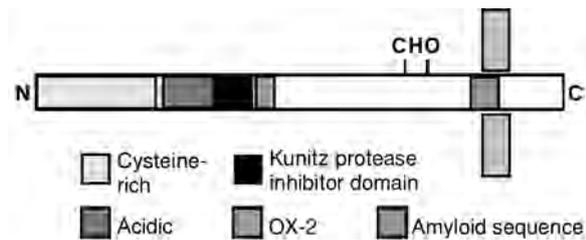
και (3) “burned out” πλάκες όπου παραμένει το αδιάλυτο αμυλοειδές ενώ όλοι οι νευρίτες έχουν καταστραφεί. Είναι σημαντικό ότι ο αριθμός και η εντόπιση των πλακών θέτει τη διάγνωση της νόσου και όχι η παρουσία τους μόνο. Δεν έχει διευκρινισθεί ακόμη αν η αρχή των νευροεκφυλιστικών διαδικασιών οφείλεται στην εξωκυττάρια εναπόθεση του Αβ πεπτιδίου και στην επακόλουθη καταστροφή των νευρώνων ή σε ενδοκυττάρια βλάβη των νευρώνων που οδηγεί σε εξωκυττάρια εναπόθεση αμυλοειδούς.

Η νόσος Alzheimer αποτελεί ένα κλινικοπαθολογικό σύνδρομο στο οποίο ανεπάρκειες διαφόρων γονιδίων σε αλληλεπίδραση με περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν, άμεσα ή έμμεσα, είτε σε μη φυσιολογική έκφραση ή καταβολισμό της γλυκοπρωτεΐνης βAPP, είτε σε μεταβολές στη σταθερότητα ή τη διαλυτότητα του Αβ πεπτιδίου. Ως αποτέλεσμα, έχουμε μια χρόνια διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής και του καταβολισμού αυτού. Βαθμιαία η συσσώρευση του αμυλοειδούς επάγει την εμφάνιση ενός καταρράκτη γεγονότων που περιλαμβάνει φλεγμονώδεις αντιδράσεις, γλοίωση, αστροκυττάρωση, μεταβολές στο επίπεδο της συνάψεως, νευροϊνδιακούς κόμβους και έκπτωση του συστήματος μεταφοράς των νευρωνικών σημάτων.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΒAPP

Η σωστή ρύθμιση της έκφρασης και η μεταμεταγραφική επεξεργασία του προϊόντος του γονιδίου που κωδικοποιεί την γλυκοπρωτεΐνη βAPP, παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου Alzheimer. Το υπεύθυνο γονίδιο έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 21(q21.3-q22.05). Ασθενείς με σύνδρομο Down (φέρουν ένα παραπάνω χρωμόσωμα 21) παρουσιάζουν υπερέκφραση της γλυκοπρωτεΐνης βAPP και τάση για ανάπτυξη βλαβών παρόμοιων με αυτών που παρατηρούνται στη νόσο Alzheimer από τη 2η-3η δεκαετία της ζωής με παρόμοια συμπτωματολογία.

Το γονίδιο⁶ που κωδικοποιεί τη γλυκοπρωτεΐνη βAPP περιέχει 19 εξόνια, τρία από τα οποία (7, 8 και 15) υφίστανται εναλλακτικό μάτισμα (alternative splicing). Από τις τρεις ισομορφές που παράγονται, η μεγαλύτερη, βAPP770 (Εικ. 6), περιέχει μια όξινη περιοχή που κωδικοποιείται από το εξόνιο 7 και εμφανίζει ομολογία με τους Kunitz-type αναστολείς των σερινοπρωτεασών (Kunitz-type serine protease inhibitor-KPI). Η γειτονική όξινη περιοχή κωδικοποιείται από το εξόνιο 8 και παρουσιάζει ομολογία με το MRC OX-2 αντιγόνο το οποίο βρίσκεται στην επιφάνεια των νευρώνων και ορισμένων κυττάρων του ανοσο-

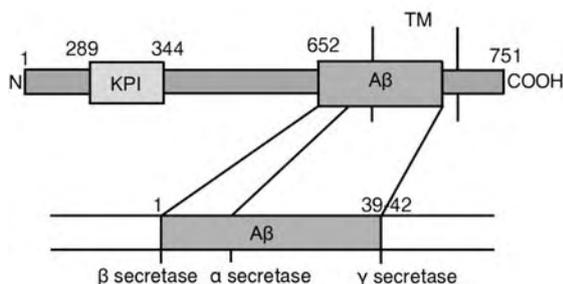


Εικ. 6. Απεικόνιση της διαμεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης βAPP και των λειτουργικών της τμημάτων.

ποιητικού συστήματος. Η ισομορφή βAPP695 δεν φέρει κανένα από τα δύο αυτά τμήματα και πρωτίστως παράγεται στους νευρώνες αποτελώντας την κύρια πηγή της γλυκοπρωτεΐνης βAPP στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η τελευταία ισομορφή, βAPP751, περιέχει το KPI τμήμα αλλά δεν φέρει τμήμα ομόλογο με το αντιγόνο MRC OX-2. Στον εγκέφαλο παράγεται μικρή ποσότητα βAPP770, ενώ ανάλογα με την περιοχή παράγεται χαμηλή, μέση ή μεγάλη ποσότητα της βAPP751. Σε καλλιέργειες τα αστροκύτταρα και η μικρογλοία εκφράζουν κυρίως mRNA ισομορφών της γλυκοπρωτεΐνης βAPP που περιέχουν το τμήμα KPI. Η γλυκοπρωτεΐνη βAPP υφίσταται αρκετές μεταμεταφραστικές αλλαγές⁴ που περιλαμβάνουν N- και O- γλυκοζυλίωση, θείωση και φωσφορυλίωση ενώ η πρωτεϊνική κινάση C και ο μεταγραφικός παράγοντας AP1 συμμετέχουν στη ρύθμιση⁷ της έκφρασης του γονιδίου της.

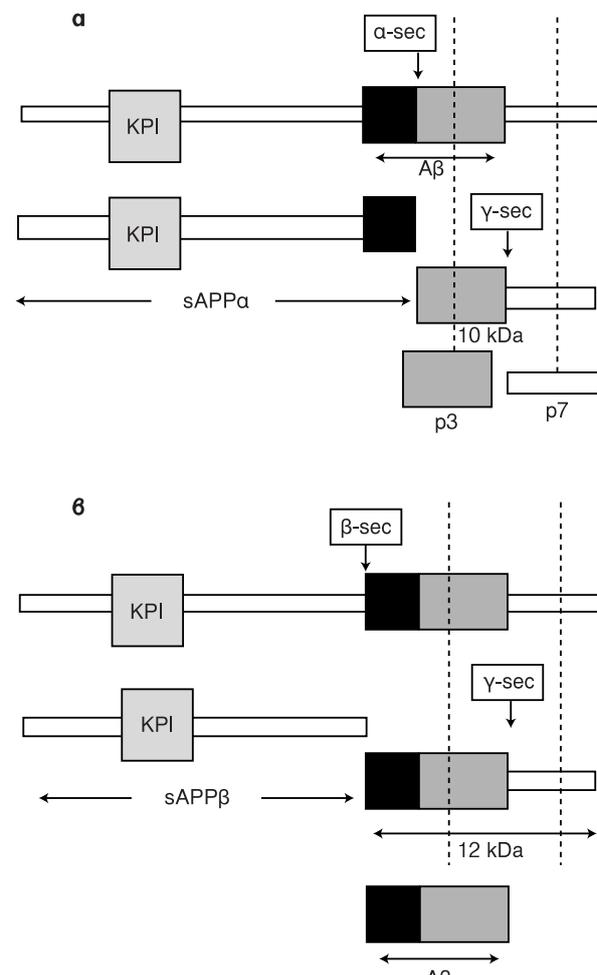
ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΜΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Η άγνωστη μέχρι στιγμής πρωτεάση, η δράση της οποίας οδηγεί στην παραγωγή μη αμυλοειδικών προϊόντων έχει ονομαστεί α-secretase^{4,8,9} (Εικ. 7 και 8). Η θέση κοπής είναι ο δεσμός Lys₁₆-Leu₁₇ (αριθμηση με βάση το Αβ πεπτιδίον) που αντιστοιχεί στη Lys₆₈₇-Leu₆₈₈ της ισομορφής βAPP770. Έτσι εμποδίζεται η δημιουργία του Αβ πεπτιδίου ή πρωτεϊνικών τμημάτων που το περιέχουν. Η α-secretase παράγει



Εικ. 7. Θέσεις δράσης των α,β,γ-secretases επί του μορίου της γλυκοπρωτεΐνης βAPP

το μόριο sAPPα (secreted APPα) που πιστεύεται ότι αποτελεί το φυσιολογικά εκκρινόμενο προϊόν, που προκύπτει από το μεταβολισμό της γλυκοπρωτεΐνης βAPP, καθώς επίσης ένα 10-11kDa (p10) τμήμα το οποίο παραμένει προσκολλημένο στη μεμβράνη. Το p10 μπορεί να υποστεί επιπλέον επεξεργασία από μια ενδοκυττάρια πρωτεάση η οποία είναι γνωστή με το όνομα γ-secretase. Έτσι σχηματίζονται δύο προϊόντα, το p3 και το p7 (Εικ. 8).



Εικ. 8. α) Η γλυκοπρωτεΐνη βAPP κόβεται μέσα στην Αβ αλληλουχία από την α-secretase (α sec.). Δημιουργείται έτσι το εκκρινόμενο μόριο sAPPα. Ένα πεπτιδίον 10kDa (p10) παραμένει προσκολλημένο στην κυτταρική μεμβράνη και μπορεί να πρωτεολυθεί από τη γ-secretase (γ sec.). Έτσι τελικά δημιουργείται το μη αμυλοειδογενές προϊόν p3 και το συμπληρωματικό του τμήμα p7. **β)** Η γλυκοπρωτεΐνη βAPP κόβεται από τη β-secretase (β sec.). Έτσι δημιουργείται το εκκρινόμενο μόριο sAPPβ και ένα 12kDa πεπτιδίον που στο αμινοτελικό του άκρο φέρει το Αβ πεπτιδίον. Υπό τη δράση της γ-secretase είναι δυνατή η δημιουργία του πεπτιδίου Αβ.

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΟΓΕΝΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Η οικογένεια των “εν δυνάμει” αμυλοειδογενών προϊόντων^{8,9} περιλαμβάνει το σύνολο των παραγώγων τα οποία περιέχουν ολόκληρο το Αβ πεπτιδίον. Πιστεύεται ότι η γλυκοπρωτεΐνη βAPP κόβεται από ένα ένζυμο το οποίο είναι γνωστό ως β-secretase. Αυτό οδηγεί στη δημιουργία μιας εκκρινόμενης μορφής της γλυκοπρωτεΐνης βAPP, που ονομάζεται sAPPβ (secreted APPβ), και ενός μορίου 12kDa που είναι βυθισμένο στην κυτταρική μεμβράνη και περιέχει το Αβ πεπτιδίον στο αμινοτελικό του άκρο. Υπό την επίδραση της γ-secretase πάνω στο τμήμα αυτό μπορεί να προκύψει τελικά το πεπτιδίον Αβ. Συνεπώς για την παραγωγή του απαιτείται η συνεργασία και των δύο προαναφερθέντων ενζύμων (Εικ. 8β).

Το σημείο κοπής στο καρβοξυτελικό άκρο από τη γ-secretase ποικίλει και απελευθερώνονται μια σειρά πεπτιδίων μεγέθους 39-43 αμινοξέων. Το γεγονός αυτό είναι εξαιρετικής σημασίας διότι, όσο μεγαλύτερο το μέγεθος του Αβ πεπτιδίου τόσο μεγαλύτερη είναι και η τάση συσσώρευσης με αποτέλεσμα να διευκολύνεται ο σχηματισμός γεροντικών πλακών.

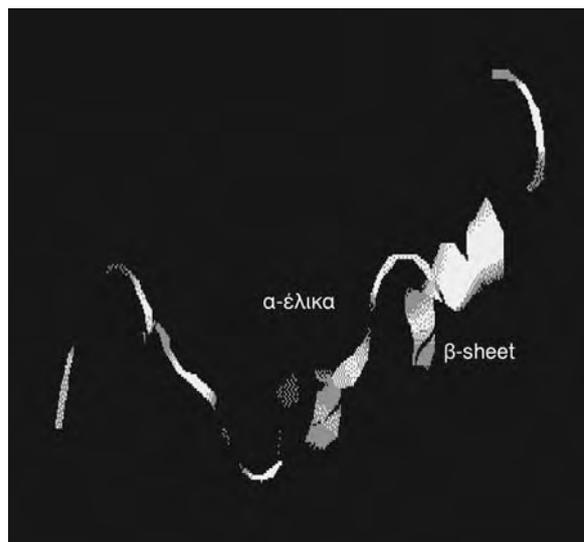
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΔΙΟΥ ΑΒ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΓΕΡΟΝΤΙΚΩΝ ΠΛΑΚΩΝ

Το Αβ πεπτιδίον αποτελείται από 39-42 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος ~4kDa. Η εύρεση της αλληλουχίας έδειξε πως το αμινοτελικό και το καρβοξυτελικό άκρο παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια. Το αμινοτελικό άκρο συνήθως αρχίζει με ένα κατάλοιπο Asp₁ (αλλά είναι δυνατόν να αρχίζει με τα κατάλοιπα: Val₋₃, Ile₋₆ και Glu₋₁₁). Η αλληλουχία του Αβ πεπτιδίου παρουσιάζεται στην εικόνα 9.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η νευροτοξικότητα του Αβ πεπτιδίου οφείλεται κατά ένα μεγάλο μέρος στην τρισδιάστατη μορφή του (Εικ. 10 και 11). Μεταβολές στο τμήμα Αβ₂₅₋₃₅ έδειξαν ότι επηρεάζουν τη συσσώρευση του αμυλοειδούς. Ιδιαίτερα οι μονοσημιακές μεταλλάξεις στο τμήμα Αβ₃₃₋₃₅ καθιστούν το Αβ πεπτιδίον μη νευροτοξικό αποσταθεροποιώντας τη δευτεροταγή^{10,11} δομή. Το Αβ πεπτιδίον είναι απευθείας νευροτοξικό μόνο όταν σχηματίζει αμυλοειδές, ενώ η διαλυτή του μορφή δεν έχει τέτοια ιδιότητα. Η ικανό-

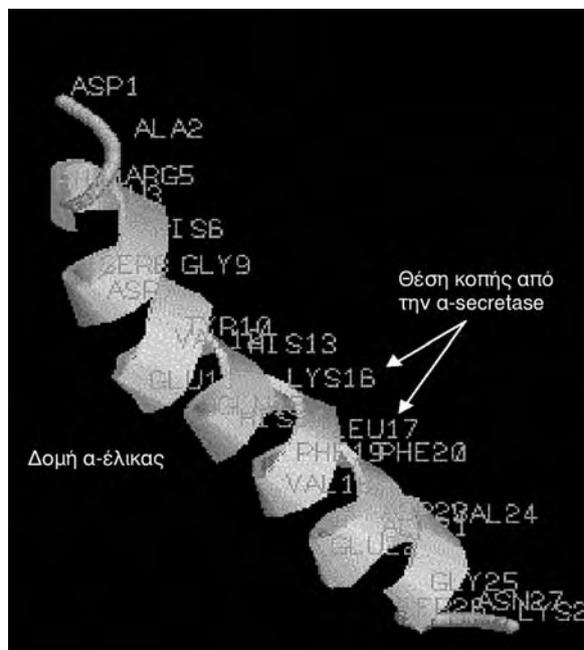


Εικ. 9. Απεικόνιση της αλληλουχίας των αμινοξέων του Αβ πεπτιδίου. Σημειώνεται η Lys16, η Met35 και το μεμβρανουσύνδετο τμήμα.



Εικ. 10. Τρισδιάστατη απεικόνιση του Αβ πεπτιδίου όπου διακρίνονται οι περιοχές με δομή α-έλικας και β-sheet.

τητα του να παραμένει σταθερό σε ουδέτερο pH είναι άμεσα συνδεδεμένη με το καρβοξυτελικό άκρο του. Έτσι μόνο συνθετικά πεπτιδία που περιέχουν το τμήμα Αβ₂₉₋₃₅ ήταν νευροτοξικά σε καλλιέργειες νευρώνων ιππόκαμπου, υποδεικνύοντας ότι αυτή η περιοχή είναι ζωτικής σημασίας για την εναπόθεση και τη δραστικότητα του Αβ πεπτιδίου.



Εικ. 11. Τρισδιάστατη απεικόνιση των 28 πρώτων καταλοίπων του Αβ πεπτιδίου που παρουσιάζουν δομή α-έλικας. Τα βέλη αντιστοιχούν στη θέση κοπής από την α-secretase.

Χρησιμοποιώντας το πλήρες πεπτίδιο $A\beta_{1-42}$, αλλά και τμήματα με διάφορες ελλείψεις¹⁰ στο καρβοξυτελικό άκρο (δηλαδή τα $A\beta_{1-28}$, $A\beta_{1-30}$, $A\beta_{1-33}$, $A\beta_{1-36}$, $A\beta_{1-39}$), βρέθηκε ότι όλα μπορούν να σχηματίζουν αμυλοειδή ινίδια, αλλά μόνο η συσσωρευμένη μορφή των ινιδίων που σχηματίζεται από το πεπτίδιο $A\beta_{1-42}$ παρουσιάζει σταθερότητα σε μεταβολές του pH και σε καταστάσεις μετουσίωσης. Αυτό εξάλλου ήταν κάτι το αναμενόμενο διότι όσο μεγαλύτερο είναι το $A\beta$ πεπτίδιο τόσο περισσότερα υδρόφοβα αμινοξέα θα περιλαμβάνει το καρβοξυτελικό άκρο του, διότι η περιοχή αυτή είναι βυθισμένη μέσα στην κυτταρική μεμβράνη. Συνεπώς σύμφωνα με τα παραπάνω όσο πιο υδρόφοβο είναι το μόριο τόσο πιο εύκολα θα μπορεί να πολυμερίζεται και να συσσωρεύεται.

Μονοσημειακές μεταλλάξεις επί της Met_{35} καταργούν την νευροτοξικότητα και εμποδίζουν το σχηματισμό αμυλοειδούς. Υποκαταστάσεις της Met_{35} με Leu, Lys και Tyr εμποδίζουν τον πολυμερισμό του πεπτιδίου $A\beta_{25-35}$ ενώ υποκαταστάσεις με Asp, Ser, Cys επιτρέπουν ή επάγουν τη συσσώρευση του πεπτιδίου $A\beta_{25-35}$. Η αδυναμία της Leu να υποκαταστήσει τη Met φανερώνει ότι από μόνος του ο υδρόφοβος χαρακτήρας δεν είναι αρκετός για τη σταθεροποίηση του $A\beta_{25-35}$.

Η υποτιθέμενη περιοχή β-τροφής^{10,11} (β-turn region) που αντιπροσωπεύεται από το τμήμα πεπτιδίου $A\beta_{25-29}$ επίσης συμβάλλει στη σταθερότητα του $A\beta$ πεπτιδίου. Η αφαίρεση αμινοξέων από το αμινοτελικό άκρο του πεπτιδίου $A\beta_{25-35}$ (π.χ. μέσω δημιουργίας συνθετικών πεπτιδίων $A\beta_{26-35}$, $A\beta_{27-35}$, $A\beta_{28-35}$, $A\beta_{29-35}$, $A\beta_{30-35}$, $A\beta_{31-35}$, $A\beta_{32-35}$) ελαττώνει την τάση συσσώρευσης του $A\beta$ πεπτιδίου.

Συμπερασματικά, δύο παράγοντες παίζουν κύριο ρόλο στη συσσώρευση του $A\beta$ πεπτιδίου. Πρώτον, το μέγεθός του (όσο πιο μεγάλο είναι τόσο πιο εύκολος καθίσταται ο πολυμερισμός) και δεύτερον, το τμήμα $A\beta_{25-35}$ διότι λειτουργεί ως ικρίωμα για την τριτοταγή δομή του μορίου.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΔΡΟΜΟΙ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ α -SECRETASE

Το εκκρινόμενο μόριο sAPPα^{4,8,9} μπορεί είτε:

1. να παράγεται ενδοκυττάρια και στη συνέχεια να διοχετεύεται στον εξωκυττάριο χώρο και
2. να παράγεται από τη δράση πρωτεασών επί της γλυκοπρωτεΐνης βAPP στην κυτταρική μεμβράνη.

Δεν έχει διευκρινιστεί ποιος από αυτούς τους δύο μηχανισμούς λαμβάνει χώρα ενώ δεν αποκλείεται να συμβαίνουν ταυτόχρονα.

Μορφολογικές και βιοχημικές μελέτες έδειξαν

ότι η γλυκοπρωτεΐνη βAPP μετά τη σύνθεσή της μεταφέρεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο⁴ μέσω μιας αλληλουχίας οδηγού. Στη συνέχεια οδηγείται στο σύστημα Golgi (εκεί υφίσταται διάφορες τροποποιήσεις που έχουν αναφερθεί) και μέσω κυστιδίων καταλήγει στην κυτταρική μεμβράνη για την απελευθέρωση των εκκρινόμενων μορίων sAPPα, που αποτελούν το αμινοτελικό τμήμα της γλυκοπρωτεΐνης βAPP. Η ενδοκυττάρια αυτή διαδικασία για την παραγωγή της εκκρινόμενης μορφής sAPPα πιστεύεται πως είναι σημαντική στους νευρώνες ενώ σε μικρότερη έκταση λαμβάνει χώρα στη μικρογλοία και στα αστροκύτταρα.

Το ερώτημα που προκύπτει είναι αν η δράση της α -secretase⁸ πραγματοποιείται σε ένα ενδοκυττάριο διαμέρισμα ή στην κυτταρική μεμβράνη, όπου το μόριο της γλυκοπρωτεΐνης βAPP μπορεί να φθάσει ανέπαφο. Πειραματικά δεδομένα υπάρχουν και για τις δυο περιπτώσεις. Η αναστολή⁸ του συνόλου των εξωκυττάρων πρωτεασών αποτυγχάνει να επηρεάσει την έκκριση του sAPPα δείχνοντας έμμεσα ότι το υπεύθυνο ένζυμο βρίσκεται ενδοκυττάρια. Η άποψη αυτή ενισχύεται και με τη χρήση παραγόντων που αναστέλλουν ειδικά τμήματα του ενδοκυττάρου δικτύου μεταφοράς⁸ επιβεβαιώνοντας ότι η δράση της α -secretase λαμβάνει χώρα σε ένα από τα τελευταία στάδια του συστατικού εκκριτικού μεταβολικού δρόμου. Η χρήση ραδιενεργού θείου⁸ [S_{35}] και η παύση των ενδοκυττάρων μεταφορικών οδών, έδειξε ότι είναι δυνατή η ύπαρξη S_{35} -sAPPα. Έτσι η δράση της α -secretase ίσως λαμβάνει χώρα στο σύστημα trans-Golgi ή στα τελευταία διαμερίσματα του trans-Golgi συστήματος αμέσως μετά την ενσωμάτωση του θείου. Πάντως τα οργανίδια που φέρουν την ιδιότητα της α -secretase είναι διαφορετικά από τα λυσοσωμάτια⁸, διότι αναστολές της πρωτεολυτικής δράσης αυτών δεν επηρεάζουν την παραγωγή του εκκρινόμενου μορίου sAPPα.

Αντίθετα, σε άλλα κυτταρικά συστήματα είναι δυνατόν το μόριο της γλυκοπρωτεΐνης βAPP να μην υποστεί την ενδοκυττάρια⁸ δράση της α -secretase και να φτάσει στην κυτταρική μεμβράνη ανέπαφο. Η διαπίστωση⁹ αυτή έγινε μέσω σήμανσης της κυτταρικής μεμβράνης οπότε στη συνέχεια παρήχθησαν σημανμένα μόρια sAPPα.

Δύο κύρια ερωτήματα πρέπει ακόμα να απαντηθούν. Πρώτον, ποιοι είναι οι ενδοκυττάριοι μηχανισμοί που πιθανόν οδηγούν το μόριο της γλυκοπρωτεΐνης βAPP σε όξινα ενδοκυττάρια διαμερίσματα όπου και υφίσταται τη δράση της α -secretase και πως μπορεί η γλυκοπρωτεΐνη βAPP να “δρατετεύσει”

από την ενδοκυττάρια αποικοδόμηση και να φθάσει στην κυτταρική μεμβράνη ως πλήρες μόριο. Δεύτερον, ποια είναι η φύση των ενδοκυττάρων ή/και των μεμβρανοσύνδετων ενζύμων που φέρουν την ιδιότητα της α -secretase. Διάφορες ενδοκυττάρια πρωτεάσες⁸ έχουν προταθεί για το ρόλο της ενδοκυττάριας α -secretase, όπως για παράδειγμα η καθεψίνη B, το πολυκαταλυτικό σύμπλοκο πρωτεϊνάσης (multicatalytic proteinase complex) και μια μεταλλοπρωτεάση 105-120kDa που απομονώθηκε από τον ανθρώπινο εγκέφαλο. Οι πιθανές μεμβρανοσύνδετες πρωτεάσες με δράση α -secretase θα αναπτυχθούν στη συνέχεια.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΔΡΟΜΟΙ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΑΒ ΠΕΠΤΙΔΙΟΥ

Αρχικά πιστευόταν ότι η παραγωγή του Αβ πεπτιδίου σχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση της νόσου Alzheimer. Το σκηνικό άλλαξε όταν διαπιστώθηκε ότι το Αβ πεπτιδίον μπορεί φυσιολογικά^{12,13} να παράγεται από νευρικές και μη κυτταρικές σειρές. Επιπλέον έγινε δυνατή η απομόνωση και ο προσδιορισμός της διαλυτής μορφής¹³ του Αβ πεπτιδίου τόσο στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό όσο και σε καλλιέργειες κυττάρων προερχόμενες από τον ανθρώπινο εγκέφαλο, όπου τα κύτταρα της γλοίας θεωρούνται η κύρια πηγή^{8,13}.

Έχουν προταθεί τρεις οδοί για την παραγωγή του Αβ πεπτιδίου:

1. Το μόριο της γλυκοπρωτεΐνης βAPP κόβεται από μια ενδοκυττάρια β -secretase (βλέπε Εικ. 8β) η οποία απελευθερώνει ένα 12kDa καρβοξυτελικό προϊόν το οποίο στη συνέχεια με τη δράση της γ -secretase δίπλα στην κυτταρική μεμβράνη, οδηγεί στο σχηματισμό του πεπτιδίου Αβ. Τα δυο ένζυμα που προαναφέρθηκαν επιτελούν το έργο τους σε ξεχωριστά ενδοκυττάρια διαμερίσματα.

2. Το μεμβρανοσύνδετο μόριο της γλυκοπρωτεΐνης βAPP (ή ένα 12kDa καρβοξυτελικό κατάλοιπο που προκύπτει από τη δράση μιας εξωκυττάριας β -secretase και φέρει ολόκληρο το Αβ πεπτιδίον) μπορεί να λειτουργεί ως πηγή για απευθείας παραγωγή του Αβ πεπτιδίου. Η ενδοκύττωση του εναπομένου τμήματος και η επεξεργασία του, ίσως στα πρώιμα ενδοσώματα (early endosomes), οδηγεί στην ανακύκλωση και εξωκύττωση προϊόντων τα οποία με τη δράση της γ -secretase, κοντά στην κυτταρική μεμβράνη, μπορεί να οδηγήσουν στην παραγωγή Αβ πεπτιδίου.

Για το ρόλο της β -secretase έχουν προταθεί διάφορες πρωτεάσες⁸ (όπως η καθεψίνη G, η καθεψίνη D, η α -χυμοθρυψίνη και άλλες). Αντίθετα για τη φύση της γ -secretase οι γνώσεις είναι ελάχιστες. Ανα-

στολείς των παραπάνω ενζύμων θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως φάρμακα στη θεραπεία της νόσου Alzheimer.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΩΝ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Όπως έχει αναφερθεί η παραγωγή του εκκρινόμενου μορίου sAPPα είναι δυνατόν να γίνεται από μια μεμβρανοσύνδετη α -secretase. Υποψήφια πρωτεάση είναι η μεταλλοπρωτεϊνάση-2¹⁴ (αναφέρεται ως MMP-2 ή MMP-A). Η MMP-2 έχει διττή μορφή, διαλυτή και μεμβρανοσύνδετη. Σε πειράματα με τη χρήση καρκινικών κυτταρικών σειρών που εκφράζουν την γλυκοπρωτεΐνη βAPP, απομονώθηκε μόριο 100kDa που μπορεί και αναστέλλει τη MMP-2. Η αλληλουχία της αμινοτελικής περιοχής αυτού του μορίου αποδείχθηκε ότι είναι ταυτόσημη με αυτή του μορίου της γλυκοπρωτεΐνης βAPP, χωρίς όμως την οδηγό αλληλουχία. Ο παράγοντας αυτός αναστέλλει επίσης τα ένζυμα θρυψίνη και χυμοθρυψίνη (σερινοπρωτεάσες) δείχνοντας ότι φέρει το τμήμα KPI. Η κατάπτωση¹⁴ των βAPPs με διάφορες ενδοπεπτιδάσες βοήθησε στην εύρεση του υπεύθυνου ανασταλτικού τμήματος το οποίο υπάρχει και στις τρεις ισομορφές της γλυκοπρωτεΐνης βAPP. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι δεν υπάρχει ομολογία μεταξύ των γνωστών αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMP-1 και TIMP-2) και των τμημάτων με την αντίστοιχη λειτουργία στα εκκρινόμενα sAPP (secreted APP) μόρια.

Η MMP-2, in vitro, με υπόστρωμα το πεπτιδίον Αβ₁₀₋₂₀ εμφανίζει δράση α -secretase¹⁴. Πειράματα άλλης ερευνητικής ομάδας έδειξαν ότι η MMP-2¹⁵, in vitro, είναι σε θέση να κόβει το πεπτιδίον Αβ₁₋₄₂ στους παρακάτω δεσμούς: Lys₁₆-Leu₁₇, Met₃₅-Val₃₆ και Leu₃₄-Met₃₅. Ο τελευταίος δεσμός όπως θα δούμε παρακάτω είναι ο κύριος στόχος της μεταλλοπρωτεϊνάσης-9 (MMP-9 ή MMP-B) ενώ έχει ήδη αναφερθεί η σημασία της Met₃₅ όσον αφορά τη σταθεροποίηση της τριτοταγής δομής του Αβ πεπτιδίου.

Η MMP-2 έχει βρεθεί πως εκφράζεται^{3,14,15} στα μικρογλοιακά κύτταρα της λευκής ουσίας, στα αστροκύτταρα και στα κύτταρα Schwann. Έχει προταθεί¹⁴ ότι στη νόσο Alzheimer's ο λανθασμένος μεταβολισμός της γλυκοπρωτεΐνης βAPP μπορεί να οδηγήσει σε υπερπαραγωγή των εκκρινόμενων sAPP μορίων και σε αναστολή της δράσης της MMP-2, ευνοώντας το σχηματισμό του αμυλοειδούς.

Για το αν η MMP-2 έχει ιδιότητες α -secretase διατυπώθηκαν διάφορες αμφιβολίες¹⁷. Σε διαφορετικές κυτταρικές σειρές που εκφράζουν την γλυκοπρω-

τεΐνη βAPP δείχθηκε ότι δεν παρατηρείται μεταβολή στην παραγωγή του εκκρινόμενου μορίου sAPP παρουσία ή απουσία του ειδικού αναστολέα TIMP-1. Πάντως δεν αποκλείεται τη δράση αυτή να την ολοκληρώνει η μεμβρανοσύνδετη μορφή της MMP-2, η οποία δεν είναι προσιτή στη δράση του συγκεκριμένου αναστολέα.

Για την MMP-9 έχει βρεθεί με *in situ* υβριδισμό ότι εκφράζεται¹⁸ στους πυραμιδικούς νευρώνες του ιππόκαμπου. Η κατανομή της MMP-9 είναι ανάλογη με τις περιοχές που προσβάλλονται περισσότερο από τη νόσο Alzheimer. Το ένζυμο είναι σε θέση να κόβει το Αβ πεπτίδιο κυρίως στο δεσμό Leu₃₄-Met₃₅ και σε μικρότερο βαθμό στους δεσμούς Lys₁₆-Ley₁₇, Ala₃₀-Ple₃₁ και Gly₃₇-Gly₃₈. Αυτές οι θέσεις κοπής και κυρίως η πρώτη (Leu₃₄-Met₃₅), είναι σημαντικές διότι εμποδίζουν το μόριο να πάρει την τριτοταγή δομή του, καθιστώντας το μη νευροτοξικό.

Το μόριο της MMP-9 έχει εντοπιστεί σε στενή συγγένεια με τις αμυλοειδικές πλάκες, ενώ σε ασθενείς με νόσο Alzheimer παρατηρείται αύξηση της πρόδρομης μορφής του ενζύμου. Ίσως, η αδυναμία ενεργοποίησης της MMP-9 σχετίζεται με την αυξημένη τάση συσσώρευσης και πολυμερισμού του Αβ πεπτιδίου. Η προ-MMP-9 μπορεί να ενεργοποιηθεί από διάφορες σερινοπρωτεάσες όπως από την ελαστάση, την καθεψίνη G, από μεταλλοπρωτεϊνάσες (π.χ. από τη MMP-2) και HOCl. Είναι ενδιαφέρον ότι τα επίπεδα της α₁-αντιχυμοθρυψίνης³ (ACHY), ενός αναστολέα των σερινοπρωτεασών, είναι αυξημένα σε ασθενείς με νόσο Alzheimer. Η ACHY συγκεντρώνεται στις αμυλοειδικές πλάκες και συνδέεται με ένα τμήμα του Αβ πεπτιδίου. Συνεπώς, η αναστολή των σερινοπρωτεασών που ενέχονται στην *in vivo* ενεργοποίηση της προ-MMP-9, ίσως, εξηγεί την αδυναμία ενεργοποίησης της προ-MMP-9 και το πειραματικό εύρημα ότι στους ασθενείς με νόσο Alzheimer αυξάνεται σημαντικά η πρόδρομος μορφή του ενζύμου.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΝΕΥΡΩΝΙΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Η υπόθεση ότι η γλυκοπρωτεΐνη βAPP και το Αβ πεπτίδιο συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της νόσου Alzheimer προκύπτει από τρία γεγονότα:

1. τη σχέση μεταξύ της νόσου Alzheimer και των κληρονομούμενων μεταλλάξεων επί της γλυκοπρωτεΐνης βAPP (θα αναφερθούν στη συνέχεια),
2. την υπερέκφραση της γλυκοπρωτεΐνης βAPP στο σύνδρομο Down,
3. την νευροτοξικότητα του αμυλοειδούς που

σχηματίζεται από το Αβ πεπτίδιο.

Νευροεκφυλιστικές αλλοιώσεις παρατηρούνται σε περιοχές όπου υπάρχουν συμπαγείς αμυλοειδικές πλάκες. Κεντρικό ρόλο φαίνεται πως παίζουν τα μεγαλύτερα σε μήκος πεπτίδια (Αβ_{1-42/43}). Επαγωγικό ρόλο στο σχηματισμό αμυλοειδούς έχουν παράγοντες που συνδέονται με το Αβ πεπτίδιο όπως για παράδειγμα οι πρωτεογλυκάνες³ (π.χ. θειική ηπαράνη) και διάφορα μέταλλα όπως ο ψευδάργυρος¹⁹.

Οι διάφοροι νευροεκφυλιστικοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την ερμηνεία της παθογένειας της νόσου Alzheimer είναι:

1. τα ινίδια του αμυλοειδούς αλληλεπιδρούν²⁰ με μεμβρανικούς υποδοχείς που αναγνωρίζουν δομές β-sheet με αποτέλεσμα τη λανθασμένη ενεργοποίηση ενδοκυττάρων οδών μετάδοσης μηνύματος (signal transduction pathways). Αυτός ο μηχανισμός συμφωνεί με την παρατηρούμενη μεταβολή της δραστηριότητας διαφόρων ενδοκυττάρων κινασών που οδηγεί στη μη φυσιολογική φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau, του κυρίου συστατικού των νευροϊνιδιακών κόμβων. Επίσης παρατηρείται επαγωγή της απόπτωσης²¹ μέσω ενεργοποίησης των αντίστοιχων υποδοχέων. Σε καλλιέργειες νευρώνων όπου προστέθηκε το Αβ πεπτίδιο παρουσιάστηκαν μορφολογικές και βιοχημικές αλλαγές που χαρακτηρίζουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο όπως προεξοχές της κυτταρικής μεμβράνης, συσσωμάτωση της πυρηνικής χρωματίνης και ενδοπυρηνική κατάπτωση του DNA με διατήρηση της ολότητας της κυτταρικής μεμβράνης σε προχωρημένο εκφυλιστικό στάδιο, χαρακτηριστική ιδιότητα της διαδικασίας αυτής. Η χρήση ουσιών που καταστέλλουν την κατάπτωση του DNA και αναστέλλουν την απόπτωση εμπόδισε την εκφύλιση των νευρικών κυττάρων. Ίσως η αυξημένη συγκέντρωση του Αβ πεπτιδίου μπορεί επιλεκτικά να οδηγεί ομάδες νευρικών κυττάρων στην απόπτωση, ενώ πιο μικρές δόσεις αυτού να αυξάνουν την ευαισθησία των νευρώνων σε καταστάσεις μεταβολικού και οξειδωτικού stress. Ο εγκέφαλος ως όργανο υψηλής οργάνωσης στηρίζει τη λειτουργία του στην αρχιτεκτονική των νευρωνικών δικτύων και των συστημάτων υποστήριξης αυτών. Η απόπτωση ίσως αποτελεί μέσο για ελεγχόμενη και επιλεκτική απομάκρυνση νευρωνικών στοιχείων, χωρίς δημιουργία φλεγμονώδους αντίδρασης που μπορεί να βλάψει παρακείμενες δομές, συμβάλλοντας στην ομαλή λειτουργία και στην πλαστικότητα των νευρωνικών δικτύων.

2. το Αβ πεπτίδιο επάγει το σχηματισμό οξειδωτικών ουσιών^{20,22,23} (π.χ. ελευθέρων ριζών) οι οποίες οξειδώνουν και καταστρέφουν τη μεμβρά-

Πίνακας 2. Νευροεκφυλιστικές ασθένειες που σχετίζονται με συσσώρευση πρωτεϊνών

| Νόσος | Πρωτεΐνη | Φυσιολογική Δομή | Συσσωμάτωμα | Εντοπισμός |
|-------------|-------------|-----------------------------|--|---------------|
| Prion | Prion | α-έλικα και τυχαίο σπείραμα | Αμυλοειδές με β δομή πτυχωτής επιφάνειας, ανθεκτικό σε πρωτεάσες | Εξωκυττάρια |
| Alzheimer's | Αβ πεπτιδίο | α-έλικα και τυχαίο σπείραμα | β δομή πτυχωτής επιφάνειας, ανθεκτικό σε πρωτεάσες | Εξωκυττάρια |
| Parkinson's | α-synuclein | ημιτελής, επαναλήψεις | Σωμάτια Lewy, αδιάλυτα (β δομή πτυχωτής επιφάνειας;) | Κυτταρόπλασμα |

νη. Σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι παίζει η Met₃₅. Τα ένζυμα συνθετάση της γλουταμίνης και κρεατινική κινάση είναι ευαίσθητα στις οξειδωτικές βλάβες και επηρεάζονται έντονα στη νόσο Alzheimer, ενώ in vitro το Αβ₂₅₋₃₅ πεπτιδίο είναι ισχυρός αναστολέας αυτών.

3. Οι υπεύθυνες πρωτεΐνες μιας σειράς νευροεκφυλιστικών νόσων έχειδειχθεί ότι παρουσιάζουν μη φυσιολογικές τριτοταγείς δομές και συγκεκριμένα, όπως φαίνεται και στον πίνακα 2, δομές β-sheet, γεγονός που τις καθιστά αδιάλυτες και επάγει την συσσώρευση τους στον εγκέφαλο (Πίν. 2). Έχει προταθεί²⁴, ότι ίσως τα νοσήματα αυτά να οφείλονται σε ανεπάρκεια του μηχανισμού που βοηθά τις πρωτεΐνες στην απόκτηση της τελικής τους τριτοταγούς δομής. Υποψήφια μόρια, που συμμετέχουν σε αυτή τη διαδικασία, είναι οι σαπερόνες (chaperones). Οι σαπερόνες αλληλεπιδρούν με ανώριμες πρωτεΐνες κατά τη σύνθεση τους, κατά τη διάρκεια απόκτησης της τριτοταγούς δομής τους και κατά τη μετανάστευσή τους μεταξύ των ενδοκυττάρων οργανιδίων. Επίσης αλληλεπιδρούν με ώριμες πρωτεΐνες που τείνουν να μετουσιωθούν εξαιτίας καταστάσεων κυτταρικού stress. Συνεπώς η φυσιολογική δράση των σαπερονών τείνει να ελαττώσει την πιθανότητα εισαγωγής δομικών ανωμαλιών σε μια νέα πρωτεΐνη, που διαφορετικά, ίσως, η τελική της δομή να της προσέδιδε δυνατότητες αυτοσυσσώρευσης, κάτω από κατάλληλες συνθήκες.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Τα εγκεφαλικά κύτταρα^{3,25} μπορούν και παράγουν κυτοκίνες, πρωτεάσες, και πρωτεΐνες οξειάς φάσης που ενέχονται στη διαδικασία της φλεγμονής. Η πλειονότητα παράγεται από τη μικρογλοία και τα αστροκύτταρα. Με αφορμή τα παραπάνω διατυπώθηκε η άποψη ότι ίσως οι βλάβες που προκύπτουν αποτελούν την κατάληξη μιας χρόνιας φλεγμονώδους

αντίδρασης η οποία με την πάροδο του χρόνου αυτοσυντηρείται μέσω των χυμικών διαμεσολαβητών. Έχει προταθεί ότι το κύριο αίτιο της καταστροφής των νευρώνων δεν οφείλεται τόσο στη νευροτοξικότητα του Αβ πεπτιδίου, αλλά στην παρατεταμένη δράση αυτών των διαμεσολαβητών. Τα παραπάνω εν μέρει υποστηρίζονται και από μελέτες σε ασθενείς που ελάμβαναν αντιφλεγμονώδη φάρμακα και εμφάνισαν μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξης Alzheimer. Η χρήση για παράδειγμα της ινδομεθακίνης³, ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου, έδειξε ότι μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου.

Δεδομένης της σημασίας που αποδίδεται στο ρόλο του αμυλοειδούς στην παθογένεια της νόσου Alzheimer, αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα η διαλεύκανση του ή των μηχανισμών που ξεκινώντας από την εναπόθεση του Αβ πεπτιδίου, οδηγούν σε ενδοκυττάρια αλλαγές. Αυτή η διαδικασία ασφαλώς έχει δύο τουλάχιστον διακριτά στάδια: αρχικά την ενεργοποίηση ενός ή περισσοτέρων ειδικών υποδοχέων και στη συνέχεια την αποστολή ενδοκυττάρων μηνυμάτων.

Έχει πρόσφατα υποστηριχθεί²⁶ ότι ο υποδοχέας για το Αβ πεπτιδίο μπορεί να είναι ο “υποδοχέας για τα προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης”, γνωστός και σαν RAGE (Receptor for Advanced Glycosylation Endproducts). Ο μεμβρανικός αυτός υποδοχέας είναι ένα πολυπεπτιδίο μοριακού βάρους 35kDa που αρχικά περιγράφηκε σε βόειο και ανθρώπινο πνευμονικό ιστό²⁷. Η αμινοξική του αλληλουχία δείχνει ότι διαπερνά μια φορά την κυτταρική μεμβράνη και ότι ανήκει στην οικογένεια των μορίων που έχουν ομοιότητες με ανοσοσφαιρίνες. Ενώ όμως αρχικά υποστηρίχθηκε ότι η πρωτεΐνη αυτή είναι ειδικός υποδοχέας για προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs, Advanced Glycosylation Endproducts), τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν πρόσφατα²⁶ υποστηρίζουν ότι:

1. ο υποδοχέας RAGE είναι ειδικός για το Αβ

πεπτιδίο στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών και των νευρικών κυττάρων

2. ενεργοποίηση του υποδοχέα RAGE μετά από σύνδεση με το Αβ πεπτιδίο οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης προϊόντων ενδεικτικών οξειδωτικού stress μέσω ενός μηχανισμού που χρησιμοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα NFκB και

3. ο υποδοχέας RAGE παίζει ουσιαστικό ρόλο στην ενεργοποίηση μικρογλοιακών κυττάρων.

Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή διαφόρων κυτταροκινών που εμπλέκονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Επιπλέον, πιο πρόσφατες μελέτες ισχυρίζονται ότι η αλληλεπίδραση του Αβ πεπτιδίου και του υποδοχέα RAGE στα νευρικά κύτταρα αυξάνει την έκφραση του M-CSF (Macrophage-Colony Stimulating Factor), παράγοντα γνωστού για την πρόκληση χημειοτακτισμού και πολλαπλασιασμού κυττάρων του φαγοκυτταρικού συστήματος²⁸. Επομένως, η αλληλεπίδραση του Αβ πεπτιδίου με τον υποδοχέα RAGE μπορεί να συμβάλλει με άμεσους και έμμεσους μηχανισμούς στη δημιουργία φλεγμονώδους περιβάλλοντος.

ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΚΚΡΙΝΟΜΕΝΩΝ ΜΟΡΦΩΝ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ βAPP (sAPP- SECRETED APP)

Οι δύο κύριες εκκρινόμενες μορφές της γλυκοπρωτεΐνης βAPP είναι το πεπτιδίο sAPPα (προϊόν της α-secretase) το οποίο εμφανίζει σημαντικές διαφορές^{29,30} στη λειτουργία του σε σχέση με το πεπτιδίο sAPPβ (προϊόν της β-secretase), όντας 100 φορές πιο ισχυρό. Η κύρια δράση του πεπτιδίου sAPPα εντοπίζεται στο καρβοξυτελικό άκρο του. Ηπαρινάσες είναι σε θέση να αναστείλουν τη δράση του sAPPα υποδεικνύοντας την πιθανή ύπαρξη ενός heparin-binding τμήματος²⁹ στο καρβοξυτελικό άκρο που ίσως έχει την ιδιότητα να αλληλεπιδρά με κάποιο υποδοχέα ή και γενικά με τις κυτταρικές μεμβράνες.

Οι εκκρινόμενες μορφές sAPP μπορούν να θεωρηθούν ως κυτοκίνες²⁵, δηλαδή πολυπεπτιδία τα οποία δρουν σε συγκεκριμένα κύτταρα στόχους προκαλώντας συγκεκριμένες απαντήσεις. Έτσι έχει βρεθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν πολλαπλασιασμό ινοβλαστών *in vitro*, ενισχύουν την ωρίμανση των νευρώνων (αύξηση του μήκους και του αριθμού των συνδέσεων), ελάττουν την επιβίωση παρέχοντας προστασία σε καταστάσεις μεταβολικού stress (π.χ. στένωση γλυκόζης) και ευερεθιστότητας (π.χ. οφειλόμενη σε υπερβολική διέγερση από γλουταμινικό).

Παρά την ένδειξη ύπαρξης ειδικών θέσεων για

τη σύνδεση των εκκρινόμενων sAPP στα νευρικά κύτταρα, εντούτοις μέχρι σήμερα δεν έχει απομονωθεί κάποιος υποδοχέας³¹. Ο μηχανισμός δράσης των εκκρινόμενων sAPP φαίνεται πως περιλαμβάνει καταστολή των δυναμικών ενέργειας και υπερπόλωση των νευρώνων μέσω ενεργοποίησης καναλιών K⁺, αύξηση του ενδοκυτταρίου cGMP³², διέγερση μιας cGMP-εξαρτώμενης κινάσης και ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NFκB^{33,34}. Ο προαναφερθείς μεταγραφικός παράγοντας ενεργοποιεί γονίδια με νευροπροστατευτικές ιδιότητες.

Διαγονιδιακοί επίμυες που υπερεκφράζουν ολόκληρο ή τμήματα του μορίου της γλυκοπρωτεΐνης βAPP παρουσιάζουν μια αύξηση στον αριθμό των synaptophysin-immunoreactive^{25,35} προσυναπτικών άκρων και της GAP-43 (growth-associated marker) δείχνοντας ότι *in vivo* η γλυκοπρωτεΐνη βAPP συμβάλλει στο σχηματισμό και τη διατήρηση της πλαστικότητας των συνάψεων.

Επίμυες με απάλειψη του γονιδίου³⁷ που κωδικοποιεί τη γλυκοπρωτεΐνη βAPP, είναι βιώσιμοι και γόνιμοι. Εντούτοις ζυγίζουν 15-20% λιγότερο σε σχέση με τους αγρίου τύπου επίμυες της ίδιας ηλικίας και εμφανίζουν ελαττωμένη δραστηριότητα των κινητικών νευρώνων. Ένα μέρος αυτών εμφάνισε γλοιώση και αστροκυττάρωση.

Όλες οι γνωστές μεταλλάξεις επί του μορίου της γλυκοπρωτεΐνης βAPP που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer ελαττώνουν το επίπεδο του εκκρινόμενου μορίου sAPPα, ενώ ορισμένες μπορεί και να μην οδηγούν στην αύξηση του Αβ πεπτιδίου (δηλαδή να προκαλούν μόνο ελάττωση του εκκρινόμενου sAPPα). Το γεγονός αυτό καθώς και η νευροτροφική δράση του εκκρινόμενου sAPPα ίσως μας βοηθήσουν να εξηγήσουμε την ασυνέχεια που υπάρχει σε ορισμένες περιπτώσεις μεταξύ της μη υπερπαραγωγής του Αβ πεπτιδίου και της νευρωνικής εκφύλισης που παρατηρείται στους εγκεφάλους ασθενών με νόσο Alzheimer. Ίσως η παθογένεια να μην οφείλεται μόνο στη δράση του Αβ πεπτιδίου αλλά και στην ταυτόχρονη απουσία του εκκρινόμενου μορίου sAPPα, καθιστώντας τους νευρώνες πιο ευαίσθητους στη δράση εξωγενών και ενδογενών βλαπτικών καταστάσεων.

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΣ ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER (FAMILIAL ALZHEIMER DISEASE-FAD)

Υπάρχουν δύο τύποι οικογενών μορφών της νόσου Alzheimer (FAD) με διαχωριστικό κριτήριο την ηλικία εμφάνισης^{8,38}:

1. η πρόωμη μορφή (early-onset Alzheimer's) εμφανίζεται σε ηλικία μικρότερη των 65 χρόνων και

2. η όψιμη μορφή (late-onset Alzheimer's) με ηλικία εμφάνισης μεγαλύτερη των 65 χρόνων.

Η πλειονότητα των περιπτώσεων εμφάνισης οικογενών μορφών αφορά τον πρώιμο τύπο με επιθετική και γρήγορη εξέλιξη. Ανάλογα με την ηλικία³⁸, ο τρόπος προσβολής στα άτομα 40-60 ετών ακολουθεί τους νόμους του Mendel, στα άτομα 60-75 ετών ακολουθεί ολιγογονιδιακή κληρονομικότητα ενώ στα άτομα άνω των 75 ετών ακολουθεί πολυγονιδιακή κληρονομικότητα σε αλληλεπίδραση με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Σχεδόν όλες οι πρώιμες οικογενείς μορφές σχετίζονται με γενετικούς τόπους σε τουλάχιστον τρία χρωμοσώματα (χρωμοσώματα 21, 14, 1). (Πίν. 3).

Πίνακας 3. Γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer

| Γονίδιο | Χρωμόσωμα | Ηλικία προσβολής | % των πρώιμων περιπτώσεων | % όλων των περιπτώσεων |
|--------------|-----------|------------------|---------------------------|------------------------------|
| APP | 21 | 45 με 66 | <1 | <0,1 |
| Presenilin 1 | 14 | 28 με 62 | 40 | 1 με 2 |
| Presenilin 2 | 1 | 40 με 85 | <1 | <0,1 |
| ApoE4 | 19 | >60 | — | >50 (παράγοντας κινδύνου) |
| A2M | 12 | >70 | — | ? (παράγοντας κινδύνου) |

Οι πρώιμες μορφές που σχετίζονται με το χρωμόσωμα 21 και παρουσιάζουν μεγαλύτερο ενδιαφέρον είναι οι παρακάτω:

1. Δύο Σουηδικές οικογένειες^{4,8,39} (Swedish type Alzheimer's disease) οι οποίες συνδέονται γενεαλογικά μεταξύ τους και παρουσίαζαν μεγάλη συχνότητα εμφάνισης της οικογενούς πρώιμης μορφής. Χαρακτηρίζονται από την παρουσία μιας διπλής μετάλλαξης στο εξόνιο 16 που έχει σαν αποτέλεσμα την υποκατάσταση μιας Lys από Asp και μιας Met από Leu (Lys₂ Met₁→Asp₂ Leu₁). Η μετάλλαξη αυτή λαμβάνει χώρα στο αμινοτελικό άκρο του Αβ πεπτιδίου στο σημείο κοπής από τη β-secretase. Καλλιέργειες κυττάρων που φέρουν την παραπάνω διπλή μετάλλαξη παρουσιάζουν 6-8 φορές μεγαλύτερη παραγωγή του Αβ πεπτιδίου και προϊόντων που το περιέχουν. Η μέση ηλικία προσβολής είναι τα 54 έτη και ο θάνατος κατά μέσο όρο επέρχεται στην ηλικία των 60 ετών. Η διεισδυτικότητα είναι περίπου 90-100%. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η υπερπαραγωγή του Αβ πεπτιδίου λαμβάνει χώρα επίσης σε κυτταρικές σειρές ινοβλαστών⁴ αυτής της οικογένειας τόσο στους συμπτωματικούς όσο και στους ασυμ-

πτωματικούς φορείς της μετάλλαξης. Η παρατήρηση αυτή είναι χρήσιμη στον προσδιορισμό ατόμων που ίσως στο μέλλον θα εμφανίσουν τη νόσο, μέσω παρακολούθησης της παραγωγής του Αβ πεπτιδίου των ινοβλαστών. Εφόσον το Αβ πεπτιδίο εξακολουθεί να αρχίζει με ένα κατάλοιπο Asp φαίνεται πως αυτή η διπλή μετάλλαξη δεν μεταβάλλει τη θέση κοπής, αλλά τις κινητικές παραμέτρους της β-secretase και ίσως ο νέος δεσμός που σχηματίζεται να αποτελεί πιο πρόσφορο υπόστρωμα. Το σημαντικότερο ρόλο φαίνεται πως παίζει η αντικατάσταση της Met₁ από τη Leu.

2. Μια ακόμα ομάδα μεταλλάξεων^{4,8,40,41} που σχετίζονται με πρώιμη εμφάνιση της νόσου ανακαλύφθηκε στο καρβοξυτελικό άκρο του Αβ πεπτιδίου. Οι μεταλλάξεις παρατηρήθηκαν επί της Val₄₆ προς Ile ή Phe ή Gly. Αν και δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην ολική παραγωγή του Αβ πεπτιδίου εντούτοις η εισαγωγή της Ile ή της Phe οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή ενός μεγαλύτερου πεπτιδίου (Αβ_{1-42/43}). Διαγονιδιακοί επίμυες που εκφράζουν το γονίδιο της γλυκοπρωτεΐνης βAPP με την υποκατάσταση Val→Phe ανέπτυξαν ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις που μοιάζουν με αυτές που παρατηρούνται στη νόσο Alzheimer. Τα παραπάνω δείχνουν πως η συγκεκριμένη Val είναι σημαντική, επηρεάζοντας ίσως τη δράση της γ-secretase. Η μέση ηλικία προσβολής είναι το 57ο έτος.

3. Αγγειοεγκεφαλική εναπόθεση του Αβ πεπτιδίου λαμβάνει χώρα στην κληρονομική εγκεφαλική αιμορραγία με αμυλοείδωση^{4,8,38} που περιγράφηκε σε ολλανδικές οικογένειες (hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Dutch type HCHWA-D). Το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό είναι εγκεφαλικές αιμορραγίες, έντονοι πονοκέφαλοι και νοητικές διαταραχές. Η μετάλλαξη που παρατηρείται είναι η Gln₂₂→Glu ενώ το πεπτιδίο Αβ₁₋₄₂ σχηματίζει εύκολα αμυλοειδές.

Εκτός των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν, η κύρια πλειοψηφία των πρώιμων οικογενών μορφών οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων τα οποία εδράζονται τουλάχιστον σε δύο διαφορετικά χρωμοσώματα³⁸. Βρέθηκε ότι ορισμένες πρώιμες οικογενείς μορφές της νόσου Alzheimer σχετίζονται με το γονίδιο S128^{38,41,42} (η τρέχουσα ονομασία είναι *presenilin-1*, *PS1*) που χαρτογραφήθηκε στη θέση 14q24.3 και είναι υπεύθυνο για περισσότερο από 80% των πρώιμων μορφών FAD.

Το σκηνικό πάλι άλλαξε όταν εντοπίστηκε μια ομάδα Γερμανών που παρουσιάζουν εμφάνιση της πρώιμης οικογενούς μορφής χωρίς όμως να παρατηρείται κάποια σύνδεση με τα χρωμοσώματα 14 και 21. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε την αρχή για τον χα-

ρακτηρισμό ενός ακόμα γονιδίου, του *STM2*³⁸ (η τρέχουσα ονομασία είναι *presenilin-2, PS2*) στο χρωμόσωμα 1 (1q31-42), το οποίο είναι μεταλλαγμένο στην προαναφερθείσα ομάδα ατόμων.

Το γονίδιο *PS1* κωδικοποιεί μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη⁴⁴ που φέρει 7-9 διαμεμβρανικά τμήματα και μια υδροφίλη αγκύλη. Η *PS1* απαντάται κυρίως στο ενδοπλασματικό δίκτυο και με μικρότερη συχνότητα στο σύστημα Golgi. Μέχρι σήμερα 25 διακριτές παρανοηματικές μεταλλάξεις και μια σημειακή μετάλλαξη σε θέση έναρξης ματίσματος έχουν ταυτοποιηθεί σε γενεαλογικά δένδρα ασθενών με *FAD*. Όσον αφορά την αμινοξική αλληλουχία η πρωτεΐνη *PS2* παρουσιάζει 67% ομολογία⁴⁴ με την *PS1* ενώ δύο παρανοηματικές μεταλλάξεις έχουν αναγνωρισθεί ότι σχετίζονται με πρόωμης έναρξης *FAD*. Μελέτες έδειξαν ότι οι *Presenilins* ίσως σχετίζονται με τη διαδικασία της απόπτωσης⁴⁴. *PS1*^{-/-} επίμυες πεθαίνουν πρόωμα μετά από φυσικό τοκετό ή καισαρική τομή εξαιτίας εγκεφαλικής αιμορραγίας ενώ το γονίδιο *PS1* είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη του αξονικού σκελετού⁴⁴, την επιβίωση⁴⁴ των νευρώνων και τη νευρογένεση⁴⁴.

Πρόσφατα απομονώθηκε το γονίδιο *S2P*⁴⁵ που κωδικοποιεί μια μεταλλοπρωτεΐνωση ψευδαργύρου που απαιτείται για την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης *SREBP* (sterol regulatory element binding protein, ενέχεται στο μεταβολισμό της χοληστερόλης), μέσω κοπής⁴⁵ στο πρώτο διαμεμβρανικό τμήμα αυτής. Οι πρωτεΐνες *SREBP* και *βAPP* είναι οι μοναδικές που υφίστανται ενδομεμβρανική πρωτεόλυση, ίσως στο ενδοπλασματικό δίκτυο-cis-Golgi όπου βρίσκονται και οι *presenilins*^{46,47}. Έχει προταθεί⁴⁵ ότι η μεταλλοπρωτεΐνωση *S2P*, ίσως, παίζει και το ρόλο της *γ-secretase*. Η πρωτεολυτική επεξεργασία της *SREBP* ρυθμίζεται μέσω της πρωτεΐνης *SCAP* (*SREBP* cleavage-activating protein), η οποία δρα ως αισθητήρας της χοληστερόλης. Όπως και οι *presenilins*, η πρωτεΐνη *SCAP* φέρει 8 διαμεμβρανικά τμήματα και απαντάται στο ενδοπλασματικό δίκτυο-cis-Golgi⁴⁸. Συνεπώς, ίσως, οι *presenilins* μπορεί σε αναλογία με την πρωτεΐνη *SCAP*, να ελέγχουν τη δράση της *γ-secretase*⁴⁷ ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα. Είναι πιθανό, οι μεταλλάξεις στις οικογενείς μορφές της νόσου *Alzheimer* να καθιστούν τις *presenilins*, και κατ' επέκταση τη *γ-secretase*, πιο επιδεκτική όσον αφορά την παραγωγή του $A\beta_{1-42}$ πεπτιδίου.

Εάν η μεταλλοπρωτεΐνωση *S2P* δρα ως *γ-secretase*, η χοληστερόλη μέσω των μηχανισμών που προαναφέρθηκαν, είναι δυνατόν να αλληλεπιδρά με τις *presenilins* και να ρυθμίζει τη δράση της *γ-secretase*.

Ειδικά η ισομορφή *ApoE4* της απολιποπρωτεΐνης *E* που αντιπροσωπεύει τον κύριο μεταφορέα της χοληστερόλης, αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου⁴⁸ για τις όψιμες περιπτώσεις *FAD*. Το γονίδιο της *ApoE4* εδράζεται στο χρωματόσωμα 19 (19q13.2). Άτομα ομόζυγα ως προς το γονίδιο της *ApoE4* εμφανίζουν σαφέστατα μεγαλύτερη πιθανότητα προσβολής σε σχέση με τους ετεροζυγώτες και τους μη φορείς. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την *ApoE* είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη υπερχοληστερολαιμίας και αθηροσκλήρυνσης, όμως το κατά πόσο υπάρχουν κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί σε σχέση με τη νόσο *Alzheimer* δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.

ABSTRACT

Tsatsos A, Haronis A. Pathogenesis of Alzheimer's disease. Hell Jatr 2000, 66: 17 - 30.

Alzheimer's disease is the most common cause of senile dementia and constitutes a major clinical problem with far reaching social and economic implications. In this review, the role of glycoprotein *βAPP* (and its derivative, amyloid peptide $A\beta$) is discussed in the context of the development of histopathology. The mechanism(s) of action of the crucial cleaving enzymes α , β , and γ -secretases is addressed. Hypotheses related to the putative mechanisms of neuronal degeneration are included. Finally, the familial forms of *Alzheimer's disease* are presented.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Alzheimer A.* Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allg Zeit Psychiatrie Psych-Gerichtliche Med 64 (1907):146-8
2. *Goedert M.* Tau protein and the neurofibrillary pathology of *Alzheimer's disease*. TINS 1993,16:460-5
3. *Mc Geer PL and McGeer EG.* The inflammatory response system of the brain: implications for therapy of *Alzheimer* and other neurodegenerative diseases. Brain Res Rev 1995,21:195-218
4. *Selkoe DJ.* Cell biology of the amyloid β -protein precursor and the mechanism of *Alzheimer's disease*. Ann Rev Cell Biol 1994,10:373-403
5. *Armstrong RA.* Is the clustering of neurofibrillary tangles in *Alzheimer's disease* related to the cells of origin of specific cortico-cortical projections?. Neurosci Lett 1993,160:57-60
6. *Rockenstein EM, Mc Conlogue L, Tan H, Power M, Mashiah E, Mucke L.* Levels and alternative splicing of amyloid β precursor (*APP*) transcripts in brains of *APP* transgenic mice and humans with *Alzheimer's disease*. J Biol Chem 1995, 270: 28257-67
7. *Trejo J et al.* A direct role for protein kinase C and the

- transcription factor Jun/AP-1 in the regulation of the Alzheimer's β -amyloid precursor protein gene. *J Biol Chem* 1994, 269:21682-90
8. *Checler F.* Processing of the β -amyloid precursor protein and its regulation in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1995, 65:1431-43
 9. *Haas C and Selkoe DJ.* Cellular processing of β -amyloid precursor protein and the genesis of amyloid β -peptide. *Cell* 1993, 75:1039-42
 10. *Pike CJ, Walencewicz Wasserman AJ, Kosmoski J, Cribbs DH, Glabe CG, Cotman CW.* Structure-activity analyses of β -amyloid peptides: contributions of the β 25-35 region to aggregation and neurotoxicity. *J Neurochem* 1995, 64:253-65
 11. *Simmons LK, May PC, Tomaselli KJ et al.* Secondary structure of amyloid β peptide correlates with neurotoxic activity in vitro. *Mol Pharmacol* 1994, 45:373-9
 12. *Seubert P, Vigo Pelfrey C, Esch F, et al.* Isolation and quantification of soluble Alzheimer's β -peptide from biological fluids. *Nature* 1992, 359:325-7
 13. *Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, et al.* Amyloid β -peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature* 1992, 359:322-5
 14. *Miyazaki K, Hasegawa M, Funahashi K.* A metalloproteinase inhibitor domain in Alzheimer amyloid protein precursor. *Nature* 1993,362:839-41
 15. *Roher AE et al.* Proteolysis of A β peptide from Alzheimer disease brain by gelatinase A. *Biochem Biophys Res Commun* 1994, 205:1755-61
 16. *Backstrom JR, Lim GP, Cullen MJ, Tokes ZA.* Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is synthesized in neurons of the human hippocampus and is capable of degrading the amyloid- β peptide (1-40). *J Neurosci* 1996, 16:7910-9
 17. *Walsh DM, Williams CH, Kennedy HE, Allsop D, Murphy G.* Gelatinase A not alpha-secretase? *Nature* 1994, 367:27-8
 18. *Shoji M, Golde TE, Ghiso J, et al.* Production of the Alzheimer β protein by normal proteolytic processing. *Science* 1992, 258:126-9
 19. *Cuajungco MP, Lees GJ.* Zinc and Alzheimer's disease is there a direct link? *Brain Res Rev* 1997, 23:219-36
 20. *Yanker BA.* Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Neuron* 1996, 16:921-32
 21. *Loo DT, Copani A, Pike CJ, Whittemore ER, Walencewicz AJ, Cotman CW.* Apoptosis is induced by β -amyloid in cultured central nervous system neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90:7951-5
 22. *Smith MA, Sayre LM, Monnier VM, Perry G.* Radical ageing in Alzheimer's disease. *TINS* 1995, 18:172-6
 23. *Hensley K, Carney JM, Mattson MP et al.* A model for β -amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91:3270-4
 24. *Welch WJ and Gambetti P.* Chaperoning brain diseases. *Nature* 1998, 392:23-4
 25. *Mattson MP et al.* Cellular signaling roles of TGF β , TNF α and β APP in brain injury responses and Alzheimer's disease. *Brain Res Rev* 1997, 23:47-61
 26. *Du Yan S, Chen X, Fu J, et al.* RAGE and amyloid- β peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996, 382:685-91
 27. *Neeper M, Schmidt AM, Brett J, et al.* Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 1992, 267:14998-15004
 28. *Du Yan, Zhu H, Fu J, S et al.* Amyloid-beta peptide-receptor for advanced glycation endproduct interaction elicits neuronal expression of macrophage-colony stimulating factor: a proinflammatory pathway in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94:5296-301
 29. *Furukawa K, Sopher BL, Rydel RE, et al.* Increased activity-regulating and neuroprotective efficacy of α -secretase-derived secreted amyloid precursor protein conferred by a C-terminal heparin-binding domain. *J Neurochem* 1996, 67:1882-96
 30. *Schubert D, Behl C.* The expression of amyloid beta protein precursor protects nerve cells from β -amyloid and glutamate toxicity and alters their interaction with the extracellular matrix. *Brain Res* 1993, 629:275-82
 31. *Furukawa K, Barger SW, Blalock EM, Mattson, et al.* Activation of K $^{+}$ channels and suppression of neuronal activity by secreted β -amyloid-precursor protein. *Nature* 1996, 379:74-7
 32. *Barger SW, Fiscus RR, Ruth P, Hofmann F, Mattson MP.* Role of cyclic GMP in the regulation of neuronal calcium and survival by secreted forms of β -amyloid precursor. *J Neurochem* 1995, 64:2087-96
 33. *Goodman Y, Mattson M.* Ceramide protects hippocampal neurons against excitotoxic and oxidative insults, and amyloid β -peptide toxicity. *J Neurochem* 1996, 66:869-72
 34. *Barger SW, Mattson MP.* Induction of neuroprotective kB-dependent transcription by secreted forms of the Alzheimer's β -amyloid precursor. *Mol Brain Res* 1996, 40:116-26
 35. *Mucke L, Masliah E, Johnson WB, et al.* Synaptotrophic effects of human amyloid β protein precursors in the cortex of transgenic mice. *Brain Res* 1994, 666:151-67
 36. *Mattson MP, Cheng B, Culwell AR, Esch FS, Lieberburg I, Rydel RE.* Evidence for excitoprotective and intraneuronal calcium-regulating roles for secreted forms of the β -amyloid precursor protein. *Neuron* 1993, 10:243-54
 37. *Zheng H, Jiang M, Trumbauer ME, et al.* β -amyloid precursor protein-deficient mice show reactive gliosis and decreased locomotor activity. *Cell* 1995, 81:525-31
 38. *Mullan M, Crawford F.* Genetic and molecular advances in Alzheimer's disease. *TINS* 1993, 16:398-403
 39. *Lannfelt L, Johnston J, Bogdanovich N, Cowburn R.* Amyloid precursor protein gene mutation at codon 670/671 in familial Alzheimer's disease in Sweden. *Biochem Soc Transactions* 1994, 22:176-9
 40. *Haass C, Hung AY, Selkoe DJ, Teplow DB.* Mutations associated with a locus for familial Alzheimer's disease result in alternative processing of amyloid β -protein precursor. *J Biol Chem* 1994, 269:17741-8

41. *Cai XD, Golde TE, Younkin SG.* Release of excess amyloid β protein from a mutant amyloid β protein precursor. *Science* 1993, 259:514-6
42. *Fox NC, Kennedy AM, Harvey RJ, et al.* Clinicopathological features of familial Alzheimer's disease associated with the M139V mutation in the presenilin 1 gene. Pedigree but not mutation specific age at onset provides evidence for a further genetic factor. *Brain* 1997, 120:491-501
43. *Busciglio J, Hartmann H, Lorenzo A, et al.* Neuronal localization of presenilin-1 and association with amyloid plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1997, 17:5101-7
44. *Shen J, Bronson RT, Chen DF, Xia W, Selkoe JC, et al.* Skeletal and CNS defects in Presenilin-1-deficient mice. *Cell* 1997, 89:629-39
45. *Rawson RB et al.* Complementation cloning of S2P, a gene encoding a putative metalloprotease required for intramembrane cleavage of SREBP's. *Mol Cell* 1997, 1:47-57
46. *Cook DG et al.* Alzheimer's A beta(1-42) is generated in the endoplasmic reticulum/intermediate compartment of NT2N cells. *Nat Med* 1997, 3:1021-3
47. *Brown MS, Goldstein JL.* The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997, 89:331-40
48. *Corder EH, Saunders AM, Strittmann WJ, et al.* Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993, 261:921-3

Αλληλογραφία:

A. Τζάτσος
Εργαστήριο Ανατομίας
Ιατρικό Τμήμα
Πανεπιστήμιο Πατρών

Corresponding author:

A. Tzatsos
Anatomy Department
School of Medicine
University of Patra

Εμβρυογένεση των χειλοογναθο-υπερωίων σχιστιών

Κωνσταντίνος Αντωνιάδης¹, Λουΐζα Οικονόμου²

¹ Εργαστήριο Στοματικής Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, Τμήμα Οδοντιατρικής ΑΠΘ

² Εργαστήριο Ιστολογίας & Εμβρυολογίας του Ανθρώπου Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η μορφολογική διάπλαση του προσώπου οφείλεται κατά κύριο λόγο στη μετανάστευση των νευροεξωδερμικών κυττάρων της γαγγλιακής ακρολοφίας των μυελικών πτυχών στο κεφαλικό άκρο του εμβρύου έξωθεν των εγκεφαλικών κυστιδίων. Η οργανογένεση της υπερώας είναι ένα σύνθετο φαινόμενο δυο συγκεκριμένων και ανεξάρτητων δομών που αρχίζει την περίοδο της εμβρυογένεσης και ολοκληρώνεται τη περίοδο του κήματος. Η πρωτογενής υπερώα είναι πρώιμη δομή και μορφοποιείται πλήρως την περίοδο της εμβρυογένεσης ενώ η δευτερογενής υπερώα είναι όψιμη δομή και σχηματοποιείται μεταξύ 6ης και

12ης εμβρυϊκής εβδομάδας. Διάφοροι ερευνητές προσπάθησαν σε πειραματικό επίπεδο να δημιουργήσουν προκλητή σχιστία εμβαθύνοντας έτσι στην παθογένεση και εμβρυογένεση της σχιστίας. Οι θεωρίες που κατά καιρούς αναπτύχθηκαν μπορούν να ομαδοποιηθούν σε δύο κύριες ομάδες: στην πρώτη οι υπερώιες αποφύσεις παίζουν έναν εντελώς παθητικό ρόλο και η οριζοντίωσή τους ελέγχεται από εξωγενείς παράγοντες ενώ στη δεύτερη ομάδα η ανόρθωση των αποφύσεων καθορίζεται κυρίως από ενδογενείς παράγοντες των ιδίων των αποφύσεων.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 31 - 36.

Η χειλοογναθοσχισία και η υπερωιοσχισία είναι δυο σύνθετες ετερογενείς δυσπλασίες που μπορεί να εκδηλωθούν με οποιαδήποτε βαρύτητα είτε μεμονωμένες είτε σε συνδυασμό. Πρόκειται για αληθείς σχιστίες (σύμφωνα με τη θεωρία του Tessier) μεταξύ του όζου της άνω γνάθου και της μεταπορινικής απόφυσης που προκαλούν και δευτερογενείς οστικές δυσσοστώσεις. Οι οστικές διαταραχές οφείλονται στην απώλεια της ισόρροπης ανάπτυξης εξαιτίας της διάσπασης του χειλοοπαρειοακτικού και του φαρυγγούπερωίου μυϊκού βρόχου^{1,2}.

Σχιστία σύμφωνα με το ιατρικό λεξικό του Dorland σημαίνει σχισμή ή επιμηκυσμένο άνοιγμα εμφανιζόμενο ή δημιουργούμενο κατά την εμβρυϊκή ζωή εξαιτίας κάποιας είτε αποτυχημένης σύνδεσης πτυχών ή αποφύσεων είτε ρήξης μιας καταρχήν συνένωσής τους.

Η χειλοοσχισία με ή χωρίς υπερωιοσχισία και η μεμονωμένη υπερωιοσχισία αποτελούν περίπου το 65% των συγγενών κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών, γεγονός που σημαίνει ότι η συχνότητα

εμφάνισης της συγκεκριμένης διαμαρτίας εκδηλώνεται σε 1 στις 900 περίπου γεννήσεις ζώντων νεογνών^{2,3}.

ΟΡΓΑΝΟΓΕΝΕΣΗ ΥΠΕΡΩΑΣ

Η μορφολογική διάπλαση του προσώπου οφείλεται κατά κύριο λόγο στη μετανάστευση των νευροεξωδερμικών κυττάρων της γαγγλιακής ακρολοφίας των μυελικών πτυχών στο κεφαλικό άκρο του εμβρύου έξωθεν των εγκεφαλικών κυστιδίων^{2,4,5}. Οι οδοί μετανάστευσης είναι βασικά δύο, η μία άνωθεν της οφθαλμικής καταβολής που συμβάλλει στο σχηματισμό της μετωπορινικής απόφυσης και η άλλη κάτωθεν της οφθαλμικής καταβολής που ευθύνεται για το σχηματισμό της βραγχιακής συσκευής. Τα κύτταρα αυτά εμπλουτίζουν το μεσόδεσμα και το μετατρέπουν στο πολυδύναμο μεσέγχυμα (είδος ιστού) το οποίο αφενός θροϊζεται και αφετέρου έχει έντονη μιτωτική δραστηριότητα προκαλώντας τη δημιουργία αποφύσεων και ογκωμάτων^{3,4}.

Η εμβρυολογική διάπλαση του προσώπου αρχίζει με τη σύγκλιση του πρόσθιου νευροπόρου του μυελικού σωλήνα και την εμφάνιση των δύο οσφρητικών καταβολών στην αρχή της 4^{ης} εμβρυϊκής εβδομάδας, οι οποίες ενθυλακώνονται και σταδιακά μετατρέπονται σε αύλακες, βοθρία και στη συνέχεια σε ρινικές κοιλότητες. Πιο αναλυτικά οι ρινικές καταβολές εμφανίζονται, ως δύο παχύνσεις του εξωδέρματος, στο ρινικό αναπτυξιακό πεδίο, όταν το έμβρυο έχει κεφαλουραίο μήκος 6,0-6,5 mm C-RL^{6,7}. Γύρω από κάθε ρινική καταβολή, σε μετωποουραία διεύθυνση σε σχέση με τον προσεγέφαλο (πρόσθιο εγκεφαλικό κυστίδιο), αναπτύσσονται τρία ογκώματα, η απόφυση ή όζος της άνω γνάθου, η έξω ρινική πτυχή και η έσω ρινική πτυχή. Η ανάπτυξη της έξω ρινικής πτυχής και του όζου της άνω γνάθου είναι σχετικά εντονότερη και ως εκ τούτου η οσφρητική αύλακα πολύ γρήγορα περικλείεται πανταχόθεν μεταβαλλόμενη σε βοθρίο και η καταβολή αρχίζει να βυθίζεται με μεταποϊνιακή φορά δημιουργώντας έτσι τις αρχέγονες ρινικές κοιλότητες οι οποίες διαχωρίζονται από τη στοματική κοιλότητα με τον στοματοφαρυγγικό υμένα^{2,3,5}. Οι πτυχές και τα ογκώματα του προσώπου διαχωρίζονται μεταξύ τους σε αυτό το στάδιο με σχισμές. Η έντονη αυξητική τάση των ογκωμάτων εκφράζεται με τον σχηματισμό επιθηλιακών πετάλων (στις ζώνες συνένωσης) τα οποία τείνουν να συγκλείσουν τις σχισμές τόσο επιφανειακά όσο και εσωτερικά^{3,8}. Τα κύτταρα στις ζώνες συνένωσης διαφοροποιούνται από το ίδιο σήμα αλλά αντιδρούν με διαφορετικό τρόπο και οδηγούνται τα επιφανειακά κύτταρα σε θάνατο διευκολύνοντας έτσι τη συνένωση των ογκωμάτων. Τα επιθηλιακά πέταλα που σχηματίζονται είναι α) το ρινικό περύγιο (ή πέταλο του Hochstetter) μεταξύ έσω ρινικής πτυχής και όζου της άνω γνάθου, β) το επιθηλιακό πέταλο β1 μεταξύ έξω ρινικής πτυχής και όζου της άνω γνάθου που συγκλείει εξωτερικά τη ρινοδακρυϊκή σχισμή και β2 εσωτερικά που συμβάλλει στο σχηματισμό των ρινικών κοιλοτήτων και της κάτω ρινικής κόγχης και γ) το επιθηλιακό πέταλο μεταξύ του όζου της άνω και του όζου της κάτω γνάθου που συμβάλλει στη σχηματοποίηση της στοματικής κοιλότητας^{2,3}. Τα πέταλα α, β1 και γ εξαφανίζονται εν μέρει ή πλήρως εξαιτίας κάποιου εκφυλισμού κυττάρων που συνδυάζεται με διάσπαση της βασικής στιβάδας και έχει ως αποτέλεσμα την ενοποίηση των ογκωμάτων όταν το έμβρυο έχει κεφαλουραίο μήκος 17 mm⁵.

Κατά την 6^η εμβρυϊκή εβδομάδα πραγματοποιείται αφενός η ρήξη του στοματοφαρυγγικού υμένα και αφετέρου αρχίζει η συνένωση των πτυχών και αποφύσεων του αρχέγονου προσώπου, η οποία ολοκληρώνεται την 7^η εβδομάδα, διαδικασίες που συντελούν και στο σχηματισμό της πρωτογενούς υπερώας^{2,9}. Από την πρωτογενή υπερώα σχηματίζονται το άνω χείλος, η φατνιακή απόφυση της τομικής χώρας και το τμήμα της υπερώας έμπροσθεν του τομικού τρήματος.

Η δευτερογενής υπερώα προέρχεται από τις υπερώιες αποφύσεις της γλωσσικής επιφάνειας των όζων της άνω γνάθου. Οι υπερώιες αποφύσεις πρωτοεμφανίζονται την 6^η εμβρυϊκή εβδομάδα και αυξάνουν με έντονο ρυθμό αρχικά οριζόντια, καθώς όμως προσκρούουν γρήγορα στην υπεραναπτυγμένη γλώσσα, στρέφονται και αναπτύσσονται μέχρι την 7^η εβδομάδα, καθέτως μεταξύ γλώσσας και αρχέγονης άνω και κάτω γνάθου. Από το τέλος της 7^{ης} εβδομάδας αρχίζει η οριζοντίωση των υπερωίων αποφύσεων και η έναρξη συνένωσής των με σημείο εκκίνησης το τομικό τρήμα και φορά προσθιοπίσθια προς τη σταφυλή^{6,7}. Η σύντηξη των αποφύσεων τόσο μεταξύ τους όσο και με το ρινικό διάφραγμα γίνεται αφού αρχικά συγκολληθούν μεταξύ τους και στη συνέχεια εκδηλωθεί ο κυτταρικός θάνατος στα επιφανειακά επιθηλιακά κύτταρα της μέσης γραμμής. Η συνένωση της δευτερογενούς υπερώας γίνεται μεταξύ 47^{ης} και 54^{ης} μέρας και ολοκληρώνεται στο τέλος του πρώτου τριμήνου, δηλαδή την περίοδο του κήματος, και συγκεκριμένα της μεν σκληρής υπερώας την 10^η εβδομάδα της δε μαλακής μέχρι την 12^η. Με τη διάπλαση της δευτερογενούς υπερώας, ολοκληρώνεται ο διαχωρισμός στόματος και ρινικών κοιλοτήτων^{3,8}.

Η οργανογένεση επομένως της υπερώας είναι ένα σύνθετο φαινόμενο δύο συγκεκριμένων και ανεξάρτητων δομών που αρχίζει την περίοδο της εμβρυογένεσης και ολοκληρώνεται τη περίοδο του κήματος. Η πρωτογενής υπερώα είναι πρόιμη δομή και μορφοποιείται πλήρως την περίοδο της εμβρυογένεσης ενώ η δευτερογενής υπερώα είναι όψιμη δομή και σχηματοποιείται μεταξύ 6^{ης} και 12^{ης} εμβρυϊκής εβδομάδας. Οι δυο δομές συναντιούνται στον τομικό πόρο. Με βάση τον τομικό πόρο η διαδικασία σύγκλεισής τους τόσο στην πρωτογενή υπερώα όσο και στη δευτερογενή έχουν φυγόκεντρη φορά^{2,3,9}.

ΕΜΒΡΥΟΓΕΝΕΣΗ ΣΧΙΣΤΙΩΝ

Παρά το ότι η σχιστία είναι από τις γνωστότερες συγγενείς διαμαρτίες του προσώπου ο μηχανισμός γένεσής τους άρχισε να γίνεται κατανοητός τα τελευταία χρόνια με την εξέλιξη στην τερατογένεση^{8,10,11}.

Σχιστία μπορεί να εμφανιστεί:

1. μεταξύ έξω ρινικής πτυχής και όζου της άνω γνάθου και προς τα έξω της έσω ρινικής πτυχής (χειλεοσχιστία ή χειλεογναθοσχιστία)^{2,3}

2. μεταξύ έξω ρινικής πτυχής και όζου της άνω γνάθου (στοματο-ρινο-οφθαλμική σχιστία ή τύπου Morian I). Η σχιστία αρχίζει από το χείλος και φθάνει στον έσω κανθό του κάτω βλεφάρου ενώ ο ρινοδακρυϊκός πόρος συνήθως είναι ασχημάτιστος (λείπει)^{2,7}

3. μεταξύ όζου άνω γνάθου και όζου της κάτω γνάθου (μακροστομία), στις περισσότερες περιπτώσεις η παρωτίδα και ο πόρος της παρωτίδας μπορεί να λείπουν^{2,6}

4. μεταξύ των υπερωίων αποφύσεων (υπερωιοσχιστία) που θεωρείται και όψιμη δυσπλασία⁶.

Υπάρχουν πολλοί τύποι σχιστιών της πρωτογενούς υπερώας ανάλογα με το βάθος της σχιστίας, τη θέση και τη βαρύτητά της^{2,3}. Η χειλεοσχιστία με φυσιολογική υπερώα υποδηλώνει φυσιολογική συνένωση του όζου της άνω γνάθου με την έσω ρινική πτυχή και στη συνέχεια είτε ανεπτυχτή συνένωση της έξω ρινικής πτυχής με την έσω είτε ρήξη μιας αρχικής συνένωσής τους (σημείο αυτής της εκδοχής είναι η σύνδεση Simonart που παρατηρείται συχνά)^{3,4}. Σε ατελείς πάλι χειλεοσχιστίες υπάρχει αρχικά συνένωση των αποφύσεων ωστόσο όμως στη συνέχεια η απόφυση της άνω γνάθου διακόπτει τη σύγκλιση με την έσω ρινική πτυχή και αυτό οδηγεί σε ατελή σχιστία^{4,6}. Άλλες

πάλι φορές η γένεση χειλεοσχιστίας μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή αύξηση των άλλων αποφύσεων εξαιτίας διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων (αιμορραγία, αιμάτωμα, φάρμακα, ακτινοβολία, κ.α)^{2,3,9}.

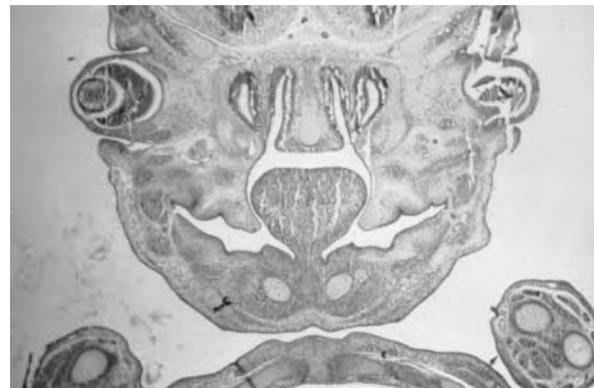
Η οριζοντίωση των υπερωίων αποφύσεων είναι η κρίσιμη φάση για τη διαδικασία του σχηματισμού της δευτερογενούς υπερώας (Εικ. 1 και 2). Έχουν αναπτυχθεί κατά καιρούς διάφορες θεωρίες, που αφορούν τον μηχανισμό ανόρθωσης και οριζοντίωσης των υπερωίων αποφύσεων με σκοπό τη συνένωσή τους και σύγκλιση της υπερώας. Διάφοροι ερευνητές προσπάθησαν σε πειραματικό επίπεδο να δημιουργήσουν προκλητή σχιστία εμβαθύνοντας έτσι στην παθογένεση και εμβρυογένεση της σχιστίας. Οι θεωρίες που κατά καιρούς αναπτύχθηκαν μπορούν να ομαδοποιηθούν σε δύο κύριες ομάδες: στην πρώτη οι υπερώιες αποφύσεις παίζουν έναν εντελώς παθητικό ρόλο και η οριζοντίωσή τους ελέγχεται από εξωγενείς παράγοντες ενώ στη δεύτερη ομάδα η ανόρθωση των αποφύσεων καθορίζεται κύρια από ενδογενείς παράγοντες των ιδίων των αποφύσεων^{7,8}.

Εξωγενείς παράγοντες

1. Πλήρης απελευθέρωση των αποφύσεων εξαιτίας της απότομης καθόδου της γλώσσας που οφείλεται στην εκρηκτική αύξηση της κάτω γνάθου που τη συμπαρασύρει δημιουργώντας ελεύθερο χώρο στη στοματορινική κοιλότητα. Η γλώσσα μετακινείται παθητικά και κατέρχεται κάτωθεν της πρωτογενούς υπερώας. Η διαδικασία αυτή συνοδεύεται από έντονη αύξηση της κάθετης διάστασης του προσώπου, τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο^{2,12}.



Εικ. 1. Ιστολογικό παρασκεύασμα φυσιολογικά διαπλασόμενης υπερώας επίμυος.



Εικ. 2. Ιστολογικό παρασκεύασμα υπερωιοσχιστίας επίμυος, στο οποίο διαφαίνεται η αδυναμία οριζοντίωσης των υπερωίων αποφύσεων.

2. Η γλώσσα πιέζεται προς τα κάτω από το έντονα αυξανόμενο ρινικό διάφραγμα και τη σχηματισμένη πρωτογενή υπερώα και δημιουργείται έτσι περίσσεια χώρου^{12,13}.

3. Η διάπλαση της γλώσσας και η διαφοροποίηση των μυϊκών της στοιχείων προηγούνται κατά πολύ των υπερωίων αποφύσεων και ως εκ τούτου η κάθοδος της οφείλεται στην ενδογενή μυονευρωτική δραστηριότητά της (έναρξη των κινήσεων της γλώσσας, καταποτικές κινήσεις)^{2,12}.

4. Η ταχεία και ιδιαίτερα έντονη ανάπτυξη της γλώσσας βοηθάει στην άσκηση μυϊκής πίεσης εκ των κάτω και προς τα άνω και ως εκ τούτου στην οριζοντίωση των αποφύσεων^{3,12}.

5. Η γλώσσα απελευθερώνεται εξαιτίας των εμβρυϊκών αντανακλαστικών κινήσεων που εκδηλώνονται πρώιμα (άνοιγμα του στόματος) και η κινησιολογία αυτή διευκολύνει και προάγει την οριζοντίωση των υπερωίων αποφύσεων^{10,12}.

6. Η ανύψωση της κεφαλής και η αποκόλλησή της από το στήθος (όταν το έμβρυο έχει μήκος 23,6mm C-RL) επιτρέπει στη μεταβολή των σχέσεων κάτω γνάθου και γλώσσας ως προς το υπόλοιπο κρανίο. Η αλλαγή αυτή συνοδεύεται από πώση της κάτω γνάθου και της γλώσσας και τη δημιουργία χώρου για τις αποφύσεις. Η αλλαγή στη θέση της κεφαλής και κατά επέκταση στη θέση της κάτω γνάθου οφείλεται στην αυτόματη σύσπαση των αυχενικών μυών, στην αύξηση του μήκους των αυχενικών σπονδύλων και στην εντονότερη συγκριτικά αύξηση της κάθετης διάστασης της κεφαλής^{2,3,12}.

7. Οι μεταβολές στη γωνίωση της βάσης του κρανίου και συγκεκριμένα η άμβλυνσή της βοηθά στην αύξηση της κάθετης και οβελιαίας διάστασης του σπλαχνικού κρανίου και στην μεγαλύτερη προς τα κάτω και πίσω μετακίνηση της κάτω γνάθου και της γλώσσας^{12,13}.

Ενδογενείς παράγοντες

Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία η ανόρθωση των υπερωίων αποφύσεων γίνεται με αυτόματη περιστροφική κίνηση οφειλόμενη στους ακόλουθους ενδογενείς μηχανισμούς^{2,3,10,12,14}:

1. Διαφορετική αύξηση σε μια από τις επιφάνειες των αποφύσεων.

2. Ενυδάτωση και πολυμερισμός των ενδοκυττάρων ουσιών δημιουργώντας ελαστικές ανυψωτικές δυνάμεις.

3. Σμίκρυνση των ελαστικών ινών.

4. Σύσπαση του νεοσχηματιζόμενου κολλα-

γόνου.

5. Σύσπαση των μικροϊνιδίων της ακτίνης και της μυοσίνης στους λείους μυς και σε άλλα κύτταρα (ινοβλάστες)^{12,15}.

6. Σύσπαση σκελετικών μυών^{12,16}.

7. Αύξηση αγγείωσης η οποία δημιουργεί ανυψωτική δύναμη^{12,17}.

8. Επαναδιαμόρφωση της απόφυσης με απορρόφηση σε κάθετη διάσταση και νέα αύξηση σε οριζόντια διάσταση^{2,3}.

9. Δημιουργία χώρου και έλξη οφειλόμενη στην αύξηση των οστικών βλαστημάτων^{8,13}.

10. Ανάπτυξη πτυχών στη μια πλευρά και ανασήκωση της απόφυσης¹².

11. Διαφορετικό ρυθμό αύξησης του επιφανειακού επιθηλίου.

12. Επιφανειακή τάση^{10,12}.

13. Η βαθμιαία συνάθροιση πολυσακχαριτών και η ενυδάτωση διευκολύνουν αφενός τη αύξηση σε όγκο των αποφύσεων και αφετέρου τη σταθερή επιθηλιακή προσκόλληση μεταξύ των κορυφών των αποφύσεων κατά την οριζοντίωσή τους που αποτελεί προϋπόθεση της συνένωσης¹⁰. Το μέσον προσκόλλησης είναι οι πολυσακχαρίτες (γλυκοζοαμινο-γλυκάνες) που συγκεντρώνονται σε συγκεκριμένη ποσότητα (πάχους περίπου 600 με 800 Ångström) στην εξωτερική επιφάνεια των αποφύσεων και τις καθιστούν εν δυνάμει προς ένωση¹².

14. Η δράση της κυτοκίνης TGF-beta 3 (Transforming Growth Factor) επηρεάζει θετικά τη συνένωση των υπερωίων αποφύσεων και συγκεκριμένα συμβάλλει στην αλληλοεπίδραση μεταξύ του επιθηλίου και του υποκειμένου μεσεγχύματος^{17,18}.

Η ύπαρξη τόσο πολλών θεωριών υποδηλώνει ότι το φαινόμενο είναι σύνθετο και πολυπαραγοντικό και η σπουδαιότητα του κάθε στοιχείου δεν είναι εύκολο να εκτιμηθεί επακριβώς.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ, ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ

Ο αιτιολογικός παράγοντας πιστεύεται ότι οφείλεται κυρίως σε κάποια γενετική διαταραχή. Η πλεινότητα των σχιστιών είναι συνήθως σημείο ευρύτερου συνδρόμου. Έχουν καταγραφεί περισσότερα από 250 σύνδρομα στα οποία η σχιστία των χειλέων ή της υπερώας είναι κύριο ή δευτερεύον χαρακτηριστικό¹⁻³. Η πρόγνωση της σχιστίας εξαρτάται από το αν είναι μεμονωμένη δυσπλασία ή σημείο βαρύτερης συνδρομής οπότε και ακολουθεί ή επιβαρύνει την πρόγνωση του συνδρόμου. Η σχιστία ως χαρακτηριστικό μονογονιδιακών συνδρόμων με αυτοσωματική κυρίαρχη ή υπολειπόμενη

κληρονομικότητα απαντάται στα σύνδρομα ectrodactyly-ectodermal-clefting S. και στο van der Woude ενώ ως χαρακτηριστικό βαρειών χρωμοσωμικών ατυπιών απαντάται στις χρωμοσωμικές ανωμαλίες των 1, 3-5, 7-11, 13, 15, 18, 20 και 22. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις αποτελεί ίσως την κορυφή ενός ευρύτερου παγόβουνου^{5,19,20}.

Πειραματικά δεδομένα συσχετίζουν τα γονίδια ras με την παθογένεση της χειλεοσχιστίας που αποδίδεται σε μειονεκτική έκφραση των γονιδίων ras κατά το σχηματισμό της πρωτογενούς υπερώας^{20,21}.

Όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης η χειλεοσχιστία είναι συχνότερη και ανέρχεται σε 1/900 γεννήσεις ζώντων νεογνών ενώ η υπερωιοσχιστία 1/2500^{21,22}. Η ετερόπλευρη χειλεοσχιστία αφορά το 80% και εντοπίζεται αριστερά στο 70%. Υπάρχει σαφής κυριαρχία των ανδρών στη χειλεογναθοσχιστία και χειλεογναθοϋπερωιοσχιστία ενώ οι γυναίκες εκδηλώνουν μια μικρού βαθμού κυριαρχία στη μεμονωμένη υπερωιοσχιστία. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης σε άτομα με συγγενή πάσχοντα πρώτου βαθμού (αδελφό ή παιδί) και όταν ο πάσχων είναι σποραδική μορφή, ανέρχεται στο 3,3% για τη χειλεογναθοσχιστία και 2% για την υπερωιοσχιστία (κανόνας Falconer: τετραγωνική ρίζα του θεωρητικού κινδύνου)^{2,3}. Εάν όμως στην οικογένεια υπάρχουν δυο πάσχοντα παιδιά ο θεωρητικός κίνδυνος ανέρχεται στο 14% και εάν οι δυο γονείς είναι πάσχοντες στο 35%^{21,22}. Στους μονωγενείς διδύμους ο ταυτόχρονος κίνδυνος εμφάνισης ανέρχεται στο 55% ενώ στους διωογενείς μόνο στο 3%^{2,22,23}.

Στις περιπτώσεις που η σχιστία είναι και η μοναδική δυσμορφογένεση η πρόγνωση είναι συνυφασμένη αρχικά με τη βαρύτητα και την έκταση της και στη συνέχεια με την ιατρική παρέμβαση που έχει δεχτεί (ουλή, υπανάπτυξη οστική, οδοντικές δυσαρμονίες κ.α.)^{25,26}.

Προγεννητικά είναι δυνατή η διάγνωση της νόσου κυρίως με την εμβρυοσκόπηση και στη συνέχεια με υπερηχοτομογραφικό έλεγχο από την 22^η εβδομάδα ή και νωρίτερα, καθώς και με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας²⁵.

Η στρατηγική στην αντιμετώπιση των σχιστιών αρχίζει με τη σωστή και πρώιμη καταγραφή κατά τη γέννηση του νεογνού έτσι ώστε να μπορούν να αναδειχθούν συγκριτικές μελέτες που αφορούν τη συχνότητα εμφάνισης και τον τρόπο αντιμετώπισης (σταθερό πρωτόκολλο αντιμετώπισης) σε διαφορετικούς πληθυσμούς^{27,28}.

ABSTRACT

Antoniades K, Economou L. Embryogenesis of cleft lip and cleft palate. Hell Iatr 2000, 66: 31 - 36.

The morphogenesis of the head region is brought about the neuroectoderm, the surface ectoderm, the mesoderm and the endoderm together. Fusion processes take place between the facial swellings during the early embryonic development of the face, and between the palatine processes during secondary palate formation. These clefts can be caused by insufficient outgrowth of the facial swellings, no formation of the epithelial plate, and by cell death in a normally developed epithelial plate. Although movement of the palatal shelves to the horizontal position is recognized as a critical event in palatal development, there are a lot of theories about the mechanisms of shelf movement and the interaction between the shelves and the surrounding craniofacial tissues. The birth of a child with a cleft lip or a cleft palate, or both, can be traumatic to the family. These are numerous problems necessitating a multidisciplinary approach, requiring a team of experts to facilitate care for these individuals. Although referral to a multidisciplinary team experienced in craniofacial abnormalities is essential, dentists play a vital role in the team. An orthodontist, pediatric dentist, oral maxillofacial surgeon and prosthodontist usually represent the dental members of the team.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Siegel MI, Mooney MP, Kimes KR, Todhunter J. Developmental correlates of midfacial components in a normal and cleft palate human fetal sample. Cleft Palate Craniofac J 1991, 28: 408-12.
2. Pfeifer G. Craniofacial abnormalities and clefts of the lip, alveolus and palate. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1991: 113-205.
3. Kriens O. What is a cleft lip and palate? Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1991: 37-74.
4. Kitamura H. Evidence for cleft palate as postfusion phenomenon. Cleft Palate Craniofac J. 1991, 28: 195-201.
5. Αντωνιάδης Κ, Οικονόμου Α. Βραγχιακές δυσπλασίες. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 1996: 17-22.
6. Vermeij-Keers J, Mazzola R, van der Meulen J, Stricker M. Cerebrocraniofacial and craniofacial malformations, an embryological analysis. Cleft Palate J 1983, 20: 128-45.
7. Johnston MC, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. Crit Rev Oral Biol Med 1995, 6: 368-422.
8. Antoniades K, Economou L, Sioga A, Vahtsevanos K, Manthos A. Pathogenesis of bromodeoxyuridine - induced cleft palate in mice. J Craniomaxillofac Surg

- 1995, 23: 252-5.
9. *Freni SC, Zapisek WF*. Biologic basis for a risk assessment model for cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J* 1991, 28: 338-46.
 10. *Montenegro M, Palomino H*. Inhibition of palatal fusion in vitro by indomethacin in two strains of mice with different H-2 backgrounds. *Archs Oral Biol* 1989, 34: 949-55.
 11. *Schupbach P*. Experimental induction of an incomplete hard palate cleft in the rat. *Oral Surg* 1983, 55: 2-9.
 12. *Ferguson MWJ*. Developmental mechanisms in normal and abnormal palate formation with particular reference to the aetiology, pathogenesis and prevention of cleft palate. *Br J Orthod* 1981, 8: 115-38.
 13. *Diewert V*. Correlation between alterations in Meckel's cartilage and induction of cleft palate with b-aminopropionitrile in the rat. *Teratology* 1981, 24: 43-52.
 14. *Kimes KR, Mooney MP, Siegel MI, Todhunter J*. Size and growth rate of the tongue and cleft palate human fetal specimens. *Cleft Palate Craniofac J* 1991, 28: 212-6.
 15. *Wang KY, Chen KC, Chiang CP, Kuo MY*. Distribution of p21ras during primary palate formation of non-cleft and cleft strains of mice. *J Oral Pathol Med* 1995, 24: 103-8.
 16. *Tolarova MA*. A study of the incidence, sex-ratio, laterality and clinical severity in 3660 probands with facial clefts in Czechoslovakia. *Acta Chir Plast* 1987, 29: 77-87.
 17. *Kaartinen V, Voncken JW, Shuler C, et al*. Abnormal lung development and cleft palate in mice lacking TGF-beta 3 indicates defects of epithelial mesenchymal interaction. *Nat Genet* 1995, 11: 415-21.
 18. *Proetzel G, Pawlowski SA, Wiles MV, et al*. Transforming growth factor - beta 3 is required for secondary palate fusion. *Nat Genet* 1995, 11: 409-14.
 19. *Derijcke A, Eerens A, Carels C*. The incidence of oral clefts, a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996, 34: 488-94.
 20. *Miosge N, Gotz W, Quondamatteo F, Herken R*. Comparison of lectin binding patterns in malformed and normal embryos and fetuses. *Teratology* 1998, 57: 85-92.
 21. *Diewert VM, Wang KY*. Recent advances in primary palate and midface morphogenesis research. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992, 4: 111-30.
 22. *Thornton JB, Nimer S, Howard PS*. The incidence, classification, etiology, and embryology of oral clefts. *Semin Orthod* 1996, 2: 162-8.
 23. *Hook EB*. Incidence and prevalence as measures of the frequency of congenital malformations and genetic outcomes, application to oral clefts. *Cleft Pal J* 1988, 25: 97-102.
 24. *Pelz L, Amling A*. Informative morphogenetic and phenogenetic variants in children with cleft lip-cleft palate. *Am J Med Genet* 1996, 63: 305-9.
 25. *Hafner E, Sterniste W, Scholler K, Philipp K*. Prenatal diagnosis of facial malformations. *Prenat Diagn* 1997, 17: 51-8.
 26. *Lekkas C, Latief BS, Corputty JE*. Median cleft of the lower lip associated with lip pits and cleft of the lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 1998, 35: 269-71.
 27. *Devani P, Watts R, Markus A*. Speech outcome in children with cleft palate: aerophonoscope assessment of nasal emission. *J Craniomaxillofac Surg* 1999, 27: 180-6.
 28. *Nadjimi N, Jackson IT*. Full-thickness skin graft in the secondary repair of bilateral cleft lip, a case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999, 28: 176-8.
- Αλληλογραφία:*
Κ. Αντωνιάδης
Εργ. Στοματικής Γναθοπροσωπικής
Χειρουργικής, Τμήμα Οδοντιατρικής ΑΠΘ
540 06 - Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
Κ. Antoniades
Lab. of Oral Maxillofacial Surgery
School of Dentistry, Aristotle's University
540 06 - Thessaloniki, Greece

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα του νευρικού συστήματος

Σταύρος Π. Ζάνος¹, Γεώργιος Α. Σακελλαρίου²

¹ Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ

² Νεφρολογικό Τμήμα και Β' Προπαιδευτική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα (ΠΝΣ) του νευρικού συστήματος είναι σχετικά σπάνια νευρολογικά σύνδρομα που εμφανίζονται παρουσία καρκίνου, αλλά δεν οφείλονται σε μετάσταση ή επέκταση στο νευρικό σύστημα. Στα σύνδρομα αυτά, μπορεί να προσβληθεί οποιοδήποτε τμήμα του κεντρικού ή του περιφερικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της νευρομυϊκής σύναψης και των μυών. Τα περισσότερα από τα ΠΝΣ εμφανίζονται αρκετούς μήνες, έως και έτη, πριν εκδηλωθεί κλινικά η υποκείμενη νεοπλασία. Η παθογένεια των συνδρόμων αυτών φαίνεται να έχει σχέση με μια αυτοάνοση αντίδραση απέναντι σε αντιγόνα που εμφανίζονται τόσο στα καρκινικά, όσο και σε ορισμένα νευρικά κύτταρα. Στα περισσότερα από αυτά, ανιχνεύονται ειδικά αυτοαντισώματα στον ορό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, κάτι που συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση

τους και στην ανίχνευση του υπεύθυνου νεοπλασματος σε στάδιο που είναι ακόμη δεκτικό σε επιτυχή αντιμετώπιση. Ορισμένα νευρολογικά ΠΝΣ, όπως το μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton, συχνά απαντούν στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή στην απομάκρυνση των αντισωμάτων από τον ορό, ενώ άλλα, όπως η παρανεοπλασματική εκφύλιση της παρεγκεφαλίδας και η παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά για την ώρα. Παρά το γεγονός ότι έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στον τομέα της διάγνωσης τους, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την ανίχνευση των υπεύθυνων αντισωμάτων, τον ακριβή ρόλο τους στην παθολογική διεργασία, και την αποτελεσματική αντιμετώπιση των συνδρόμων αυτών.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 37 - 56.

Με τον όρο παρανεοπλασματικά σύνδρομα (ΠΝΣ) του νευρικού συστήματος εννοούμε τα νευρολογικά εκείνα σύνδρομα που οφείλονται σε κακοήθεις εξεργασίες, και δεν μπορούν να αποδοθούν σε μετάσταση, διήθηση ή επέκταση του καρκίνου στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ο γενικός αυτός ορισμός περιλαμβάνει, εκτός των άλλων, παθολογικές καταστάσεις όπως θρομβωτικά ή αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια εξαιτίας διαταραχών της πηκτικότητας του αίματος, ευκαιριακές λοιμώξεις που ευνοούνται από την ανοσοκαταστολή που προκαλεί ο καρκίνος, μεταβολικές και τροφικές διαταραχές από ανεπάρκεια διαφόρων οργάνων, καθώς και διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Πάντως οι καταστάσεις αυτές εμφα-

νίζονται συνήθως σε ασθενείς με γενικευμένο καρκίνο, και σπάνια θέτουν διαγνωστικό πρόβλημα (Πίν. 1).

Με τη στενότερη, και συχνότερα χρησιμοποιούμενη, έννοια, με τον όρο ΠΝΣ του νευρικού συστήματος εννοούμε τις νευρολογικές εκείνες διαταραχές αυτοανοσοποιητικής φύσης, που σχετίζονται με την παρουσία του καρκίνου και που εμφανίζονται συχνά σε στάδια στα οποία ο καρκίνος είναι πολύ μικρός για να εκδηλωθεί κλινικά ή να ανιχνευθεί με τις συνήθεις διαγνωστικές μεθόδους. Οι διαταραχές αυτές συχνά φέρονται με το όνομα “απομακρυσμένες επιπτώσεις του καρκίνου στο νευρικό σύστημα”. Τα ΠΝΣ του νευρικού συστήματος παρουσιάζουν σημαντικό κλινικό ενδιαφέρον, κατ’ αρχήν γιατί μπορεί να αποτε-

λέσουν μείζον πρόβλημα υγείας για τον ασθενή, για μήνες ή και για χρόνια προτού να εκδηλωθεί το υπεύθυνο νεόπλασμα. Από την άλλη, θέτουν συχνά διαγνωστικό πρόβλημα, επειδή υποδύονται μια πληθώρα άλλων παθήσεων του νευρικού συστήματος. Πράγματι, τα διάφορα ΠΝΣ μπορούν να προσβάλλουν οποιοδήποτε τμήμα του νευρικού συστήματος, άλλοτε προσβάλλοντας συγκεκριμένους κυτταρικούς τύπους, όπως π.χ. τα κύτταρα Purkinje στην παρανεοπλασματική εκφύλιση της παρεγκεφαλίδας (ΠΕΠ), ή τις χολινεργικές συνάψεις στο μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton (LEMS), και άλλοτε προσβάλλοντας πολυεστιακά το νευρικό σύστημα, όπως στην παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΕΜ) με αισθητική νευρωνοπάθεια. Παρά το γεγονός ότι παρόμοια σύνδρομα μπορούν να εμφανιστούν και σε ασθενείς χωρίς καρκίνο, ορισμένα από αυτά, όπως το LEMS και η ΠΕΠ, εμφανίζουν τόσο υψηλή συσχέτιση με ορισμένα νεοπλάσματα, που η αναζήτηση καρκίνου σε τυχόν εμφάνιση τους επιβάλλεται.

Πίνακας 1. Παρανεοπλασματικά σύνδρομα του νευρικού συστήματος σε ασθενείς με γενικευμένο καρκίνο

| Παθογενετικός μηχανισμός | Παράδειγμα ΠΝΣ |
|---|--|
| Λοιμώξεις | προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, τοξοπλάσμωση |
| Διαταραχές πήκτικότητας | θρομβωτικό ΑΕΕ σε μη-βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα, ενδοκρανιακή αιμορραγία σε ΔΕΠ |
| Μεταβολικές διαταραχές | ηπατική εγκεφαλοπάθεια |
| Διατροφικές διαταραχές | εγκεφαλοπάθεια Wernicke |
| Ανεπιθύμητες ενέργειες αντινεοπλασματικής θεραπείας | |
| χημειοθεραπεία | νευροπάθεια από ταξόλη ή πλατίνα |
| βιολογική θεραπεία | εγκεφαλοπάθεια από ιντερφερόνη |
| ακτινοθεραπεία | μετακτινική μυελοπάθεια |

Συντημήσεις. ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. ΔΕΠ: διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Δεν υπάρχουν ολοκληρωμένες μελέτες μεγάλης κλίμακας που να υπολογίζουν με ακρίβεια τη συχνότητα των ΠΝΣ του νευρικού συστήματος. Η γε-

νική εντύπωση είναι ότι πρόκειται για σπάνια σύνδρομα, κάτι που πιθανόν να μην ισχύει για ορισμένα από αυτά, όπως η παρανεοπλασματική αισθητική νευροπάθεια (ΠΑΝ) και το LEMS.

Η υπολογιζόμενη συχνότητα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα κριτήρια που κάθε φορά χρησιμοποιούνται. Σε μια μελέτη στην οποία η διάγνωση στηριζόταν αποκλειστικά σε κλινικά κριτήρια, η συχνότητα της “παρανεοπλασματικής μυο-νευροπάθειας” ανάμεσα σε 1465 ασθενείς με καρκίνο και σημεία προσβολής του περιφερικού νευρικού συστήματος, ανερχόταν στο 66%¹ ποσοστό που αυξάνεται αν συμπεριληφθούν και ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια². Επιπλέον, σημεία παρεγκεφαλιδικής διαταραχής έχουν αναφερθεί στο 25% ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα³. Αν παρόλα αυτά ληφθούν υπόψη μόνο οι ασθενείς με κλινικά σημαντικό ΠΝΣ, η συχνότητα στην τελευταία αυτή σειρά, ελαττώνεται στο 0,4%. Άλλες ανάλογες μελέτες αναφέρουν παρόμοια χαμηλές συχνότητες^{4,5}. Σε μια σειρά 150 ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΚΠ) οι Erlington και συν.⁶ του αναφέρουν μια εντυπωσιακή συχνότητα συμπτωμάτων ή σημείων που υποδεικνύουν δυνητικά παθολογία του νευρικού συστήματος, που ανέρχεται σε ποσοστό περίπου 45%. Από τους ασθενείς αυτούς όμως, μόνο 2% εμφάνισαν βέβαιο νευρολογικό ΠΝΣ (Πίν. 2). Σε μια άλλη σειρά 33 ασθενών των Dalmau και συν. (προσωπική επικοινωνία) το ποσοστό ασθενών με συμπτώματα ή σημεία από το νευρικό σύστημα ήταν 66%, ενώ διεγνώσθησαν τρεις περιπτώσεις με βέβαιο ΠΝΣ (Πίν. 2). Οι περιπτώσεις όμως πραγματικών ΠΝΣ πρέπει να ήταν περισσότερες, αφού από τους 22 ασθενείς με νευρολογική σημειολογία, μόνο σε 9 διαπιστώθηκαν μεταστάσεις στον εγκέφαλο.

Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι, τουλάχιστον σε μερικά είδη καρκίνου, όπως ο ΜΚΚΠ, ο καρκίνος του μαστού και διάφοροι γυναικολογικοί καρκίνοι, τα νευρολογικά συμπτώματα και σημεία παρανεοπλασματικής προέλευσης είναι συχνότερα απ’ ό,τι κάποτε πιστευόταν, και αν και δεν αναγνωρίζονται πολλές φορές από τον ογκολόγο, τον πνευμονολόγο ή το χειρουργό, επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Υπάρχουν διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την πρόκληση νευρολογικών συμπτωμάτων ή/και νευροπαθολο-

Πίνακας 2. Νευρολογικά ευρήματα σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα

| Συμπτώματα | Μελέτη Erlington et al ⁶ (n=150) | Μελέτη Dalmau et al (προσωπική επικοινωνία) (n=33) | Σημεία | Μελέτη Erlington et al ⁶ (n=150) | Μελέτη Dalmau et al (προσωπική επικοινωνία) (n=33) |
|----------------|--|---|--------------------|--|---|
| Ανικανότητα | 65 | — | Βέβαιο ΠΝΣ | 3 | 3 |
| Ξηροστομία | 60 | 5 | Αδυναμία ανέγερσης | 31 | — |
| Αδυναμία | 46 | 2 | Πάρεση | 12 | 10 |
| Διαταρ σφιγκτ. | 36 | — | Αισθητικές διαταρ. | 24 | 9 |
| Εφιδρώσεις | 31 | — | Αταξία | 8 | 7 |
| Κεφαλαλγία | — | 3 | Διαταρ. αντανακλ. | 35 | 11 |
| Διαταρ. ύπνου | — | 2 | Άλλα | 12 | — |
| Σύνολο | 68 | 8 | Σύνολο | 77 | 22 |

γικών αλλοιώσεων από έναν μικροσκοπικό, “απομακρυσμένο” κακοήγη όγκο. Έτσι, η έκκριση ενός σχετιζόμενου με την παραθορμόνη πεπτιδίου (PTH-RP) από ένα καρκίνωμα του πνεύμονα μπορεί να οδηγήσει σε παρανεοπλασματική υπερασβεστιαμία, με ποικίλες νευρομυϊκές και ψυχιατρικές διαταραχές⁷. Είναι επίσης πιθανό να αναπτυχθεί ανταγωνισμός ανάμεσα στα καρκινικά και τα νευρικά κύτταρα για ένα απαραίτητο και στα δύο υπόστρωμα. Έχει βρεθεί για παράδειγμα ότι ορισμένοι καρκινοειδείς όγκοι στερούν από τον εγκέφαλο την τρυπτοφάνη, οδηγώντας στην εμφάνιση ενός συνδρόμου που μοιάζει με την πελλάγρα^{8,9}. Φαίνεται τέλος ότι ορισμένα νευρολογικά ΠΝΣ οφείλονται στην πραγματικότητα σε ευκαιριακές λοιμώξεις. Η προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια παλιά ταξινομούσαν στα “κλασσικά” ΠΝΣ, ενώ σήμερα είναι γνωστό ότι προκαλείται από τον ιό JC parova¹⁰. Το ίδιο συμβαίνει πιθανόν και για την υποξεία κινητική νευρωνοπάθεια, μια σπάνια νόσο του κινητικού νευρώνα που σχετίζεται με λεμφώματα, παρά το γεγονός ότι δεν έχει ακόμη αποδειχθεί η απ’ ευθείας αιτιολογική συσχέτιση της με κάποιον ιό.

Παρόλα αυτά, τα περισσότερα, αν όχι όλα, “αμιγώς” νευρολογικά ΠΝΣ οφείλονται σε μια ανοσοποιητική διαταραχή, που μπορεί να αφορά στη χυμική ή/και στην κυτταρική ανοσία, θα μπορούσαμε να ταξινομήσουμε τις ανοσολογικές παρεκκλίσεις που οδηγούν στην εμφάνιση νευρολογικών ΠΝΣ σε τρεις κατηγορίες: παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι ογκονευρωνικών αντιγόνων, διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας, και απευθείας σύνθεση παραπροτεϊνών από τα νεοπλασματικά κύτταρα.

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΈΝΑΝΤΙ ΟΓΚΟΝΕΥΡΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ

Στην περίπτωση αυτή, τα κύτταρα κάποιων νεοπλασμάτων εκφράζουν ορισμένες πρωτεΐνες που εκφράζονται φυσιολογικά μόνο στα νευρικά κύτταρα (“ογκονευρωνικά αντιγόνα”). Η αναγνώριση των πρωτεϊνών αυτών από το ανοσοποιητικό σύστημα ως “ξένων” οδηγεί στην έκλυση ανοσοαπάντησης που στρέφεται εναντίον τόσο των καρκινικών, όσο και των νευρικών κυττάρων.

Ανοσογονικότητα των ογκονευρωνικών αντιγόνων

Το πρώτο στάδιο στην όλη διαδικασία είναι η αναγνώριση των ογκονευρωνικών αντιγόνων από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι κατ’ αρχήν πιθανό οι νευρωνικές αυτές πρωτεΐνες να εκφράζονται από τα καρκινικά κύτταρα σε μεταλλαγμένη μορφή, επάγοντας έτσι την έκλυση ανοσοαπάντησης. Υπάρχει πάντως η ένδειξη ότι η HuD πρωτεΐνη, όπως και οι δυναμικο-εξαρτώμενοι δίαυλοι ασβεστίου (Voltage-gated calcium channels - VGCC) που εκφράζονται από ορισμένα ΜΚΚΠ που συνοδεύονται από νευρολογικά ΠΝΣ δεν είναι μεταλλαγμένες πρωτεΐνες¹¹. Ένας δεύτερος μηχανισμός που έχει προταθεί έχει σχέση με το γεγονός ότι τα κύτταρα του όγκου, στα οποία εκφράζονται “έκτοπα” φυσιολογικές νευρωνικές πρωτεΐνες, δεν απολαμβάνουν το ειδικό καθεστώς ανοσολογικής ανοχής που ισχύει για το κεντρικό νευρικό σύστημα. Πράγματι, η διήθηση μεσεγγυματογενών ιστών από επιθηλιακά κύτταρα εξωδεσμικής ή εσωδεσμικής προέλευσης, και κατ’ επέκταση και από τα προερχόμενα από αυτά νεοπλασματα, είναι ανοσολογικά “απαγορευμένη”, και οδηγεί στην κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συ-

στήματος¹². Η διεργασία αυτή είναι πιθανό να σχετίζεται με την παρουσία στα κύτταρα των όγκων, μορίων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τύπου I και II, τα οποία ως γνωστόν λειτουργούν ως αντιγόνο-παρουσιάζοντα, με την έννοια ότι συμμετέχουν στην ενεργοποίηση των T-κυττάρων έναντι διαφόρων αντιγόνων νεοπλασματικών κυττάρων. Πράγματι, έχει βρεθεί ότι ενώ τα νεοπλασματικά κύτταρα του ΜΚΚΠ στην μεγάλη τους πλειοψηφία δεν εκφράζουν MHC μόρια, στις περιπτώσεις που ο ΜΚΚΠ συνοδεύεται από ΠΝΣ με anti-Hu αντισώματα, στην επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων ανευρίσκονται MHC-I και λιγότερο συχνά MHC-II μόρια¹³.

Παραγωγή και παθογόνος δράση των ογκονευρωνικών αντισωμάτων

Η κινητοποίηση της ανοσιακής απάντησης με κάποιον από τους παραπάνω μηχανισμούς συνοδεύεται από την εμφάνιση βοηθητικών T-κυττάρων (TH2), ευαισθητοποιημένων έναντι συγκεκριμένων ογκονευρωνικών αντιγόνων, που ενεργοποιούν τα B-κύτταρα για παραγωγή αντισωμάτων. Τα αντισώματα αυτά στρέφονται όχι μόνο εναντίον των επενδυμένων με τα αντίστοιχα αντιγόνα καρκινικών κυττάρων, αλλά και εναντίον διαφόρων τύπων νευρικών κυττάρων που εκφράζουν παρόμοιες πρωτεΐνες-αντιγόνα (διασταυρούμενη αντίδραση).

Τα αντισώματα αυτά μπορεί να είναι άμεσα υπεύθυνα για τις νευροπαθολογικές μεταβολές και τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Αυτό φαίνεται να ισχύει στις περιπτώσεις που το νευρικό αντιγόνο-στόχος είναι έξω από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, και συνεπώς άμεσα προσπελάσιμο από τα αντισώματα, όπως στο LEMS με anti-VGCC αντισώματα, όπου η παθητική μεταφορά των αντισωμάτων σε πειραματόζωα αναπαράγει πλήρως το σύνδρομο, και η πλασμαφαίρεση επιφέρει κλινική και ηλεκτροφυσιολογική βελτίωση^{14,15}. Το ίδιο συμβαίνει και με τη βαρεία μυασθένεια¹⁶, καθώς και με την επίκτητη νευρομυτονία¹⁷.

Τα πράγματα δεν είναι δυστυχώς τόσο ξεκάθαρα στην περίπτωση των ΠΝΣ του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως η παρανεοπλασματική ΠΕΠ και η ΠΕΜ. Παρά το γεγονός ότι στα σύνδρομα αυτά ανιχνεύονται ογκονευρωνικά αντισώματα, η παθητική μεταφορά ορού ή ανοσοσφαιρίνων σε πειραματόζωα, ή ακόμη και η ανοσοποίηση

σή τους με εμβολιασμό ογκονευρωνικών αντισωμάτων δεν αναπαράγει τα νοσήματα^{18,19,20}. Αυτό πιθανόν να έχει σχέση με το γεγονός ότι τα ογκονευρωνικά αντιγόνα στα νοσήματα αυτά εντοπίζονται είτε στο κυτταρόπλασμα είτε στον πυρήνα των νευρικών κυττάρων, αλλά όχι στην κυτταρική μεμβράνη. Υπάρχουν ωστόσο αρκετές ενδείξεις ότι και στην περίπτωση αυτή υπεύθυνη είναι μια ανοσολογική διαταραχή. Έτσι, εκτός από τα ευρήματα που εμπλέκουν την κυτταρική ανοσία, έχουν διαπιστωθεί διηθήσεις από B-κύτταρα και πλασματοκύτταρα, καθώς και εναποθέσεις ογκονευρωνικών αντισωμάτων στον εγκέφαλο ασθενών με ΠΕΜ²¹, ενώ παράλληλα έχει ανιχνευτεί ενδορραχιαία σύνθεση των αντισωμάτων αυτών^{22,23}. Τα αντισώματα αυτά είναι σχεδόν αποδεικτικά παρανεοπλασματικής διαταραχής, αφού δεν ανιχνεύονται σε άλλα εκφυλιστικά ή φλεγμονώδη νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος²⁴. Μέχρι σήμερα παρόλα αυτά δεν υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι τα ογκονευρωνικά αντισώματα εκδηλώνουν άμεση παθογόνο δράση επί των νευρικών κυττάρων²⁵. Έχει βρεθεί για παράδειγμα ότι το anti-Hu αντίσωμα, προκαλεί in vitro λύση των κοκκωδών κυττάρων της παρεγκεφαλίδας σε πειραματόζωα²⁶, πιθανόν όμως αυτή η δράση να μην σχετίζεται με το Hu αντιγόνο, αφού εκδηλώνεται και σε κύτταρα που δεν το εκφράζουν²⁷. Πρέπει να τονιστεί βέβαια ότι δεν έχει κατορθωθεί ακόμη η δημιουργία πειραματικών μοντέλων, στα οποία να υπάρχει συνεχής ενδορραχιαία σύνθεση των αντισωμάτων αυτών - κάτι που φαίνεται να συμβαίνει στον άνθρωπο.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι, σε ορισμένα τουλάχιστον, ΠΝΣ του κεντρικού νευρικού συστήματος, σημαντικό παθογενετικό ρόλο παίζουν τα T-λεμφοκύτταρα. Βιοψίες εγκεφάλων από ασθενείς με διάφορα ΠΝΣ έχουν δείξει πυκνές φλεγμονώδεις διηθήσεις από μονοπύρηνα, καθώς και από CD4⁺ και κυτταροτοξικά CD8⁺ T-κύτταρα, στις περιοχές με τις εντονότερες νευροπαθολογικές αλλοιώσεις^{21,28,29}. Όπως είναι γνωστό, οι δύο αυτοί τύποι T-κυττάρων φέρουν στην επιφάνεια τους υποδοχείς, τους CD4 και CD8, που συνδυαζόμενοι με τους T-κυτταρικούς υποδοχείς (TCR) αναγνωρίζουν πάνω σε διάφορα κύτταρα τα MHC μόρια, τύπου I και II αντίστοιχα³⁰. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι νευρώνες δεν εκφράζουν MHC αντιγόνα, κάτι που θεωρείται ότι σχετίζεται με το ειδικό

ανοσολογικό καθεστώς που απολαμβάνει το κεντρικό νευρικό σύστημα. Έχει βρεθεί παρόλα αυτά ότι διάφορα ερεθίσματα, όπως η παρουσία ορισμένων κυτταροκινών^{31,32}, η ισχαιμική βλάβη της νευρωνικής μεμβράνης³³, αλλά και η ίδια η ηλεκτρική νευρωνική δραστηριότητα³⁴, μπορούν να οδηγήσουν στην έκφραση ΜΗC αντιγόνων επί των νευρικών κυττάρων, δίνοντας έτσι το έναυσμα για την “επίθεση” των κυτταροτοξικών Τ-κυττάρων. Η μελέτη του Τ-κυτταρικού ανοσοφαινότυπου σε ασθενείς με ΠΕΜ και anti-Hu αντισώματα έδειξε ότι τα Τ-κύτταρα που απομονώνονται από τον ορό ή ανευρίσκονται στις βιοψίες εγκεφάλου, είναι ευαισθητοποιημένα έναντι συγκεκριμένων ογκονευρωνικών αντιγόνων, και η κινητοποίησή τους δεν οφείλεται απλά σε μη-ειδικά φλεγμονώδη ερεθίσματα (π.χ. κυτταροκίνες)^{35,36}. Η ανεύρεση τέλος, νωρίς στην πορεία της νόσου, πλειοκτύπωσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) ασθενών με ΠΕΠ είναι ένα ακόμη στοιχείο υπέρ της πιθανής συμμετοχής της κυτταρικής ανοσίας³⁷.

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΑΠΟ ΤΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Η υπερπαραγωγή αντισωμάτων από ορισμένα νεοπλάσματα του λεμφικού ιστού είναι ένας ακόμη μηχανισμός πρόκλησης παρανεοπλασματικών βλαβών στο νευρικό σύστημα³⁸. Αυτές μπορεί να προέρχονται είτε από την απευθείας παθογόνο

δράση των αντισωμάτων στο νευρικό ιστό, συνδεδεμένα με διάφορα αντιγόνα επί των τελευταίων, είτε από την αμυλοειδική διήθηση των περιφερικών νευρών, που μπορεί να εμφανιστεί όταν τα αντισώματα παράγονται σε επαρκείς ποσότητες. Περισσότερα για την ενδιαφέρουσα αυτή ομάδα νευρολογικών ΠΝΣ δίνονται στην παράγραφο για τις νευροπάθειες σε δυσκρασίες του αίματος.

ΟΓΚΟΝΕΥΡΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Η πρώτη ένδειξη ότι κάποιο νευρολογικό ΠΝΣ μπορεί να σχετίζεται με κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα δόθηκε το 1965 από τους Wilkinson και Zeromski, οι οποίοι ανίχνευσαν με ανοσοφθορισμό αντινευρωνικά αντισώματα στον ορό ασθενών με ΠΑΝ. Στη δεκαετία του '80, μέσα από αρκετές μελέτες, πιστοποιήθηκε η συσχέτιση ενός αριθμού αυτοαντισωμάτων που στρέφονται εναντίον αντιγόνων των νευρικών κυττάρων, με συγκεκριμένα ΠΝΣ και κακοήθη νεοπλάσματα (Πίν. 3). Σήμερα πλέον, τα περισσότερα από τα αντιγόνα που εμπλέκονται στις διαταραχές αυτές έχουν κλωνοποιηθεί. Παρόλο που ο ακριβής ρόλος των αυτοαντισωμάτων στην παθογένεση των ΠΝΣ του νευρικού συστήματος, εκτός κάποιων εξαιρέσεων, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί, η ανίχνυσή τους έχει καταστεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση των συνδρόμων αυτών.

Πίνακας 3. Ογκονευρωνικά αντισώματα που σχετίζονται με νευρολογικά ΠΝΣ.

| Αντίσωμα | Κατανομή στο νευρικό σύστημα | Αντιγόνα | Συχνότερα απαντώμενοι καρκίνοι | Κλινικό σύνδρομο |
|------------------|--------------------------------------|--------------------------|---|------------------|
| Anti-VGCC | προσυναπτική απόληξη (ΝΜΣ) | MysB, Synaptotagmin | ΜΚΚΠ | LEMS |
| Anti-Yo | κυττ/πλασμα (κύτταρα Purkinje) | CDR34, CDR62 | γυναικολογικοί καρκίνοι, μαστός, HD, ΜΚΚΠ | ΠΕΠ |
| Anti-Ri | πυρήνας (όλοι οι κεντρικοί νευρώνες) | Nova | μαστός, ΝΒΛ (παιδιά), κ.ά. | ΠΟΜ, ΠΕΠ |
| Anti-Hu | πυρήνας(όλοι οι κεντρικοί νευρώνες) | HuD, HuC, Hel-N1, Hel-N2 | ΜΚΚΠ, ΝΒΛ, μαστός, σάρκωμα | ΠΕΜ/ΠΑΝ, ΠΕΠ |
| Anti-Tr | κυττ/πλασμα (κύτταρα Purkinje) | ? | HD | ΠΕΠ |
| Anti-retinal | φωτοϋποδοχείς | Recoverin | ΜΚΚΠ, μελάνωμα | ΠΑ |
| Anti-amphiphysin | κεντρικές συνάψεις | Amphiphysin | μαστός, ΜΚΚΠ | SPS |

Συντμήσεις. VGCC: δυναμικο-εξαρτώμενοι δίαυλοι ασβεστίου, ΝΜΣ: νευρομυϊκή σύναψη, ΜΚΚΠ: μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, LEMS: μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton, HD: νόσος Hodgkin, ΠΕΠ: παρανεοπλασματική εκφύλιση παρεγκεφαλίδας, ΝΒΛ: νευροβλάστωμα, ΠΟΜ: παρανεοπλασματικός οφθάλμος-μυόκλονος, ΠΕΜ: παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα, ΠΑΝ: παρανεοπλασματική αισθητική νευροπάθεια, ΠΑ: παρανεοπλασματική αμφιβληστροειδοπάθεια, SPS: σύνδρομο Stiff-Person

Αντισώματα anti-VGCC

Τα πολυκλωνικά αυτά IgG αντισώματα στρέφονται εναντίον των δυναμικο-εξαρτώμενων διαύλων αβεστίου (VGCC) της προσυναπτικής απόληξης της νευρομυϊκής σύναψης (NMΣ), προκαλώντας τη χαρακτηριστική κλινική εικόνα του LEMS. Ταυτόχρονα όμως αναγνωρίζουν και αντίστοιχα αντιγόνα που εκφράζονται από νεοπλασματικά κύτταρα, στη μεγάλη πλειοψηφία τους από ΜΚΚΠ³⁹.

Οι VGCC είναι πολύπλοκης σύνθεσης πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα να αργήσει να αναπτυχθεί αξιόπιστη μέθοδος ανίχνευσης των *anti-VGCC* αντισωμάτων²⁵. Ως γνωστόν, οι VGCC είναι ολιγομερικές πρωτεΐνες, που περιλαμβάνουν ορισμένους υποτύπους (L, N, P, Q και T), ανάλογα με τη σύνθεση τους σε διάφορες υπομονάδες⁴⁰. Οι τύποι που επικρατούν στη ΝΜΣ είναι οι P/Q, και φαίνεται ότι αποτελούν και τα κύρια αντιγόνα έναντι των οποίων στρέφονται τα anti-VGCC αντισώματα στο LEMS⁴¹. Δεν είναι πάντως σπάνια η ανίχνευση αντισωμάτων και έναντι των άλλων υποτύπων VGCC, L και N⁴², της ενδοκυττάριας β-υπομονάδας των VGCC, που είναι κοινή σε όλους τους υποτύπους⁴³, καθώς και της συναπτοταγμίνης, μιας πρωτεΐνης των συναπτικών κυστιδίων που πιθανόν να συνδέεται με την εξαρτώμενη από το Ca²⁺ εξωκύττωση της ακετυλοχολίνης⁴⁴.

Όλοι οι ΜΚΚΠ εκφράζουν VGCC, χωρίς παρόλα αυτά να αναπτύσσονται σε όλους anti-VGCC αντισώματα, ούτε φυσικά μυασθενική σημειολογία.

Τα anti-VGCC αντισώματα είναι αρκετά ειδικά ως προς το LEMS, αφού πολύ σπάνια ανευρίσκονται σε άλλες νευρολογικές διαταραχές. Υπάρχουν παρόλα αυτά ανακοινώσεις ανίχνευσης anti-VGCC σε άλλα ΠΝΣ, όπως σε anti-Hu αρνητική ΠΕΠ με ΜΚΚΠ⁴⁵. Όπως εξηγείται και παρακάτω, anti-VGCC αντισώματα ανευρίσκονται τόσο στις περιπτώσεις LEMS που σχετίζονται με νεόπλασμα, όσο και σε αυτές που εμφανίζονται απουσία νεοπλασματος.

Αντίσωμα anti-Hu

Πρόκειται για ένα πολυκλωνικό IgG αντίσωμα, που συνδέεται με αντιγόνα του πυρήνα νευρικών, αλλά και νεοπλασματικών κυττάρων του ΜΚΚΠ, ενώ χαρακτηριστικά αφήνει ανέπαφο το κυτταρόπλασμα και τον πυρηνίσκο⁴⁶. Τα anti-Hu αναγνωρίζουν πρακτικά όλους τους τύπους των νευρώνων του ΚΝΣ, σε αντίθεση π.χ. με τα *anti-Yo* που εντο-

πίζονται εκλεκτικά στα κύτταρα Purkinje της παρεγκεφαλίδας.

Στην western blot το αντίσωμα αυτό δίνει μια τριπλή μπάνα στα 38-40 kD⁴⁷. Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί τέσσερα Hu αντιγόνα, τα οποία και κλωνοποιήθηκαν (HuD, HuC, Hel-N1, Hel-N2)^{48,49}. Τα Hu αντιγόνα είναι μέλη μιας οικογένειας ανθρωπίνων νευρωνικών πρωτεϊνών που συνδέονται με το RNA. Οι πρωτεΐνες αυτές εμφανίζουν υψηλή ομολογία με την πρωτεΐνη ELAV (embryonic lethal abnormal visual) της *Drosophila melanogaster*, η οποία συμμετέχει στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος. Από τα τέσσερα αυτά αντιγόνα, τα τρία (HuD, HuC, Hel-N1) εκφράζονται από κύτταρα του ΜΚΚΠ. Τα anti-Hu αντισώματα που στρέφονται έναντι ενός από αυτά, εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση και με τα άλλα.

Η έκφραση Hu αντιγόνων από τα κύτταρα του ΜΚΚΠ είναι σχεδόν καθολική, ακόμη και σε περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν εμφανίζουν κανένα νευρολογικό σύμπτωμα^{13,50}. Το επίπεδο έκφρασης mRNA των διαφόρων Hu πρωτεϊνών πάντως εμφανίζει σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μεμονωμένων όγκων^{49, 51}. Μέχρι σήμερα, δεν έχουν ανιχνευτεί γενετικές διαφορές μεταξύ των Hu αντιγόνων που εκφράζονται από ΜΚΚΠ σε ασθενείς με νευρολογικό σύνδρομο, και από όγκους σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις νευρολογικής προσβολής¹³.

Οι μεγαλύτεροι τίτλοι των anti-Hu αντισωμάτων έχουν ανιχνευτεί σε ασθενείς με ΠΕΜ, με ή χωρίς αισθητική νευρωνοπάθεια, στους οποίους υποκρύπτεται συνήθως ΜΚΚΠ⁵¹. Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών με ΠΕΜ, ανιχνεύτηκαν anti-Hu αντισώματα χωρίς να βρεθεί νεόπλασμα, ακόμη και στη νεκροτομική μελέτη⁵². Χαμηλοί τίτλοι anti-Hu ανευρίσκονται επίσης σε 15-20% ασθενών με ΜΚΚΠ, χωρίς αυτοί να έχουν εμφανίσει κάποιο νευρολογικό σύνδρομο^{53,54}. Το anti-Hu αντίσωμα ανιχνεύεται τέλος στο 50% των ασθενών με ΠΕΠ, και στο 82% αυτών με “αμιγή” παρανεοπλασματική αισθητική νευρωνοπάθεια. Τα δύο αυτά ΠΝΣ συχνά συνδυάζονται με την ΠΕΜ, και στις περιπτώσεις αυτές σχεδόν πάντα ανιχνεύονται anti-Hu αντισώματα στον ορό.

Αντίσωμα anti-Yo

Το anti-Yo είναι και αυτό ένα πολυκλωνικό IgG αντίσωμα. Κατανέμεται κατά έναν αδρό κοκκώδη τρόπο στο κυτταρόπλασμα και στους εγγύς δενδρίτες των κυττάρων του Purkinje της παρεγκεφαλίδας.

δας, ενώ χαρακτηριστικά αφήνει ανεπηρέαστο τον πυρήνα⁵⁵. Επίσης αναγνωρίζει και εν τω βάθει νευρώνες των πυρήνων της παρεγκεφαλίδας. Στον ανθρώπινο εγκέφαλο δεν εμφανίζονται άλλοι ανοσοθετικοί νευρωνικοί πληθυσμοί.

Στη western blot με εκχύλισμα παρεγκεφαλίδας το αντίσωμα παράγει δύο μπάντες στα 32-34kD) και 62-64kD⁵⁶, κάτι που σημαίνει ότι υπάρχουν δύο Υο αντιγόνα στα κύτταρα Purkinje, που είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση των anti-Υο αντισωμάτων. Τα δύο αυτά αντιγόνα, εντοπίζονται στα ριβοσώματα, τη συσκευή Golgi και στο κοκκώδες ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων Purkinje³⁷. Τα αντίστοιχα γονίδια έχουν κλωνοποιηθεί, και τα πρωτεϊνικά προϊόντα τους ονομάστηκαν CDR-1 (32kD) και CDR-2 (62kD) (cerebellar degeneration-related proteins). Η λειτουργία τους είναι άγνωστη, αλλά πιστεύεται ότι σχετίζονται με τη ρύθμιση της μεταγραφής διαφόρων γονιδίων. Στα φυσιολογικά άτομα οι πρωτεΐνες αυτές εκφράζονται μόνο στον εγκέφαλο και στους όρχεις, ιστοί οι οποίοι θεωρούνται ανοσολογικά “προστατευμένοι”. Σε ό,τι αφορά στα νεοπλασματικά κύτταρα, εκφράζονται μόνο στις περιπτώσεις εκείνες που συνυπάρχουν anti-Υο στον ορό και κλινικά εμφανής εκφύλιση της παρεγκεφαλίδας.

Η έκφραση Υο αντιγόνων από τα κύτταρα του καρκίνου του μαστού και των ωθηκών είναι πολύ συχνή, αλλά όχι καθολική⁵⁸. Έχει προταθεί ότι πιθανόν υπάρχουν διαφορές, στο επίπεδο της πρωτεϊνικής έκφρασης, αλλά και στην ανοσογονικότητα των Υο αντιγόνων, ανάμεσα στα νεοπλασμάτα που συνοδεύονται από παρανεοπλασματική εκφύλιση της παρεγκεφαλίδας, και σε αυτά σε ασθενείς χωρίς νευρολογική προσβολή⁵⁹.

Το anti-Υο εμφανίζεται στον ορό ασθενών με παρανεοπλασματική εκφύλιση της παρεγκεφαλίδας, συχνότερα επί παρουσίας καρκίνου του μαστού, καρκίνου των ωθηκών, ή άλλων γυναικολογικών καρκίνων³⁷. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι πολύ σπάνια, και αφορούν ασθενείς στους οποίους δεν βρέθηκε καρκίνος μετά από επισταμένη έρευνα, ή γυναίκες με καρκίνο ωθηκών, χωρίς όμως νευρολογικά συμπτώματα⁶⁰.

Αντίσωμα anti-Ri

Η ανοσοϊστοχημεία των anti-Ri αντισωμάτων μοιάζει πολύ με εκείνη των anti-Hu. Το anti-Ri αντιδρά με τους πυρήνες όλων σχεδόν των τύπων νευρικών κυττάρων του ΚΝΣ, με την εξαίρεση των

κυττάρων των αισθητικών γαγγλίων και των οπιθίων κεράτων της φαιάς ουσίας του ΝΜ⁶¹.

Στη western blot το αντίσωμα δίνει δύο ξεχωριστές μπάντες στα 55 και στα 80 kD⁶¹. Η γονιδιακή περιοχή που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη που αναγνωρίζεται από το anti-Ri έχει κλωνοποιηθεί, και η παραχθείσα ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη ονομάστηκε Nova⁶². Η πρωτεΐνη αυτή είναι ομόλογη προς την συνδέουσα το RNA πρωτεΐνη hnRNPK. Πλήρη μόρια της Nova έχουν ανιχνευθεί μόνο σε νευρικά κύτταρα, αλλά θραύσματά της ανευρίσκονται τόσο σε νευρώνες όσο και σε νεοπλασματικά κύτταρα. Η ομολογία μεταξύ της Nova και της hnRNPK, δείχνει ότι η Nova πιθανόν να συμμετέχει στη ρύθμιση του μεταβολισμού των νευρικών κυττάρων σε συγκεκριμένα στάδια της ανάπτυξης του στελέχους του εγκεφάλου⁶².

Το anti-Ri αντίσωμα αρχικά ανιχνεύθηκε σε άτομα με οψόκλωνο-μυόκλωνο και καρκίνο του μαστού⁶¹. Φαίνεται όμως ότι η συσχέτιση του αντισώματος με αυτό το ΠΝΣ είναι ασθενής. Έτσι, αν και στο 50% των παιδιών με οψόκλωνο-μυόκλωνο υποκρύπτεται νευροβλάστωμα, σε κανένα από τα άτομα αυτά δεν ανιχνεύεται anti-Ri. Αλλά και αντίστροφα, όλα τα άτομα με θετικά anti-Ri αντισώματα δεν εμφανίζουν οψόκλωνο, ενώ αντίθετα εμφανίζουν σταθερά, σημεία προσβολής του στελέχους. Παθολογοανατομικές μελέτες έχουν δείξει ότι η πιο συνήθης κλινική έκφραση των anti-Ri αντισωμάτων είναι μια μορφή εγκεφαλίτιδας του στελέχους που συχνά συνδυάζεται με οψόκλωνο⁶³.

Άλλα ογκονευρωνικά αντισώματα

Αντίσωμα anti-Amphiphysin. Το αντίσωμα αυτό ανιχνεύθηκε σε ασθενείς με το σύνδρομο stiff-person, στις οποίες αποτελούσε την πρώτη κλινική εκδήλωση καρκίνου του μαστού⁶⁴. Το αντίστοιχο αντιγόνο προσδιορίστηκε ότι είναι η αμφιφυσίνη, μια συναπτική πρωτεΐνη 128kD⁶⁵. Φαίνεται πάντως ότι το αντίσωμα αυτό δεν είναι ειδικό κάποιας συγκεκριμένης παρανεοπλασματικής διαταραχής, μια και έχει ανιχνευτεί σε διάφορα ΠΝΣ του νευρικού συστήματος⁶⁶.

Αντίσωμα anti-Tr. Έχει ανιχνευτεί σε έναν αριθμό ασθενών με ΠΕΠ και νόσο του Hoodgkin, χωρίς anti-Υο αντισώματα. Δεν έχει βρεθεί το υπεύθυνο αντιγόνο, αφού το anti-Tr δεν αντιδρά στη western blot⁶⁷.

Αντίσωμα anti-CV2. Ανιχνεύθηκε σε ασθενείς με υποξεία ανάπτυξη παρεγκεφαλιδικής αταξίας ή

και ΜΚΚΠ ή θύμωμα, ενώ σε λίγους ασθενείς συνυπήρχε ΠΕΜ ή LEMS^{68,69}. Το αντιγόνο έναντι του οποίου στρέφεται το anti-CV2 είναι μια πρωτεΐνη 66kD, που ονομάστηκε POP66 (Paraneoplastic Oligodendrocyte Protein of 66kD). Η POP66 εκφράζεται από ολιγοδενδροκύτταρα, και όχι από νευρώνες, αν και παθολογανατομικά το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από νευρωνική απώλεια χωρίς απομυελίνωση⁷⁰.

Αντίσωμα anti-Ta. Τα αντισώματα αυτά έχουν ανιχνευτεί σε ασθενείς με ΠΕΜ και καρκίνο των όρχεων⁷¹. Το αντίστοιχο αντιγόνο φαίνεται να είναι η πρωτεΐνη Ma2, που εμφανίζει σημαντική ομολογία με την Ma1, η οποία εκφράζεται φυσιολογικά στον εγκέφαλο και στους όρχεις⁷².

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ (ΠΕΠ)

Η ΠΕΠ περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Brower, το 1919⁷³. Η πιθανότητα της συσχέτισης μεταξύ παρεγκεφαλιδικών βλαβών και κακοήθων νεοπλασμάτων διατυπώθηκε αργότερα, από τον Brower και τον Biemond⁷⁴. Για αρκετά χρόνια, η ΠΕΠ θεωρούνταν αρκετά σπάνια. Μέχρι το 1982, είχαν αναφερθεί λιγότερες από 50 περιπτώσεις διαπιστωμένες παθολογοανατομικά⁴. Φαίνεται πάντως ότι πραγματική συχνότητά της είναι μεγαλύτερη, αφού σε μεγάλες σειρές νεκροψιών, έφτασε το 1:200-1:400⁷⁴. Σύμφωνα με τους Henson και Urich, οι μισοί περίπου ενήλικες ασθενείς με μη-οικογενή εκφύλιση του παρεγκεφαλιδικού φλοιού έχουν κάποιο υποκείμενο νεόπλασμα⁴. Στο 1/3 περίπου των ασθενών, υποκρύπτεται καρκίνος του πνεύμονα, συνήθως μικροκυτταρικός. Ανευρίσκονται επίσης γυναικολογικοί καρκίνοι, κυρίως των ωοθηκών, καρκίνος του μαστού και νόσος του Hodgkin⁷⁵.

Ανοσολογία

Τα σημαντικότερα αυτοαντισώματα που ανευρίσκονται στους ασθενείς με ΠΕΠ είναι τα anti-Yo, στα οποία έχουμε ήδη αναφερθεί. Συνήθως στις περιπτώσεις αυτές υποκρύπτεται καρκίνος των ωοθηκών, του μαστού ή κάποιο άλλο γυναικολογικό νεόπλασμα. Ανευρίσκονται επίσης *anti-Tr* αντισώματα, συνήθως επί νόσου Hodgkin, και anti-Hu, το οποίο εμφανίζεται στις περιπτώσεις εκείνες που η ΠΕΠ αποτελεί μέρος γενικευμένης εγκεφαλομυελίτιδας, συχνά επί εδάφους ΜΚΚΠ. Όπως έχει αναφερθεί, σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με

κλινικά έκδηλη ΠΕΠ χωρίς anti-Hu αντισώματα, ανιχνεύονται anti-VGCC αντισώματα⁴⁵. Τα άτομα αυτά έχουν συνήθως και LEMS, του οποίου όμως τα συμπτώματα υπερκαλύπτονται από την έντονη παρεγκεφαλιδική συνδρομή, και σχεδόν πάντα ΜΚΚΠ. Το ενδιαφέρον με τις περιπτώσεις αυτές είναι ότι απαντούν καλύτερα στην πλασμαφαίρεση και την ανοσοκατασταλτική θεραπεία από την anti-Hu θετική ΠΕΠ⁷⁶.

Παθολογική ανατομική

Μακροσκοπικά, η παρεγκεφαλίδα εμφανίζεται ατροφική, με διεύρυνση των αυλάκων και ατροφία των ελίκων. Στο μικροσκόπιο, εμφανίζονται διάχυτες εκφυλιστικές αλλοιώσεις στον παρεγκεφαλιδικό φλοιό και στους εν των βάθει παρεγκεφαλιδικούς πυρήνες. Κυρίως προσβάλλονται τα κύτταρα του Purkinje, ενώ τα καλαθοειδή κύτταρα διατηρούνται σχεδόν ανέπαφα. Παρατηρείται επίσης εξοίδηση των αξόνων των εναπομενόντων κυττάρων Purkinje, υπερπλασία των μικρογλοιακών κυττάρων και των γλοιικών κυττάρων του Bergmann, καθώς και περιορισμός του πάχους της μοριώδους στιβάδας και του αριθμού των κοκκωδών κυττάρων. Ο βαθμός της αστροκυτταρικής υπερπλασίας συμβαδίζει με το βαθμό απώλειας των κυττάρων Purkinje. Σπάνια μπορεί να παρατηρηθούν εκφυλιστικές αλλοιώσεις και στο νωτιαίο μυελό, στις οπίσθιες δέσμες και στα φλοιονωτιαία δεμάτια. Ένα επίσης σπάνιο εύρημα στις παρεγκεφαλιδικές βλάβες είναι τα στοιχεία περιαιγειακής φλεγμονώδους διήθησης, που πιθανότατα αποτελούν μια ανεξάρτητη διεργασία στα πλαίσια μιας συνυπάρχουσας υποξείας ΠΕΜ⁷⁷.

Η παρεγκεφαλίδα φαίνεται να είναι ιδιαίτερα επιρρεπής στην εμφάνιση παρανεοπλασματικών βλαβών, ακόμη και απουσία κλινικής παρεγκεφαλιδικής συνδρομής. Έχει βρεθεί για παράδειγμα ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική ελάττωση του αριθμού των κυττάρων Purkinje, καθώς και των κοκκωδών κυττάρων, σε ασθενείς με διάφορους τύπους κακοήθων νεοπλασμάτων που δεν παρουσίαζαν νευρολογική συμπτωματολογία⁷⁷.

Κλινική εικόνα και διάγνωση

Τα συμπτώματα της παρεγκεφαλιδικής βλάβης ξεκινούν ύπουλα, και εξελίσσονται προοδευτικά μέσα σε αρκετές εβδομάδες έως μήνες. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις, η παρεγκεφαλιδική σημειολογία εμφανίζεται πριν από την κλινι-

κή εκδήλωση του υποκείμενου νεοπλάσματος. Συνήθως εμφανίζεται ως αταξία βάδισης και εκουσίων κινήσεων, δυσαρθρία και νυσταγμός. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχει μυόκλονος και οψόκλονος, ή ένας υψίσυχνος μυοκλονικός τρόμος. Δεν είναι σπάνια πάντως η εμφάνιση συμπτωμάτων που δεν εξηγούνται από την παρεγκεφαλιδική προσβολή, όπως διπλωπία, ίλιγγος, νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα, διαταραχές της οφθαλμοκινητικότητας, ή ακόμη και διαταραχές ανώτερων νοητικών λειτουργιών. Τα τελευταία αυτά συμπτώματα έχουν ξεχωριστή κλινική σημασία, μια και είναι χρήσιμα στη διαφορική διάγνωση της ΠΕΠ από παρεγκεφαλιδική εκφύλιση αλκοολικής ή άλλης αιτιολογίας⁷⁵. Το ENY μπορεί να εμφανίζει μια ήπια πλειοκύττωση και αύξηση του λευκόματος, ή μπορεί και τα ευρήματα να είναι φυσιολογικά. Από τη νευροαπεικόνιση, τόσο η αξονική όσο και η μαγνητική τομογραφία δίνουν ευρήματα μετά από μερικούς μήνες από την έναρξη του κλινικού συνδρόμου, συνήθως ατροφία της παρεγκεφαλίδας και του στελέχους. Η ανεύρεση ειδικών ογκονευρωνικών αντισωμάτων παρουσία των παραπάνω συμπτωμάτων πρέπει να εγείρει σοβαρές υπόνοιες για την παρανεοπλασματική φύση της νευρολογικής συνδρομής. Φυσικά θα πρέπει να αναζητηθεί το υπεύθυνο νεόπλασμα, ανάλογα με τον τύπο του ογκονευρωνικού αντισώματος που έχει ανιχνευθεί στον ορό.

Αντιμετώπιση

Η αποτελεσματικότερη μέχρι σήμερα αντιμετώπιση της ΠΕΠ είναι η ίδια η αντιμετώπιση του υποκείμενου νεοπλάσματος, αν και ακόμη και σε αυτήν την περίπτωση, δεν είναι απόλυτα επιτυχής. Η εκφυλιστική φύση της ΠΕΠ καθιστά συχνά μη-αντιστρέψιμη την εγκατασταθείσα κλινική εικόνα, παρά την επιτυχή αντιμετώπιση του καρκίνου. Έχουν αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις επιτυχούς αντιμετώπισης της ΠΕΠ με επιθετική πλασμαφαίρεση ή χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης (IVIG), νωρίς στην πορεία της νόσου, αλλά είναι ακόμη πολύ νωρίς για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα⁷⁸. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να απαντήσουν σε θεραπεία ανοσοπροσρόφησης⁷⁹.

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ (ΠΕΜ)

Η εμφάνιση μιας διάσπαρτης, αμφοτεροόπλευρης εγκεφαλομυελίτιδας σε ασθενείς με κακοήθη

νεοπλάσματα έχει περιγραφεί από παλιά⁸⁰. Στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ΠΕΜ υποκρύπτεται ΜΚΚΠ, το οποίο στις περισσότερες περιπτώσεις είναι πολύ μικρό για να ανιχνευτεί ακόμη και με αξονική τομογραφία ή βρογχοσκόπηση. Μεσολαμβάν περίπου 4-8 μήνες μεταξύ της εμφάνισης της ΠΕΜ και της κλινικής και ακτινολογικής εκδήλωσης του ΜΚΚΠ⁸¹. Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών υπάρχει καρκίνος του μαστού, των ωοθηκών, ή των όρχεων. Η συχνότητα της ΠΕΜ δεν μπορεί να υπολογιστεί με ακρίβεια, φαίνεται όμως ότι δεν πρόκειται για συχνό ΠΝΣ⁸². Ανάλογα με την τοπογραφία των βλαβών στο ΚΝΣ, η ΠΕΜ μπορεί να πάρει ιδιαίτερες κλινικοπαθολογικές μορφές, όπως εγκεφαλίτιδα του δρεπανοειδούς συστήματος, εγκεφαλίτιδα του στελέχους και μυελίτιδα (Πίν. 4), οι οποίες μπορεί να συνυπάρχουν. Στο 75% των ασθενών με ΠΕΜ συνυπάρχει αισθητική ή αισθητική και κινητική πολυνευροπάθεια⁵², μια κλινική και παθολογοανατομική οντότητα που περιγράφεται παρακάτω ξεχωριστά. Επίσης, η ΠΕΜ μπορεί να συνδυάζεται με ΠΕΠ, όπως έχει ήδη αναφερθεί.

Πίνακας 4. Κλινικοπαθολογικές μορφές της παρανεοπλασματικής εγκεφαλομυελίτιδας.

Εγκεφαλίτιδα του δρεπανοειδούς συστήματος
Εγκεφαλίτιδα του στελέχους
Μυελίτιδα
Σύνδρομο κατώτερου κινητικού νευρώνα

Ανοσολογία

Στον ορό των περισσότερων (>90%) από τους ασθενείς με ΠΕΜ ανιχνεύονται anti-Hu αντισώματα, αν και σε πρόσφατη ανακοίνωση το ποσοστό αυτό ήταν πολύ χαμηλότερο, περίπου 50%⁸³. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ανεύρεση anti-Hu δεν σημαίνει απαραίτητα παρουσία ΠΕΜ, αφού σε ένα ποσοστό ασθενών με ΜΚΚΠ που φτάνει το 15%, ανιχνεύονται anti-Hu χωρίς καμία ένδειξη παθολογίας του ΚΝΣ. Στον ορό ορισμένων ασθενών με εγκεφαλομυελίτιδα του στελέχους έχουν βρεθεί anti-Ri αντισώματα, τα οποία επίσης ανιχνεύονται σε ασθενείς με παρανεοπλασματικό οψόκλινο-μυόκλινο.

Παθολογική ανατομική και κλινικοπαθολογική συσχέτιση

Η ΠΕΜ παρουσιάζει μια σημαντική ποικιλία παραλλαγών ως προς την εντόπιση των νευροπαθο-

λογικών αλλοιώσεων, η οποία αντικατοπτρίζεται σε αντίστοιχη ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. Οι βλάβες αφορούν τόσο το κεντρικό όσο και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Εδώ θα αναφερθούμε μόνο στις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενώ αυτές του περιφερικού εξετάζονται αναλυτικά στην παράγραφο της ΠΑΝ.

Ανεξαρτήτως της τοπογραφικής κατανομής των βλαβών, η βασική βλάβη σε κάθε περίπτωση, που συνιστά παθολογοανατομικά μια μορφή πολιοεγκεφαλίτιδας, περιλαμβάνει απώλεια νευρικών κυττάρων, αντιδραστική γλοίωση, υπερπλασία των μικρογλοιακών κυττάρων, και λεμφοκυτταρικές διηθήσεις⁷. Η φλεγμονώδης εξεργασία περιλαμβάνει τόσο Β- όσο και Τ-κυτταρικές διηθήσεις.

Εγκεφαλίτιδα του δρεπανοειδούς συστήματος.

Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις εδώ, οι οποίες μάλιστα μπορούν να φανούν στη μαγνητική τομογραφία, μπορεί να αφορούν τον ιππόκαμπο, την έλικα του προσαγωγίου, τον απιοειδή φλοιό, την πρόσθια βολβική επιφάνεια του κροταφικού λοβού, τη νήσο του Reil και τον αμυγδαλοειδή πυρήνα. Η φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να επεκτείνεται προς τους εν τω βάθει φαιούς πυρήνες, τον υποθάλαμο, και τον υποθαλαμικό πυρήνα. Η εγκεφαλίτιδα του δρεπανοειδούς συστήματος υποδύεται διάφορες ψυχικές διαταραχές, όπως άγχος, κατάθλιψη, συγχυτικο-διεγερτική κατάσταση, ψύχωση, σύνδρομο Wernicke-Korsakoff με προεξάρχουσες τις διαταραχές της πρόσφατης και της απώτερης μνήμης – και άνοια. Πρόσφατα περιγράφηκε η εμφάνιση της ΠΕΜ με τη μορφή συνεχούς εστιακής επιληψίας (epilepsia partialis continua)⁸⁴. Οι παραπάνω διαταραχές μπορεί να εμφανίζονται από μόνες τους, ή σε διάφορους συνδυασμούς.

Εγκεφαλίτιδα του στελέχους. Η φλεγμονώδης εξεργασία εδώ μπορεί να συμπεριλάβει οποιονδήποτε από τους φαιούς πυρήνες του στελέχους, με αποτέλεσμα να δημιουργείται συχνά σημαντικό διαγνωστικό πρόβλημα, ακόμη περισσότερο επειδή η νευρολογική συνδρομή εμφανίζεται αρκετούς μήνες πριν από την κλινική εκδήλωση του υποκείμενου νεοπλάσματος. Η εγκεφαλίτιδα του στελέχους μπορεί να εκδηλωθεί με ίλιγγο, νυσταγμό, αταξία, ναυτία και εμέτους, διάφορες διαταραχές της αναπνοής, καθώς και με μια ποικιλία παρήσεων των οφθαλμοκινητικών νευρών ή/και της συζυγούς κίνησης των οφθαλμών⁷⁸. Πρέπει πάντα να

έχουμε υπόψη ότι η εγκεφαλίτιδα του στελέχους μπορεί να συνδυάζεται με ΠΕΠ, με αποτέλεσμα την προσθήκη και παρεγκεφαλιδικών συμπτωμάτων και σημείων.

Μυελίτιδα. Η μυελίτιδα της ΠΕΜ εκδηλώνεται ως πολιομυελίτιδα, με προσβολή τόσο των πρόσθιων όσο και των οπίσθιων κεράτων, και μερικές φορές και της στήλης του Clarke. Η έκταση των βλαβών μπορεί να περιλαμβάνει μόλις λίγα μυελοτόμια, ή να καταλαμβάνει ολόκληρο το ΝΜ. Σε σημαντικό βαθμό απώλεια των κυττάρων των πρόσθιων κεράτων εμφανίζεται ατροφία των πρόσθιων ριζών και των αντίστοιχων μυϊκών ομάδων (νευρογενής μυατροφία). Μπορεί να παρατηρηθεί ατροφία και των οπίσθιων δεσμών, ως αποτέλεσμα γαγγλιονευρίτιδας που πιθανόν να συνυπάρχει, στα πλαίσια μιας πιο γενικευμένης φλεγμονώδους προσβολής (βλέπε παρακάτω, περί ΠΑΝ). Η μυελίτιδα αυτή εκδηλώνεται με μια χαλαρή πάρεση με υποξεία εισβολή, αμφοτερόπλευρο ή ετερόπλευρο σημείο Babinski, και τενόντιες αντανακλάσεις που αρχικά μπορεί να είναι ελαττωμένες ή κατηρηγμένες, προοδευτικά όμως γίνονται ζωηρές. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν βραδέως προϊούσες μυατροφίες, συμμετρικές ή ασύμμετρες, συχνότερα στα άνω και σπανιότερα και στα κάτω άκρα. Η όχι σπάνια συνύπαρξη της μυελίτιδας, με τα σημεία προσβολής των κινητικών νευρώνων, με τις οφθαλμοπαρέσεις που συνοδεύουν την εγκεφαλίτιδα του στελέχους, θέτουν πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από πρωτοπαθές νόσημα του κινητικού νευρώνα, αλλά οι αισθητικές διαταραχές και ο νυσταγμός βοηθούν, όταν υπάρχουν, σε αυτήν την περίπτωση.

Παρανεοπλασματική νόσος του κατώτερου κινητικού νευρώνα. Η ύπαρξη μιας μορφής παρανεοπλασματικής εκλεκτικής προσβολής του κατώτερου κινητικού νευρώνα (ΚΚΝ) σε περιπτώσεις λεμφώματος έχει υποστηριχθεί από μερικούς συγγραφείς, χωρίς όμως να υπάρχει ομοφωνία στο θέμα αυτό⁷⁷. Αν πάντως εξαιρεθούν οι περιπτώσεις εκείνες που συνδυάζονται με μυελίτιδα, μένουν τελικά τόσο λίγες περιπτώσεις νόσου ΚΚΝ που η συσχέτιση της τελευταίας με νεοπλασία καθίσταται στατιστικά αδύναμη. Πάντως η πρόσφατη περιγραφή της συσχέτισης ανάμεσα σε νόσο του κινητικού νευρώνα και σε μια οικογενή προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου, καθώς και η ανεύρεση τα τελευταία χρόνια ενός αριθμού από αυτοαντισώματα στους ασθενείς με μυατροφική πλάγια σκλήρυνση, επιβάλλει την περαιτέρω μελέτη της οντότητας αυτής⁸⁵.

Διάγνωση

Η κλινική διάγνωση της ΠΕΜ είναι ίσως η δυσκολότερη ανάμεσα στα διάφορα νευρολογικά ΠΝΣ, λόγω της ποικιλίας των κλινικοπαθολογικών μορφών. Επιπλέον, τα ευρήματα της νευροαπεικόνισης δεν είναι ειδικά. Οι βλάβες απεικονίζονται καλύτερα στην T2 ακολουθία, ενώ σπάνια μπορεί να εμφανιστεί εστιακή νέκρωση⁸⁶. Η υποξεία εμφάνιση και προϊούσα κλινική πορεία του συνδρόμου, ο συχνά πολυεστιακός του χαρακτήρας, και η ανίχνευση των anti-Hu αντισωμάτων στον ορό των ασθενών είναι ίσως τα πλέον χρήσιμα στοιχεία για τη διάγνωση.

Αντιμετώπιση

Η ΠΕΜ δεν απαντάει καλά στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία, ενώ κάποια θετικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί για την πλασμαφαίρεση ή τη χορήγηση IVIG. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν βελτίωση ήταν αυτοί στους οποίους η θεραπεία είχε εφαρμοστεί σχεδόν με την έναρξη του κλινικού συνδρόμου⁷.

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ / ΝΕΥΡΩΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΠΑΝ)

Η νοσολογική αυτή οντότητα αναφέρεται από άλλους συγγραφείς ως ξεχωριστό ΠΝΣ, και από άλλους ως μορφή της ΠΕΜ. Η ΠΑΝ περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Denny-Brown το 1949, και για κάποιο διάστημα χρησίμευσε ως “πρότυπο” νευρολογικού ΠΝΣ. Αν και οι διάφορες μελέτες δεν συμφωνούν απόλυτα, φαίνεται ότι πρόκειται για ένα συχνό ΠΝΣ σε ασθενείς με καρκίνο. Η συχνότητα της κλινικής συνδρομής μπορεί να ανέρχεται σε ποσοστό μέχρι και 5-7%, ποσοστά που αυξάνουν σημαντικά αν ληφθούν υπόψη και ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια. Πρέπει εδώ να τονιστεί ότι στις μελέτες αυτές συμπεριλήφθησαν και μη-αμιγείς μορφές ΠΑΝ, όπως η αισθητική-κινητική και η αυτόνομη μορφή (Πίν. 5). Μάλιστα, έχει υπολογιστεί ότι η μικτή αισθητική και κινητική πολυνευροπάθεια είναι 4-5 φορές συχνότερη της αμιγούς ΠΑΝ. Οι μη-αμιγείς αυτές μορφές πολύ συχνά συνδυάζονται με ΠΕΜ⁵². Τις περισσότερες φορές πίσω από μια ΠΑΝ υποκρύπτεται καρκίνος του πνεύμονα, αλλά η ΠΑΝ μπορεί να επιπλέξει μια ποικιλία καρκίνων και αιματολογικών κακοηθειών (Πίν. 6).

Πίνακας 5. Κλινικοπαθολογικές μορφές της παρανεοπλασματικής αισθητικής νευροπάθειας/νευρωνοπάθειας

| Κλινικό σύνδρομο | Επίπεδο βλάβης |
|--|--|
| Αμιγής αισθητική πολυνευροπάθεια | αισθητικές νευρικές ίνες |
| Αισθητική νευρωνοπάθεια (γαγγλιοριζονευρίτιδα) | κύτταρα αισθητικών γαγγλίων και οπίσθιες ρίζες |
| Αισθητική-κινητική πολυνευροπάθεια | αισθητικές και κινητικές νευρικές ίνες |
| Αυτόνομη νευροπάθεια | αυτόνομες νευρικές ίνες |

Πίνακας 6. Κακοήθεις νεοπλασίες που σχετίζονται με παρανεοπλασματική αισθητική νευροπάθεια/νευρωνοπάθεια

| |
|--|
| Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (50-75%) |
| Καρκίνος του γαστρεντερικού συστήματος |
| Καρκίνος μαστού |
| Καρκίνος μήτρας |
| Καρκίνος προστάτη |
| Μη-Hodgkin λέμφωμα (T- και B-τύποι) |
| Πολλαπλό μυέλωμα |

Ανοσολογία

Όπως συμβαίνει και με τη στενά σχετιζόμενη ΠΕΜ, το κύριο αντίσωμα στην ΠΑΝ είναι το anti-Hu, με τη διαφορά ότι στην αμιγή ΠΑΝ οι τίτλοι του αντισώματος στον ορό είναι αρκετά χαμηλότεροι. Οι τίτλοι του anti-Hu στο ΕΝΥ είναι επίσης χαμηλότεροι στην ΠΑΝ, σε σχέση με την ΠΕΜ, και πλησιάζουν σχεδόν αυτούς του ορού. Αυτό σημαίνει ότι η ενδορραχιαία σύνθεση του αντισώματος στην ΠΑΝ δεν είναι τόσο εκλεκτική όσο στην ΠΕΜ, κάτι που πιθανώς να υποδεικνύει τη δράση διαφορετικού παθογενετικού μηχανισμού⁵².

Παθολογική ανατομική

Αισθητική πολυνευροπάθεια. Στη μορφή αυτή προσβάλλονται οι αισθητικές νευρικές ίνες, με μια τυπική πολυνευροπαθητική κατανομή των αλλοιώσεων. Η προσβολή είναι σχεδόν συμμετρική, και βαρύτερη στα περιφερικά παρά στα κεντρικά τμήματα των άκρων. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων παρατηρείται αξονική εκφύλιση. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί τμηματική απομυελίνωση, ή συνδυασμός και των δύο, με εικόνα φλοιού κρεμμυδιού. Πάντοτε διαπιστώνονται λεμφοκυτταρικές διηθήσεις περιαγγειακά, και συχνά κάτω από το περινεύριο. Συχνά συνυπάρχει μικροαγγειοπάθεια στα νεύρα και στους μυς. Ανοσοιστοχημικά έχει διαπιστωθεί εναπόθεση IgM, C3 και C1q στο

έσω πέταλο του περινευρίου και γύρω από τριχοειδή⁷⁷.

Αισθητική νευρωνοπάθεια. Στη μορφή αυτή της ΠΑΝ προσβάλλονται πρωτογενώς τα γαγγλιακά (ψευδομονόπολα) κύτταρα των αισθητικών γαγγλίων. Η προσβολή των αισθητικών γαγγλίων και των οπίσθιων ριζών (γαγγλιοριζονευροπάθεια) μπορεί να συνδυάζεται με αισθητική νευροπάθεια — όπως περιγράφηκε παραπάνω — και με βλάβες από το ΚΝΣ, στα πλαίσια μιας λιγότερο ή περισσότερο τυπικής ΠΕΜ⁴. Όχι σπάνιο εύρημα είναι η εκφύλιση κυττάρων των οπίσθιων κεράτων και νευραξόνων στις οπίσθιες δέσμες. Η προσβολή των αισθητικών γαγγλίων μπορεί να είναι διάχυτη, ή περιορισμένη σε μια περιοχή - συχνότερα στην αυχενική και στην οσφυϊκή μοίρα. Σε μικροσκοπικό επίπεδο, την απώλεια των γαγγλιακών κυττάρων μπορεί να τη συνοδεύουν φαινόμενα απόπτωσης των διάμεσων νευρώνων, με κυταροπλασματική κενοτοπίωση, χρωματόλυση και συρρίκνωση του πυρήνα⁷⁷. Οι φλεγμονώδεις κυτταρικές διηθήσεις είναι συνήθως πυκνές, και αποτελούνται κυρίως από λεμφοκύτταρα.

Αισθητική και κινητική πολυνευροπάθεια. Στην οντότητα αυτή, συνυπάρχει άλλοτε άλλου βαθμού αξονική εκφύλιση και τμηματική απομυελίνωση των κινητικών νευρικών ινών. Οι αλλοιώσεις είναι βαρύτερες στα περιφερικά παρά στα κεντρικά τμήματα, ενώ στις πιο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να επεκταθούν έως και τις πρόσθιες ρίζες. Μικροσκοπικά παρατηρούνται και εδώ περιαγγειακές φλεγμονώδεις διηθήσεις.

Κλινική εικόνα και διάγνωση

Η ΠΑΝ εμφανίζει συνήθως μια υποξεία προς χρόνια εξέλιξη, ενώ έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας εγκατάστασης της πλήρους κλινικής εικόνας, κατά τρόπο που να θυμίζει σύνδρομο Guillain-Barré.

Τα αρχικά συμπτώματα είναι συνήθως αιμωδίες ή παραισθησίες, συχνά επώδυνες, σε ένα ή και στα δύο κάτω άκρα, κυρίως στα περιφερικά τμήματα. Μέσα σε διάστημα αρκετών ημερών, έως μερικών εβδομάδων, τα συμπτώματα επεκτείνονται σε όλα τα άκρα, καθώς και σε κεντρικότερα τμήματα αυτών, και στη συνέχεια και στον κορμό. Η χαρακτηριστική αυτή εξέλιξη, καθώς και η συχνή συμμετοχή του προσώπου, του τριχωτού της κεφαλής, και μερικές φορές και του βλεννογόνου του στόματος και των γεννητικών οργάνων, δείχνει

ότι η παθολογική εξεργασία περιλαμβάνει τα αισθητικά γάγγλια και τις οπίσθιες ρίζες (υποξεία αισθητική πολυρριζίτιδα και γαγγλιονίτιδα).

Καθώς η νόσος προχωράει, διαπιστώνεται όλο και μεγαλύτερη έκπτωση όλων των τύπων αισθητικότητας, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αισθητικής αταξίας και ψευδοαθετωσικών κινήσεων των άκρων. Οι αντανάκλασεις εξαφανίζονται, αλλά σπάνια εμφανίζεται αδυναμία - εκτός από τις περιπτώσεις μικτής αισθητικής και κινητικής νευροπάθειας.

Πολύ συχνά εμφανίζονται διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (παρaneoπλασματική δυσαυτονομία), όπως δυσκοιλιότητα ή και ειλεός, σύνδρομο sicca (ξηροστομία, ξηροφθαλμία), διαταραχές της προσαρμογής του οφθαλμού, καρδιακές αρρυθμίες, και ορθοστατική υπόταση. Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών έχει παρατηρηθεί αμιγής αυτόνομη νευροπάθεια: πάντως, η αυτόνομη νευροπάθεια απαντάται πιο συχνά σε συνδυασμό με βλάβες από το ΚΝΣ, στα πλαίσια μιας ΠΕΜ.

Στα αρχικά στάδια της νόσου η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη μπορεί να δώσει φυσιολογικά ευρήματα, σύντομα όμως εμφανίζεται απώλεια των αισθητικών δυναμικών, ενώ συχνά επηρεάζονται και οι κινητικές ταχύτητες αγωγής. Στο ΕΝΥ ανευρίσκεται συχνά αυξημένο λεύκωμα και ήπια αύξηση των κυττάρων, όπως συμβαίνει και με άλλα ΠΝΣ. Η ανίχνευση του anti-Hu αντισώματος είναι βασική για τη διαφορική διάγνωση από την αισθητική νευρωνοπάθεια που συχνά απαντάται σε σύνδρομο Sjogren.

Αντιμετώπιση

Η ΠΑΝ υποτροπιάζει σε όλες τις μορφές θεραπείας που έχουν δοκιμαστεί μέχρι σήμερα, και έχει δυσμενή πρόγνωση. Παρόλο που η κλινική εικόνα μπορεί να σταθεροποιηθεί, ή ακόμη και να υφεθεί, με τη θεραπεία, οι περισσότεροι ασθενείς καταλήγουν το πολύ μέσα σε ένα χρόνο. Αν ο υποκείμενος όγκος θεραπευτεί αποτελεσματικά η πολυνευροπάθεια μπορεί να υποχωρήσει σε κάποιο βαθμό, με την εξαίρεση της αμιγούς ΠΑΝ, η οποία δεν εμφανίζει καμία βελτίωση. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να βοηθήσει κάποιους ασθενείς, ενώ η αποτελεσματικότητα της IVIG δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμη. Πιθανόν η θεραπεία με IVIG να έχει θέση σε ορισμένους ασθενείς, όταν εφαρμοστεί εγκαίρως, στα πρώιμα στάδια της νόσου⁸⁷.

ΜΥΑΣΘΕΝΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ LAMBERT-EATON (LEMS)

Η ειδική αυτή μορφή μυασθένειας, πρωτοπεριγράφηκε ως κλινικό σύνδρομο από τους Lambert, Eaton και Rooke το 1956⁹. Αποτελεί το “αρχέτυπο” ΠΝΣ του νευρικού συστήματος, οφειλόμενο, όπως και η βαρεία μυασθένεια, στην ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων έναντι πρωτεϊνικών συστατικών της νευρομυϊκής σύναψης. Στο 50-70% των ασθενών με LEMS συνυπάρχει καρκίνος, ο οποίος εκδηλώνεται κλινικά μετά από μήνες ή έτη. Εκτός από τον ΜΚΚΠ, που είναι ο συχνότερος, μπορεί να υπάρχει καρκίνος του μαστού, του προστάτη, του στομάχου, του ορθού ή μη-Hodking λέμφωμα⁹⁰. Σε ένα ποσοστό όμως 30-50%, δεν ανευρίσκεται καρκίνος, παρά την επισταμένη έρευνα¹⁵. Έχει ενδιαφέρον ότι στους ασθενείς με LEMS, ανεξαρτήτως παρουσίας καρκίνου ή όχι, παρατηρείται αυξημένη συχνότητα των HLA απλοτύπων B8 και DR3, όπως συμβαίνει και με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις⁹¹.

Ανοσολογία και παθοφυσιολογία

Έχουμε ήδη αναφερθεί στους μηχανισμούς ανάπτυξης αυτοαντισωμάτων στα νευρολογικά ΠΝΣ, που στην περίπτωση του LEMS στρέφονται εναντίον των δυναμικο-εξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου (VGCC). Όπως έχει αποδειχθεί από ηλεκτροφυσιολογικές, αλλά και από μορφολογικές μελέτες, τα αντι-VGCC αντισώματα συνδέονται με μόρια των P- και Q- διαύλων ασβεστίου που εντοπίζονται στην προσυναπτική νευρική απόληξη και τα αποδιοργανώνουν⁹². Ελαττώνεται έτσι ο αριθμός των λειτουργικών διαύλων και τελικά η ίδια η είσοδος Ca²⁺ στη νευρική απόληξη, που απαιτείται για την εξωκύτωση της ακετυλοχολίνης, με αποτέλεσμα τις μυασθενικές εκδηλώσεις.

Εκτός όμως από αντισώματα έναντι των P/Q τύπων VGCC, σε κάποιο ποσοστό των ασθενών με LEMS ανιχνεύονται, όπως ήδη αναφέρθηκε, αντισώματα και εναντίον των L και N τύπων VGCC, οι οποίοι συμμετέχουν, μεταξύ άλλων, στη νευρομεταβίβαση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα. Αυτό μπορεί να συνδέεται με την συχνή εμφάνιση δυσαντονομίας στο LEMS⁹³, αν και επ' αυτού έχουν διατυπωθεί αμφιβολίες⁹⁴. Άλλα *anti-VGCC* αντισώματα που ανιχνεύονται σε ασθενείς με LEMS, όπως αυτά εναντίον της β-υπομονάδας των VGCC και της συναπτοταγμίνης, έχουν αβέβαιο ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου. Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις LEMS με ΜΚΚΠ, έχει ανα-

φερθεί η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι των μετασυναπτικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης⁹⁵, χωρίς να έχει ξεκαθαριστεί η κλινική σημασία τους.

Κλινική εικόνα

Το LEMS εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες, με αναλογία 5:1 έναντι των γυναικών. Σε αντίθεση με τη βαρεία μυασθένεια, προσβάλλονται συνήθως οι μύες του κορμού, του ώμου, της πύελου και των κάτω άκρων. Η έναρξη της νόσου είναι υποξεία, και η πορεία της προϊούσα, με άλλοτε άλλη ταχύτητα. Συχνά τα πρώτα συμπτώματα είναι μια δυσκολία στην ανέγερση από καρέκλα, στην ανάβαση σκάλας, ή ακόμη και στη βάδιση. Οι μύες του ώμου συνήθως προσβάλλονται αργότερα από αυτούς των κάτω άκρων. Η εμφάνιση βλεφαρόπτωσης, διπλωπίας, δυσαρθρίας ή δυσφαγίας δεν αποκλείεται, αλλά είναι αρκετά σπάνια και θα πρέπει να στρέψει κατ' αρχήν τη διαγνωστική σκέψη προς τη βαρεία μυασθένεια. Η χαρακτηριστική “μυασθενική” προοδευτική εμφάνιση της μυϊκής αδυναμίας στην εκούσια προσπάθεια υπάρχει και στο LEMS, αλλά συχνά εμφανίζεται με τη μορφή μιας παροδικής αύξησης της μυϊκής ισχύος κατά τις πρώτες συσπάσεις. Οι τενόντιες αντανάκλασεις είναι συχνά ελαττωμένες, αλλά τυχόν πλήρης εξαφάνισή τους θα πρέπει να εγείρει υπόνοιες παρανεοπλασματικής πολυνευροπάθειας. Δεσμιδικές συσπάσεις δεν παρατηρούνται ποτέ. Συχνά επίσης αναφέρονται συμπτώματα δυσαντονομίας, με την ξηροστομία και την ανικανότητα – στους άνδρες – να είναι τα συχνότερα, ενώ όχι σπάνια μπορεί να εμφανιστούν παραισθησίες ή αρθραλγίες. Πιθανόν να υπάρχουν εκδηλώσεις άλλων νευρολογικών ΠΝΣ, κυρίως πολυνευροπάθειας και παρανεοπλασματικής εκφύλισης της παρεγκεφαλίδας. Έχει αναφερθεί τέλος η εμφάνιση LEMS με τη μορφή αναπνευστικής ανεπάρκειας⁹⁶, κάτι που θεωρείται χαρακτηριστικό σοβαρών μορφών βαρείας μυασθένειας. Δεν πρέπει να παραβλέπεται ότι η χορήγηση κατά τη διάρκεια της αναισθησίας διαφόρων μυοχαλαρωτικών, όπως η d-τουμποκουραζίνη, το χλωριούχο δεξαμεθόλιο, η γαλλαμίνη κ.ά. μπορεί να είναι ένα εκλυτικό αίτιο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με LEMS⁹⁷.

Διάγνωση

Η διάγνωση του LEMS θα βασιστεί στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, η οποία θα αποκλείσει κατ' αρχήν νευρογενή βλάβη. Η εφαρμογή μονήρους ερεθίσματος σε κινητικό νεύρο συνοδεύεται στο

LEMS από την καταγραφή χαμηλού μυϊκού δυναμικού δράσεως, σε αντίθεση με τη βαρεία μυασθένεια στην οποία αυτό είναι φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό. Σε εφαρμογή επανειλημμένων ερεθισμάτων υψηλής συχνότητας (50 HZ) ή σε έντονη εκούσια μυϊκή σύσπαση για τουλάχιστον 15 sec, εμφανίζεται προοδευτική αύξηση του πλάτους των καταγραφόμενων δυναμικών δράσεως, σε αντίθεση με τη βαρεία μυασθένεια⁹⁸. Η απόκριση στη νεοστιγμίνη και στην πυριδοστιγμίνη δεν αποτελεί ισχυρό διαγνωστικό κριτήριο, αφού είναι συχνά απρόβλεπτη⁷⁸. Η βιοψία μυός δείχνει τις ίδιες μη-ειδικές, ήπιες αλλοιώσεις που εμφανίζονται και στη βαρεία μυασθένεια. Η διάγνωση θα επισφραγιστεί από την ανίχνευση στον ορό του ασθενή των ειδικών anti-VGCC αντισωμάτων. Φυσικά, η αναγνώριση του LEMS θα πρέπει να ακολουθηθεί από προσεκτική έρευνα για ανακάλυψη τυχόν νεοπλάσματος, κατ' αρχήν στον πνεύμονα. Αν η αρχική μελέτη αποβεί αρνητική, ο έλεγχος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα, μια και συχνά οι όγκοι στο στάδιο αυτό είναι πολύ μικροί και καθίστανται ανιχνεύσιμοι μετά από αρκετούς μήνες.

Αντιμετώπιση

Η χορήγηση υδροχλωρικής γουανιδίνης (20-30 mg/kg/24ωρο σε διαιρεμένες δόσεις) έχει δώσει καλύτερα αποτελέσματα ως προς την αύξηση της μυϊκής ισχύος, σε σχέση με τη νεοστιγμίνη ή την πυριδοστιγμίνη. Στην Ευρώπη το σχήμα αυτό έχει εν πολλοίς αντικατασταθεί από το συνδυασμό 3,4-διαμινοπυριδίνης (20 mg/24ωρο σε 5 δόσεις) και πυριδοστιγμίνης⁹⁹. Ικανοποιητικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί επίσης από τη χορήγηση πρεδνιζολόνης (25-60 mg/24ωρο), σε συνδυασμό ή όχι με αζαθειοπρίνη (2.3-2.9 mg/kg/24ωρο)¹⁰⁰. Ακόμη καλύτερα αποτελέσματα αναφέρονται από το συνδυασμό φαρμακευτικής θεραπείας με πλασμαφαίρεση¹⁰¹, ενώ η χρησιμότητα της IVIG είναι υπό μελέτη¹⁰².

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΣ ΟΨΟΚΛΟΝΟΣ-ΜΥΟΚΛΟΝΟΣ (ΠΟΜ)

Με τον όρο “οψόκλονος” εννοούμε το σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ταχείες, συζυγείς, ταλαντώσεις των οφθαλμών, οριζόντια, κάθετα ή περιστροφικά. Οι κινήσεις αυτές είναι συνεχείς, χωρίς διακοπή ανάμεσα στις σακκαδικές μεταπτώσεις, επιμένουν στον ύπνο, και επιδεινώνονται κατά την

εκούσια κίνηση των οφθαλμών ή κατά την προσπάθεια προσήλωσης του βλέμματος. Τα αίτια του οψόκλονου είναι διάφορα (Πίν. 7). Ο οψόκλονος ως παρανεοπλασματική εκδήλωση μπορεί να συνοδεύεται ή όχι από μυόκλονο ή/και αταξία των άκρων, του κορμού, της κεφαλής, της υπερώας ή του διαφράγματος¹⁰³.

Πίνακας 7. Αίτια οψόκλονου

| |
|---|
| Καλοήθης οψόκλονος των παιδιών |
| Μεταλοιμώδης οψόκλονος-μυόκλονος |
| Παρανεοπλασματικός οψόκλονος-μυόκλονος |
| καρκίνος μαστού |
| μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα |
| νευροβλάστωμα (παιδιά) |
| Τοξίκωση, από |
| αντικαταθλιπτικά |
| αντισπασμωδικά |
| οργανοφωσφορικούς εστέρες |
| λίθιο |
| αλλοπεριδόλη |
| θάλλιο |
| Μη-κετωτική υπεργλυκαιμική υπεροσμωτική κατάσταση |

Οψόκλονος εμφανίζεται στο 2-3% των παιδιών με νευροβλάστωμα¹⁰⁴ και, αντίστροφα, στο 50% των παιδιών με οψόκλονο ανευρίσκεται νευροβλάστωμα. Στα άτομα αυτά η εντόπιση του νευροβλαστώματος είναι συχνά ενδοθωρακική, και η πρόγνωση γενικά καλύτερη. Στους μισούς από τους ασθενείς αυτούς το νεόπλασμα διαγιγνώσκεται μετά την εμφάνιση του νευρολογικού συνδρόμου. Στους ενήλικες ο ΠΟΜ είναι αρκετά σπάνιο ΠΝΣ, αφού μέχρι το 1991 είχαν αναφερθεί μόλις 20 περιπτώσεις¹⁰⁵. Συνήθως εμφανίζεται σε έδαφος ΜΚΚΠ ή καρκίνου του μαστού.

Στον ΠΟΜ συχνά δεν υπάρχουν παθολογοανατομικά ευρήματα, ή μπορεί να βρεθεί απώλεια νευρώνων και ήπιες φλεγμονώδεις διηθήσεις στην κάτω ελαία, στη στιβάδα των κυττάρων Purkinje του παρεγκεφαλιδικού φλοιού, και στη φαιά ουσία γύρω από τον υδραγωγό⁶¹.

Τα ανοσολογικά ευρήματα στον ΠΟΜ δεν είναι ομοιόμορφα σε όλες τις περιπτώσεις. Στα παιδιά με ΠΟΜ σπάνια ανιχνεύονται ογκονευρωνικά αντισώματα στον ορό ή στο ENY, ενώ σε μικρές σειρές ασθενών έχουν βρεθεί anti-Hu αντισώματα. Στους ενήλικες έχουν βρεθεί anti-Ri⁶¹, anti-Hu αντισώματα¹⁰⁶, άτυπα αντισώματα ή και κανένα αντίσωμα¹⁰⁷.

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Πρόκειται για ένα σχετικά σπάνιο ΠΝΣ, το οποίο συνοδεύει συνήθως ΜΚΚΠ (στο 90% περίπου των περιπτώσεων), μελάνωμα, καρκίνο του μαστού, καρκίνο του προστάτη, και διάφορους μεσεγχυματογενείς όγκους¹⁰⁸. Κλινικά χαρακτηρίζεται από μια κλινική τριάδα, η οποία έχει προταθεί ως διαγνωστική: σημαντικού βαθμού φωτοευαισθησία, προοδευτική απώλεια όρασης με εμφάνιση σκοτωμάτων, και ελάττωση της διαμέτρου των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδή¹⁰⁹. Τα συμπτώματα αυτά ξεκινούν συνήθως μονόπλευρα, αρκετούς μήνες πριν από την εκδήλωση του νεοπλασματος, και οδηγούνται τελικά σε πλήρη απώλεια της όρασης.

Παθολογανατομικά παρατηρείται διάχυτη εκφύλιση των κυττάρων-φωτοϋποδοχέων με διατήρηση σχετικά ανέπαφων των κωνίων, σχεδόν πλήρη απώλεια των κυττάρων της έξω μοριώδους στιβάδας, και παρουσία μακροφάγων με κοκκία μελανίνης στην εξωτερική στιβάδα του αμφιβληστροειδή και στο μελάγχρουν επιθήλιο. Οι υπόλοιπες στιβάδες, τα αγγεία και το οπτικό νεύρο δεν εμφανίζουν παθολογικές αλλοιώσεις.

Το ανοσολογικό προφίλ της παρανεοπλασματικής αμφιβληστροειδοπάθειας δεν είναι απόλυτα σαφές. Σε ένα υποσύνολο των περιπτώσεων, έχει βρεθεί ένα αντίσωμα που αναγνωρίζει την *reconerin*, που όπως αναφέρθηκε είναι μια πρωτεΐνη των φωτοϋποδοχέων¹¹⁰.

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΕ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Παρά το γεγονός ότι οι “παραπρωτεϊναιμικές”, όπως συνηθίζεται να λέγονται, νευροπάθειες είναι συχνές, αποτελώντας μέχρι και το 10% των περιπτώσεων ιδιοπαθούς πολυνευροπάθειας, οι αμιγώς παρανεοπλασματικές μορφές τους είναι μάλλον σπάνιες¹¹¹. Στα 2/3 των περιπτώσεων, σχετίζονται με μια μη-νεοπλασματική διαταραχή, στην οποία έχει δοθεί το όνομα “μονοκλωνική γαμμαπάθεια ακαθόριστης σημαντικότητας” (MGUS)¹¹². Μπορεί να συνοδεύουν νοσήματα που χαρακτηρίζονται από την παραγωγή σε μεγάλες ποσότητες από έναν νεοπλασματικό κλώνο μιας, συνήθως μονοκλωνικής, παραπρωτεΐνης, όπως το πολλαπλό μύλωμα, η μακροσφαιριναιμία Waldeström, το οστεοσκληρωτικό μύλωμα, η πρωτοπαθής αμυλοείδωση και η νόσος του Castleman. Επίσης μπορεί να εμφανιστούν σε λεμφώματα και σε χρόνιες λευχαιμίες,

Οι παθολογικές πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τις νευροπάθειες αυτές είναι στη μεγάλη τους πλειοψηφία μονοκλωνικές, IgM, ανοσοσφαιρίνες. Για ορισμένες από αυτές έχει αποδειχθεί ότι λειτουργούν ως αυτοαντισώματα εναντίον συστατικών του ελύτρου μυελίνης των περιφερικών νεύρων, όπως της MAG (myelin-associated glycoprotein), μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης που δρα πιθανόν ως μόριο συγκόλλησης μεταξύ του κυττάρου του Schwann και του νευράξονα¹¹³. Η εναπόθεση anti-MAG αντισωμάτων και συμπληρώματος στο ενδονεύριο, η οποία έχει διαπιστωθεί ανοσοϊστοχημικά, μπορεί να οδηγήσει στο “διαχωρισμό” των στιβάδων της μυελίνης μεταξύ τους, και να δώσει μια εικόνα τμηματικής απομυελίνωσης. Εκτός από τη MAG, υπάρχουν και άλλα αντιγόνα του ελύτρου της μυελίνης έναντι των οποίων ανιχνεύονται μονοκλωνικά αντισώματα, όπως η κύρια Ρο πρωτεΐνη της μυελίνης, διάφορα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης της οικογένειας των ανοσοσφαιρινών, η περιφερική πρωτεΐνη της μυελίνης (PMP-22) και διάφορα σύμπλοκα γλυκοσφιγγολιπίδια¹¹⁴. Εκτός βέβαια από την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων έναντι διαφόρων συστατικών των περιφερικών νεύρων, η πολυνευροπάθεια μπορεί να οφείλεται και στην εναπόθεση στα νεύρα αμυλοειδούς από την κυκλοφορούσα παραπρωτεΐνη¹¹⁵, ή σε άλλους άγνωστους μηχανισμούς.

Παθολογανατομικά, στη βιοψία περιφερικού νεύρου, διαπιστώνονται βλάβες που, ανάλογα με την υποκείμενη νόσο, μπορεί να περιλαμβάνουν είτε αξονική εκφύλιση, με ή χωρίς εναποθέσεις αμυλοειδούς και φλεγμονώδεις διηθήσεις, είτε τμηματική απομυελίνωση, είτε συνδυασμό και των δύο.

Οι παραπρωτεϊναιμικές νευροπάθειες αφορούν τις περισσότερες φορές άνδρες άνω των 50 ετών. Οι αρχικές εκδηλώσεις είναι συνήθως αιμωδίες και παραισθησίες στα κάτω άκρα, με προοδευτική, μέσα σε λίγους μήνες, ανάπτυξη αταξίας βάδισης λόγω προσβολής της εν τω βάθει αισθητικότητας. Οι μισοί περίπου ασθενείς παραπονούνται για πόνους στα άκρα, ενώ δεν είναι σπάνια η, όψιμη συνήθως, προσβολή κινητικών νευρικών ινών, με αδυναμία των περιφερικών μυών των άκρων και ποικίλου βαθμού μυατροφίες.

Από την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη προκύπτουν ευρήματα ενδεικτικά μιας χρόνιας απομυελινωτικής ή αξονικής πολυνευροπάθειας, αν και σε έναν αριθμό ασθενών – και ειδικά σε αυτούς με IgG ή IgA παραπρωτεΐνη – διαπιστώνονται μικτές εικόνες. Στο ENY διαπιστώνεται συνήθως

αύξηση του λευκώματος. Φυσικά στον ορό ανιχνεύονται αυξημένα ποσά παραπροτεΐνης, που συνήθως είναι IgM ή IgG τάξης. Υπάρχει πολύ μικρή συσχέτιση ανάμεσα στον τύπο της παραπροτεΐνης, και στα ηλεκτροφυσιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά του εκάστοτε συνδρόμου, αλλά και στην υποκείμενη νεοπλασματική ή μη νόσο¹¹⁶.

Οι νευροπάθειες αυτές αντιμετωπίζονται κατά κύριο λόγο συμπτωματικά, αφού στις περισσότερες περιπτώσεις τα υποκείμενα νεοπλάσματα δεν αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά. Σε ορισμένες περιπτώσεις η πλασμαφαίρεση μπορεί να βοηθήσει, ενώ έχουν επίσης δοκιμαστεί τα κορτικοστεροειδή, η μεμφαλάνη – ιδίως στη μακροσφαιριναιμία Waldenström και στην αμυλοειδική νευροπάθεια – και η κυκλοφωσφαμίδη. Αντίθετα, φαίνεται ότι η παραπροτεΐναιμική πολυνευροπάθεια σε MGUS, απαντάει καλύτερα σε ανάλογα θεραπευτικά σχήματα, παρά το γεγονός ότι συχνά υποτροπιάζει, και απαιτεί μακροχρόνια αντιμετώπιση¹¹¹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ΠΝΣ του νευρικού συστήματος εμφανίζουν σημαντικό ερευνητικό αλλά και κλινικό ενδιαφέρον, παρά τη σχετική σπανιότητα τους. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι παθογενετικά οφείλονται σε μια αυτοανοσοποιητική διεργασία, η οποία περιλαμβάνει την παραγωγή αντισωμάτων που στρέφονται εναντίον αντιγόνων τόσο των καρκινικών, όσο και διαφόρων τύπων νευρικών κυττάρων, ενώ συμμετοχή στην παθολογική εξεργασία φαίνεται να έχει και η κυτταρική ανοσία. Έχει διαπιστωθεί μια σχετικά χαλαρή αντιστοιχία μεταξύ υπεύθυνου νεοπλάσματος, αυτοαντισώματος, και νευρολογικού συνδρόμου. Η πρόσφατη ανάπτυξη kit ανίχνευσης των αντισωμάτων αυτών μπορεί να βοηθήσει ουσιαστικά τη διάγνωση του νευρολογικού συνδρόμου, και όχι μόνο να συμβάλλει στην έγκαιρη αντιμετώπιση τους, αλλά και να κατευθύνει την έρευνα για την ανακάλυψη του υπεύθυνου όγκου, σε στάδια που αυτός είναι κατά τα άλλα τελειώς ασυμπτωματικός.

Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει συντελεστεί τα τελευταία χρόνια, ιδίως στους τομείς της παθογένεσης και της διάγνωσης των νευρολογικών ΠΝΣ, σημαντικά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Πού οφείλεται, για παράδειγμα, το γεγονός ότι συγκεκριμένοι όγκοι, σε άλλους ασθενείς συνοδεύονται από παραγωγή αυτοαντισωμάτων και εκδήλωση νευρολογικού συνδρόμου, ενώ σε άλλους όχι; Γιατί δεν εμφανίζουν όλοι οι ασθενείς με ανιχνεύσιμα επίπεδα αντισωμάτων νευρο-

λογικό σύνδρομο;

Ποιος είναι ο ρόλος της ενδορραχιαίας σύνθεσης των αυτοαντισωμάτων, και πώς εξηγείται αυτή; Ακόμη περισσότερα ερωτήματα παραμένουν στο επίπεδο της κλινικής αντιμετώπισης των συνδρόμων αυτών. Γιατί σε ορισμένους ασθενείς η επιτυχής αντιμετώπιση του υποκείμενου νεοπλάσματος συνοδεύεται από κλινική ύφεση του νευρολογικού συνδρόμου, και σε άλλους όχι; Ποιος είναι ο ρόλος της ανοσοκατασταλτικής και της ανοσορρυθμιστικής θεραπείας στην αντιμετώπιση των συνδρόμων αυτών;

Ποια είναι η σχέση ανάμεσα στο κλινικό όφελος και στο κόστος της αναζήτησης πιθανού υποκείμενου νεοπλάσματος σε εμφάνιση ενός τέτοιου συνδρόμου; Η έρευνα στο πεδίο των νευρολογικών ΠΝΣ μπορεί όχι μόνο να επεκτείνει τις διαγνωστικές και θεραπευτικές μας δυνατότητες, αλλά και να αποκαλύψει νέα δεδομένα για την ανοσολογική απάντηση στον καρκίνο.

ABSTRACT

Zanos SP, Sakellariou GA. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Hell Jatr* 2000, 66: 37-56.

Paraneoplastic syndromes (PNS) affecting the nervous system are relatively rare neurologic syndromes, attributed to cancer, but not ascribable to nervous system metastasis. They can involve any part of the central or the peripheral nervous system, including the neuromuscular junction and the muscles. Most of them may appear several months to years before the clinical manifestations of the underlying malignancy. The pathogenesis of these syndromes appears to relate to an autoimmune reaction against antigens shared by both cancer and nervous system cells. In most of them, specific autoantibodies are detected in the serum or the cerebrospinal fluid, contributing to an early diagnosis of the PNS and the identification of an underlying tumor at a stage when it is more amenable to treatment. Some neurologic PNS, like the Lambert-Eaton myasthenic syndrome, may respond well to immunosuppressive therapy or removal of the serum antibodies, whilst others, like paraneoplastic cerebellar degeneration and paraneoplastic encephalomyelitis cannot be treated effectively. Although significant advances have been made in their diagnosis, further research is needed towards the detection of antibodies, the elucidation of their role in the pathogenetic process, and the effective treatment of these syndromes.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Croft PB, Wilkinson M. The incidence of carcinomatous neuromyopathy in patients with various types of carcinoma. *Brain* 1965, 88: 427-34.
2. Lipton RB, Galer BS, Dutcher JP et al. Quantitative sensory testing demonstrates that subclinical sensory neuropathy is prevalent in patients with cancer. *Arch Neurol* 1987, 44: 944-6
3. Wessel K, Diener HC, Dichgans J, Thron A. Cerebellar dysfunction in patients with bronchogenic carcinoma: clinical and posturographic findings. *J Neurol* 1988, 235: 290-6
4. Henson RA, Urich H. *Cancer and the Nervous System*. Oxford, UK: Blackwell, 1982.
5. Sculier JP, Feld R, Evans WK et al. Neurologic disorders in patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1987, 60: 75-1183
6. Eriington GM, Murray NM, Spiro G, et al. Neurologic paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991, 54: 764-7
7. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Hypercalcemia of malignancy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1991, 11: 1-27
8. Castiello RJ, Lynch PJ. Pellagra and the carcinoid syndrome. *Arch Dermatol* 1972, 105: 574-7
9. Gilbert JA, Bates LA, Ames. Elevated aromatic-L-amino acid decarboxylase in human carcinoid tumors. *Biochem Pharmacol* 1995, 50: 845-50
10. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971, 1: 1257-60
11. Hall TC. Paraneoplastic syndromes: Mechanisms. *Semin Oncol* 1997, 24: 269-76
12. Dalmau J, Graus F, Cheung NK, et al. Major histocompatibility proteins, anti-Hu antibodies, and paraneoplastic encephalomyelitis in neuroblastoma and small cell lung cancer. *Cancer* 1995, 75:99-109
13. Newsom-Davis J, Murray NM. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1984, 34: 480-5
14. O'Neil JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 1991, 111: 577-96
15. Lindstrom J, Shelton D, Fujii Y. Myasthenia gravis. *Adv Immunol* 1988, 42: 233-84
16. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaac's syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain* 1993, 116: 453-69
17. Sillevs-Smitt PA, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology* 1995, 45: 1873-78
18. Tanaka K, Tanaka M, Igarashi S et al. Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody, 2. Passive transfer of murine mononuclear cells activated with recombinant Yo protein to paraneoplastic cerebellar degeneration lymphocytes in severe combined immunodeficiency mice. *Clin Neurol Neurosurg* 1995, 97: 101-5
19. Tanaka K, Tanaka M, Onodera O et al. Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody, 1. Mouse strains bearing different MHC molecules produce antibodies on immunization with recombinant Yo protein, but do not cause Purkinje cell loss. *Clin Neurol Neurosurg* 1995, 97: 95-100
20. Dalmau J, Fumeaux HM, Rosenblum MK, et al. Detection of the anti-Hu antibody in specific regions of the nervous system and tumor from patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *Neurology* 1991, 41: 1757-64
21. Graus F, Segurado OG, Tolosa E. Selective concentration of anti-Purkinje cell antibody in the CSF of two patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neurol Scand* 1988, 78: 210-3
22. Fumeaux HM, Reich L, Posner JB. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990, 40: 1085-91
23. Sillevs-Smitt P, Manley G, Moll JWB et al. Pitfalls in the diagnosis of autoantibodies associated with paraneoplastic neurologic disease. *Neurology* 1996, 46: 1739-41
24. Vincent A. Antibodies to ion channels in paraneoplastic disorders. *Brain Pathol* 1999, 9: 285-91
25. Greenlee JE, Parks TN, Jaeckle KA. Type IIa (anti-Hu) antineuronal antibodies produce destruction of rat cerebellar granule neurons in vitro. *Neurology* 1995, 43: 2049-64
26. Verschuuren JJ, Dalmau J, Hoard R, Posner JB. Paraneoplastic anti-Hu serum: Studies on human tumor cell lines. *J Neuroimmunol* 1997, 79: 202-5
27. Graus F, Ribalta T, Campo E, Monforte R, Ilrbano A, Rozman C. Immunohistochemical analysis of the immune reaction in the nervous system in paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1990, 40: 219-22
28. Jean WC, Dalmau J, Ho A, Posner JB: Analysis of IgG subclass distribution and inflammatory infiltrates in patients with anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1994, 44:140-7
29. Janeway CA, Jr, Travers P. *Immunobiology*. 2nd ed. New York (NY): Current Biology, 1996
30. Neumann H, Cavalii A, Jenne De, Wekerle H. Induction of MHC class I genes in neurons. *Science* 1995, 269:5226,549-2
31. Neumann H, Schmidt H, Cavalie A, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class I gene expression in single neurons of the central nervous system: differential regulation by interferon (IFN)- γ and tumor necrosis factor (TNF)- α . *J Exp Med* 1997, 185: 305-16
32. Matsuoka Y, Kitamura Y, Okazaki M, et al. Induction of heme oxygenase-1 and major histocompatibility complex antigens in transient forebrain ischemia. *J Cereb*

- Blood Flow Metab 1998, 18:824-32
33. *Corriveau RA, Huh GS, Shatz CJ.* Regulation of class I MHC gene expression in the developing and mature CNS by neural activity. *Neuron* 1998, 21: 505-20
 34. *Voltz R, Dalmau J, Posner JB, Rosenfeld MR.* T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1996, 51:1146-50
 35. *Benyahia B, Liblau R, Merle-Beral H, et al.* Cell-mediated autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes with anti-Hu antibodies. *Ann Neurol* 1999, 45: 162-7
 36. *Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB.* Paraneoplastic cerebellar degeneration. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992, 42: 1932-7
 37. *Miralles GD, OTallon JR, Talley NJ.* Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. *N Engl J Med* 327: 1919-3
 38. *Roberts A, Perera S, Lang B, et al.* Paraneoplastic myasthenic syndrome IgG inhibits Ca²⁺ flux in a human small cell carcinoma line. *Nature* 1985, 317: 737-9
 39. *Catterall WA.* Structure and function of neuronal Ca²⁺ channels and their role in neurotransmitter release. *Cell Calcium* 1998, 24: 307-23
 40. *Pinto A, Gillard S, Moss F et al.* Human autoantibodies specific for the α 1A calcium channel subunit reduce both P-type and Q-type calcium currents in cerebellar neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95: 8328-33
 41. *Motomura M, Lang B, Johnston I, et al.* Incidence of serum anti-P/Q-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1997, 147: 35-42
 42. *Verschuuren JJ, Dalmau J, Tunkel R et al.* Antibodies against the calcium channel beta-subunit in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1998, 50: 475-9
 43. *Martin-Moutot N, el Far O, Leveque C, et al.* Synaptotagmin: a Lambert-Eaton myasthenic syndrome antigen that associates with presynaptic calcium channels. *J Physiol (Paris)* 1993, 87: 37-41
 44. *Mason WP, Graus F, Lang B, et al.* Small cell lung cancer: Paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997, 120: 1279-300
 45. *Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB.* Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology* 1985, 35: 538-43
 46. *Graus F, Elkouf KB, Cordon-Cardo C, Posner JB.* Sensory neuronopathy and small-cell lung cancer. Antineuronal antibody that also reacts with the tumor. *Am J Med* 1986, 80: 45-52
 47. *Szabo A, Dalmau J, Manley G et al.* HuD, a paraneoplastic encephalomyelitis antigen, contains RNA-binding domains and is homologous to Elav and Sex-lethal. *Cell* 1991, 67: 325-33
 48. *King PH, Droncho EJ.* Expression of Hel-N1 and Hel-N2 in small-cell lung carcinoma. *Ann Neurol* 1996, 39:679-81
 49. *Sekido Y, Bader SA, Carbone DP, et al.* Molecular analysis of the HuD gene encoding a paraneoplastic encephalomyelitis antigen in human lung cancer cell lines. *Cancer Res* 1994, 54:4988-92
 50. *Manley GT, Smitt PS, Dalmau J, Posner JB.* Hu antigens: reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann Neurol* 1995, 38: 102-10
 51. *Dalmau JO, Graus F, Rosenblum MK, et al.* Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine* 1992, 71:59-72
 52. *Dalmau J, Fumeaux HM, Gralla RJ, et al.* Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer: A quantitative Western blot analysis. *Ann Neurol* 1990, 27: 544-52
 53. *Dropcho EJ, King PH.* Autoantibodies against the Hel-N1 RNA-binding protein among patients with lung carcinoma: an association with type I anti-neuronal nuclear antibodies. *Ann Neurol* 1994, 36: 200-5
 54. *Giometto B, Marchiori GC, Nicolao P, et al.* Subacute cerebellar degeneration with anti-Yo autoantibodies: Immunohistochemical analysis of the immune reaction in the central nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997, 23: 468-74
 55. *Cunningham J, Graus F, Anderson N, Posner JB.* Partial characterization of the Purkinje cell antigens in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurology* 1986, 36: 1163-8
 56. *Fathallah-Shaykh H, Singer W, Wong E, et al.* Cloning of a leucine-zipper protein recognized by the sera of patients with antibody-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88:3451-5
 57. *Dropcho EJ.* Autoimmune CNS paraneoplastic disorders: mechanisms, diagnosis, and therapeutic options. *Ann Neurol* 1995, 37(suppl I): S102-S113
 58. *Foumeaux HM, Rosenblum MK, Dalmau J, et al.* Selective expression of Purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *N Engl J Med* 1990, 322: 1844-1
 59. *Dropcho EJ.* Principles of paraneoplastic syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 1998, 841: 246-61
 60. *Luque FA, Fumeaux HM, Ferziger R, et al.* Anti-Ri: An antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 1991, 29: 241-51
 61. *Buckanovich RJ, Posner JB, Damell RB.* Nova, the paraneoplastic Ri antigen, is homologous to an RNA-binding protein and is specifically expressed in the developing motor system. *Neuron* 1993, 11: 657-2
 62. *Hormigo A, Dalmau J, Rosenblum MK, et al.* Immunological and pathological study of anti-Ri-associated encephalopathy. *Ann Neurol* 1994, 36: 896-902
 63. *Folli F, Solimena M, Cofield R, et al.* Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 1993, 328: 546-51
 64. *De Camilli P, Thomas A, Cofield R, et al.* The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128kD autoantigen of stiff-man syndrome with breast cancer. *J Exp Med* 1993, 178: 2219-23

65. *Antoine JC, Absi L, Honnorat J, et al.* Antiampiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors. *Arch Neurol* 1999, 56: 172-7
66. *Graus F, Dalmau J, Valldeoriola F, et al.* Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol* 1997;74:55-61
67. *Antoine JC, Honnorat J, Anterion TC et al.* Limbic encephalitis and immunological perturbations in two patients with thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995, 58: 706-10
68. *Honnorat J, Antoine JC, Derrington E, et al.* Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996, 61: 270-8
69. *Honnorat J, Aguera M, Zaic B, et al.* POP66, a paraneoplastic encephalomyelitis-related antigen, is a marker of adult oligodendrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998, 57: 31 1-2
70. *Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al.* A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999, 340: 1788-95
71. *Dalmau J.* Paraneoplastic neurological disorders. Clinical immunological correlation. *J Neurol* 1998, 245: 339-40
72. *Brower B.* Beitrag zur Kenntnis der chronischen difrusen Kleinhirnerkrankngen. *Mendels Neurol Zentralblatt* 1919, 38: 674-82
73. *Brower B, Biemond A.* Les affections parenchymateuses du cervelet et leur signification du point de vue de l'anatomie et la physiologie de cet organe. *J Bel Neurol Psychiat* 1938, 38: 691-757
74. *Hammack JF, Kimmel DW, O'Neill BP, et al.* Paraneoplastic cerebellar degeneration: A clinical comparison of patients with and without Purkinje cell antibodies. *Mayo Clin Proc* 1990, 65: 1423-31
75. *Posner JB.* Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Can J Neurol Sci* 1993, 20, Suppl 3: S1 17-S22
76. *Blumenfeld AM, Recht LD, Chad DA, et al.* Coexistence of Lambert-Eaton myasthenic syndrome and subacute cerebellar degeneration: differential effects of treatment. *Neurology* 1991, 41: 1682-5
77. *Scaravilli F, An SF, Groves M, Thorn M:* The neuropathology of paraneoplastic syndromes. *Brain Pathol* 1999, 9:251-60
78. *Adams RD, Victor M, Ropper AH.* Principles of neurology. 6th ed. New York (NY): McGraw-Hill, 1997
79. *Batchelor TT, Flatten M, Hochberg FH.* Immunoadsorption therapy for paraneoplastic syndromes. *J Neurooncol* 1998;40: 131-6
80. *Corsellis JAN, Goldberg GJ, Norton AR.* Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* 1968, 91: 481-96
81. *Chartrand-Lefebvre C, Howarth N, Grenier P, et al.* Association of small cell lung cancer and the anti-Hu paraneoplastic syndrome: radiographic and CT findings. 1998, 170: 1513-7
82. *Posner JB.* Neurologic complications of cancer. Philadelphia (PA): Davis, 1995
83. *Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, et al.* Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997, 120 (Pt 6): 923-8
84. *Shavit YB, Graus F, Probst A, et al.* Epilepsia partialis continua: a new manifestation of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1999, 45: 255-8
85. *Rowland LP.* Paraneoplastic motor neuron disease. American Academy of Neurology CD, 1999
86. *Glantz MJ, Biran H, Myers ME, et al.* The radiographic diagnosis and treatment of paraneoplastic central nervous system disease. *Cancer* 1994, 73: 168-75
87. *Uchuya M, Grays F, Vega F et al.* Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996, 60: 388-92
88. *Oiney RK.* Neuropathies associated with connective tissue disease. *Semin Neurol* 1998, 18: 63-72
89. *Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED.* Defect of neuromuscular transmission associated with malignant neoplasm. *Am J Physiol* 1956, 187: 612-28
90. *Pascuzzi RM, Kim YI.* Lambert-Eaton syndrome. *Semin Neurol* 1990, 10: 35-41
91. *Willcox N, Demaine AG, Newsom-Davis J, et al.* Increased frequency of IgG heavy chain marker Gln(2) and of HLA-B8 in Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without associated lung carcinoma. *Hum Immunol* 1985, 14: 29-36
92. *Engel AG, Nagel A, Fukuota T, et al.* Motor nerve terminal calcium channels in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Morphologic evidence for depletion and that the depletion is mediated by autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci* 1989, 560: 278-90
93. *Waterman SA, Lang B, Newsom-Davis J.* Effect of Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies on autonomic neurons in the mouse. *Ann Neurol* 1997, 42: 147-56
94. *O'Suilleabhain P, Low PA, Lennon VA.* Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates. *Neurology* 1998, 50: 88-93.
95. *Sciamanna MA, Griesmann GE, Williams CL, Lennon VA.* Nicotinic acetylcholine receptors of muscle and neuronal (α7) types coexpressed in a small cell lung carcinoma. *J Neurochem* 1997, 69: 2302-11
96. *Smith AG, Wald J.* Acute ventilatory failure in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and its response to 3,4-diaminopyridine. *Neurology* 1996, 46: 1143-5
97. *Gracey DR, Southom PA.* Respiratory failure in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Chest* 1987, 91:716-18
98. *Oh SJ.* Diverse electrophysiological spectrum of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*

- 1989, 12:464-9
99. *Lundh H, Nilsson O, Rosen I.* Treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine. *Neurology* 1984, 34: 1324-30
 100. *Streib EW, Rothner D.* Eaton-Lambert myasthenic syndrome: long-term treatment of 3 patients with prednisone. *Ann Neural* 1981, 10: 448-53
 101. *Tim RW, Massey JM, Sanders DB.* Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Clinical and electrodiagnostic features and response to therapy in 59 patients. *Ann N Y Acad Sci* 1998, 841: 823-6
 102. *Muchmk S, Losavio AS, Vidal A, et al.* Long-term follow-up of Lambert-Eaton syndrome treated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997, 20: 674-8
 103. *Digre KB.* Opsoclonus in adults. *Arch Neurol* 1986, 43: 1165-75
 104. *Altman AJ, Baehner RL.* Favorable prognosis for survival in children with coincident opso-myoclonus and neuroblastoma. *Cancer* 1976, 37: 846-52
 105. *Posner JB.* Paraneoplastic syndromes. *Neurol Clin North Am* 1991, 9: 919-36
 106. *Hersh B, Dalmau J, Dangond F, et al.* Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus associated with anti-Hu antibody. *Neurology* 1994, 44: 1754-5
 107. *Cher LM, Hochberg FH, Teruya J, et al.* Therapy for paraneoplastic neurologic syndromes in six patients with protein A column immunoadsorption. *Cancer* 1995, 75: 1678-83
 108. *Dropcho EJ.* Neurologic paraneoplastic syndromes. *J Neurol Sci* 1998, 153: 264-78
 109. *Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ.* A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 1990, 28: 162-7
 110. *Adamus G, Guy J, Schmied JL et al.* Role of anti-recoverin autoantibodies in cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993, 34: 2626-33
 111. *Ropper AH, Gorson KC.* Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 1998, 338: 1601-7
 112. *Kissel JT, Mendell JR.* Neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Neuromusc Disord* 1996;6:3-18
 113. *Latov N, Hays AP, Sherman WH.* Peripheral neuropathy and anti-MAG antibodies. *Crit Rev Neurobiol* 1998, 3: 301-2
 114. *Armati PJ, Pollard JD.* Immunology of the Schwann cell. *Bailliere's Clin Neurol* 1996, 5: 47-64
 115. *Haan J, Peters WG.* Amyloid and peripheral nervous system disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1994, 96: 1-9
 116. *Chassande B, Leger JM, Younes-Chennoufi AB et al.* Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases. *Muscle Nerve* 1998, 21: 55-62

Αλληλογραφία:

Σ.Π. Σπανός
Εργ. Πειρ. Φυσιολογίας
Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ
540 06 - Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Department of Exp. Physiology
School of Medicine
Aristotle's University
540 06 - Thessaloniki, Greece

Λοιμώξεις από *legionella pneumophila* κατά τη διετία 1998–1999 (Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα)

Στ. Αλεξίου-Δανιήλ, Αικ. Μανίκα, Α. Τέα, Α. Αντωνιάδης

Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Κατά τη διετία 1998-1999 εστάλησαν στο Εργαστήριο Μικροβιολογίας δείγματα από 203 ασθενείς, για τους οποίους ετέθη η κλινική υπόνοια λοίμωξης από *Leg. pneumophila*. Τα δείγματα ήταν οροί αίματος, ούρα και βρογχοπνευμονικά εκπλύματα. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν στην εργαστηριακή διάγνωση ήταν ο έμμεσος ανοσοφθορισμός για την ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό των ασθενών, η ανοσοενζυμική αντίδραση ELISA για την ανίχνευση του ελεύθερου αντιγόνου της λεγεωνέλλας στα ούρα και η καλλιέργεια του βρογχοπνευμονικού εκπλύματος. Σε 9 ασθενείς η εργαστηριακή διάγνωση ετέθη με βεβαιότητα (τετραπλάσια αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων σε δύο

δείγματα αίματος ή αντιγονουρία ή απομόνωση του μικροοργανισμού), ενώ σε 11 ασθενείς η διάγνωση θεωρήθηκε πιθανή (μόνιμος υψηλός τίτλος αντισωμάτων). Οι ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση λεγεωνέλλωσης παρουσίαζαν βαρεία κλινική εικόνα (σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, σηπτική καταπληξία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια) και 4 από τους 9 ασθενείς κατέληξαν. Στην εργασία παρατίθενται στοιχεία που αφορούν τον πιθανό τρόπο μόλυνσης και τους προδιαθεσικούς παράγοντες των ασθενών.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 57 - 62.

Η *Legionella pneumophila*, το σημαντικότερο είδος της οικογένειας των λεγεωνελλών είναι ένα αερόβιο, Gram⁻ βακτηρίδιο το οποίο προκαλεί δύο νοσολογικές οντότητες, τον πυρετό Pontiac και τη νόσο των λεγεωναρίων. Ο πυρετός Pontiac είναι μια ελαφρά, αυτοπεριοριζόμενη νόσος διάρκειας 2-5 ημερών, που υποχωρεί χωρίς θεραπεία¹. Αντίθετα, η νόσος των λεγεωναρίων είναι μία πολυσυστηματική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από γενικά συμπτώματα (πυρετός ενίοτε και >40°C, κακουχία, μυαλγίες, κεφαλαλγία), πνευμονία με ετερόπλευρη ανομοιογενή κυψελιδική διήθηση στην ακτινογραφία θώρακα και πλευριτική συλλογή στο 1/3 των ασθενών, συμμετοχή του γαστρεντερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος και διαταραχές της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας^{2,3}. Η *Leg.pneumophila* δεν ανήκει στη φυσιολογική χλωρίδα του ανθρώπινου σώματος, αλλά είναι ένας μικροοργανισμός ευρύτατα διαδεδομένος στη φύση. Έχει κατεξοχήν απομο-

νωθεί από δείγματα γλυκού νερού, τόσο από το φυσικό περιβάλλον του ανθρώπου (λίμνες, ποτάμια), όσο και από το τεχνητό (πύργοι ψύξεως, συστήματα παροχής ζεστού και κρύου νερού, ψεκαστήρες, υγραντές της ατμόσφαιρας). Τα συστήματα αυτά εκπέμπουν στην ατμόσφαιρα μολυσμένα σταγονίδια ύδατος (aerosols). Η λοίμωξη του ανθρώπου γίνεται αποκλειστικά από την αναπνευστική οδό δια της εισπνοής των μολυσμένων αυτών σταγονιδίων⁴⁻⁶. Οι λοιμώξεις από *Legionella pneumophila* είναι ευρέως διαδεδομένες. Επιδημικές εξάρσεις και μεμονωμένα κρούσματα της νόσου αναφέρονται στις περισσότερες χώρες της γης. Στην Ελλάδα αρκετές περιπτώσεις της νόσου έχουν διαγνωσθεί τα τελευταία χρόνια^{7,8}.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται οι λοιμώξεις από *Leg.pneumophila* οι οποίες διαγνώστηκαν κατά τη διετία 1998-1999 στο Εργαστήριο Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΑΠΘ, στο οποίο λειτουργεί το Εθνικό Κέντρο

Αναφοράς για την Νόσο των λεγεωναρίων. Παράλληλα παρατίθενται τα κλινικά ευρήματα των ασθενών, το ιατρικό ιστορικό τους, η πιθανή πηγή μόλυνσης και η έκβαση της νόσου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά τη διετία 1998-1999 εστάλησαν στο εργαστήριο δείγματα αίματος, ούρων και βρογχοπνευμονικά εκπλύματα από 203 ασθενείς για τους οποίους τέθηκε η κλινική υπόνοια λοίμωξης από λεγεωνέλλα. Οι ασθενείς αυτοί νοσηλεύτηκαν σε νοσοκομεία της Θεσσαλονίκης, των Ιωαννίνων, της Ρόδου και των Αθηνών. Αναλυτικά εστάλησαν στο εργαστήριο βρογχοπνευμονικά εκπλύματα από 26 ασθενείς, δείγματα ούρων από 30 ασθενείς και δείγματα αίματος και από τους 203 ασθενείς. Από 156 ασθενείς εστάλη ένα μόνο δείγμα αίματος, ενώ από τους υπόλοιπους 47 ασθενείς εστάλησαν στο εργαστήριο περισσότερα παθολογικά υλικά (Πίν. 1). Για την εργαστηριακή διάγνωση της νόσου χρησιμοποιήθηκαν ο έμμεσος ανοσοφθορισμός για την ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων στον ορό, η ανοσοενζυμική τεχνική ELISA για την ανίχνευση του ελεύθερου αντιγόνου της λεγεωνέλλας στα ούρα και η καλλιέργεια του βρογχοπνευμονικού εκπλύματος⁹⁻¹¹.

Για τον έμμεσο ανοσοφθορισμό χρησιμοποιήθηκε το εμπορικό αντιδραστήριο της εταιρίας Fresenius. Η αρχική αραίωση του ορού ήταν 1/64 και επί θετικού αποτελέσματος έγιναν διαδοχικές αραιώσεις για να προσδιορισθεί ο ακριβής τίτλος των αντισωμάτων. Η ανίχνευση του ελεύθερου αντιγόνου στα ούρα έγινε με την ανοσοενζυμική αντίδραση ELISA της εταιρίας BINAX και σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών. Για την απομόνωση της λεγεωνέλλας, τα βρογχοπνευμονικά εκπλύματα εμβολιάστηκαν σε ειδικό θρεπτικό υλικό Basal Charcoal Yeast Extract agar (BCYE) εμπλουτισμένο με υδροχλωρική κυστεΐνη και πυροφωσφορικό σίδηρο, καθώς και με τα αντιβιοτικά ανισομυκίνη, κεφαμανδόλη, πολυμυξίνη, προκειμένου να ανασταλεί η ανάπτυξη άλλων μικροβίων. Η ανάπτυξη των αποικιών παρατηρήθηκε μετά από επώαση 3-10 ημερών. Η ταυτοποίηση και τυποποίηση του μικροοργανισμού έγινε με έμμεσο ανοσοφθορισμό^{11,12}.

Πίνακας 1. Είδος και αριθμός παθολογικών υλικών που εστάλησαν στο εργαστήριο από τους 203 ασθενείς

| ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΥΛΙΚΑ | ΑΣΘΕΝΕΙΣ |
|---|------------|
| Ένα δείγμα ορού και ούρα | 8 |
| Ένα δείγμα ορού και ούρα και βρογχοπνευμονικά εκπλύματα | 7 |
| Δύο δείγματα ορού και ούρα | 8 |
| Δύο δείγματα ορού και βρογχοπνευμονικά εκπλύματα | 12 |
| Δύο δείγματα ορού και ούρα και βρογχοπνευμονικά εκπλύματα | 7 |
| Δύο δείγματα ορού | 5 |
| Ένα δείγμα ορού | 156 |
| Σύνολο | 203 |

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 203 ασθενείς για τους οποίους τέθηκε η κλινική υπόνοια νόσου των λεγεωναρίων η εργαστηριακή διάγνωση τέθηκε με βεβαιότητα σε 9 ασθενείς, ενώ σε 11 ασθενείς η διάγνωση θεωρήθηκε ως πιθανή. Για τη βεβαία εργαστηριακή διάγνωση συνηγορούν η τετραπλάσια αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων σε δύο δείγματα ορού, η αντιγονουρία και η απομόνωση του μικροοργανισμού^{13,14}. Τετραπλάσια αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων παρατηρήθηκε σε 5 ασθενείς, αντιγονουρία σε 6, ενώ *Legionella pneumophila* ορολογικής ομάδας 1 απομονώθηκε από το βρογχοπνευμονικό έκπλυμα ενός ασθενή (Πίν. 2). Στους υπόλοιπους 11 ασθενείς η διάγνωση θεωρήθηκε πιθανή λόγω του μόνιμου υψηλού τίτλου αντισωμάτων (Πίν. 3).

Οι ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση (7 άνδρες, 2 γυναίκες, μέση ηλικία 57,1 έτη) παρουσίαζαν στο σύνολό τους βαρεία κλινική εικόνα. Όλοι εμφάνισαν εμπύρετο λοίμωξη του αναπνευστικού που οδήγησε σε αναπνευστική ανεπάρκεια σε 4 ασθενείς. Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας Ενηλίκων (ARDS) εμφανίστηκε σε 2 ασθενείς. Προσβολή του γαστρεντερικού με συνοδό τρανσαμινασαιμία παρατηρήθηκε σε 1 ασθενή, σηπτική καταπληξία σε 3, Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια (ONA) σε 2, νευρολογικές διαταραχές, διαταραχές ασβεστίου και ραβδομύωση σε 1. Επίσης σε 1 ασθενή 3 εβδομάδες μετά την έναρξη της νόσου παρατηρήθηκε μεταλοιομόδης πολυνευρίτιδα (σύνδρομο Guillain-Barré) (Πίν. 4).

Με εξαίρεση 2 ασθενείς, όλοι είχαν βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό. Δύο έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, ένας ήταν καπνιστής, δύο ήταν αλκοολικοί, ενώ τρεις βρίσκονταν υπό ανοσοκαταστολή (λόγω σαρκοείδωσης, ψωρίασης και ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης). Από τους 9 ασθενείς οι 4 κατέληξαν (44,4%). Πιθανή πηγή μόλυνσης μπορεί να ανευρεθεί σε 3 ασθενείς (ταξίδι, συχνές μετακινήσεις λόγω επαγγέλματος, συχνές νοσηλείες) (Πίν. 4).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το ενδιαφέρον της διεθνούς κοινότητας όσον αφορά στις λοιμώξεις από λεγεωνέλλα έχει αυξηθεί τελευταία κυρίως λόγω των επιδημικών εξάρσεων της νόσου που παρατηρήθηκαν το περασμένο έτος. Συγκεκριμένα, τον Φεβρουάριο του 1999 εμφανίστηκε στην Ολλανδία επιδημία λεγεωνέλ-

Πίνακας 2. Ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση λοίμωξης από λεγεωνέλλα. Εργαστηριακά ευρήματα

| Νο | ΦΥΛΟ | ΗΛΙΚ. | ΗΜΕΡ | ΟΡΟΣ | ΟΥΡΑ | ΑΠΟΜΟΝ. |
|----|------|-------|--|----------------------------------|---------------|-------------------------------|
| 1 | A | 46 | 10/10/1998 21/10/1998 10/11/1998 | α: <1/64 β: 1/256 γ: 1/128 | (+) | (-) |
| 2 | Θ | 80 | 16/10/1998 | 1/256 | (+) | Δεν εστάλη |
| 3 | A | 31 | 16/2/1998 20/3/1998 | α: 1/256 β: 1/64 | Δεν εστάλησαν | Δεν εστάλη |
| 4 | A | 45 | 4/12/1998 | <1/64 | (+) | Δεν εστάλη |
| 5 | A | 55 | 2/7/99 1/8/1999 | α: <1/64 β: 1/1024 | Δεν εστάλησαν | Δεν εστάλη |
| 6 | A | 64 | 7/7/1999 | 1/1024 | (+) | (-) |
| 7 | A | 65 | 3/9/1999 25/9/1999 | α: <1/64 β: 1/1024 | (+) | (-) |
| 8 | Θ | 52 | 7/12/1999 | 1/256 | (-) | Legionella pneumophila ser. 1 |
| 9 | A | 76 | 17/12/1999 28/12/1999 | α: 1/1024 β: 1/512 | (+) | Δεν εστάλη |

λωσης η οποία συνδέθηκε με μια έκθεση λουλουδιών κοντά στο Άμστερνταμ. Προσβλήθηκαν συνολικά 181 άτομα εκ των οποίων κατέληξαν τα 21. Τον Νοέμβριο του 1999 επιδημική έξαρση της νόσου παρατηρήθηκε στο Βέλγιο, όπου ενόσησαν 13 άτομα από τα οποία κατέληξαν τα 4. Και οι δύο αυτές επιδημικές εξάρσεις αποδόθηκαν σε συντριβάνια από τα οποία απομονώθηκαν στελέχη Leg. pneumophila ταυτόσημα με αυτά που απομονώθηκαν από τους ασθενείς^{15,16}.

Για την παρακολούθηση της επιδημιολογίας της νόσου και για την πρόληψή της έχει ιδρυθεί

στην Ευρώπη μια επιστημονική ομάδα εργασίας, το European Working Group on Legionella Infection (EWGLI). Σύμφωνα με την επιστημονική αυτή ομάδα¹⁷ τα κρούσματα της νόσου στην Ευρώπη το 1996 ήταν 1563, το 1997 1360 και το 1998 ήταν 1442.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι λοιμώξεις από Leg. pneumophila στους ταξιδιώτες, οι οποίοι κατά τη διάρκεια του ταξιδιού τους μένουν σε ξενοδοχεία, όπου μπορεί να μολυνθούν. Τα άτομα αυτά συνήθως εμφανίζουν τη νόσο αφού επιστρέψουν στο μόνιμο τόπο διαμονής τους. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί και στις ενδοοσο-

Πίνακας 3. Ασθενείς με πιθανή λοίμωξη από λεγεωνέλλα. Εργαστηριακά ευρήματα

| Νο | ΦΥΛΟ | ΗΜΕΡΟΜ. | ΟΡΟΣ | ΟΥΡΑ |
|----|------|--------------------------|----------------------|---------------|
| 1 | A | 7/2/1998 | 1/128 | Δεν εστάλησαν |
| 2 | A | 2/6/1998 | 1/128 | >> |
| 3 | A | 15/8/1998 | 1/128 | >> |
| 4 | Θ | 26/8/1998 | 1/256 | >> |
| 5 | A. | 18/8/1999 | 1/512 | >> |
| 6 | Θ | 18/10/1999 | 1/256 | >> |
| 7 | A | 18/11/1999 25/11/1999 | α: 1/256 β: 1/256 | >> |
| 8 | Θ | 18/3/1999 | 1/256 | >> |
| 9 | A | 7/11/1999 | 1/128 | >> |
| 10 | A | 25/1/1999 | 1/128 | >> |
| 11 | A | 14/3/1999 | 1/128 | >> |

Πίνακας 4. Ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση λοίμωξης από λεγεωνέλλα. Κλινικές πληροφορίες, ιατρικό ιστορικό, έκβαση της νόσου, πιθανή πηγή μόλυνσης

| No | ΦΥΛΟ | ΗΛΙΚ | ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ | ΙΣΤΟΡΙΚΟ | ΕΚΒΑΣΗ | ΠΙΘ. ΠΗΓΗ |
|----|------|------|---|-----------------------|---------|------------------|
| 1 | A | 46 | λοβ.πνευμονία, έμετοι, διάρροιες, τρανσαμινασαιμία | | ίαση | |
| 2 | Θ | 80 | αναπν.ανεπάρκεια | ΣΔ | θάνατος | |
| 3 | A | 31 | λοίμωξη αναπνευστικού, σ.Guillain-Barré | ΣΔ τύπου 1 | ίαση | |
| 4 | A | 45 | πνευμονία, αναπν.ανεπάρκεια, ONA, νευρολ. διαταραχές, διαταραχές Ca, ραβδομυόλυση | αλκοολικός | ίαση | αυτοκιν/στής |
| 5 | A | | εμπύρετο, αν. ανεπάρκεια, σηπτ.σοκ | ανοσοκαταστολή | θάνατος | συχνές νοσηλείες |
| 6 | A | 64 | πνευμονία, σηπτ.σοκ, ARDS, ONA | | | ταξίδι |
| 7 | A | 65 | πυρετός, ημικωματώδης κατάσταση, ARDS | καπνιστής, αλκοολικός | ίαση | |
| 8 | Θ | 52 | αναπν. ανεπάρκεια, αιμορ. εξάνθημα κορμού | ανοσοκαταστολή | θάνατος | |
| 9 | A | 76 | πνευμονία, σηπτικό σοκ | ανοσοκαταστολή | θάνατος | |

κομειακές λοιμώξεις από λεγεωνέλλα. Τα συστήματα ζεστού νερού και οι πύργοι ψύξεως των νοσοκομείων αποικούνται συχνά από λεγεωνέλλες. Καθώς οι ασθενείς είναι άτομα με βεβαρημένο ιστορικό και εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης και αυξημένη θνητότητα αν νοσήσουν, έχει νόημα ο προληπτικός έλεγχος των νοσοκομείων για την ανίχνευση λεγεωνελλών¹⁸.

Για την εμφάνιση της νόσου των λεγεωναριών σημαντικό ρόλο παίζει η ηλικία και το φύλο (άνδρες/γυναίκες 4/1), ενώ στους προδιαθεσικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η ανοσοκαταστολή, χρόνια καρδιακή, πνευμονική ή νεφρική νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή μυελού των οστών, η μόλυνση με τον ιό HIV, ο χρόνιος αλκοολισμός και το κάπνισμα⁴.

Η ηλικία των ασθενών μας με επιβεβαιωμένη διάγνωση λεγεωνέλλωσης ήταν από 45-80 ετών με εξαίρεση ένα νεαρό άτομο ηλικίας 31 ετών. Επτά από τους ασθενείς μας ήταν άνδρες και δύο γυναίκες. Από τους 9 ασθενείς της παρούσας μελέτης με επιβεβαιωμένη διάγνωση λοίμωξης από λεγεωνέλλα οι 7 είχαν προδιαθεσικούς παραγοντες (67,7%). Δύο έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, ένας ήταν καπνιστής, δύο ήταν αλκοολικοί, ενώ τρεις βρισκόταν υπό ανοσοκαταστολή.

Η πιθανή πηγή μόλυνσης δεν προσδιορίστηκε για τους περισσότερους από τους ασθενείς μας, παρά την ύπαρξη επιδημιολογικού δελτίου. Ένας από

τους 9 ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση λοίμωξης από λεγεωνέλλα είχε ταξιδέψει στη Γερμανία, ένας έκανε συχνές μετακινήσεις λόγω επαγγέλματος και ένας ανέφερε συχνές νοσηλείες σε νοσοκομεία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί η εξαιρετικά βαρεία κλινική εικόνα των ασθενών με επιβεβαιωμένη εργαστηριακή διάγνωση της νόσου, η πολυσυστηματική προσβολή των περισσότερων ασθενών και η υψηλή θνητότητα (44,4%).

Η εργαστηριακή διάγνωση της νόσου επιτυγχάνεται με την απομόνωση του αιτιολογικού παράγοντα από πτύελα ή βρογχοπνευμονικά εκπλύματα, με την ανίχνευση του ελεύθερου αντιγόνου στα ούρα και με την οροαναστροφή σε δύο δείγματα αίματος. Η αποστολή στο εργαστήριο ενός μόνο δείγματος αίματος κατά την οξεία φάση της νόσου δεν βοηθά στην εργαστηριακή διάγνωση, διότι τα δείγματα μπορεί να αποβούν αρνητικά εάν έχουν ληφθεί σε αρχικά στάδια της νόσου. Επιπλέον υψηλός τίτλος αντισωμάτων σε ένα μόνο δείγμα αίματος δεν επιβεβαιώνει την εργαστηριακή διάγνωση. Η αποστολή στο εργαστήριο ενός και μόνο δείγματος αίματος από τους 156 ασθενείς της έρευνάς μας πιθανόν να εξηγεί και τον χαμηλά σχετικό αριθμό των περιπτώσεων της νόσου που διαγνώστηκαν. Στους 11 ασθενείς στους οποίους ανευρέθηκαν τίτλοι αντισωμάτων >1/64 σε ένα δείγμα αίματος η διάγνωση θεωρείται πιθανή. Η απομόνωση του μικροοργανισμού από απόχρεμψη

ή βρογχοπνευμονικά εκπλύματα είναι η πλέον ειδική μέθοδος για την εργαστηριακή διάγνωση της νόσου. Είναι όμως χαρακτηριστικό ότι μόνον από έναν ασθενή επιτεύχθηκε η απομόνωση της *Leg. pneumophila*. Πιθανόν η χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος στους ασθενείς αυτούς σε υψηλή δοσολογία, λόγω και της βαρύτητας της κλινικής εικόνας, να ανέστειλε την *in vitro* ανάπτυξη του μικροοργανισμού. Η ανίχνευση του ελεύθερου αντιγόνου στα ούρα βοηθά κατά πολύ στην εργαστηριακή διάγνωση της λοίμωξης από λεγεωνέλλα. Η αντιγονουρία εμφανίζεται κατά τα αρχικά στάδια της νόσου¹⁹. Επιπλέον η τεχνική για την ανίχνευση του είναι απλή, ταχεία και με μεγάλη ειδικότητα και ευαισθησία.

Καθώς ο αριθμός των ηλικιωμένων, των χρονίως πασχόντων και των ανοσοκατασταλμένων ασθενών αυξάνεται, τόσο ο κλινικός όσο και ο εργαστηριακός γιατρός θα συνεχίσουν να συναντούν λοιμώξεις από λεγεωνέλλα και στον εικοστό πρώτο αιώνα. Η υπόνοια της λοίμωξης από λεγεωνέλλα και η αποστολή στο εργαστήριο των κατάλληλων παθολογικών υλικών αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για τη διάγνωση της νόσου.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς επιθυμούν να ευχαριστήσουν την τεχνολόγο του Εργαστηρίου Μικροβιολογίας κ. Παναγιώτα Παπαδοπούλου και την κ. Ειρήνη Φιλίππου για την άριστη τεχνική και γραμματειακή υποστήριξη.

ABSTRACT

Alexiou-Daniel St, Manika A, Tea A, Antoniadis A. Legionella Pneumophila infections. Clinical and laboratory data. Hell Iatr, 2000, 66: 57 - 62.

During the years 1998 -1999 blood serum samples single or paired, urine samples and bronholaveolar lavages, obtained from 203 hospitalized patients with clinical manifestations resembling Legionnaire's disease were sent to the laboratory for diagnosis. The methods used for the laboratory diagnosis was the Immunofluorescence Test (IFA) for the detection of antibodies to Legionella pneumophila in the serum samples, the Enzyme linked Immunoassay (ELISA) test for the detection of Legionella antigen in the urine samples and the culture of the bronholaveolar lavages on selective media for the isolation of the microorganism. According to the case definition criteria (seroconversion, antigenuria, isolation) the diagnosis was considered as con-

firmed in 9 patients, whereas in 11 patients the diagnosis was considered as presumptive (a single high titer of antibodies). The clinical manifestations of the 9 patients with confirmed diagnosis of Legionnaire's disease was extremely severe (acute respiratory distress syndrome, acute renal failure, acute respiratory failure, septic shock) and four out of nine patients died. Data on the possible source of infection and the predisposing factors of these patients are also presented in this study.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Glick TH, Gregg MB, Berman B, Mallison G, Rhodes WW Jr, Kassanoff I. Pontiac fever. An epidemic of unknown etiology in a health department. Clinical and epidemiological aspects. *Am J Epidemiology* 1978, 107: 149-60.
2. Tsai TF, Finn DR, Plikayatis BD, McCauley W, Martin SM, Fraser DW. Legionnaires' disease: clinical feature of the epidemic in Philadelphia. *Ann Intern Med* 1979, 90: 509-17.
3. Finegold S. Legionnaires' disease still with us. *N Engl J Med* 1988, 318, 9: 571-3.
4. Fraser D. Legionellosis. In: Evans AS, Feldeman HA, eds. Bacterial infections of human. New York and London: Plenum Medical Book Company, 1982: 275-91.
5. Tobin JO, Beare J, Dunnill MS, et al. Legionnaires' disease in a transplant unit. Isolation of the causative agent from shower baths. *Lancet* 1980, 8: 118-21.
6. The control of Legionellae in Health Care Premises. A Code of practice. Department of Health and social security and the Welsh Office 1987.
7. Αλεξίου Δανιήλ Στ, Παπαπαναγιώτου Ι, Στεφάνου Θ. Λεγιονέλλωση στην Ελλάδα. *Ελλην Ιατρ* 1988, 54 (3): 206-12.
8. Constantopoulos SH, Charalampopoulos K, Alexiou Daniel S, Antoniadis A, Papapanagioutou J, Moutsopoulos HM. Legionnaires' disease in North Western Greece. *Eur J Clin Microbiol* 1984, 3(5), 445-6.
9. Harrison TG, Taylor AG. The diagnosis of Legionnaires' disease by estimation of antibody level. In: Harrison TG and Taylor AG, eds. A laboratory manual for Legionella. Chichester: J. Wiley and Sons, 1988: 113-135.
10. Kohler RB, Winn WC, Wheat LJ. Onset and duration of urinary antigen excretion in Legionnaires' disease. *J Clin Microbiology* 1984, 20: 605-7.
11. Edelstein PH, Mayer RD, Finegold SM. Laboratory diagnosis of Legionnaires' disease. *Am Rev Resp Dis* 1980, 121: 317-27.
12. Harrison TG, Taylor AG. Identification of Legionellae by serological methods. In: Harrison TG, Taylor AG, eds. A laboratory manual for Legionella. Chichester: John Wiley and Sons, 1988, 6: 57-68.
13. Epidemiology. Prevention and control of legionellosis: Memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1990,68:155-64.
14. Plouffe JF, File TMJ, Breiman RF, et al. Reevaluation

- of the definition of Legionnaires' disease: Use of the urinary antigen assay. Clin Infect Dis 1995,20: 1286-91.
15. Euro surveillance 1999,4(11):112-4.
 16. WHO Weekly Epidemiological Record 1999
 17. WHO Weekly Epidemiological Record 1999, 33, 273-277.
 18. Kirby B. Nosocomial Legionnaires' disease: a global perspective. J Hosp Infect 1986, 5(1): 22-5.
 19. Birtles R, Harrison TG, Samuel D, Taylor AG. Evaluation of urinary antigen ELISA for diagnosing Legionella pneumophila serogroup 1 infection. J Clin Pathol 1990, 43: 685-90.

Αλληλογραφία:

Στ. Αλεξίου-Δανιήλ
Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Α.Π.Θ.
540 06 – Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

St. Alexiou Daniel
Dept. of Microbiology
School of Medicine, Aristotle's University
540 06 - Thessaloniki - Greece

Αξιολόγηση των συμβατικών απεικονιστικών μεθόδων και του σπινθηρογραφήματος με Tc MIBI στην εντόπιση του όγκου του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού

Φ. Χαρσούλης¹, Δ. Καρβουνάρης², Χ. Σαμπάνης¹, Θ. Μεταξάς², Γ. Άρσος³, Κ. Καρακατσάνης³

¹ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ² Β' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική,

³ Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής, ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από υπερβολική παραγωγή παραθορμόνης από υπερλειτουργούντα παραθυρεοειδικό ιστό σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία. Η αξία της προεγχειρητικής εντόπισης της παραθυρεοειδικής βλάβης ενισχύθηκε τα τελευταία χρόνια με την ευρεία εφαρμογή του σπινθηρογραφήματος με Tc-99m sestamibi (MIBI), που έδωσε τη δυνατότητα ετερόπλευρης και λιγότερο επιβαρυντικής χειρουργικής αφαίρεσης του όγκου. Για αξιολόγηση των διαγνωστικών απεικονιστικών μεθόδων μελετήθηκαν αναδρομικά 60 ασθενείς (44 γυναίκες), που αντιμετωπίστηκαν κατά την περίοδο 1986 - 1999. Μετά την αρχική κλινική και βιοχημική διάγνωση σε όλους τους ασθενείς έγινε προσπάθεια απεικόνισης της παραθυρεοειδικής βλάβης με υπερηχογράφημα και/ή αξονική τομογραφία της περιοχής, ενώ στους τελευταίους 30 ασθενείς διενεργήθηκε και

σπινθηρογράφημα με τεχνήτιο-MIBI. Μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης διενεργήθηκε αμφοτερόπλευρη χειρουργική διερεύνηση του τραχήλου και τα ιστολογικά ευρήματα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα απεικονιστικά. Κατά σειρά αξιολόγησης την υψηλότερη ευαισθησία παρουσίαζε το σπινθηρογράφημα με Tc-MIBI 86,7%, ακολούθησε το υπερηχογράφημα με 85,7%, και τέλος η αξονική τομογραφία με 69,7%. Συμπεραίνεται ότι το σπινθηρογράφημα με Tc-MIBI αποτελεί σήμερα την καλύτερη μέθοδο εντόπισης του όγκου, και σε συνδυασμό με το υπερηχογράφημα επιτρέπει τη διαμόρφωση της οριστικής απόφασης χειρουργικής αφαίρεσης του αδενώματος η οποία θεωρητικώς μπορεί να διενεργηθεί με σύστοιχη προς τη βλάβη χειρουργική διερεύνηση του τραχήλου.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 63 - 68.

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΠΥ) αποτελεί την πιο συχνή αιτία υπερασβεστιαμίας, ορίζεται δε ως υπερβολική έκκριση παραθορμόνης από υπερλειτουργούντα παραθυρεοειδικό ιστό σε ασθενείς με αυξημένο ασβέστιο ορού^{1,2}. Σε 85% αυτών των ασθενών ο υπερλειτουργών ιστός είναι μονήρες αδένωμα των παραθυρεοειδών, σε 10% διάχυτη υπερπλασία, σε 3-4% υπάρχουν πολλαπλά αδενώματα και στο 0,5-4% καρκίνωμα. Η ετήσια συχνότητα της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 0,7-1,5 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα ηλικίας 15-65 ετών, ενώ είναι δύο περίπου φορές συ-

χνότερος στις γυναίκες και ιδίως σε ηλικίες άνω των 60 ετών^{1,2}. Η συχνότητα διάγνωσης του ΠΥ αυξήθηκε τα τελευταία χρόνια, διότι το ασβέστιο ορού προσδιορίζεται σε όλους τους νοσοκομειακούς ασθενείς, με αποτέλεσμα να διαγιγνώσκονται ασυμπτωματική υπερασβεστιαμία, που οδηγεί σε περαιτέρω διερεύνηση. Από όλες τις ενδοκρινολογικές παθήσεις ο ΠΥ είναι τρίτος σε συχνότητα μετά το σακχαρώδη διαβήτη και τον υπερθυρεοειδισμό.

Η θεραπεία εκλογής παραμένει η χειρουργική, η δε προεγχειρητική εντόπιση της παραθυρεοειδικής βλάβης έχει το αυτονόητο πλεονέκτημα ότι

ενισχύει τη βιοχημική διάγνωση και προκαθορίζει το είδος της επεμβάσεως. Από την άλλη μεριά το ποσοστό της επιτυχούς ανεύρεσης και αφαίρεσης ενός αδενώματος των παραθυρεοειδών από έναν πεπειραμένο χειρουργό χωρίς προεγχειρητική εντόπιση υπερβαίνει, σε ασθενείς που χειρουργούνται για πρώτη φορά, το 95%. Αυτό ακριβώς το υψηλό ποσοστό θέτει σε αμφισβήτηση την ανάγκη της προεγχειρητικής απεικόνισης, έτσι ώστε μια επιτροπή ειδικών του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ το 1991 συνεπέρανε ότι η προεγχειρητική εντόπιση σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη χειρουργική διερεύνηση του τραχήλου σπανίως ενδείκνυται και δεν έχει αποδειχθεί ότι πράγματι αξίζει να διενεργηθεί³. Η επιτροπή αυτή των ειδικών προχώρησε ακόμη περισσότερο λέγοντας ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η προεγχειρητική απεικόνιση μπορεί να βραχύνει ουσιαστικά το χρόνο εγχείρησης, τις μετεγχειρητικές επιπλοκές ή να προλάβει τη χειρουργική αποτυχία³. Η άποψη αυτή όμως κλονίστηκε τα τελευταία χρόνια από την ευρεία εφαρμογή των νεότερων απεικονιστικών μεθόδων, υπερηχογραφίας, αξονικής/μαγνητικής τομογραφίας, ιδίως δε του σπινθηρογραφήματος με τεχνήτιο-MIBI. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 6331 ασθενών, το σπινθηρογράφημα εμφάνιζε 90,7% ευαισθησία και 98,8% ειδικότητα εντόπισης της παραθυρεοειδικής βλάβης⁴. Η δυνατότητα αυτή φαίνεται να ανατρέπει την παλαιότερη άποψη του 1991 καθώς δίνει τη δυνατότητα της άμεσης χειρουργικής πρόσβασης στην παραθυρεοειδική βλάβη, βραχύνοντας το χρόνο νοσηλείας και ελαχιστοποιώντας τις μετεγχειρητικές επιπλοκές⁴. Με βάση αυτές τις πληροφορίες και τη βιβλιογραφία θελήσαμε να αξιολογήσουμε την αξία των συμβατικών απεικονιστικών μεθόδων, υπερηχογραφίας και αξονικής τομογραφίας, καθώς και του νεότερου σπινθηρογραφήματος με τεχνήτιο -MIBI, στην εντόπιση του αδενώματος.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν αναδρομικά 60 ασθενείς, 44 γυναίκες και 16 άνδρες, μέσης ηλικίας 44 ετών (εύρος από 22 μέχρι 80 έτη) που νοσηλεύθηκαν και χειρουργήθηκαν στις Β' Προπαιδευτική Παθολογική και Β' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης κατά τη χρονική περίοδο 1986 - 1999. Η αρχική διάγνωση στηρίχθηκε στην κλινική εικόνα και τα βιοχημικά ευρήματα στους 50 ασθενείς και σε άλλους 10 η διάγνωση ήταν αποτέλεσμα της τυχαίας διαπίστωσης υπερασβεστιαμίας. Ένας ασθενής έπασχε από πολλαπλή ενδοκρινική υπερπλασία τύπου I και ανακοινώθηκε ιδιαίτερος⁵. Μετά τη βιοχημική διάγνωση της

υπερασβεστιαμίας και την ανεύρεση αυξημένης παραθυρομόνης ορού, διενεργείτο η απεικόνιση των παραθυρεοειδών αδένων με υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία και ελαμβάνετο η απόφαση της εγχείρησης. Τα τελευταία χρόνια που κατέστη δυνατή η εκτέλεση του σπινθηρογραφήματος με τεχνήτιο - MIBI, η μέθοδος διενεργήθηκε στους τελευταίους 30 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν. Το σπινθηρογράφημα με ^{99m}Tc-Mibi (^{99m}Tc- 2 methoxy isobutyl isonitrile) διενεργήθηκε με την ακόλουθη τεχνική⁶: Στους ασθενείς χορηγήθηκαν 20 m Ci (740 mBq) του ⁹⁹Tc-MIBI, χωρίς ειδική προετοιμασία. Λήψεις του τραχήλου και του άνω τμήματος του θώρακος και του μεσαυλίου ελήφθησαν, μετά 15 min και μετά 2 - 3 ώρες από την ένεση του ραδιοφαρμάκου. Η πρώτη απεικόνιση έδειξε τη "θυρεοειδική φάση" τη μελέτης ενώ η πιο καθυστερημένη λήψη των 3 ωρών την "παραθυρεοειδική φάση". Η μελέτη χαρακτηριζόταν ως θετική, όταν το σπινθηρογράφημα απεικόνιζε μια εστιακή πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στον τράχηλο ή στο μεσαύλιο κατά την όψιμη "παραθυρεοειδική φάση" της μελέτης, μετά την πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το θυρεοειδή. Το υπερηχογράφημα και η αξονική τομογραφία τράχηλου διενεργούνταν με τη συνήθη και ευρέως εφαρμοζόμενη στην καθημερινή πράξη τεχνική.

Μετά την οριστικοποίηση της διάγνωσης οι ασθενείς υποβάλονταν σε χειρουργική διερεύνηση και των δύο πλευρών του τραχήλου προς ανεύρεση αφενός μεν του αδενώματος, αφετέρου δε των υγιών παραθυρεοειδών. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν κατά κανόνα ομαλή η δε ελάττωση του ασβεστίου ήταν βαθμιαία και σε ποσοστό 16,7% των ασθενών οδήγησε σε υπασβεστιαμία και εκδηλώσεις τετανίας. Στην περίπτωση αυτή χορηγείτο ανθρακικό ασβέστιο και 1 έως 2 μg 1α - υδροξυχολεκασιφερόλης per os. Η επάνοδος των τιμών του ασβεστίου και της παραθυρομόνης εντός φυσιολογικών ορίων θεωρήθηκε απόδειξη ολοσχερούς αφαίρεσης του όγκου. Τα ευρήματα της ιστολογικής εξέτασης απετέλεσαν κριτήριο αξιολόγησης της ικανότητας των απεικονιστικών μεθόδων να εντοπίσουν τον παθολογικό παραθυρεοειδικό ιστό, ενώ οι μέθοδοι αυτές συγκρίθηκαν μεταξύ τους στατιστικά με το κριτήριο χ^2 .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 60 ασθενείς οι 44 ήταν γυναίκες, μέσης ηλικίας 55 ετών (εύρος 22 - 80), και οι 16 άνδρες, μέσης ηλικίας 64 ετών (εύρος 41 - 79), με αναλογία γυναικών: άνδρες 2,75:1. Κλινική συμπτωματολογία παρουσίαζαν 50 ασθενείς, όπως νεφρολιθίαση (29 ασθενείς, 48,3%), γαστρεντερικά συμπτώματα (23 ασθενείς, 38,3%), καταβολή, αδυναμία, εύκολη κόπωση (20 ασθενείς, 35%), γιγαντοκυτταρικούς όγκους, κύστες ή κατάγματα 8 ασθενείς (13,3%), ενώ σε 10 ασθενείς η υπερασβεστιαμία ήταν ασυμπτωματική (Πίν. 1). Ένας ασθενής εμφάνισε πολύ υψηλό ασβέστιο ορού, 19 mg/dl, χαρακτηρίστηκε ότι παρουσίαζε υπερασβεστιαμική κρίση και αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια έγχυση μεγάλης ποσότητας γλωριούχου νατρίου, καλσιτο-

νίνης και παμυδροπάτης. Το ασβέστιό του κατήλθε σε 12-13 mg/dl, οπότε και χειρουργήθηκε. Ανάλογη τακτική εφαρμόστηκε και στους ασθενείς στους οποίους το ασβέστιο είχε τάση να κυμανθεί σε όρια που υπερέβαιναν τα ανωτέρω. Σε μία ασθενή η διάγνωση έγινε κατά τη διάρκεια της κύησης και η χειρουργική αφαίρεση του αδενώματος επέτρεψε την ομαλή πορεία της και τη γέννηση ενός υγιούς νεογνού⁷.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό

| Χαρακτηριστικά | Αριθμός ασθενών | % |
|-------------------------------------|-----------------|------|
| Γενικά συμπτώματα | 21 | 35,0 |
| Νεφρολιθίαση | 29 | 48,3 |
| Κατάγματα | 2 | 3,3 |
| Γιγαντοκυτταρικοί όγκοι και κύστεις | 6 | 10,0 |
| Γαστρεντερικά συμπτώματα | 23 | 38,3 |
| Μετεγχειρητική τετανία | 10 | 16,7 |
| Τυχαία μέτρηση (1 κύηση) | 10 | 16,7 |
| Υπερασβεστιαμική κρίση | 1 | 1,7 |

Πίνακας 2. Απεικονιστικά ευρήματα πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού

| Μέθοδος | Θετικό | Αριθμός εξετάσεων | % |
|---------------------------------|--------|-------------------|------|
| Υπερηχογράφημα | 30 | 35 | 85,7 |
| Αξονική τομογραφία | 23 | 33 | 69,7 |
| Σπινθηρογράφημα με Tc Sestamibi | 26 | 30 | 86,7 |

Όλοι οι ασθενείς είχαν βιοχημικά ευρήματα, από τα οποία προέκυπτε η διάγνωση του ΠΥ πριν από την εγχείρηση (i PTH $425 \pm 64,66$ pg/ml, φ.τ. <72 pg/ml, Ca ορού $13,6 \pm 0,34$ mg/dl, φ.τ. $8,9-10,1$ mg/dl) που επανήλθαν μετά την επέμβαση στα φυσιολογικά όρια (i PTH 48 ± 16 pg/ml, Ca ορού $9,0 \pm 0,8$ mg/dl). Στον ασθενή με την πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου I έγινε αφαίρεση 3,5 αδένων, που είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση των τιμών της παραθορμόνης, η οποία όμως εξακολούθησε να παραμένει σε υψηλότερα επίπεδα από τις φυσιολογικές τιμές, ενώ το ίδιο συνέβη και με το ασβέστιο ορού. Η εξέλιξη του εν λόγω ασθενούς ήταν κακή, διότι κατέληξε μετά την ανεπιτυχή αφαίρεση ευμεγέθους νευροενδοκρινικού όγκου του παγκρέατος⁵.

Απεικονιστικός έλεγχος των παραθυρεοειδών αδένων με υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία έγινε σε όλους τους ασθενείς, ενώ σε 30 από

αυτούς διενεργήθηκε επιπλέον και σπινθηρογράφημα με τεχνήτιο - MIBI. Η ευαισθησία μίας εκάστης των μεθόδων εκτιμήθηκε από τη σύγκριση των προεγχειρητικών ευρημάτων με τις αντίστοιχες ιστολογικές εξετάσεις. Η αξονική τομογραφία παρουσίαζε τη χαμηλότερη ευαισθησία από τις τρεις μεθόδους, διότι ήταν θετική σε 23 από 33 ασθενείς (69,7%). Το υπερηχογράφημα ήταν θετικό σε 30 από 35 ασθενείς (ευαισθησία 85,7%), ενώ το σπινθηρογράφημα με τεχνήτιο - MIBI σε 26 από 30 ασθενείς (ευαισθησία 86,7%). Η σύγκριση των τριών απεικονιστικών μεθόδων έδειξε ότι η αξονική τομογραφία υστερεί έναντι του υπερηχογραφήματος ($\chi^2 = 9,35$, $p < 0,01$) καθώς και του σπινθηρογραφήματος ($\chi^2 = 6,64$, $p < 0,01$), ενώ δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στο υπερηχογράφημα και το σπινθηρογράφημα με τεχνήτιο - MIBI ($\chi^2 = 0,86$, $p = NS$).

Η ιστολογική εξέταση έδειξε σε 52 ασθενείς αδένωμα (86,6%), εκ των οποίων σε μία περίπτωση το αδένωμα ήταν διπλό, σε 4 ασθενείς βρέθηκε διάχυτη υπερπλασία και σε 4 ασθενείς καρκίνωμα. Όσον αφορά την εντόπιση του όγκου, αυτή αφορούσε πιο συχνά τους κάτω παραθυρεοειδείς αδένες (26 κάτω δεξιά, 17 κάτω αριστερά, 8 άνω αριστερά και 7 άνω δεξιά). Σε μία περίπτωση η εντόπιση του όγκου ήταν ενδοθυρεοειδική και σε μια άλλη ο όγκος εντοπιζόταν στο μεσοθυράκιο και ιστολογικά αποδείχθηκε καρκίνωμα⁸.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κύριο εύρημα αυτής της αναδρομικής μελέτης είναι ότι το σπινθηρογράφημα παραθυρεοειδών με τεχνήτιο-MIBI και το υπερηχογράφημα αποτελούν τις μεθόδους εκλογής για την προεγχειρητική εντόπιση της παραθυρεοειδικής βλάβης σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Οι ασθενείς, οι οποίοι μελετήθηκαν παρουσίαζαν τη βασική βιοχημική διαταραχή που χαρακτηρίζει τη νόσο, δηλαδή την υπερασβεστιαμία και τα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης ορού. Από τα κλινικά ευρήματα που οδήγησαν στη διάγνωση, ορισμένα είναι παθολογικά, όπως οι γιγαντοκυτταρικοί όγκοι, οι κύστεις, τα κατάγματα, και η νεφρολιθίαση, ενώ ορισμένα συμπτώματα, όπως τα γαστρεντερικά μπορούν να διαφύγουν ή να αποδοθούν σε διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος. Είναι άξιο μνείας το γεγονός ότι σε 10 ασθενείς η διάγνωση έγινε μετά την τυχαία ανεύρεση ασυμπτωματικής υπερασβεστιαμίας, γεγονός που επισημαίνεται από τη διεθνή βιβλιογραφία⁹.

Η χρησιμότητα των απεικονιστικών μεθόδων πριν από την εγχείρηση για την ανίχνευση της παραθυροειδικής βλάβης απετέλεσε αντικείμενο αντιφατικών παρατηρήσεων. Σε ασθενείς που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χειρουργική επέμβαση στον τράχηλο, η απεικόνιση πρέπει να ανταγωνίζεται το υψηλό ποσοστό ανεύρεσης της βλάβης που ανέρχεται σε 95%, από πεπειραμένους χειρουργούς^{10,11}. Το ποσοστό αυτό είναι υψηλότερο από τις απεικονιστικές μεθόδους, οι συνδυασμοί των οποίων μπορεί να φθάσουν έως 90%. Σε ασθενείς όμως οι οποίοι ήδη έχουν υποβληθεί σε μία εγχείρηση στον τράχηλο, η απεικόνιση αυξάνει τις πιθανότητες επιτυχούς χειρουργικής αφαίρεσης του αδενώματος κατά τη δεύτερη εγχείρηση από 60 σε 90%^{12,13}. Τα κύρια πλεονεκτήματα της απεικόνισης είναι η δυνατότητα να ελαττωθεί ο χρόνος της εγχείρησης εάν περιοριστεί η διερεύνηση του τραχήλου στη μία πλευρά, καθώς και η ανίχνευση έκτοπων παραθυροειδών αδένων, όπως π.χ. στο μεσαύλιο. Υπενθυμίζεται ότι σε υποτροπή ή σε εμμονή του υπερπαραθυροειδισμού η πιθανότητα εντόπισης της βλάβης στο μεσαύλιο ανέρχεται σε 20-38%¹⁴. Εκτός από τους έκτοπους αδένες η εμμένουσα νόσος μπορεί να οφείλεται σε ατελή αφαίρεση παραθυροειδικού ιστού σε περιπτώσεις διάχυτης υπερπλασίας όλων των παραθυροειδών, όπως συνέβη στον ασθενή μας με την πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου I.

Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις η υπερηχογραφία είναι η πρώτη εξέταση που συνιστάται από όλους, κυρίως λόγω χαμηλού κόστους και της ικανότητας να διακρίνει τα αδενώματα που ευρίσκονται κοντά στο θυροειδή αδέν. Όπως όμως είναι γνωστό η μέθοδος δεν μπορεί να ανιχνεύσει τους όγκους που ευρίσκονται στο μεσαύλιο, ως εκ τούτου το αρνητικό αποτέλεσμα σε ασθενή με βιοχημικά ευρήματα υπερπαραθυροειδισμού, επιβάλλει τη διερεύνηση του μεσαυλίου με άλλες απεικονιστικές μεθόδους. Η υπερηχογραφική διαφοροδιάγνωση μεταξύ διόγκωσης παραθυροειδών και άλλων βλαβών της περιοχής, όπως όζοι του θυροειδούς και διογκωμένοι λεμφαδένες, κατά κανόνα είναι δυσχερής. Το σπινθηρογράφημα με τεχνήτιο-MIBI παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία, έως 90%, γεγονός που το καθιστά μέθοδο επιλογής¹⁵, το ίδιο δε υψηλό ποσοστό (86%) είχε και στους δικούς μας ασθενείς. Η αξία του σπινθηρογραφήματος ενισχύεται και από την αυξημένη ειδικότητα της μεθόδου, η οποία σε 784 ασθενείς ανήλθε σε 98,74%, ενώ σε 17 από 24 σχε-

τικές δημοσιεύσεις της βιβλιογραφίας ανήλθε σε 100% και σε άλλες έξι σε 93-98%⁴. Το γεγονός αυτό στην πράξη σημαίνει ότι η μέθοδος δεν παρουσιάζει ψευδώς θετικά ευρήματα. Ανασκοπώντας τη βιβλιογραφία δεν μπορεί κανείς να διακρίνει αν τα ψευδώς θετικά ευρήματα τα οποία οφείλονται κυρίως σε συγκέντρωση του Tc-MIBI σε θυροειδικά αδενώματα⁶, είναι πράγματι ψευδώς θετικά ή μάλλον ψευδώς αρνητικά, υπό την έννοια, ότι ο ασθενής είχε μονήρη αδενωματώδη νόσο αλλά το σπινθηρογράφημα έδειχνε το αδένωμα και μία ακόμη υγιή περιοχή πρόσληψης⁴. Η κατακράτηση του Tc-MIBI από τους παραθυροειδείς αδένες και η όψιμη απεικόνιση των παραθυροειδών, στο σπινθηρογράφημα διπλής φάσεως φαίνεται ότι συσχετίζεται με τα οξύφιλα κύτταρα των αδενωμάτων τα οποία είναι πλούσια σε μιτοχόνδρια¹⁶. Η ευαισθησία της μεθόδου περιορίζεται σε ασθενή με πολυζώδη βρογχοκήλη¹⁷.

Το υψηλό ποσοστό ευαισθησίας και ειδικότητας του σπινθηρογραφήματος με Tc-MIBI επιτρέπει θεωρητικώς τη σύστοιχη χειρουργική διερεύνηση του τραχήλου, προς αφαίρεση του παραθυροειδικού όγκου. Το γεγονός αυτό έχει σαφή πλεονεκτήματα για τους ασθενείς με ετερόπλευρη βλάβη, οι οποίοι στην πλειοψηφία τους είναι ηλικιωμένοι και έχουν ανάγκη βραχείας μετεγχειρητικής νοσηλείας, προς αποφυγή μετεγχειρητικών επιπλοκών¹⁸. Σε σύγκριση με την αμφοτερόπλευρη χειρουργική διερεύνηση του τραχήλου η ετερόπλευρη διερεύνηση διαφυλάσσει την υγιή πλευρά από μια άσκοπη διάνοιξη. Περιορίζοντας την έκταση της εγχείρησης επιτυγχάνεται ελάττωση του χρόνου εγχείρησης και αναισθησίας και ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι του μετεγχειρητικού υπερπαραθυροειδισμού και της τρώσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. Οι Gupta και συν.¹⁹ χειρουργήσαν 35 ασθενείς εκ των οποίων στους 21 επιτεύχθηκε η ετερόπλευρη απεικόνιση με Tc-MIBI και στους 20 η αφαίρεση αδενώματος έγινε με ετερόπλευρη χειρουργική διερεύνηση και μόνο σε έναν χρειάστηκε αμφοτερόπλευρη τοιαύτη. Σε ανάλογη μελέτη οι Klieger και O'Mara²⁰ απεικόνισαν ορθώς 21 από 25 περιπτώσεις αδενωμάτων και 8 από 10 περιπτώσεις υπερπλασίας. Οι Roberston και συν.²¹ και Lucas και συν.²² στηρίχθηκαν στην υπερηχογραφία υψηλής διακριτικής ικανότητας και διενήργησαν ετερόπλευρη χειρουργική διερεύνηση, αναφέροντας την ελάττωση του εγχειρητικού χρόνου με λιγότερες επιπλοκές.

Την άποψη της ετερόπλευρης χειρουργικής

διερεύνησης του τραχήλου δεν την αποδέχονται όλοι οι χειρουργοί, καθώς θεωρούν ότι το σπινθηρογράφημα βοηθάει μεν στην εντόπιση, δεν καλύπτονται όμως όλες οι περιπτώσεις ασθενών σε τέτοιο βαθμό, ώστε να αποτελεί μέθοδο εκλογής για όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε πρώτη παραθυροειδεκτομή²³. Ως εκ τούτου επί του παρόντος οι περισσότεροι χειρουργοί προτιμούν την αμφοτερόπλευρη διερεύνηση, ακόμη και όταν το αδένωμα απεικονίζεται στη μία πλευρά του τραχήλου. Υπενθυμίζεται ότι στις περιπτώσεις στις οποίες έχει αποφασισθεί η διερεύνηση να γίνει ετερόπλευρα, θα πρέπει ο χειρουργός να είναι έτοιμος να προχωρήσει την εγχείρηση και από την άλλη πλευρά σε περίπτωση μη εντόπισης της βλάβης. Σε οργανωμένα κέντρα του εξωτερικού εφαρμόζεται η διεγχειρητική μέτρηση του κυκλικού AMP των ούρων και ο προσδιορισμός του ακέραιου μορίου 1-84 της παραθορμόνης, η ελάττωση των οποίων παρέχει άμεση και ταχεία επιβεβαίωση της ολοσχερούς αφαίρεσης του υπερλειτουργούντος παραθυροειδικού ιστού²⁴.

Συσχετίζοντας τα ευρήματά μας με τη διεθνή βιβλιογραφία, η ημετέρα τακτική στην προεγχειρητική εντόπιση της παραθυροειδικής βλάβης συνίσταται στη διενέργεια αρχικώς υπερηχογραφήματος του τραχήλου και επί θετικού αποτελέσματος διενέργεια σε δεύτερο χρόνο σπινθηρογράφηματος με Tc-MIBI προς διαμόρφωση της τελικής απόφασης²⁵. Όσον αφορά τη χειρουργική διερεύνηση του τραχήλου, εμμένουμε ακόμη στην αμφοτερόπλευρη εγχειρητική τεχνική, θεωρώντας, ότι η διασφάλιση της επιτυχούς χειρουργικής αφαίρεσης υπερέχει της πιθανής βράχυνσης του χρόνου νοσηλείας, που θα προέλθει από την ετερόπλευρη εγχείρηση και την ελάττωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών.

ABSTRACT

Harsoulis F, Carvounaris D, Sampanis Ch, Metaxas T, Arsos G, Karakatsanis C. Evaluation of sonography, computerized tomography and double-phase Tc-99m sestamibi scintigraphy in the detection of parathyroid lesion. Hell Iatr 2000, 66: 63 - 68.

Primary hyperparathyroidism is a disease that results from hypersecretion of parathyroid hormone (PTH) by diseased parathyroid glands in the face of an elevated calcium level. The necessity of preoperative localization has been strengthened follow-

ing the application of preoperative sestamibi scanning which allows a unilateral dissection to be done in selected patients, while being sensitive and cost effective. We retrospectively reviewed 60 consecutive hyperparathyroid patients (44 females) who had either a neck sonography or CT; in the last 30 patients a dual phase Tc-99m sestamibi (MIBI) parathyroid scan was performed. They all subsequently underwent bilateral neck exploration and parathyroidectomy. Scan interpretation was then correlated with the histopathologic diagnosis. Preoperative Tc-MIBI correctly localized abnormal glands in 86.7%, sonography in 85.7% and computerized tomography in 69.7%. We conclude that sonography alone should be used as the first step for localization of abnormal parathyroid glands prior to surgery while the Tc-MIBI scan should be used as the second step. The combined use of Tc-MIBI scan and sonography confirm the biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism and may be used for unilateral surgical neck exploration.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Heath HIII, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity and potential economic impact in a community. N Engl J Med 1980, 302: 189-93.
2. Bilezikian JP, et al. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. In: Bilezikian J P, Marcus R, Levine M A, eds. The parathyroids. Basic and Clinical Concepts. New York: Raven Press, 1994: 457-69.
3. Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus development conference statement. Ann Intern Med 1994, 114: 533-7.
4. Denham D W, Norman J. Cost effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeons choice of operative procedure. J Am Coll Surg 1998, 186: 293-304.
5. Χαροσούλης Φ, Τριαντόπουλος Ι, Καραγιαννοπούλου Γ, και συν. Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας Ι (Ενδοκρινική και ανοσοιστοχημική μελέτη ασθενούς). Ελλην Ιατρ 1995, 61: 475-9.
6. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m sestamibi (double phase study) J Nucl Med 1992, 33: 1801-7.
7. Χαροσούλης Φ, Καραγιάννης Α, Καρβονάκης Δ, Χαράλαμπίδης Ι, Μαμόπουλος Μ. Πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός και κύηση. Ελλην Ιατρ 1998, 64: 416- 8.
8. Σαμπάνης Χ, Λεοντοίνη Μ, Παπαεμμανουήλ Σ, Αντωνιάδης Α, Χαροσούλης Φ. Έκτοπο παραθυροειδικό καρκίνωμα στο μεσοθωράκιο. Ελλην Ιατρ 1996, 62: 2: 163-73.
9. Χαροσούλης Φ. Πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός.

- (Επιδημιολογία, Παθογένεση, Παθοφυσιολογία, Κλινική Εικόνα, Βιοχημικές διαταραχές). Πρακτικά Χειρουργικής Εταιρείας Βορ. Ελλάδος, 1996: 75-83.
10. *Krubsack HJ, Wilson TL, et al.* Prospective comparison of radionuclide, computed tomographic and sonographic localization of parathyroid tumors. *World J Surg* 1986, 10: 579-85.
 11. *Salti GI, Fedorak J, Yushiro T et al.* Continuing evolution in the operative management of primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1992, 127: 831-7.
 12. *Levin KE, Gooding GAW, O'Kerland MD et al.* Localizing studies in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Surgery* 1987, 219: 582-6.
 13. *Sarfuti E, Billotey C, Halimi B et al.* Early localization and reoperation for persistent primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1997, 84: 98-100.
 14. *Miller D L.* Preoperative localization and interventional treatment of parathyroid tumors: when and how? *World J Surg* 1994, 219: 582-6.
 15. *Mazzeo S, Caramella D, Lencioni R et al.* Comparison among sonography, double-tracer subtraction scintigraphy and double-phase scintigraphy in the detection of parathyroid lesions. *Am J Radiology* 1996, 166: 1465-70.
 16. *Carpenter A, Jeannotte S, Verreault, et al.* Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: Relationship between technetium-99m-MIBI uptake and oxyphil cell content. *J Nucl Med* 1998, 39: 1441-4.
 17. *Roe SM, Burns RP, Graham LD et al.* Cost effectiveness of preoperative localization studies in primary hyperparathyroid disease. *Ann Surg* 1994, 219 (5): 582-6.
 18. *Klieger P, O'Mara R.* The diagnostic utility of dual phase Tc-99 sestamibi parathyroid imaging. *Clin Nucl Med* 1998, 4: 208-11.
 19. *Gupta VK, Yeh KA, Burke GJ, Wei GP.* 99m-Tc sestamibi localized solitary parathyroid adenoma as an indication for limited unilateral surgical exploration. *Am J Surg* 1998, 176: 409-12.
 20. *Klieger P, O' Mara R.* The diagnostic utility of dual phase Tc-99m sestamibi parathyroid imaging. *Clin Nucl Med* 1998, 23: 208-11.
 21. *Robertson GSM, Johnson PRV, Bolia A et al.* Long term results of unilateral neck exploration for preoperative localized non familial parathyroid adenomas. *Am J Surg* 1996, 172: 311-4.
 22. *Lucas RJ, Welsh RJ, Glover GL.* Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1990, 125: 982-5.
 23. *Shen W, Sabanci V, Morita E T et al.* Sestamibi scanning is inadequate for directing unilateral neck exploration for first-time parathyroidectomy. *Arch Surg* 1997, 132: 969-74.
 24. *Norton JA, Brennan MF, Wells SA Jr.* Surgical management of hyperparathyroidism. In Bilezikian J P, Marcus R, Levine M A, eds. *The parathyroids. Basic and Clinical Concepts.* Raven Press, New York, 1994: 531-51.
 25. *Zahrani AA, Levine MA.* Primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1997, 349: 1233-8.
- Αλληλογραφία:*
 Φ. Χαρσούλης, Καρόλου Ντηλ 3
 546 23 - Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
 F. Harsoulis
 3, Karolou Diehl Str.
 546 23 – Thessaloniki, Greece

Μερικές από τις πρωτεϊκές* εμφανίσεις της νευρινωμάτωσης

Μ. Κοντούλης¹, Η. Παλαιοχωρλίδης², Μ. Ναούμ³, Ε. Κοντουδάκη², Α. Καμάς², Χ. Καλέκου²

¹ Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν, Νοσοκομείο Κέρκυρας

² Νοσοκομείο «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη

³ Β' Νοσοκομείο ΙΚΑ Θεσσαλονίκης «Η Παναγία»

Περίληψη. Οκτώ ασθενείς με σοβαρές εκδηλώσεις νευρινωμάτωσης 1, χρησίμευσαν ως περιπτώσεις-δείκτες για τη διάγνωση και χειρουργική αντιμετώπιση και άλλων 15 ενηλίκων ασθενών από το συγγενικό τους περιβάλλον. Είχαν ασυνήθιστα και ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά. Το ενδιαφέρον έγκειται στο ότι αφορούν ορισμένα καίρια διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα και κυρίως: 1. Τον ιδιάζοντα χαρακτήρα του πλεξιδοειδούς νευρινώματος που προκαλεί ποικίλες εμφανίσεις και εκτεταμένες δυσμορφίες και είναι στοιχείο παθολογικού της νευρινωμάτωσης. 2. Τη χαρακτηριστική εκδήλωση της νευρινωμάτωσης στο γυναικείο μαστό. 3. Την κακοήθη εξαλλαγή (σε σάρκωμα) που εμφα-

νίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα στη νευρινωμάτωση. 4. Τη σπάνια εμφάνιση και άλλων όγκων, εκτός των νευρινωμάτων, όπως του νευρικήμώματος, με διαφορετικά κλινικά και παθολογικά κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά. 5. Τις πιθανότητες κληρονομικής μετάδοσης, ιδίως από υγιή τέκνα πασχόντων. Πρωταρχική ανάγκη είναι η διάγνωση σε μικρή ηλικία, που θα καθορίσει σε μεγάλο βαθμό τη σωστή εκτίμηση των μετέπειτα εκδηλώσεων. Το κύριο βάρος της θεραπείας επί του παρόντος, αναλαμβάνει η χειρουργική λόγω του ότι μεγάλο μέρος των εκδηλώσεων της νόσου αποτελούν οι νεοπλασματικοί όγκοι.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 69 - 77.

Η νευρινωμάτωση 1 ή νόσος του Recklinghausen είναι μια κληρονομική πάθηση με βλάβες που εμβυολογικά εντοπίζονται στη νευρεξωβλάστη και το μεσόδεσμα^{1,2}. Εμφανίζεται με συχνότητα περίπου μιας περίπτωσης ανά 3000 άτομα. Μεταδίδεται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, με ένα γονίδιο πάντα, που έχει εντοπιστεί στο χρωματόσωμα 17 και έχει πολύ υψηλή διεισδυτικότητα (πάνω από 80%). Οι πάσχοντες είναι πάντα ετεροζυγώτες. Οι μισές από τις περιπτώσεις είναι σποραδικές και προφανώς αντιπροσωπεύουν νέες μεταλλάξεις που συμβαίνουν με ρυθμό 10^{-4} ανά γαμέτη και ανά γενεά.

Η νέα μετάλλαξη λαμβάνει χώρα ως αυτόνομο και μοναδικό γεγονός σε ένα γαμέτη και μεταδίδεται, με πιθανότητα 50%, ανεξαρτήτως φύλου, σε ένα μόνο τέκνο που αποτελεί και τη σποραδική περίπτωση². Οικογενείς και σποραδικές περιπτώσεις έχουν 50% πιθανότητα να μεταδοθούν και πάνω από 40% να εμφανιστούν στα κέντρα. Παρ' όλη την πρόοδο που έχει γίνει κατά τα τελευταία 150 και πλέον χρόνια στην ανακάλυψη, καταγραφή και μελέτη των πολλών εκδηλώσεων της νευρινωμάτωσης, άγνωστες παραμένουν ακόμη οι αιτίες της μειωμένης διεισδυτικότητας του παθολογικού γονιδίου και της μεγάλης φαινοτυπικής δια-

* Από το μυθολογικό ήρωα Πρωτέα, που άλλαζε συνεχώς μορφή.

φοροποίησης, ούτως ώστε η πορεία της νόσου μέσα σε κάθε πάσχουσα οικογένεια να διαφέρει ενώ οι εκδηλώσεις της στα προσβεβλημένα άτομα να είναι ποικίλες και απρόβλεπτες^{2,3}.

Η ασθένεια χαρακτηρίζεται κυρίως από καλοήθεις όγκους του νευρικού ελύτρου και δερματικές υπερχρωστικές κηλίδες. Σπανιότερα, και ανάλογα με τη βαρύτητα της προσβολής, όλα σχεδόν τα συστήματα του οργανισμού, σε άλλοτε άλλο βαθμό, μπορεί να μετέχουν συγχρόνως ή ξεχωριστά, προκαλώντας διάφορες εκδηλώσεις και ποικίλους συνδυασμούς.

Γι' αυτούς τους λόγους η όσο το δυνατό πρωιμότερη διάγνωση της νόσου και η δια βίου παρακολούθηση των ασθενών και των συγγενών τους μπορεί να προλάβει και ίσως να θεραπεύσει πολλές από τις εκδηλώσεις της. Εξίσου σημαντική είναι και η γενετική συμβουλευτική προς τα μέλη οικογενειών με νευρινωμάτωση¹⁻³.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την τελευταία 15ετία είχαμε την ευκαιρία να μελετήσουμε και να αντιμετωπίσουμε χειρουργικά 8 ασθενείς που προσήλθαν με εκδηλώσεις νευρινωμάτωσης 1 (νόσο Recklinghausen) και που χρησιμοποιούν ως περιπτώσεις-δείκτες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση και άλλων 15 ενήλικων ασθενών από το συγγενικό τους περιβάλλον.

Από τις 23 αυτές περιπτώσεις οι 14 ήταν οικογενείς και οι 9 σποραδικές, δηλαδή δεν ανέφεραν προσβεβλημένους προγόνους, γονείς ή αδελφούς, είχαν όμως συχνά προσβεβλημένα τέκνα. Δώδεκα ασθενείς ήταν άνδρες και 11 γυναίκες. Η ηλικία τους κυμαινόταν από 15-55 έτη.

Το 95% των ασθενών αυτών έφεραν πολλές, άνω των 6, καφεγαλακτόχρους δερματικές κηλίδες με ομαλό περιγράμμα και σε ποσοστό 70% έφεραν πολλαπλά περιγραμμένα δερματικά νευρινώματα. Τις περισσότερες φορές αυτές οι εκδηλώσεις αποτελούσαν και τα διαγνωστικά κριτήρια της νευρινωμάτωσης 1 (Πίν. 1)⁴.

Τα σοβαρότερα, αναλογικά, περιστατικά αφορούσαν, όπως αναμενόταν, τους δείκτες⁵. Οι ασθενείς συγγενείς έφεραν τα στίγματα της νευρινωμάτωσης αλλά εμφάνιζαν σε μικρότερο ποσοστό τις σοβαρότερες εκδηλώσεις της νόσου που ήταν οι διάφοροι νευρογενείς όγκοι (Πίν. 2).

Πίνακας 1. Τα διαγνωστικά κριτήρια της νευρινωμάτωσης

Για τη διάγνωση απαιτούνται:

Καφεγαλακτόχρους κηλίδες > 1,5 cm, άνω των 6
 Άνω των δύο νευρινωμάτων οποιουδήποτε τύπου ή ένα πλεξιδοειδές
 Φακίδωση μασχάλης ή βουβώνων
 Οπτικό γλοιώμα
 Άνω των δύο οζίδια Lisch
 Χαρακτηριστική οστική βλάβη
 Συγγενής πρώτου βαθμού με νευρινωμάτωση 1

Πίνακας 2. Οι όγκοι που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς της μελέτης με νόσο του Recklinghausen (νευρινωμάτωση 1)

| Είδος όγκων | Αριθμός ασθενών |
|---|-----------------|
| Πολλαπλά δερματικά περιγραμμένα νευρινώματα | 16 |
| Πολλαπλά νευρινώματα μαστού | 1 |
| Νευρειλημώματα | 2 |
| Πλεξιδοειδή και διάχυτα νευρινώματα | 7 |
| Νευρινোসαρκώματα | 2 |

Όγκοι μαλακών μορίων και οστικές βλάβες

1. Νευρειλημώματα

Υπήρχαν δύο νευρειλημώματα (σβαννώματα), το ένα σε μασχαλιαία θέση, μέσα στο έλυτρο του μέσου νεύρου, προκαλούσε πόνο με αντανάκλαση στην περιοχή κατανομής αυτού του νεύρου και συγχρόνως μετέδιδε τις σπύξεις της μασχαλιαίας αρτηρίας. Η διαφορική του διάγνωση από μασχαλιαίο ανεύρυσμα έγινε υπερηχογραφικά. Αφαιρέθηκε με εκπηρυνηση αφήνοντας ανέπαφες τις ίνες του νεύρου. Το άλλο νευρειλήμωμα προερχόταν από δερματικούς νευρικούς κλάδους της σάφυς. Και τα δύο είχαν μέγεθος περίπου 3 cm.

2. Νευρινώματα μαστού

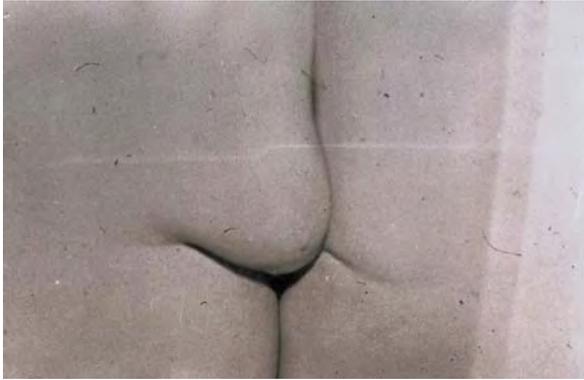
Μια γυναίκα 42 ετών παρουσίαζε πολλαπλά θηλαία και περιθηλαία, κρεμάμενα και μη νευρινώματα και των δύο μαστών (Εικ. 1) που είχαν αλλού διαγνωσθεί ως έκτοπες θηλές.

3. Πλεξιδοειδή και διάχυτα νευρινώματα

Αποτελούσαν το μεγαλύτερο πρόβλημα αυτών των ασθενών λόγω των πολλών μορφών και επιπλοκών τους. Μια περίπτωση αφορούσε γυναίκα 45 ετών με ένα γιγαντιαίο οπισθοπεριτοναϊκό νευρίνωμα, υποδυόμενο περινεοκίλη λόγω του ότι προέβαλλε στην αριστερή οπίσθια περινεϊκή χώρα, ανατασσόμενο εύκολα προς την κοιλία (Εικ. 2). Ο όγκος κατελάμβανε όλη την πύελο και εκτεινόταν εξωπεριτοναϊκά μέχρι την άνω κοιλία με προσεκβολές μεταξύ των πετάλων του κατόντος και εγκάρσιου μεσοκόλου κατά μήκος των μεσεντερικών αγγείων αλλά και περι τον αριστερό νεφρό. Είχε μέγεθος 35 cm (Εικ. 3). Αφαιρέθηκε υφολικά με κοιλιοπερινεϊκή προσπέλαση. Το έλλειμμα του περινεϊκού τοιχώματος μεταξύ του πρωκτού και του αριστερού ισχιακού κυρτώματος, μεγέ-



Εικ. 1. Πολλαπλά αμφοτερόπλευρα θηλαία και περιθηλαία νευρινώματα σε ασθενή με νευρινωμάτωση 1.



Εικ. 2. Μάζα αριστερής περινεϊκής χώρας, εύκολα ανατασσόμενη προς την κοιλία.



Εικ. 3. Οπισθοπεριτοναϊκό νευρίνωμα μεγέθους 35 cm. Φαίνονται οι διάφορες προσεκβολές του.

θους 5 cm περίπου, αντιστοιχούσε σε οπίσθια περινεοκήλη.

Σε έξι περιπτώσεις πλεξιδοειδή νευρινώματα αναπτύχθηκαν στο κάτω ημιμόριο του σώματος. Καταλάμβαναν άλλοτε άλλη έκταση και είχαν κυρίως τη μορφή των πολλαπλών διογκώσεων των νεύρων μιας περιοχής, άλλοτε των μεσοπλευρίων και άλλοτε του οσφυοίερου πλέγματος, από την έξοδο των ριζών των νωπιαίων νεύρων από τη σπονδυλική στήλη μέχρι τους τελικούς τους κλάδους, όπου συχνά μετέπιπταν στη διάχυτη νευρινωματική μορφή (Εικ. 4). Άλλοτε οι πλεξιδοειδείς διογκώσεις ήταν ομοιόμορφες και άλλοτε σχημάτιζαν ελλειπτικά ή σφαιρικά νευρινώματα σε κομβολογιοειδή διαδοχή αναρίθμητων διογκώσεων διαφορετικών μεθόδων (Εικ. 5).

Μια περίπτωση είχε την εμφάνιση της κλασικής νευρωματώδους ελεφαντίασης⁶. Εμφανίστηκε από ηλικίας 12 ετών, με διόγκωση και επιμήκυνση του αριστερού κάτω άκρου με υπερτροφία όλων των ιστών, περιοχικό γιγαντισμό των οστών και αγγειομεγαλία. Σήμερα σε ηλικία 32 ετών, σε καλή σχετικά υγεία, φέρει πλεξιδοειδή νευρινώματα στα κυριότερα νεύρα του κάτω άκρου και διάχυτο νευρίνωμα που καταλαμβάνει τον υποδόριο ιστό και το δέρμα που είναι μελαγχρωματικό (Εικ. 6,7).

Σε μια άλλη περίπτωση ένα πλεξιδοειδές - διάχυτο νευρίνωμα παρουσίαζε τοπική ελεφαντοειδή μορφή και μια μεγάλη μελαγχρωματική περιοχή στη δεξιά οσφυϊκή περιοχή (Εικ. 8).



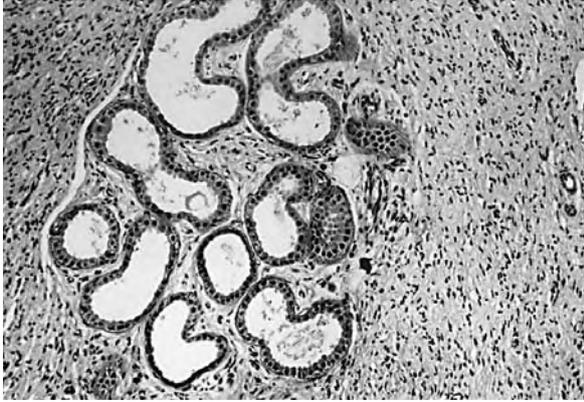
Εικ. 4. Πολυάριθμα πλεξιδοειδή νευρινώματα των οσφυϊκών πλεγμάτων. Μαγνητική τομογραφία με ενδοφλέβια χορήγηση Fast IR.



Εικ. 5. Εκτεταμένο πλεξιδοειδές νευρίνωμα μεσοπλευρίου νεύρου που αφαιρέθηκε από το αριστερό κοιλιακό τοίχωμα.



Εικ. 6. Νευρωματώδης ελεφαντίαση. Διόγκωση και επιμήκυνση αριστερού κάτω άκρου. Μελαγχρωση σε μεγάλη έκταση. Παρουσία στριγμάτων της νευρινωμάτωσης 1.



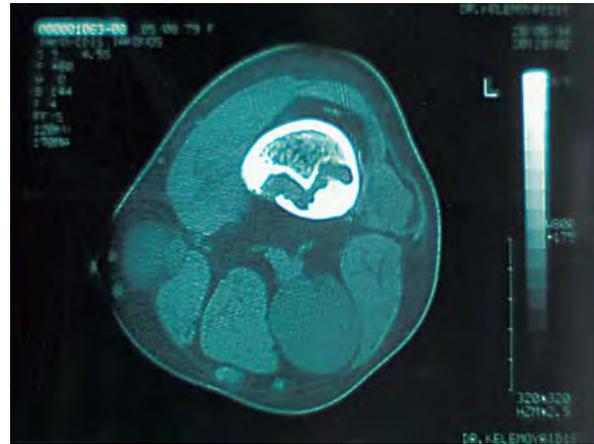
Εικ.7. Κατάληψη του δέρματος από διάχυτο νευρινωματικό ιστό που περιβάλλει ιδρωτοποιό αδένα (H-E X 2,5).



Εικ. 9. Μη οστεογόνα ινώματα μηριαίου και κνήμης σε ασθενή με οικογενή νευρινωμάτωση ηλικίας 15 ετών.



Εικ. 8. Πλεξιδοειδές νευρίνωμα γλουτού με μεγάλη δερματική μελαγχρωματική περιοχή.



Εικ. 10. Μη οστεογόνο ίνωμα μηριαίου και πλεξιδοειδές νευρίνωμα στην έσω επιφάνεια του αριστερού μηρού.

4. Οστικές βλάβες

Δύο περιπτώσεις είχαν κυφωσκολίωση της σπονδυλικής στήλης. Παρατηρήθηκε σε νέους ασθενείς με μοναδικές άλλες εκδηλώσεις τις καφεγαλοκτόχρες κηλίδες και δερματικά νευρινώματα. Δύο ασθενείς με πλεξιδοειδή νευρινώματα είχαν βλάβες των μακρών οστών των κάτω άκρων.

Ένας ασθενής παρουσίαζε περιοχικό γιγαντισμό όλων των οστών του αριστερού κάτω άκρου σε συνδυασμό με νευρωματώδη ελεφαντίαση στην περίπτωση που αναφέρθηκε. Η συνολική επιμήκυνση των οστών είχε ως αποτέλεσμα το πόσχον κάτω άκρο να είναι μακρύτερο κατά 12 cm από το υγιές. Ένας άλλος ασθενής παρουσίασε σε μικρή ηλικία πολλαπλά μη οστεογόνα ινώματα στα κάτω τμήματα των μηριαίων και στα άνω τμήματα των κνημών (Εικ. 9). Επίσης φέρει και πολλαπλά εκτεταμένα πλεξιδοειδή νευρινώματα και των δύο κάτω άκρων (Εικ. 10, 11). Οι οστικές αυτές βλάβες είχαν χαρακτηριστικά ευνοϊκή εξέλιξη. Υπήρχε σημαντική ίαση και πλήρωση των βλαβών με νεόπλαστο οστικό ιστό, σε χρονικό διάστημα 4 ετών, κατά το οποίο συμπληρώθηκε η ενηλικίωση του ασθενούς.

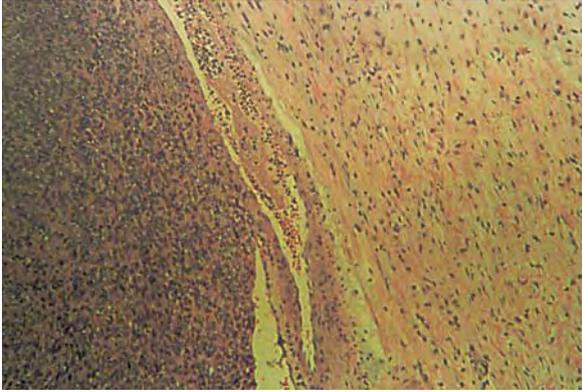
5. Κακοήθεις όγκοι

Βαρύτερη επιπλοκή ήταν η κακοήθης εξαλλαγή του πλεξιδοειδούς νευρινώματος σε νευρινοσάρκωμα. Αυτό συνέβη σε δύο περιπτώσεις. Και στις δύο ήταν δυνατό να πιστοποιηθεί η μετάπτωση από νευρίνωμα σε νευρινοσάρκωμα (Εικ. 12).

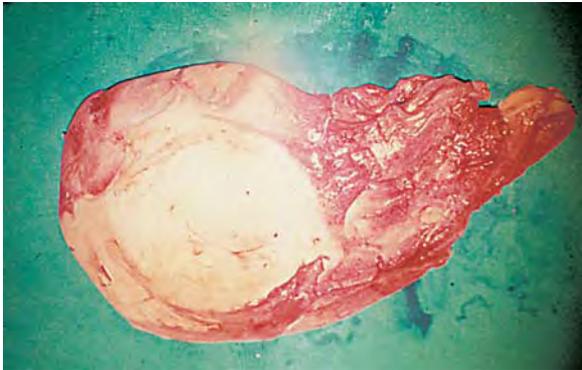


Εικ. 11. Εκτεταμένο πλεξιδοειδές νευρίνωμα που αφαιρέθηκε εν μέρει από το δεξιό επιπολής περωναίο νεύρο.

Σε άνδρα 33 ετών ο κακοήθης όγκος εντοπιζόταν στο δεξιό μηριαίο νεύρο (Εικ. 13). Η δεύτερη ασθενής, γυναίκα 48 ετών, εμφάνισε όγκο που εντοπιζόταν στην αριστερή ισχιακή περιοχή, μεγέθους 10 cm, καθώς και πολλαπλά πλεξιδοειδή νευρινώματα (Εικ. 14-16).



Εικ. 12. Μικροσκοπική εικόνα της μετάπτωσης του πλεξιδοειδούς νευρινώματος σε νευροσάρκωμα.



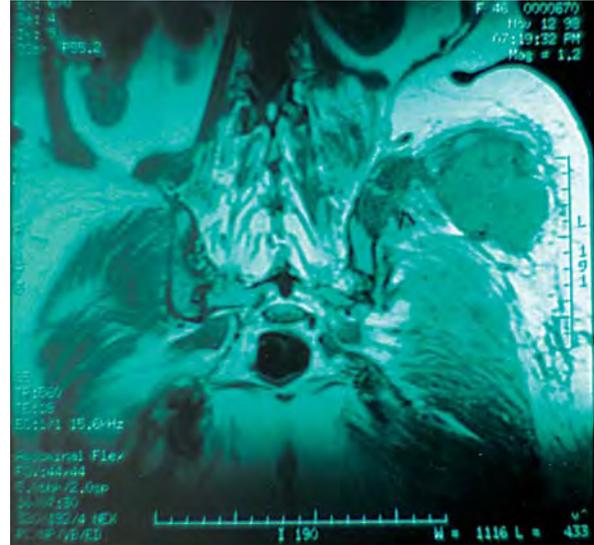
Εικ. 13. Νευροσάρκωμα. Το κολόβωμα του πλεξιδοειδούς νευρινώματος του μηριαίου νεύρου μαζί με τμήματα μών είναι εμφανή στο άνω μέρος του παρασκευάσματος.



Εικ. 14. Νευροσάρκωμα στην αριστερή ισχιακή χώρα. Διακρίνεται η τομή της βιοψίας. Πολλαπλά στίγματα οικογενούς νευρινωμάτωσης.

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα ήταν ελάχιστα. Στις πιο σοβαρές περιπτώσεις πλεξιδοειδών νευρινωμάτων υπήρχε μόνο πόνος και ευαισθησία στην πίεση χωρίς όμως αντανάκλαση στην περιοχή κατα-



Εικ. 15. Εκτεταμένο πλεξιδοειδές νευρίνωμα του ιερού πλέγματος αριστερά και σε μικρότερη έκταση δεξιά. Μεγάλος υποδόριος όγκος (νευροσάρκωμα) σε άμεση συνέχεια με νευρίνωμα, ασαφώς περιγεγραμμένος αμέσως πάνω από τον αριστερό μείζονα γλυντιαίο μν. Μαγνητική τομογραφία με ενδοφλέβια χορήγηση (T_2 -w) Fast IR.



Εικ. 16. Εγχειρητικό παρασκευάσμα νευροσαρκόματος σε ημιδιατομή. Το βέλος δείχνει στοιχεία πλεξιδοειδούς νευρινώματος σε επαφή με την ψευδοκάψα του όγκου.

νομής του προσβεβλημένου νεύρου. Αυτό ήταν έντονο στα νευριλιώματα. Παρά τη σοβαρότητα και τη μεγάλη έκταση των όγκων, σημαντικά νευρολογικά συμπτώματα δεν υπήρχαν. Φαίνεται ότι τα νευρινώματα, όσο εκτεταμένα και αν είναι, δεν επηρεάζουν αναγκαστικά τη νευρική λειτουργία.

Σημαντική ήταν όμως η δυσμορφία που πολλές φορές προκαλούσαν τα πλεξιδοειδή νευρινώματα με ακανόνιστη διόγκωση και υπερτροφία των υπερκείμενων ιστών και μελάγχρωση του δέρματος. Χαρακτηριστική είναι η παραμόρφωση της νευροματώδους ελαφαντιάσης που μπορεί να κατ'αλαμβάνει μια περιοχή ή ένα ολόκληρο άκρο. Οι οστικές βλάβες μπορεί να είναι η αιτία σημαντικής δυσλειτουργίας ή και αναπηρίας.

Διάγνωση

Η διάγνωση των όγκων αυτών, η έκτασή τους αλλά κυρίως ο διαχωρισμός των κακοήθων υπό τους καλοήθεις δεν ήταν πάντα εύκολη υπόθεση. Η ύπαρξη πιο επιφανειακών, ψηλαφητών όγκων σε συνδυασμό με τα στίγματα ή το οικογενειακό ιστορικό συνήθως έθεταν τη διάγνωση. Η πολλαπλότητα και η έκταση των εν τω βάθει όγκων, κυρίως των πλεξιδοειδών νευρινωμάτων, αποκαλύπτονταν μόνο με αξονική τομογραφία ή, πιο πρόσφατα, με τη μαγνητική τομογραφία. Αλλά αυτές οι μέθοδοι, αν και έδειχναν πολλά από τα “ύποπτα” χαρακτηριστικά ορισμένων όγκων όπως το μέγεθος, νέκρωση, κυστική εκφύλιση αιμορραγία κλπ., εν τούτοις δεν μπορούσαν να χαρακτηρίσουν έναν όγκο ως κακοήθη⁷. Για το λόγο αυτό έπρεπε να βασισθούμε στη βιοψία.

Βιοψία

Βιοψία τομής έγινε σε τέσσερις περιπτώσεις και βιοψία εκτομής έγινε σε έξι περιπτώσεις. Η βιοψία με βελόνη αποδείχθηκε αναξιόπιστη σ' αυτούς τους όγκους. Βιοψία εκτομής γινόταν σε περιπτώσεις με μικρότερους, πιο επιφανειακούς και με “καλοήθη χαρακτηριστικά” όγκους. Σε βαθύτερους και ιδίως αφηλάφητους όγκους την υπόνοια της κακοήθειας έδινε η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία. Σε αυτούς τους όγκους γινόταν βιοψία τομής, που είναι μέθοδος εκλογής⁸, η οποία όμως και αυτή παρουσίαζε πολλές τεχνικές δυσκολίες, όπως η δυσκολία εντόπισης του όγκου χωρίς ανεπίτρεπτη διασπορά του και η λήψη κατάλληλου ιστοτεμαχίου βαθύτερα από την εξωτερική ψευδοκάψα του, αποφεύγοντας νεκρωτικές και αιμορραγικές περιοχές. Σε δύο περιπτώσεις η βιοψία τομής έδωσε μη διαγνωστικά αποτελέσματα, σε μια περίπτωση αυτή επαναλήφθηκε, ενώ στην άλλη περίπτωση προχωρήσαμε σε βιοψία εκτομής μετά την αποτυχία της βιοψίας τομής.

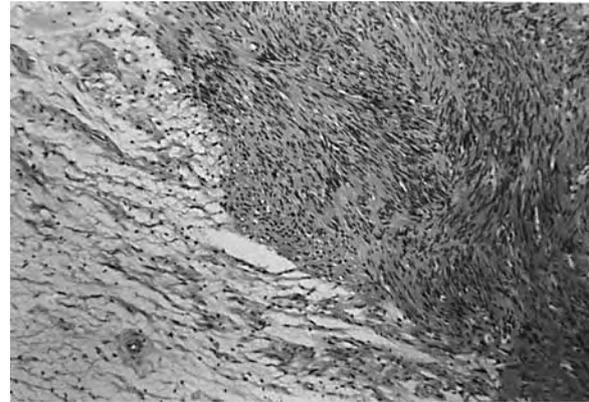
Σε όγκους του κορμού, κυρίως εξωπεριτοναϊκούς, η εκτίμηση της κακοήθειας αναγκαστικά γινόταν τη στιγμή της χειρουργικής, και πολλές φορές μόνο από κλινικά ή μακροσκοπικά χαρακτηριστικά γιατί και η ταχυβιοψία πολύ συχνά δεν είναι διαγνωστική.

Χειρουργική θεραπεία

Η μόνη υπαρκτή θεραπεία επί του παρόντος είναι η χειρουργική αφαίρεση. Ένδειξη εκτομής έχουν οι όγκοι που προκαλούν συμπτώματα, όπως πόνο και νευρικές διαταραχές, μεγαλώνουν σε μέγεθος ή είναι ύποπτοι για κακοήθεια.

Δύο μονήρη νευριλιώματα εκρηγίσθηκαν μετά τη διάνοιξη της επινευρικής κάψας τους. Αυτό είναι δυνατό γιατί οι νευρικές ίνες απωθούνται από τον όγκο και συμπιέζονται έκκεντρα (Εικ. 17). Αυτό δεν γίνεται στο νευρίωμα, όπου οι νευρικές ίνες είναι άτακτα εγκατεσπαρμένες μέσα στον όγκο όπου πιέζονται πανταχόθεν. Το νεύρο θυσιάζεται μαζί με τον όγκο. Αφαιρέθηκαν 12 εν τω βάθει νευρινώματα μεγέθους 3-35 cm. Η εκτομή σπάνια ήταν ολική γιατί οι όγκοι ήταν τις περισσότερες φορές εκταταμένοι και διάχυτοι.

Δύο νευρινοσαρκώματα αφαιρέθηκαν πλήρως από τους περίξ μύες μέσα σε αρνητικά περιθώρια στα οποία υπήρχαν αλλοιώσεις πλεξιδοειδούς νευρινώματος^{9,10}. Δυστυχώς και οι δύο όγκοι διαγνώσθηκαν αργά και είχαν μεγάλο



Εικ. 17. Νευριλιώωμα. Διακρίνεται η κυτταροβριθής περιοχή Antoni A και η κυτταροβριθής περιοχή Antoni B (H-E X 10).

μέγεθος (10-12 cm). Ο ένας ασθενής υποτροπίασε και, παρόλο που ξαναχειρουργήθηκε, παρουσίασε μετά από πέντε μήνες πνευμονικές μεταστάσεις και απεβίωσε ενώ υποβλήθηκε σε χημειοθεραπεία. Η άλλη ασθενής υποβλήθηκε σε μετεγχειρητική προφυλακτική ακτινοβολία και δεν έχει ένδειξη υποτροπής ή μεταστάσεων.

Επιπλοκές

Παρατηρήθηκε μια πάρεση μηριαίου νεύρου σε ασθενή με πολλαπλά πλεξιδοειδή νευρινώματα όλου του οσφυοϊερού πλέγματος αμφοτεροπλεύρως, μαζί με ένα μεγάλο (5,5 cm) και ύποπτο όγκο στην αριστερή μηριαία περιοχή (Εικ. 18). Υποβλήθηκε σε βιοψία εκτομής γιατί ο αποκλεισμός της κακοήθειας με ταχυβιοψία ήταν αδύνατος.



Εικ. 18. Αναρίθμητοι, σαφώς περιγεγραμμένοι όζοι κατά μήκος όλων των κλάδων του οσφυοϊερού πλέγματος αμφοτεροπλεύρως. Ένα μεγαλύτερο (6X4 cm) μόρφωμα απεικονίζεται κατά το αριστερό μηριαίο νεύρο με πιθανή κεντρική (ύποπτη) τήξη. Μαγνητική τομογραφία με ε.φ. χορήγηση Fast IR (T_2 -w).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρουσία του πλεξιδοειδούς νευρινώματος είναι παθολογνομονική της νευρινωμάτωσης 1 και συγχρόνως δηλώνει μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου. Αυτός ο τύπος νευρινώματος είναι πιο εκταταμένος, εν τω βάθει και πολύμορφος. Επιπλέον έχει τη δυνατότητα της κακοήθους εξαλλαγής και αυτής με χειρότερη πρόγνωση. Εμφανίζεται σε μικρή ηλικία. Όταν προσβάλλει μεγάλα νευρικά στελέχη, προκαλεί σε μεγάλη έκταση διόγκωση και παραμόρφωσή τους, από τα οποία όμως ο νεοπλασματικός ιστός εκφεύγει και διαχέεται στους περίξ ιστούς, σε μεγάλη έκταση και βάθος από οστών μέχρι δέρματος, χωρίς σαφή όρια. Προκαλεί επίσης χαρακτηριστικές υπερπλαστικές και υπερχρωματικές βλάβες του δέρματος και του υποδορίου ιστού που περιγράφηκαν σαν ελαφαντοειδείς^{1,3}.

Συγχρόνως μπορεί να προηγηθούν υπερπλαστικές ή υποπλαστικές αλλοιώσεις στα υποκείμενα οστά καθώς και αρτηριομεγαλικές αλλοιώσεις στις τοπικές αρτηρίες. Πολλές από τις περιπτώσεις που περιγράφονται στην παρούσα εργασία είχαν το ουσιώδες αυτό χαρακτηριστικό του πλεξιδοειδούς νευρινώματος, δηλαδή την προέλευση από τα ελυτραία κύτταρα κάποιου νεύρου και στη συνέχεια τη διάχυτη στους ιστούς περίξ με ασαφή όρια. Η χειρουργική αφαίρεση αυτών των όγκων παρουσιάζει πάρα πολλές δυσκολίες. Τα όριά τους είναι ασαφή και αδύνατο να καθορισθούν με ακρίβεια. Ως εκ τούτου σπάνια αφαιρούνται ολικά και οι υποτροπές είναι συχνές¹.

Οι οστικές βλάβες που συνυπάρχουν αντιπροσωπεύουν ορισμένες από τις δυσκολότερες ορθοπαιδικές περιπτώσεις¹¹. Σε μεγάλο ποσοστό οι όγκοι αυτοί δημιουργούν δυσμορφίες που απαιτούν δύσκολες αισθητικές αποκαταστάσεις.

Όταν η νευρινωμάτωση προσβάλλει το μαστό, τείνει ειδικά να αναπτύσσει πολλαπλούς χαρακτηριστικούς πολυποειδείς όγκους στο δέρμα και υποδόριο ιστό της θηλής και της περιθηλαίας άλω¹². Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί από τους Shilling¹³, Ottow¹⁴ και Haagensen¹². Οι βλάβες αυξάνουν σε μέγεθος με πολύ αργό ρυθμό και σπανίως ξεπερνούν τα 3 cm. Είναι τόσο δυσάρεστα και αντιαισθητικά που αντιμετωπίζονται με εκτομή και πλαστική αποκατάσταση των θηλών.

Ίσως είναι η πρώτη φορά που αναφέρεται, τουλάχιστον στην ελληνική βιβλιογραφία, ολισθαίνουσα οπίσθια περινεοκήλη με περιεχόμενο μεγάλο κοιλιακό νευρίνωμα. Το τοιχωματικό έλλειμμα ευρίσκεται μεταξύ του κοκκυγικού μύος και του

ανελεκτήρος του προκτού¹⁵. Λόγω της μεγάλης ανάπτυξης και των προσεκβολών του όγκου της περιπτώσεως που περιγράφεται στην παρούσα εργασία, δεν ήταν εφικτό να αφαιρεθεί ολοκληρωτικά.

Από τις διάφορες οστικές βλάβες της νευρινωμάτωσης, σπανιότερες ίσως είναι οι ενδοοστικές λυτικές βλάβες των μακρών οστών¹⁶. Παλαιότερα εθεωρείτο ότι οι βλάβες αυτές αντιπροσωπεύουν οστικά νευρινώματα^{16,17}. Αποδείχθηκε όμως, λόγω και της απουσίας νεύρων από τα οστά πλην του περιosteού, ότι τα νευρινώματα πιο συχνά προκαλούν πιεστικά φαινόμενα, και οστικές διαβρώσεις εκ των έξω, αν και έχουν περιγραφεί σπανιότερες περιπτώσεις ενδοοστικών κυρίως νευρειλημωμάτων¹⁸.

Ιστολογικές μελέτες έδειξαν ότι η συχνότερη ενδοοστική λυτική βλάβη της νευρινωμάτωσης είναι το ίνωμα^{11,17}. Ακτινογραφικά έχει την τυπική εικόνα του μη οστεογόνου ινώματος (μη οστεοποιητικού ινώματος ή μεταφυσιακού ινώδους ελλείμματος) και από πολλούς συγγραφείς ταυτίζεται με αυτό¹⁹. Ορισμένοι όμως συγγραφείς υποστηρίζουν την άποψη ότι στη νευρινωμάτωση σχεδόν ποτέ δεν παρουσιάζονται πολλαπλά μη οστεογόνα ινώματα (MOI) εκτός από σπάνια νευρειλημώματα και νευρινώματα. Περιπτώσεις με πολλαπλά MOI και εξωσκελετικές βλάβες, μεταξύ αυτών και καφεοειδείς δερματικές κηλίδες, με σπάνιες εξαιρέσεις, δεν παρουσιάζουν νευρινώματα ούτε έχουν οικογενειακό ιστορικό νευρινωμάτωσης, αλλά ανήκουν στο νέο σύνδρομο Jaffe-Campanacci, που δεν φαίνεται, μέχρι στιγμής, να έχει σχέση με τη νευρινωμάτωση ούτε αποτελεί υποκλινική, εκφρωτική μορφή της^{20,21}.

Αυτή την άποψη, εν μέρει, δεν τη θεωρούμε σωστή. Αντίθετα συμφωνούμε με τους συγγραφείς, που συνήθως πληθαίνουν και οι οποίοι θεωρούν ότι τα MOI είναι οι συχνότερες ενδοοστικές βλάβες, και ότι η εμφάνιση αυτών των βλαβών στα παιδιά πρέπει να θέτει την υπόνοια νευρινωμάτωσης²²⁻²⁴. Δεν απαιτείται βιοψία, η διάγνωση τίθεται από κλινικά και ακτινολογικά δεδομένα¹¹. Οι βλάβες χαρακτηριστικά αυτοιώνται σε μεγάλο ποσοστό. Σπάνια προκαλείται αυτόματο κάταγμα. Η εγγύτητα των MOI με πλεξιδοειδή νευρινώματα, έχει και άλλες φορές παρατηρηθεί, η ακριβής σημασία της όμως δεν είναι γνωστή¹.

Τα νευρειλημώματα σχεδόν πάντα είναι μονήρη και δεν σχετίζονται με την νευρινωμάτωση 1. Υπάρχουν όμως οι εξαιρέσεις, π.χ. σε μια ανασκόπηση²⁵ αναφέρθηκε ότι το 18% των νευρειλημωμά-

των (9 περιπτώσεις) είχαν τα στίγματα της νευρινωμάτωσης 1. Μια ουσιώδης διαφορά είναι ότι το νευριλήμωμα ουδέποτε εμφανίζει κακοήθη εξαλλαγή.

Η σύγχρονη ονομασία του νευρινοσαρκώματος είναι *κακοήθης όγκος ελύτρων περιφερικών νευρών*. Ο παλαιότερος όρος όμως μπορεί να χρησιμοποιείται όταν ο κακοήθης όγκος προέρχεται από εξαλλαγή νευρινώματος²⁶. Οι όροι κακοήθης σβάνωμα και νευρογενές σάρκωμα πρέπει να εγκαταλειφθούν γιατί προκαλούν σύγχυση. Η ιστολογική του διαφοροποίηση από το ινοσάρκωμα πολλές φορές είναι αδύνατη, γι' αυτό τη διάγνωση συνήθως θέτει η συσχέτιση του όγκου με κάποιο νεύρο, νευρίνωμα ή τη νευρινωμάτωση^{1,3}. Το 50% όλων των νευρινοσαρκωμάτων σχετίζεται με τη νευρινωμάτωση 1 και περίπου 4% των ασθενών με αυτή την ασθένεια αναπτύσσουν νευρινοσάρκωμα⁴. Από όλες τις εκδηλώσεις της νευρινωμάτωσης, ιδιαίτερα το πλεξιδοειδές νευρίνωμα έχει τη δυνατότητα της κακοήθους εξαλλαγής¹. Ο όγκος έχει υψηλό βαθμό κακοήθειας με συχνές τοπικές υποτροπές και αιματογενείς μεταστάσεις. Σήμερα συνιστώμενη θεραπεία είναι η ριζική εκτομή μαζί με μέρη των μυών που περιβάλλουν τον όγκο, εντός υγιών ορίων⁸. Έχει τη δυνατότητα της μικροσκοπικής διασποράς, σε αρκετή απόσταση, κατά μήκος του νεύρου, γι' αυτό συνιστάται ταχυβιοψία των άκρων των νευρικών κολοβωμάτων για την αποφυγή υποτροπής^{13,27}. Επί μη πλήρους εκτομής, εφαρμόζεται βοηθητική ακτινοθεραπεία⁸. Όταν προσβάλλονται τα κύρια νεύρα του άκρου, πολλές φορές ο ακρωτηριασμός είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία. Γενικά η 5ετής επιβίωση είναι 40-50%, όταν όμως ο όγκος συνδυάζεται με νευρινωμάτωση 1, θεωρείται ότι είναι μόνο περίπου 20%²⁸.

Η ανάπτυξη νευρινοσαρκώματος σε υπόστρωμα νευρινωμάτωσης επίσης παρουσιάζει συχνά ανυπέβλητα προβλήματα. Αρχικά υπήρχε η εντύπωση ότι κάθε τραύμα και ιδίως το εγχειρητικό τραύμα της μερικής εξαίρεσης ενός πλεξιδοειδούς νευρινώματος, μπορεί να προκαλέσει την κακοήθη εξαλλαγή του²⁹. Θεωρείται τώρα ότι αυτή η άποψη πρέπει να εγκαταλειφθεί και ότι σ' αυτές τις περιπτώσεις η κακοήθεια προϋπήρχε της επέμβασης, αδιάγνωστη¹. Οι όγκοι αυτοί είναι από τους πιο κακοήθεις. Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών με νευρινωμάτωση και πλεξιδοειδές νευρίνωμα είναι αναγκαία, για την έγκαιρη διάγνωση μιας κακοήθους εξαλλαγής σε πρώιμο στάδιο που αποτελεί τη μόνη ελπίδα σωτηρίας^{1,4}.

Η γονιδιακή αιτιολογία της νόσου και η κληρονομική μετάδοση κάνουν απαραίτητη τη γενετική συμβουλευτική στα μέλη των προσβεβλημένων οικογενειών, αλλά και εδώ υπάρχουν προβλήματα λόγω της μειωμένης, αν και υψηλής διεισδυτικότητας του γονιδίου αλλά και της μεγάλης φαινοτυπικής διαφοροποίησης. Συχνά από οικογενείς και σποραδικές περιπτώσεις, υπήρχαν και υγιή τέκνα τα οποία ρωτούσαν τις πιθανότητες που είχαν να νοσήσουν ή να μεταδώσουν τη νόσο. Είναι γνωστό ότι αν τα υγιή τέκνα είναι ανήλικα, μπορούν, με πιθανότητα 40-50% να εμφανίσουν τη νόσο. Μετά την εφηβεία όμως αυτή η πιθανότητα είναι μηδαμινή. Σ' αυτήν την περίπτωση, δηλαδή όταν ενήλικα τέκνα πασχόντων είναι υγιή, οι πιθανές ερμηνείες είναι ότι:

- 1) Δεν έχουν τη μεταλλαγμένη αλληλομορφή του γονιδίου.
- 2) Την έχουν και είναι ανεπαίσθητα προσβεβλημένα (εκτροπική μορφή)
- 3) Έχουν ένα μη διεισδυτικό γονίδιο² (περίπτωση που ομοιάζει ή τείνει να είναι ίδια με την προηγούμενη).

Η γενετική συμβουλευτική στις περιπτώσεις αυτές είναι παρακινδυνευμένη. Γενικά ο κίνδυνος μετάδοσης της νόσου από αυτά τα άτομα δεν ξεπερνά το 8,6%, ανεξάρτητα από το ποσοστό της πραγματικής διεισδυτικότητας του γονιδίου³⁰.

ABSTRACT

Kontoulis M, Paleochorlides H, Naoum M, Kontoudaki E, Kamas A, Kalekou Ch. Some of the protean manifestations of neurofibromatosis. Hell Jatr 2000, 66: 69 - 77.

Eight patients with serious manifestations of neurofibromatosis 1 served as probands for the subsequent identification and surgical treatment of additional 15 adult patients from their familial environment. Many had rather unusual and interesting characteristics. They address several important aspects of the disease, mainly: 1) The peculiar features of the plexiform neurofibroma, the cause of variable manifestations and extensive malformations, being pathognomonic of the disease. 2) The special manifestation of neurofibromatosis in the female breast. 3) The sarcomatous transformation appearing with greater incidence and severity in neurofibromatosis. 4) The intraosseous osteolytic lesions contrasting with the more common bone erosions. 5) The rare appearance of tumors other than neurofibromata,

such as neurilemoma and their different characteristics. 6) The chances of hereditary transmittance of the disease, particularly by healthy children of affected parents. It is essential that neurofibromatosis be diagnosed at an early age so that subsequent manifestations are evaluated properly. The mainstay of treatment is surgical because of the tumorous nature of the manifestations of this disease.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Wander JV, Das Gupta TK.* Neurofibromatosis. *Curr Probl Surg* 1977, 14(2):1-81.
2. *Emery AEH, Mueller RF.* Elements of Medical Genetics. 8th ed. London: Churchill Livingstone, 1992.
3. *Enzinger FM, Weiss SW.* Soft tissue tumors. 3ed. London: Mosby, 1995.
4. *Stumpf DA, et al.* Neurofibromatosis. NIH Consensus Development Conference Statement. *Arch Neurol* 1988, 45: 547.
5. *Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A.* Long-term follow-up of von Recklinghausen's neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981, 305: 1617-22.
6. Παπαζογλου Ο, Κοντούλης Μ, Καραμανώλης Σ, και συν. Περίπτωση υπερπλασίας κάτω άκρου οφειλόμενη σε πλεξιδοειδές νευρίνωμα. *Γαληνός* 1983, 25: 190-6.
7. *Crim J, Seeger LL, Yao L, Chandnani V, Eckardt JJ.* Diagnosis of soft-tissue masses with MRI Imaging: can benign masses be differentiated from malignant ones? *Radiology* 1992, 185: 581-6.
8. *Lewis JJ, Brennan MF.* Soft tissue sarcomas. *Curr Probl Surg* 1996, 33(10):817-22.
9. *Wanebo JE, Malick JM, Vandenberg SR, Wanebo JH, Driesen N, Persing JA.* Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Cancer* 1993, 71: 1247-53.
10. *Sugerbaker PH, Chretien PA.* A surgical technique for buttockectomy. *Surgery* 1982, 91: 104-7.
11. *Carnesale PG.* Benign tumors of bone. In: Crenshaw AH, ed. *Campbell's Operative Orthopaedics*. 7th ed. London: Mosby Co 1987: 747-52.
12. *Haagensen CD.* Diseases of the breast. 2d ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1971: 315-6.
13. *Schilling J.* Ein Fall Von ungewohnlich grossem Hautpapillom der Mamma. *Deutsch Stscht f Chir* 1940, 254: 64-9.
14. *Ottow B.* Ueber solitare gestielte Fibroma der Brustwartzn. *Zenstralbl f Gynak* 1939, 63: 503-7.
15. *Koontz A.* Perineal hernia. In: Nyhus LM, Harkins HN, eds. *Hernia*. London: JB Lippincott Company 1964: 655-64.
16. *Hunt JC, Pugh DG.* Skeletal lesions in neurofibromatosis. *Radiology* 1961, 76: 1.
17. *Rosai J.* Ackerman's Surgical Pathology. 8th ed. London: Mosby, 1996: 2046-9.
18. *Sane S, Yunis E.* Subperosteal or cortical syst and intramedullary neurofibromata: uncommon manifestations of neurofibromatosis. *J Bone Joint Surg* 1971, 53: 1194-9.
19. *Mandell GA, Dalinka MK, Coleman BG.* Fibrous lesions in the lower extremities in neurofibromatosis. *AJR* 1979, 133: 1128-45.
20. *Mirra JM, Gold RH, Rand F.* Disseminated non-ossifying fibromas in association with cafe-an-lait spots (Jaffe-Campanacci syndrome). *Clin Orthop* 1982, 168: 192-205.
21. *Campanacci M, Boriani LS.* Multiple non-ossifying fibromata with extraskelatal anomalies: A new syndrome? *J Bone Joint Surg (Br)* 1983, 65: 627-32.
22. *Howlett DC, Farrugia MM, Ferner RE, Rankin SG.* Multiple lower limb nonossifying fibromas in sibilings with neurofibromatosis. *EJR* 1998, 26: 280-3.
23. *Gross ML, Soberman N, Dorfman HD, Seimon LP.* Case report 556. *Skel Radiol* 1989, 18: 389-91.
24. *Faure C, Laurent P, Schmit , Sirinelli D.* Fibromes non ossifiants multiples et etendus chez les enfants atteints de neurofibromatose. *Ann Radiol* 1986, 29: 269-73.
25. *Stout AP.* The peripheral manifestations of specific nerve sheath tumor (neurilemoma). *Am J Cancer* 1935, 24: 751-68.
26. *Hruban RH, Shiu MH, Senie RT, et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. *Cancer* 1990, 66: 1253-9.
27. *Stewart FM, Copeland MM.* Neurogenic sarcoma. *Am J Cancer* 1931, 15: 1235-8.
28. *Guccion JG, Enzinger FM.* Malignant schwannoma associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Virchow's Arch (Pathol Anat)* 1979, 383: 43-52.
29. *Hosoi K.* Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) with special reference to malignant transformation. *Arch Surg* 1931, 22: 258-64.
30. *Pauli R, Motulski AG.* Risk counselling in autosomal dominant disorders with undetermined penetrance. *J Med Genet* 1981, 18: 340-3.

Αλληλογραφία:

Μ. Κοντούλης
Λεωφ. Μεγ. Αλεξάνδρου 59
546 45 – Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Μ. Kontoulis
59, Alexander the Great Ave
546 45 – Thessaloniki, Greece

Προγνωστική αξία του διακρανιακού υπερηχογραφήματος (TCD) στον κωματώδη ασθενή

Ν. Αρτέμης¹, Κ. Βαδικόλιας¹, Θ. Αρίδα¹, Μ. Πεφτουλίδου²,
Ε. Σοφιανός², Ι. Μυλωνάς¹.

¹ Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Με το διακρανιακό υπερηχογράφημα (TCD) εκτιμήσαμε την αιματική εγκεφαλική ροή σε κωματώδεις ασθενείς. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσουμε την προγνωστική αξία της μεθόδου στην εξέλιξη των ασθενών αυτών. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 48 κωματώδεις ασθενείς με κλίμακα Γλασκώβης μικρότερη ή ίση με 6. Μέσω του κροταφικού υπερηχογραφικού παραθύρου καταγράφηκε η αιματική εγκεφαλική ροή σε δύο τουλάχιστον μεγάλες εγκεφαλικές αρτηρίες σε κάθε ημισφαίριο. Σε 9 ασθενείς τα ευρήματα ήταν φυσιολογικά ενώ στους υπόλοιπους διαπιστώθηκαν ευρήματα συμβατά με 1) εγκεφαλικό θάνατο

σε 24, 2) αρτηριακό σπασμό σε 5 και 3) αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση σε 5. Σε κανέναν από τους ασθενείς που επέζησαν (n=12) δεν είχαν διαπιστωθεί με τη μέθοδο ευρήματα συμβατά με εγκεφαλικό θάνατο (ειδικότητα ως προς την πρόγνωση 100%). Η ευαισθησία της μεθόδου ως προς τους ασθενείς με κλινικά κριτήρια εγκεφαλικού θανάτου υπολογίστηκε σε 87,5%. Με βάση τα παραπάνω καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματα του TCD έχουν σημαντική προγνωστική αξία για την τελική έκβαση του ασθενή που βρίσκεται σε κωματώδη κατάσταση.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 78 - 85.

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός των ασθενών οι οποίοι νοσηλεύονται σε βαριά κατάσταση σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας. Παράλληλα η εξειδίκευση στην Εντατικολογία και η προηγμένη τεχνολογική υποδομή δίνουν τη δυνατότητα για καλύτερη ανάνηψη και παρατεταμένης διάρκειας νοσηλεία. Ωστόσο, θα πρέπει επίσης να σημειώσουμε τον περιορισμένο αριθμό κλινών καθώς και την αύξηση του αριθμού των μεταμοσχεύσεων σε συνδυασμό με την ανάγκη για σίγουρη και ακριβέστερη διάγνωση του εγκεφαλικού θανάτου με κλινικά κριτήρια.

Με βάση λοιπόν όλα αυτά αναζητούνται και αξιολογούνται συνεχώς μέθοδοι που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση του διασωληνωμένου ασθενή. Σε άμεση συνάρτηση με την κατάσταση του ασθενή βρίσκεται η αιματική εγκεφαλική ροή, η οποία επηρεάζεται άμεσα τόσο σε εκτεταμένες εγκεφαλικές

βλάβες όσο και γενικότερα σε καταστάσεις οι οποίες γενικά προκαλούν αύξηση στην ενδοκρανιακή πίεση¹⁻⁴. Από τις διαθέσιμες μεθόδους για την εκτίμησή της, αιματηρές και μη, συνηθίζεται να χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη η αγγειογραφία⁵, η μαγνητική αγγειογραφία^{6,7} το διακρανιακό υπερηχογράφημα⁸ και ραδιοϊσοτοπικές μέθοδοι. Η διενέργεια μιας αιματηρής μεθόδου, όπως η αγγειογραφία, συνεπάγεται εκτός από τις τεχνικές δυσκολίες και αύξηση του κινδύνου για επιπλοκές^{5,9} λόγω της ήδη βεβαρημένης κατάστασης του ασθενή. Το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία τόσο για τους ασθενείς που θα ανανήψουν όσο και για τους πιθανούς δότες οργάνων. Η διενέργεια επίσης μαγνητικής τομογραφίας είναι τεχνικά δύσκολη στη καθημερινή πρακτική για έναν διασωληνωμένο ασθενή⁸ ενώ το ίδιο δύσκολο είναι και η εφαρμογή των ραδιοϊσοτοπικών μεθόδων σε ευρεία κλίμακα. Αντίθετα η εξέταση με

το διακρανιακό υπερηχογράφημα είναι αναίμακτη, γίνεται στο κρεβάτι του ασθενή και είναι αμεσότερη στην κλινική πράξη¹⁰⁻¹²

Στην εργασία αυτή προσπαθήσαμε να εκτιμήσουμε με βάση τα ευρήματα της μεθόδου την προγνωστική αξία του διακρανιακού υπερηχογραφήματος (TCD) σε κωματώδεις ασθενείς. Εκτιμήθηκε επίσης η ευαισθησία (sensitivity) και η ειδικότητα (specificity) της μεθόδου στη διάγνωση του εγκεφαλικού θανάτου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 48 κωματώδεις ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύθηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘΑ) του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης, ηλικίας από 6 έως 74 ετών. Όλοι οι ασθενείς κατά την διάρκεια της εξέτασης είχαν κλίμακα Γλασκώβης μικρότερη ή ίση με 6. Η αιτία της νοσηλείας τους ήταν ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία (n=14), υπαραχνοειδής αιμορραγία (n=8), κρανιοεγκεφαλική κάκωση (n=23) και μεταβολική διαταραχή (n=3) (Πίν. 1, 2).

Για την εκτίμηση των ασθενών έγινε καταγραφή της αιματικής ροής μέσω του κροταφικού παραθύρου, χρησιμοποιώντας κεφαλή υπερήχων των 2 MHz, σε δύο τουλάχιστον μεγάλες εγκεφαλικές αρτηρίες σε κάθε ημισφαίριο. Τα ευρήματα του TCD χαρακτηρίστηκαν ως: 1) Φυσιολογικά⁸, 2) Παθολογικά που συνηγορούσαν α) για εγκεφαλικό θάνατο^{1,4,11,13-15}, β) για αρτηριακό σπασμό⁸ και γ) για αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση^{1,3,4}.

Για την κλινική εκτίμηση του εγκεφαλικού θανάτου χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια όπως αυτά καθορίζονται από την ελληνική νομοθεσία και συμφωνούν με τα καθιερωμένα διεθνή επιστημονικά δεδομένα^{10,15-18}.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε 9 ασθενείς τα ευρήματα ήταν στα πλαίσια του φυσιολογικού. Πέντε ασθενείς, στους οποίους από την πρώτη εξέταση δεν διαπιστώθηκε ροή, αποκλείστηκαν από την μελέτη λόγω του ότι δεν υπήρχε προηγούμενη απόδειξη ύπαρξης κροταφικού παραθύρου. Σε συνολικό αριθμό 24 ασθενών διαπιστώθηκαν ευρήματα που θεωρήθηκαν ως συμβατά με εγκεφαλικό θάνατο: α) άμφω oscillating waves (n=4), β) άμφω spikes (n=3), γ) άμφω peaks (n=3), δ) peaks/spikes (n=2), ε) peaks/oscillating waves (n=6), στ) spikes/oscillating waves (n=4), ζ) spikes /χαμηλή διαστολική ροή (n=1), η) χωρίς ροή εφόσον σε προηγούμενη εξέταση είχε διαπιστωθεί (n=1) (Πίν. 3). Σε 5 ασθενείς διαπιστώθηκαν ευρήματα υπέρ αρτηριακού σπασμού και σε 5 ευρήματα συμβατά με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (Πίν. 1, 2).

Όλοι οι ασθενείς στους οποίους διαπιστώθηκαν ευρήματα συμβατά με εγκεφαλικό θάνατο κα-

τέληξαν. Από αυτούς (n=24), οι 21 είτε κατά την χρονική στιγμή της εξέτασης είτε αργότερα, παρουσίασαν και τα κλινικά κριτήρια του εγκεφαλικού θανάτου ενώ οι υπόλοιποι (n=3) κατέληξαν αιφνίδια σε χρονική στιγμή μετά την εξέταση. Σε κανέναν από τους ασθενείς που επέζησαν (n=12) δεν είχαν διαπιστωθεί με τη μέθοδο ευρήματα συμβατά με εγκεφαλικό θάνατο (ειδικότητα ως προς την πρόγνωση 100%) (Πίν. 1, 2).

Από το σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν 4 (α/α=8,14,32,41) κατά τη διάρκεια της εξέτασης βρίσκονταν κλινικά σε κατάσταση απεγκεφαλισμού. Σε έναν από τους ασθενείς αυτούς (α/α=32) διαπιστώθηκαν ευρήματα στα όρια του φυσιολογικού ενώ στους υπόλοιπους τα ευρήματα ήταν συμβατά με εγκεφαλικό θάνατο (Πίν. 1, 2).

Συνολικά κατέληξαν 36 ασθενείς. Από αυτούς οι 29 παρουσίασαν σε κάποια στιγμή της εξέλιξης τους εικόνα εγκεφαλικού θανάτου με βάση τα κλινικά τους κριτήρια. Με την εξαίρεση των ασθενών που αποκλείστηκαν (n=5), η ευαισθησία της μεθόδου στους ασθενείς με κλινικά κριτήρια εγκεφαλικού θανάτου υπολογίστηκε σε 87,5% και η ειδικότητά της σε 100% (Πίν. 1, 2).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από πολύ παλιά ερευνητές μελέτησαν την εγκεφαλική ροή σε περιπτώσεις σημαντικής εγκεφαλικής βλάβης αρχικά σε πειραματικά μοντέλα και αργότερα και στην κλινική πράξη. Το 1953 οι Riishede και Ethelberg^{1,19} περιγράφουν για πρώτη φορά το “non filling phenomenon” των εγκεφαλικών αγγείων σε αγγειογραφία και διατυπώνουν την υπόθεση ότι το γεγονός οφείλεται σε απουσία σχετικού αντανάκλαστικού από το στέλεχος. Η υπόθεσή τους αυτή υποστηρίζεται το 1956 από τους Horwitz και Dunsmore²⁰. Το 1961 ο Pribram^{1,21} για πρώτη φορά συσχετίζει το αγγειογραφικό “non filling” φαινόμενο απευθείας με την άνοδο στην ενδοκρανική πίεση ενώ ακολουθεί σχετική πειραματική μελέτη των Mitchell και συν.^{1,22} οι οποίοι διαπιστώνουν ότι πρέπει η ενδοκρανιακή πίεση να είναι μικρότερη από τη συστολική αρτηριακή πίεση για να περνά το σκιαστικό στην αγγειογραφία. Μετά από τις πρώτες αυτές παρατηρήσεις ακολουθούν πολλές μελέτες οι οποίες συσχετίζουν την αιματική εγκεφαλική ροή με τη λειτουργική κατάσταση του εγκεφάλου.

Οι σύγχρονες τεχνικές μελέτης της εγκεφαλικής κυκλοφορίας, κυρίως η ψηφιακή αγγειογραφία και το διακρανιακό υπερηχογράφημα, δίνουν χα-

Πίνακας 1. Συγκεντρωτική κατάσταση των περιπτώσεων

| a/a | ηλικία | αιτία | ευρήματα | έκβαση | παρατηρήσεις |
|-----|--------|---------|--|--------|------------------|
| 1 | 10 | ΚΕΚ | SPIKES | K | Ε.Θ. |
| 2 | 6 | ΚΕΚ | OSCILLATING | K | Ε.Θ. |
| 3 | 60 | ΕΝΔΟ.Α. | OSCIL./SPIKES | K | Ε.Θ. |
| 4 | 64 | ΕΝΔΟ.Α. | OSCIL./SPIKES | K | Ε.Θ. |
| 5 | 9 | ΜΕΤΑΒ.. | PEAKS/OSCIL. | K | Ε.Θ. |
| 6 | 54 | ΥΠΑΡ. | OSCILLATING | K | Ε.Θ. |
| 7 | 24 | ΜΕΤΑΒ. | PEAKS | K | Ε.Θ. |
| 8 | 67 | ΕΝΔΟ.Α. | SPIKES/L.DIAST. | K | ΚΡΙΣΕΙΣ ΑΠΕΓΚΕΦ. |
| 9 | 64 | ΕΝΔΟ.Α. | OSCIL./SPIKES | K | Ε.Θ. |
| 10 | 48 | ΥΠΑΡ. | PEAKS | K | Ε.Θ. |
| 11 | 49 | ΕΝΔΟ.Α. | L.DIAST. | K | Ε.Θ. |
| 12 | 50 | ΕΝΔΟ.Α. | L.DIAST. | K | Ε.Θ. |
| 13 | 41 | ΕΝΔΟ.Α. | PEAKS/OSCIL. | K | Ε.Θ. |
| 14 | 63 | ΕΝΔΟ.Α. | OSCIL./PEAKS | K | ΚΡΙΣΕΙΣ ΑΠΕΓΚΕΦ. |
| 15 | 33 | ΚΕΚ | ΧΩΡΙΣ ΡΟΗ | K | Ε.Θ. |
| 16 | 24 | ΥΠΑΡ. | ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ | E | |
| 17 | 62 | ΥΠΑΡ. | ΣΠΑΣΜΟΣ | E | |
| 18 | 10 | ΚΕΚ | ΧΩΡΙΣ ΡΟΗ | K | Ε.Θ. |
| 19 | 64 | ΥΠΑΡ | ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ | E | |
| 20 | 63 | ΥΠΑΡ | ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ | E | |
| 21 | 27 | ΚΕΚ | ΧΩΡΙΣ ΡΟΗ | K | Ε.Θ. |
| 22 | 20 | ΚΕΚ | ΣΠΑΣΜΟΣ | E | |
| 23 | 53 | ΥΠΑΡ | ΣΠΑΣΜΟΣ | E | |
| 24 | 34 | ΚΕΚ | OSCIL./SPIKES | K | Ε.Θ. |
| 25 | 47 | ΕΝΔΟ.Α. | OSCIL./PEAKS | K | Ε.Θ. |
| 26 | 30 | ΚΕΚ | ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ | E | |
| 27 | 24 | ΚΕΚ | ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ | E | |
| 28 | 64 | ΥΠΑΡ | ΣΠΑΣΜΟΣ | E | |
| 29 | 30 | ΚΕΚ | ΧΩΡΙΣ ΡΟΗ | K | Ε.Θ. |
| 30 | 29 | ΚΕΚ | ΧΩΡΙΣ ΡΟΗ | K | Ε.Θ. |
| 31 | 20 | ΚΕΚ | ΣΠΑΣΜΟΣ | E | |
| 32 | 74 | ΕΝΔΟ.Α. | ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ | K | ΚΡΙΣΕΙΣ ΑΠΕΓΚΕΦ. |
| 33 | 57 | ΚΕΚ | L.DIAST. | K | |
| 34 | 38 | ΕΝΔΟ.Α. | SPIKES/PEAKS | K | Ε.Θ. |
| 35 | 60 | ΕΝΔΟ.Α. | OSCIL./PEAKS | K | Ε.Θ. |
| 36 | 18 | ΚΕΚ | PEAKS/L.DIAST. | E | |
| 37 | 28 | ΚΕΚ | ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ | K | |
| 38 | 24 | ΚΕΚ | SPIKES | K | Ε.Θ. |
| 39 | 35 | ΜΕΤΑΒ | ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ | K | |
| 40 | 28 | ΚΕΚ | ΣΠΑΣΜΟΣ | E | |
| 41 | 52 | ΕΝΔΟ.Α. | OSCILLATING | K | ΚΡΙΣΕΙΣ ΑΠΕΓΚΕΦ. |
| 42 | 55 | ΕΝΔΟ.Α. | SPIKES/PEAKS | K | Ε.Θ. |
| 43 | 30 | ΚΕΚ | PEAKS | K | Ε.Θ. |
| 44 | 40 | ΚΕΚ | L.DIAST. | K | Ε.Θ. |
| 45 | 21 | ΚΕΚ | OSCILLATING | K | Ε.Θ. |
| 46 | 8 | ΚΕΚ | ΟΧΙ ΡΟΗ ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥ- ΜΕΝΗ ΔΙΑΠΙΣΤΩΣΗ | | |
| | | | ΥΠΑΡΞΗΣ ΚΡ.ΠΑΡΑΘ. | K | Ε.Θ. |
| 47 | 7 | ΚΕΚ | PEAKS-OSCILL | K | Ε.Θ. |
| 48 | 19 | ΚΕΚ | SPIKES | K | Ε.Θ. |

OSCIL=oscillating waves , L.DIAST.=χαμηλή διαστολική, Ε.Θ.= εγκεφαλικός θάνατος είτε τη στιγμή της εξέτασης είτε σε δεύτερο χρόνο ,

K=κατέληξε, E= έζησε, ΕΝΔΟ.Α.= ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία , ΑΠΕΓΚ = απεγκεφαλισμός

Πίνακας 2. Αιτίες – Ευρήματα – Έκβαση

(*ΟΙ ΑΥΞΟΝΤΕΣ ΑΡΙΘΜΟΙ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΣΗΜΕΙΩΜΕΝΟΙ ΜΕ ΕΝΤΟΝΑ ΓΡΑΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΥΠΟΓΡΑΜΜΙΣΜΕΝΟΙ ΔΕΙΧΝΟΥΝ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΑΝ ΚΑΙ ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ).

| ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗ ΑΙΤΙΑ | A/a ασθενών | TCD συμβατό με Ε.Θ. | TCD συμβατό με αυξ.ενδοκρνιακή πίεση | TCD με ευρήμ. αρτηρ. σπασμού | TCD φυσιο-λογικό | TCD χωρίς ροή και χωρίς προηγ. έλεγχο | ΘΑΝΑΤΟΣ |
|------------------------------|--|---|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--|
| ΕΝΔΟΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ | 14 (3,4,8,9, 11,12, 13, 14, 25,32, 34, 35,41, 42) | 11 (3,4,8,9, 13,14,25,34, 35,41,42) | 2 (11,12) | | 1 (32) | | 14 (3,4,8,9,11, 12,13, 14, 25,32,34, 35,41,42) |
| ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ | 8 (6,10,16, 17,19,20, 23, 28) | 2 (6,10) | | 2 (17,23) | 4 (16,19, 20,28) | | 2 (6,10) |
| ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΚΑΚΩΣΗ | 23 (1,2,15, 18, 21,22, 24, 26,27, 29,30,31, 33,36,37, 38,40, 43, 44,45,46, 47,48) | 9 (1,2,24,38, 43,45,46, 47,48) | 3 (33,36,44) | 3 (22,31, 40) | 3 (26, 27,37) | 5 (15,18, 21,29,30) | 17 (1,2,15, 18,21, 24,29,30,33, 37,38,43, 44,45,46,47, 48) |
| ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ | 3 (5,7,39) | 2 (7,5) | | | 1 (39) | | 3 (5,7,39) |
| ΣΥΝΟΛΙΚΑ | 48 | 24 | 5 | 5 | 9 | 5 | 36 |

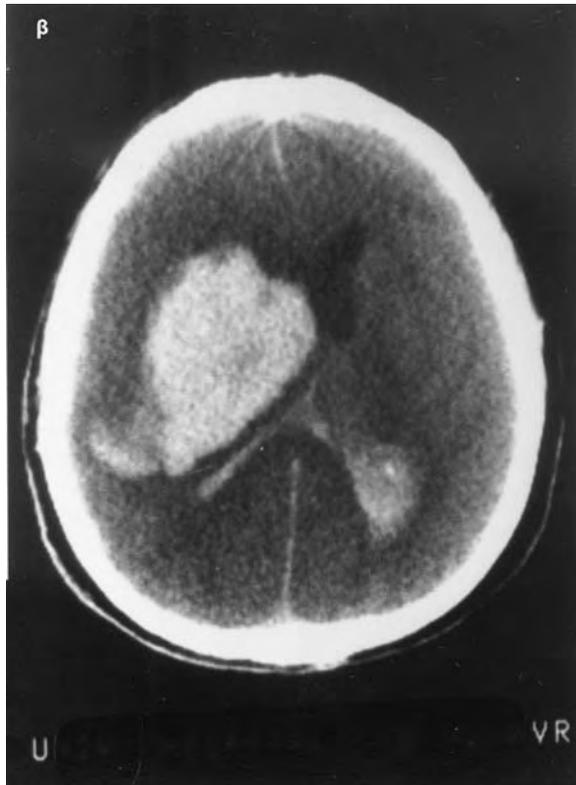
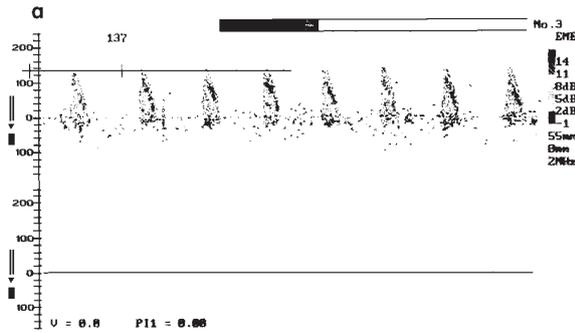
Πίνακας 3. TCD ευρήματα συμβατά με εγκεφαλικό θάνατο

| ΑΣΥΜΜΕΤΡΙΑ ΔΕΞΙΑ- ΑΡΙΣΤΕΡΑ | PEAKS/ OSCIL L-LATING | SPIKES / OSCIL ζL-LATING | SPIKES/ PEAKS | XAM. ΔΙΑΣΤΟ-ΛΙΚΗ / SPIKES | ΧΩΡΙΣ ΡΟΗ | PEAKS | OSCIL WAV. | SPIKES | ΣΥΝΟΛΟ |
|---|---------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-----------|
| 13 (3,4,5,8,9,13,14, 25, 3 4,3542,47) | 6 (5,13,14, 25,35,47) | 4 (3,4,9,24) | 2 (34,42) | 1 (8) | 1 (46) | 3 (7,10,43) | 4 (2,6,41,45) | 3 (1,38,48) | 24 |

ρακτηριστικές εικόνες για τις μεταβολές της αιματικής ροής. Μετά και σχετικές συγκριτικές μελέτες^{1,13,23} θεωρείται ότι το διακρανιακό υπερηχογράφημα παρουσιάζει συγκεκριμένες καταγραφές στη διακοπή της εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Αρχικά το 1988 από τους Hassler και συν.² και μετέπειτα και από άλλους συγγραφείς περιγράφονται τα υπερηχογραφικά στάδια της διακοπής της αιματικής εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Στην αρχή η αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης οδηγεί σε σημαντική μείωση της διαστολικής ταχύτητας ενώ στη συνέχεια εμφανίζονται οι καταγραφές των “peaks”, “oscillating waves”, “spikes” με τελικό αποτέλεσμα

την απουσία ροής^{1,2,4,24,25} (Εικ. 1, 2, 3).

Σύμφωνα με τους Petty και συν.¹¹ οι υπερηχογραφικές αυτές εικόνες (peaks, oscillating waves, spikes) αρχίζουν να εμφανίζονται όταν η ενδοκρανιακή πίεση υπερβεί τη μέση αρτηριακή πίεση. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τη διαπίστωση στην παρούσα μελέτη αριθμού ασθενών με κλινική εικόνα εγκεφαλικού θανάτου και ασυμμετρίας στα υπερηχογραφικά ευρήματα μεταξύ των δύο ημισφαιρίων στηρίζει την άποψη ότι οι διαταραχές στην αιματική κυκλοφορία είναι αποτέλεσμα περισσότερο των μεταβολών της ενδοκρανιακής πίεσης, παρά αντανακλαστική λόγω της βλάβης του

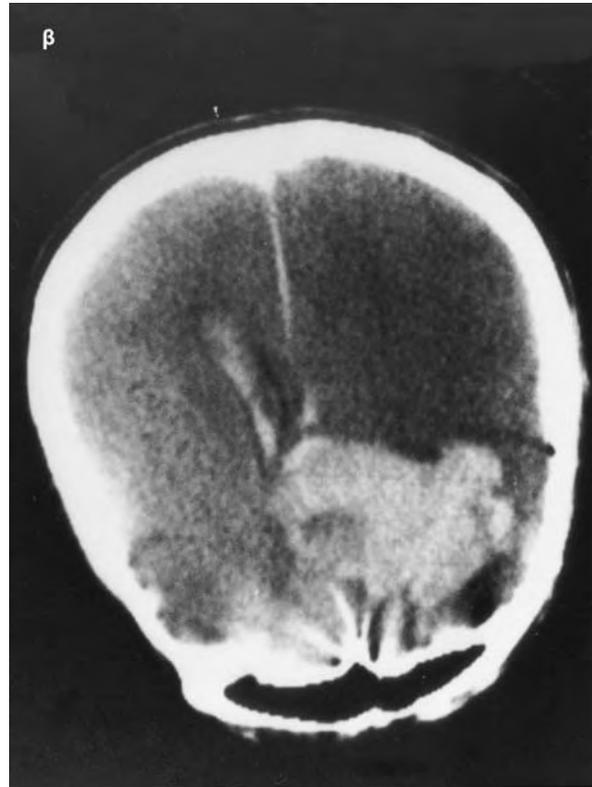
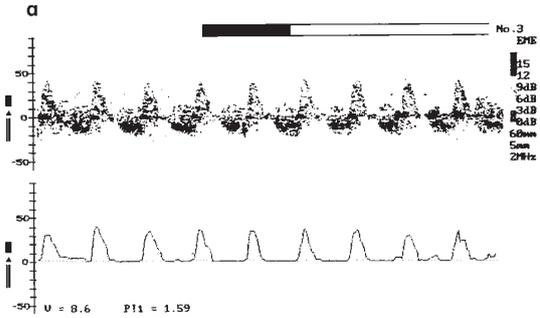


Εικ. 1. α) “Peaks”: συστολικά επάρματα με απουσία διαστολικής ροής, **β)** η αξονική τομογραφία στον ίδιο ασθενή.

στελέχους που είχε αρχικά υποστηριχθεί²⁰.

Γενικά η έννοια του εγκεφαλικού θανάτου συσχετίζεται με εικόνα ολικού εμφράκτου του εγκεφάλου λόγω της διακοπής της εγκεφαλικής κυκλοφορίας^{6,14,26}. Από τους περισσότερους συγγραφείς στον εγκεφαλικό θάνατο διαπιστώνεται υπερηχογραφικά η καταγραφή των χαρακτηριστικών “oscillating waves”^{1,11-14} ή “reverberating flow”^{15,22-24,29-31}, “spikes”^{1,4,11,14}, συστολικών peaks^{12,13,15,30} και η απουσία ροής^{1,4,14,12,15,30}.

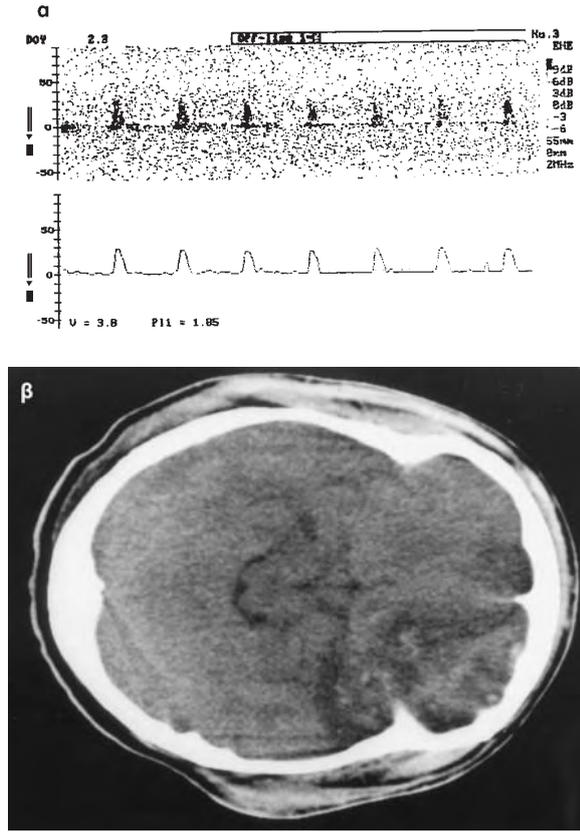
Με βάση λοιπόν τα βιβλιογραφικά δεδομένα^{1,4,11-15,25,27,28,30,32,33,34}, θεωρήθηκαν ως ευρήματα συμβατά με εγκεφαλικό θάνατο οι καταγραφές



Εικ. 2. α) “Oscillating waves”: διφασικά επάρματα με συστολική και διαστολική φάση, **β)** η αξονική τομογραφία στον ίδιο ασθενή.

peaks, oscillating waves, spikes ή η απουσία ροής σε δύο τουλάχιστον μεγάλα αγγειακά εγκεφαλικά στελέχη σε κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο. Επίσης συμβατή με εγκεφαλικό θάνατο θεωρήθηκε η διαπίστωση ασυμμετρίας ροής με συνδυασμό των παραπάνω ευρημάτων. Η εικόνα αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης στο ένα εγκεφαλικό ημισφαίριο σε συνδυασμό με την καταγραφή από το άλλο peaks, spikes ή oscillating waves απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή στην αξιολόγηση όπως φαίνεται και από τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης, όπου σε δύο τέτοιες περιπτώσεις η έκβαση ήταν αντίθετη.

Στην παρούσα μελέτη υπολογίσθηκαν η ευαι-



Εικ. 3. α) “Spikes”: συστολικά οξύαιχμα και στενά επάρματα χωρίς διαστολική ροή τα οποία στη συνέχεια σταδιακά εξαφανίζονται για να δώσουν την εικόνα του τελευταίου σταδίου όπου δεν καταγράφεται καθόλου ροή, β) η αξονική τομογραφία στον ίδιο ασθενή.

σθησία και η ειδικότητα της μεθόδου στους ασθενείς με κλινικά κριτήρια εγκεφαλικού θανάτου σε 87,5% και 100% αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με τα βιβλιογραφικά δεδομένα: οι Petty και συν.¹¹ υπολογίζουν αντίστοιχα ποσοστά 91,6 και 100%, οι Lemmon και συν.²⁹ ειδικότητα 100%, οι Davalos και συν.³² ευαισθησία 92% και ειδικότητα 100%, οι Zurynski και συν.¹³ ειδικότητα 100%.

Οι ίδιες υπερηχογραφικές εικόνες που θεωρούνται συμβατές με εγκεφαλικό θάνατο χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη ως προγνωστικό σημείο για την εξέλιξη του κωματώδους ασθενή. Έτσι λοιπόν, οι ασθενείς στους οποίους διαπιστώθηκαν ευρήματα συμβατά με εγκεφαλικό θάνατο ανεξάρτητα αν συγχρόνως παρουσίαζαν και τα κλινικά κριτήρια, κατέληξαν. Διαπιστώθηκε δηλαδή ότι σε ασθενείς χωρίς κλινικά κριτήρια εγκεφαλικού θανάτου είναι δυνατή η καταγραφή των χαρακτηριστικών υπερηχογραφικών εικόνων χωρίς αυτό να θεωρείται ψευδώς θετικό αποτέλεσμα,

αφού τελικά και οι ασθενείς αυτοί, είτε παρουσιάζοντας και τα κλινικά κριτήρια είτε όχι, κατέληξαν. Στην ομάδα αυτή συμπεριλαμβάνονται και οι ασθενείς που τη στιγμή της εξέτασης βρίσκονταν σε κατάσταση απεγκεφαλισμού. Η παρατήρηση αυτή έρχεται σε αντίθεση με τις αναφορές των περισσότερων από τις μελέτες όπου αναφέρεται η διαπίστωση των συγκεκριμένων ευρημάτων μόνο σε ασθενείς οι οποίοι κλινικά βρίσκονταν σε κατάσταση εγκεφαλικού θανάτου¹¹.

Σε κανέναν από τους ασθενείς που εξέζησαν (n=12) δεν είχαν διαπιστωθεί με τη μέθοδο ευρήματα συμβατά με εγκεφαλικό θάνατο. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά υπολογίστηκε η ειδικότητα (specificity) της μεθόδου ως προς την πρόγνωση σε 100%. Ανάλογα είναι και τα σχετικά διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα^{11,13 24, 30,31}.

Οι Powers και συν.²⁷ αναφέρουν μία περίπτωση ασθενούς από τους 24 της μελέτης τους στον οποίο ενώ διαπιστώθηκε “reverberating pattern”, ο ασθενής ανένηψε. Από τους Petty και συν.¹¹, ενώ αναφέρεται η θεωρητική πιθανότητα ύπαρξης ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, οι ίδιοι δεν διαπίστωσαν τέτοια περίπτωση, στην πράξη, στη δική τους μελέτη.

Με βάση την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης προκύπτει και η παρατήρηση των διαφορετικών καταγραφών στις περιπτώσεις των καταστάσεων απεγκεφαλισμού. Στις τρεις από τις τέσσερις τέτοιες περιπτώσεις διαπιστώθηκαν ευρήματα συμβατά με εγκεφαλικό θάνατο, ενώ στην τέταρτη, οι καταγραφές ήταν στα πλαίσια του φυσιολογικού. Λόγω της μη ύπαρξης αρκετών σχετικών βιβλιογραφικών δεδομένων απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την διαπίστωση σαφών συμπερασμάτων και για τις περιπτώσεις αυτές.

Περιορισμοί στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων προκύπτουν στις περιπτώσεις εκείνες όπου από την πρώτη εξέταση δεν διαπιστώνεται καθόλου ροή. Παρότι το εύρημα αυτό θα ήταν ειδικό για την επιβεβαίωση του εγκεφαλικού θανάτου, η μη ύπαρξη προηγούμενης εξέτασης στον ίδιο ασθενή η οποία να αποδεικνύει την ύπαρξη κροταφικού παραθύρου δεν εξασφαλίζει την εκτίμηση, αφού υπολογίζεται στο 10% η πιθανότητα να μην υπάρχει “κροταφικό υπερηχογραφικό παράθυρο”¹⁵.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι η αιματική εγκεφαλική ροή βρίσκεται σε άμεση συσχέτιση με τη συνολική λειτουργική κατάσταση του εγκεφάλου. Η εκτίμησή της ιδιαίτερα

στον ασθενή που νοσηλεύεται σε κωματώδη κατάσταση μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες. Το διακρανιακό υπερηχογράφημα μπορεί στα χέρια ενός έμπειρου εξεταστή να δώσει γρήγορα και με ασφάλεια σημαντικές πληροφορίες, οι οποίες με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έχουν και σημαντική προγνωστική αξία.

ABSTRACT

Artemis N, Vadikolias K, Arida F, Peftoulidou M, Sofianos E, Milonas I. Prognostic value of transcranial Doppler examination (TCD) in comatose patients. Hell Iatr, 2000, 66: 78 - 85.

This study was undertaken in order to evaluate the role of transcranial doppler sonography (TCD) in the outcome of patients in coma. 48 patients in coma ($GSC \leq 6$) were examined by Transcranial Doppler sonography (TCD). By using the transtemporal ultrasound window, blood flow velocities were recorded, in two major cerebral arteries of each hemisphere. In 9 patients TCD findings were normal. In the remaining studies, abnormal flow patterns were recorded, suggestive of 1) brain death ($n=24$), 2) cerebral angiospasm ($n=5$) and 3) increased intracranial pressure ($n=5$). No one of the group of patients with TCD flow patterns suggestive of brain death survived and in no one of the survivors findings suggestive of brain death were recorded (specificity of the method for the prognosis = 100%). The sensitivity of the method for brain death was 87.5%. Our study suggests that TCD examination has an important prognostic role in the evaluation of the comatose patient.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hassler W, Steinmetz H, Pirchell J. Transcranial Doppler study of intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg* 1989,71:195-201.
- Hassler W, Steinmetz H, Gawlowski J. Transcranial Doppler ultrasonography in raised intracranial pressure and in intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg* 1988,68:745-51.
- Felges A, Mehdorn HM. The use of transcranial Doppler sonography in a neurosurgical intensive care unit. Intracranial pressure, intracranial circulatory arrest. *Wien Med Wochenschr* 1990,140(23-24); 567-70.
- Nagai H, Moritake K, Takaya M. Correlation between transcranial Doppler ultrasonography and regional cerebral flow in experimental intracranial hypertension. *Stroke* 1997;28(3):603-7.
- Bharat M. Cerebral Arteriography. In Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjo BK, Weir B, eds. *Primer on cerebrovascular diseases*. New York: Academic Press, 1997.
- Bates D. Persistent vegetative state and brain stem death. *Cur Opin Neurol* 1997,10:502-5.
- Ishii K, Onuma T, Kinoshita T, Shiina G, Kameyama M, Shimosegawa Y. Brain death: MR and MR Angiography. *Am J Neuroradiol* 1996, 17:731-5.
- Hennerici M, Rautenberg W, Schwartz A. Transcranial Doppler ultrasound for the assessment of intracranial arterial flow velocity. *Surg Neurol* 1987;27:523-32.
- Heiserman JE, Dean BL, Hodak J.A. et al. Neurologic complications of cerebral angiography. *AJNR* 1994, 15: 1401-7.
- Bernat JL. Brain Death. In *Neurobase* 4th ed. Arbor Publishing Corp, 1997.
- Petty GW, Mohr JP et al. The role of transcranial doppler in confirming brain death; sensitivity, specificity and suggestion for performance and interpretation. *Neurology* 1990,40:300-3.
- Ducrock X, Pincemaille B, Braun M, Hummer M, Vespignani H, Hepner H. Value of transcranial Doppler ultrasonography in patients with suspected brain death. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992, 11(4):415-23.
- Zuryski Y, Dorch N, Pearson I, Choong R. Transcranial Doppler ultrasound in brain death: experience in 140 patients. *Neurol Res* 1991 Dec ; 13(4):248-52.
- Ropper AH, Kehne SM, Wechsler L. Transcranial Doppler in brain death. *Neurology* 1987, 37: 1733-5.
- American Academy of Neurology. Practice parameters for determining brain death in adults. Minneapolis 1994.
- Λογοθέτης Ι, Μυλωνάς Ι. *Νευρολογία Λογοθέτη*. 3η έκδοση. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 1996.
- Rowland LP. *Merritt's Textbook of Neurology*. 9th ed Williams and Wilkins 1995.
- Adams R.D, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. 6th ed. NY: Mc Graw Hill , 1997.
- Riishede J, Ethelberg S. Angiographic changes in sudden and severe herniation of the brain stem through tentorial incisure. Report of five cases. *Arch Neurol Psychiatry* 1953, 70;399-409.
- Horwitz NH, Dunsmore RH. Some factors influencing the nonvisualization of the internal carotid artery by angiography. *J Neurosurg* 1956,13:155-64.
- Pribram HFW. Angiographic appearance in acute intracranial hypertension. *Neurology* 1961,11:10-21.
- Mitchell OC, De La Torre E., Alexander E Jr.: The non filling phenomenon during angiography in acute intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1962, 19: 766-74.
- Van Velthoven V, Calliauw L. Diagnosis of brain death. Transcranial Doppler sonography as an additional method. *Acta Neurochir (Wien)* 1988, 95(1-2): 57-60.
- Messer J, Burtcher A, Haddad J, Casanova R, Juif JG. Contribution of transcranial Doppler sonography to the diagnosis of brain death in children. *Arch Fr Pediatr* 1990,47(9):647-51.
- McMenamin JB, Volpe JJ. Doppler ultrasonography in the determination of neonatal brain death. *Ann Neurol* 1983, 14(3):302-7
- Walker AE. *Cerebral death*. Baltimore: Urban and

- Schwarzenberg, 1985.
27. Powers AD, Graeber MC, Smith RR. Transcranial doppler ultrasonography in the determination of brain death. *Neurosurgery* 1989, 24(6):884-889.
28. Newell DW, Grady MS, Sirota P, Winn HR. Evaluation of brain death using transcranial Doppler. *Neurosurgery* 1989 24(4):509-13.
29. Lemmon GW, Franz RW, Roy N, McCarthy MC, Peoples JB. Determination of brain death with use of color duplex scanning in the intensive care unit setting. *Arch Surg* 1995, 130(5):517-20.
30. Feri M, Ralli L, Felici M, Vanni D, Capria V: Transcranial doppler and brain death diagnosis. *Crit Care Med* 1994, 22(7):1120-6.
31. Bode H, Sauer M, Pringsheim W. Diagnosis of brain death by transcranial Doppler sonography. *Arch Dis Child* 1988, 63(12):1474-8.
32. Davalos A, Rodriguez-Rago A, Mate G, et al. Value of the transcranial doppler examination in the diagnosis of brain death. *Med Clin (Barc)* 1993, 100(7):249-52.
33. Αρτέμης Ν. Διακρανιακή υπερηχογραφία αρωγός στη διαπίστωση του εγκεφαλικού θανάτου. Εισήγηση στην ημερίδα της EUROFORM με θέμα “Μεταμοσχεύσεις Οργάνων-προμεταμοσχευτικά προβλήματα στις ΜΕΘ”
34. Artemis N, Karakostas D, Milonas I. Confirmation of brain death using transcranial doppler examination. Fourth meeting of the European Neurological Society 1995.

Αλληλογραφία:

Ν. Αρτέμης
Β' Παν/μιακή Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Στ. Κυριακίδη 1
546 36 – Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Ν. Artemis
B' Dept. of Neurology
Aristotle University of Thessaloniki
1, St. Kyriakidi Str.
546 36 – Thessaloniki, Greece

Περιβάλλον και καρκίνος

Ζαχαρίας Σινάκος

Καθηγητής Ιατρικής ΑΠΘ

Γίνεται γενικά παραδεκτό σήμερα ότι παράγοντες του περιβάλλοντος αποτελούν την κύρια αιτία της καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Είναι γι' αυτό προφανές το ενδιαφέρον που παρουσιάζει η τεκμηριωμένη απόδειξη της “ενοχής” των παραγόντων αυτών, ώστε να αποκλεισθεί η χρήση τους, να εφαρμοσθεί δηλαδή η προληπτική παρέμβαση στη μάστιγα του καρκίνου. Και ασφαλώς η παρέμβαση αυτή αποτελεί τον ιδανικό δρόμο για την αντιμετώπιση της νόσου - όπως συμβαίνει εξ άλλου και για όλα τα νοσήματα.

Ιστορικά, η πρώτη τεκμηριωμένη σχετική παρατήρηση έγινε από τον P. Pott, το 1775, που διαπίστωσε αυξημένη συχνότητα καρκίνου του οσχέου στους καπνοκαθαριστές και απέδειξε έτσι τη σχέση ενός εξωγενή παράγοντα (της αιθάλης) με τον καρκίνο. Ακολούθησαν πολλές ανάλογες παρατηρήσεις, όπως η ανάπτυξη καρκίνου του χείλους σε άτομα που κάπνιζαν πίπα (1785), αργότερα η μεγάλη συχνότητα οστεοσαρκώματος σε ωρολογοτεχνίτες που χρησιμοποιούσαν φωσφορίζουσες ουσίες (ράδιο 225) κ.ά. Σταθμό ασφαλώς αποτέλεσε πιο πρόσφατα η συσχέτιση από τους Doll και Hill (1950)¹ του καρκίνου του πνεύμονα με το κάπνισμα. Ακολούθησε χιονοστιβάδα σχετικών παρατηρήσεων στη βιβλιογραφία. Η πιο χρήσιμη ίσως πηγή πληροφοριών για το θέμα αυτό είναι η μονογραφία “Evaluation of carcinogenic risks to humans” που δημοσιεύθηκε στο “Intern Ag for Res on Cancer”².

Μεγάλος, απροσδιόριστος αριθμός παραγόντων του περιβάλλοντος έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση κακοήθους εξαλλαγής. Σε πολλές περιπτώσεις οι παρατηρήσεις έχουν τεκμηριωθεί με επίσημες στατιστικές μελέτες. Σε άλλες, τις περισσότερες, οι σχετικές επιδημιολογικές παρατηρήσεις απλά υποδεικνύουν την πιθανή αιτιολογική

σχέση κάποιου παράγοντα με την καρκινογένεση. Για τη δημόσια υγεία και η πιθανότητα μιάς τέτοιας σχέσης έχει το ίδιο βάρος με τη βεβαιότητα, αφού αναφέρεται σε πιθανό άμεσο κίνδυνο της ανθρώπινης ζωής. Και είναι λογικό να αντιμετωπίζεται – πρέπει να αντιμετωπίζεται – με την πιο υψηλή ευθύνη από όλους τους εμπλεκόμενους στα προβλήματα υγείας.

Η σχετική έρευνα θα ήταν πιο αξιόπιστη ασφαλώς – και θα οδηγούσε σε αποδεκτά συμπεράσματα – αν ήταν δυνατή ανάλογη μελέτη σε πειραματικό επίπεδο. Γίνεται όμως παραδεκτό ότι τα αποτελέσματα από τη δράση μεμονωμένου παράγοντα σε πειραματόζωα, χωρίς να στερούνται επιστημονικού ενδιαφέροντος, δεν μπορούν να μεταφερθούν στον άνθρωπο.

Ελπίδα για ουσιαστική προσέγγιση του θέματος, για ουσιαστική τεκμηρίωση της καρκινογόνου δράσης κάποιου παράγοντα, επιτρέπει η ραγδαία αναπτυσσόμενη “μοριακή επιδημιολογία”, η οποία ελέγχει και αποδεικνύει ειδικές διαταραχές στο γενετικό υλικό απόμων που βρίσκονται ή βρέθηκαν κάτω από τη δράση ενός τέτοιου παράγοντα πριν από την εκδήλωση της νόσου. Η αξία της μεθοδολογίας αυτής, τα πρώτα αποτελέσματα της οποίας ήδη έχουν καταγραφεί, υπογραμμίζεται από το γεγονός ότι οι σχετικές ανωμαλίες παρατηρούνται πολύ πριν – χρόνια αρκετά ίσως – εκδηλωθεί η νόσος, αφού είναι γνωστό πως η εξέλιξη προς το κλινικό στάδιο μπορεί πράγματι να είναι πολύ μακρά.

Θεωρείται βέβαιο πως η μεθοδολογία αυτή θα χρησιμοποιηθεί στο μέλλον σε ειδικές ομάδες πληθυσμών και κυρίως σε εργαζομένους στη βιομηχανία, στο επίπεδο της πρόληψης. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η προοπτική αυτή αντιμε-

τωπίζεται ακόμη με ιδιαίτερη προσοχή διότι στις περισσότερες περιπτώσεις περισσότεροι από ένας καρκινογόνοι παράγοντες είναι δυνατό να ενοχοποιηθούν στο ίδιο περιβάλλον και διότι οι ανωμαλίες του DNA δεν προδικάζουν πάντοτε την ίδια εξέλιξη, αφού παρεμβαίνουν και άλλοι παράγοντες στη διαδρομή, ίδιοι για κάθε άτομο.

Οπωσδήποτε με βάση τις μέχρι τώρα παρατηρήσεις οι παράγοντες που θεωρούνται υπεύθυνοι για την πρόκληση καρκίνου μπορούν να καταταγούν σχηματικά στους:

1. Χημικούς
2. Φυσικούς
3. Από ακτινοβολία
4. Βιολογικούς, κληρονομικούς και άλλους.

Σε ειδική ομάδα μπορούν να περιληφθούν οι σχετικοί με την επαγγελματική ενασχόληση και τον τρόπο ζωής.

ΧΗΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι χημικοί παράγοντες, αποτελούν μιά από τις πιο βασικές αιτίες καρκινογένεσης για τον άνθρωπο. Η σε ποσοστά συμμετοχή τους είναι δύσκολο βέβαια να εκτιμηθεί.

Οι σχετικές παρατηρήσεις είναι κυρίως επιδημιολογικές και επειδή ο αριθμός των περιπτώσεων νεοπλασμάτων σε συγκεκριμένες ομάδες είναι συνήθως μικρός, η αξιοπιστία τους — και για λόγους κάποτε μη επιστημονικούς — υπόκειται συχνά σε κριτική.

Και θα πρέπει εδώ να προστεθεί και η επισήμανση της διεθνούς επιτροπής για την έρευνα κατά του καρκίνου (IARC, 1988) το ότι η ποσοστική εκτίμηση του κινδύνου για καρκίνο στον άνθρωπο είναι ιδιαίτερα δύσκολη, λόγω α) της μακράς περιόδου για την εκδήλωση της νόσου, β) της πιθανής εξέλιξης σε δύο στάδια της καρκινογένεσης γ) της έκθεσης σε περισσότερες χημικές ουσίες συγχρόνως, δ) του περιορισμένου αριθμού παρατηρήσεων συχνά ε) του τρόπου ζωής κ.ά.

Οπωσδήποτε με βάση τα σχετικά δεδομένα — επιδημιολογικά αλλά και πειραματικά, έστω και περιορισμένα — οι χημικές ουσίες διακρίνονται στις αποδεδειγμένα καρκινογόνες, πολύ πιθανά καρκινογόνες, πιθανά καρκινογόνες και χωρίς σχετική αναφορά.

Οι σχετικοί πίνακες για την κάθε ομάδα είναι εκτεταμένοι ώστε να περιληφθούν στην περιληπτική αυτή αναφορά.

Είναι ενδιαφέρον και θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην προσέγγιση αυτή, στη διερεύνηση της

καρκινογόνου δράσης χημικών ουσιών και μάλιστα ειδικών κατηγοριών από αυτές, οδήγησε σε μεγάλο βαθμό η παρατηρηθείσα κατά τα τελευταία έτη αύξηση της συχνότητας ορισμένων μορφών νεοπλασμάτων, όπως των λεμφωμάτων κ.ά.

Στη Σουηδία π.χ. από το 1958 έως το 1992 παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας των λεμφωμάτων από 3-3,5% κατ έτος.³ Και βέβαια αναζητήθηκαν οι πιθανοί περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι υπεύθυνοι για την έκρηξη αυτή της συγκεκριμένης νόσου. Και ως κυριότεροι παράγοντες θεωρήθηκαν από την πρόσφατη σχετική και ιδιαίτερα τεκμηριωμένη μελέτη των Hardell και Ericksson (1999)⁴ που υποστηρίχθηκε από πολλούς θεσμικούς φορείς της Σουηδίας, τα φυτοφάρμακα κατά κύριο λόγο και στη συνέχεια οι οργανικοί διαλύτες. Και θα πρέπει να λεχθεί ότι η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει αρκετές προηγούμενες που είχαν καταλήξει σε παρόμοια συμπεράσματα. Οι σχετικές αναφορές είναι πράγματι πολλές.⁵

Λόγω του μεγάλου ενδιαφέροντος του προβλήματος οργανώθηκε το 1997 στον Καναδά ειδικό συμπόσιο με συμμετοχή των πιο ειδικών στο θέμα. Στην μακροσκελή έκθεση της Επιτροπής σημειώνεται ότι τα φυτοφάρμακα — ορισμένα από αυτά — είναι πράγματι καρκινογόνα για τους χρήστες, ενώ για τους καταναλωτές τα σχετικά δεδομένα θεωρούνται μη αξιολογήσιμα. Χαρακτηριστικά για τους χρήστες αναφέρει ότι η επαφή τους με τις ουσίες αυτές για 20 ημέρες /χρόνο αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος κατά 6 φορές. Γι αυτό και στο συμπέρασμά τους αναφέρουν ότι τα φυτοφάρμακα πρέπει να υποβάλλονται σε “rigorous testing and evaluation prior to their use”. *Υπόμνηση σοβαρή* για τις εντεταλμένες υπηρεσίες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η πλέον πρόσφατη Σουηδική βιβλιογραφία δεν εξαιρεί τους καταναλωτές των τροφίμων από τον σχετικό κίνδυνο.⁴

Είναι χαρακτηριστικό ότι ανάπτυξη λεμφωμάτων παρατηρήθηκε και σε σκύλους μετά την εφαρμογή παρασιτοκτόνων.

Η καρκινογόνος δράση των φυτοφαρμάκων συνδέεται με την κυτταροτοξική τους δράση, ενώ για την αύξηση των λεμφωμάτων υποστηρίζεται ότι συμμετέχει ενδεχομένως και η προκαλούμενη από τις ουσίες αυτές ανοσοκαταστολή. Για την κυτταροτοξική τους δράση υπάρχουν ικανές εργαστηριακές αποδείξεις. Σε σχετική μελέτη στην περιοχή της Θεσσαλονίκης διαπιστώθηκαν χρωμοσωμιακές ανωμαλίες στους ψεκαστές 3% και

στους μη ψεκαστές 0,5%.⁶

Τα κυριότερα από τα φυτοφάρμακα που ενοχοποιούνται είναι τα φαινοξυοξείκα οξέα και τα μυκητοκτόνα, ενώ δεν ενοχοποιούνται τα εντομοκτόνα.

Μεγάλη συζήτηση έγινε βέβαια πρόσφατα για τη συμμετοχή των διοξινών στην καρκινογένεση.⁷ Σε πειραματικές μελέτες σε επίμυες και ινδικά χοιρίδια, αποδείχθηκε η καρκινογόνος δράση τους. Λιγότερο πειστικές είναι οι παρατηρήσεις στον άνθρωπο. Η πιο αξιόλογη σχετική παρατήρηση είναι αυτή του ατυχήματος στο Σεβέξο όπου διαπιστώθηκε αύξηση των περιπτώσεων λευκωμάτων ή λευχαιμίας.⁸ Ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανεύρεση στον λιπώδη ιστό ασθενών με λέμφωμα (σε αντίθεση με υγιή άτομα) αυξημένων ποσοτήτων διοξίνης.

Μεγάλο μέρος της έρευνας σήμερα αφιερώνεται στον προσδιορισμό ανώτερου ανεκτού ορίου. Η ημερήσια αποδεκτή δόση διοξίνης υπολογίζεται στο 1pg/kg βάρους σώματος / ημέρα.⁹ Η θέση αυτή της Αμερικανικής Επιτροπής είναι σχετικά αυθαίρετη, μολονότι στηρίζεται σε παραδεκτά επιστημονικά δεδομένα, γιατί γενικά δεν γίνεται δεκτό “επίπεδο ασφαλείας” για κανένα από τους παράγοντες κινδύνου, τουλάχιστον σε ατομικό επίπεδο.¹⁰ Οποσδήποτε αν δεχθούμε ότι τα επίπεδα αυτά είναι ασφαλή τότε θα πρέπει να δεχθούμε ότι στην πράξη δεν συμβαίνει πάντοτε έτσι αφού στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο 110-1100 περιπτώσεις καρκίνου οφείλονται στις διοξίνες των τροφών.

Οι διοξίνες συσσωρεύονται στον λιπώδη ιστό όπου μεταβολίζονται με πολύ βραδύ ρυθμό (χρόνος ημιζωής στον άνθρωπο ~5 έτη). Γι’ αυτό και παρά την ελάχιστη ημερήσια πρόσληψη διοξινών, η έρευνα αποδεικνύει την ύπαρξή τους στο ανθρώπινο λίπος. Ενδιαφέρον παρουσιάζει από πλευράς δημόσιας υγείας και η παρατήρηση ότι οι διοξίνες περιέχονται στο μητρικό γάλα και από την οδό αυτή είναι δυνατό να επηρεάσουν το ανοσολογικό σύστημα των βρεφών.

Οι κυριότερες πηγές διοξινών είναι: το βοδινό κρέας (32%), το γάλα και τα προϊόντα του (35%), το κοτόπουλο (10%) και το χοιρινό κρέας (10%).⁹

Στην κατηγορία των χημικών παραγόντων θα πρέπει να περιλάβουμε και την καρκινογόνο δράση του καπνίσματος.

Αποτελεί κοινή γνώση πλέον ότι το κάπνισμα αποτελεί την κύρια αιτία του καρκίνου του πνεύ-

μονα. Οι αριθμοί είναι συγκλονιστικοί. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση υπολογίζονται σε 500.000 οι περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα κάθε χρόνο. Και βέβαια ανάλογοι είναι οι αριθμοί σε όλες τις ηπείρους. Οι προσπάθειες στις “αναπτυγμένες” χώρες να περιορίσουν τη χρήση του καπνού – κυρίως ανάμεσα στους νέους – αντισταθμίζονται από την αύξηση της κατανάλωσης στις “τρίτες” χώρες, χάρη στην ... γεναιόδωρη και ιδιαίτερα αποτελεσματική προσπάθεια των καπνοβιομηχανιών.

Όμως αποτελεί άμεση, επιτακτική ανάγκη για τη δημόσια υγεία να προβληθούν με τον πιο επίσημο τρόπο – και όχι μόνο από την πολιτεία – οι απόλυτα τεκμηριωμένες γνώσεις, όπως:

1. Το κάπνισμα αποτελεί την κύρια αιτία του καρκίνου του πνεύμονα – και άλλων οργάνων¹¹ – βασικό παράγοντα καρδιαγγειακών παθήσεων, παράγοντα κινδύνου για την οξεία λευχαιμία, αλλά και βλαπτικό παράγοντα για την ανοσολογική ετοιμότητα, την πνευματική ικανότητα, την σεξουαλικότητα του ατόμου...

2. Το παθητικό κάπνισμα αποτελεί σοβαρό παράγοντα κινδύνου, ιδιαίτερα για τα παιδιά.

3. Το κάπνισμα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζει δυσμενώς το βάρος των βρεφών, με προφανείς συνέπειες στην παιδική νοσηρότητα.

4. Η βλαπτική επίδραση του καπνίσματος ελάχιστα επηρεάζεται από το είδος του καπνού, του φίλτρου κλπ.

5. Η διακοπή του καπνίσματος οδηγεί σε ικανοποιητικό βαθμό στον περιορισμό των σχετικών βλαβών των οργάνων.

6. Η νικοτίνη οδηγεί στον εθισμό, την εξάρτηση με τον ίδιο μηχανισμό, με αυτόν της κοκαΐνης κλπ. προκαλώντας τις ίδιες βιοχημικές μεταβολές σε ειδική περιοχή του εγκεφάλου.

Ο αγώνας κατά του καπνίσματος σήμερα στις αναπτυγμένες τουλάχιστον χώρες, προσβλέπει στην ενημέρωση των νέων, στην αρχή της εφηβείας. Αργότερα, όταν η εξάρτηση από τη δράση της νικοτίνης αναπτυχθεί, τα αποτελέσματα είναι πενιχρά. Λύση στο πρόβλημα θα έδινε βέβαια η απαγόρευση της διαφήμισης.

ΦΥΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

α) Αμίαντος

Ο όρος χρησιμοποιείται για την περιγραφή μιάς ομάδας υλικών ορυχείων με μορφή ινιδίων με σχέση μήκους προς διάμετρο 3/1.

Ο θόρυβος γύρω από το υλικό αυτό είναι ευ-

ρύτερα γνωστός: Από τη μία πλευρά ένα υλικό με πολλές πρακτικές εφαρμογές και υψηλό ενδιαφέρον για τις παραγωγές χώρες και από την άλλη η αποδεδειγμένη καρκινογόνος δράση του. Θεωρείται πράγματι πως μετά την ακτινοβολία και το κάπνισμα αποτελεί τον πιο βέβαιο καρκινογόνο παράγοντα.¹² Έτσι εκτός από την πνευμονοκονίωση θεωρείται βέβαιο ότι προκαλεί καρκίνο του πνεύμονα και μεσοθηλίωμα. Ιδιαίτερα αυξημένος είναι ο κίνδυνος για τον καρκίνο του πνεύμονα στους καπνιστές. Η καρκινογόνος δράση του εξαρτάται από τον τύπο, το μέγεθος, τον τόπο εναπόθεσης, τη διαλυτότητα, την μεταναστευτική του ιδιότητα. Γενικά θεωρείται ότι ίνες μήκους $> 8\mu\text{m}$ και διάμετρο $< 0,25\mu\text{m}$ είναι εξ ίσου καρκινογόνες για όλα τα είδη, ανεξαρτήτως της πηγής τους.

Σημειώνεται ότι ο αμιάντος αποτελεί παράγοντα κινδύνου και για τον καρκίνο του λάρυγγα και σε μικρότερο βαθμό του στομάχου. Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για αύξηση των περιπτώσεων καρκίνου από τον αμιάντο στο πόσιμο νερό.

Οποσδήποτε γύρω από τη χρήση του διατυπώνεται προβληματισμός (IARC 1988).²

β) Υπεριώδης ακτινοβολία

Η υπεριώδης ακτινοβολία η οποία είναι πολύτιμη για τον άνθρωπο, αφού είναι απαραίτητη για την σύνθεση της βιταμίνης D, είναι παράλληλα, υπό προϋποθέσεις καρκινογόνος. Η γνώση αυτή, η οποία δεν εκτιμάται ιδιαίτερα από τους πολίτες, πρέπει με έμφαση να τονισθεί.

Η υπεριώδης ακτινοβολία (κυρίως σε μήκος κύματος 290-320) θεωρείται βασική αιτία του καρκίνου του δέρματος.¹³ Η σχέση αυτή στηρίζεται σε επιδημιολογικά στοιχεία (αύξηση σε περιοχές με μεγάλη ηλιοφάνεια, εντόπιση σε εκτεθειμένα μέρη του σώματος, αυξημένη σε μέρη με γνωστή μείωση του όζοντος κλπ.) αλλά και σε πειραματικά δεδομένα.

Η συχνότητα του καρκίνου αυτού δύσκολα εκτιμάται, διότι λόγω της ήπιας σχετικά διαδρομής του δεν δηλώνεται πάντοτε στις σχετικές υπηρεσίες. Στις ΗΠΑ υπολογίζονται σε 500.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του δέρματος κάθε χρόνο.¹³

Η συζήτηση συνεχίζεται γύρω από τη συμμετοχή της υπεριώδους ακτινοβολίας στην εκδήλωση του μελανώματος. Σήμερα γίνεται δεκτό ότι για ορισμένους τουλάχιστον τύπους μελανώματος η ακτινοβολία αυτή αποτελεί την κύρια αιτία. Η σημασία της σχέσης αυτής είναι προφανής.

Για την καρκινογόνο δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας ενοχοποιούνται διαταραχές του DNA (αποδεδειγμένα και πειραματικά) αλλά και άλλοι μηχανισμοί, μεταξύ των οποίων και η ανοσοκατασταλτική τους δράση. Για την προφύλαξη προτείνονται όλα τα μέτρα που περιορίζουν την έκθεση στην ακτινοβολία ή την επίδραση στο δέρμα.

γ) Ιονίζουσα ακτινοβολία

Η καρκινογόνος δράση της ιονίζουσας ακτινοβολίας ήταν γνωστή από τις αρχές του αιώνα. Αλλά η πιο τραγική επιβεβαίωση της δράσης αυτής ήλθε πριν 55 χρόνια, “από ψηλά”, στη Χιροσίμα. Οι θάνατοι από λευχαιμία, σε όσους επέζησαν, άρχισαν από τα πρώτα χρόνια και συνεχίζονταν σε αυξημένους ρυθμούς μέχρι πριν από λίγα χρόνια. Κατά το 1970 παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας και άλλων μορφών καρκίνου (πνευμόνων, οισοφάγου, στομάχου κá). Ανάλογα αποτελέσματα ακολούθησαν και τις “αθώες” πυρηνικές δοκιμές. Επί πολλά έτη παρατηρούνταν αυξημένα ποσοστά λευχαιμιών στις κοντινές περιοχές. Αποτελούσαν όμως μυστικό κρατικό ή των εταιρειών. Μυστικό αποτελούν και οι συνέπειες από τα “μικροατυχήματα”, των πυρηνικών εργοστασίων. Είναι γνωστός ο θόρυβος από την αύξηση της παιδικής λευχαιμίας, στην περιοχή Sellafield στην Αγγλία, περιοχή πυρηνικού εργοστασίου. Τελικά το πρόβλημα ξεχάστηκε μαζί με τα παιδιά.

Υπάρχουν όμως δυστυχώς και τα μακροατυχήματα. Οι τραγικές συνέπειες από το ατύχημα του Τσέρνομπιλ δεν έχουν ακόμη εκτιμηθεί. Είναι πράγματι ανυπολόγιστη και θα συνεχίζονται για χρόνια πολλά ακόμη. Ίσως θα είναι εκατομμύρια τα θύματα.

Ξεχωριστή θέση στην κατηγορία αυτή έχει ο κίνδυνος από το ραδόνιο. Οι σχετικές αναφορές για την επικινδυνότητα του σε επίπεδο πληθυσμού διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους. Και αυτό είναι φυσικό αφού η περιεκτικότητα του σε υλικά του υπεδάφους – που είναι η κύρια πηγή του – διαφέρει από χώρα σε χώρα. Έτσι ο κίνδυνος καρκινογένεσης είναι πολύ μεγαλύτερος στη Σουηδία (συγκέντρωση $\text{Ra} > 50 \text{ pCi/L}$ αέρα σε ορισμένες περιοχές) και σε περιοχές των ΗΠΑ (πολιτεία του Main $> 4.000 \text{ pCi/L}$ αέρα). Με βάση τις ως τώρα μετρήσεις υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ αναμένονται 5000-25000/ χρόνο περιπτώσεις καρκίνου από το ραδόνιο.¹⁴ Για τη χώρα μας

οι ως τώρα μετρήσεις που έχουν γίνει και συνεχίζονται από πολλούς φορείς, δίνουν πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις και ο σχετικός κίνδυνος είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, μολονότι δεν θα πρέπει να θεωρηθεί ανύπαρκτος. Γι αυτό και θεωρώ υπερβολική την προβολή του θέματος στις πρώτες σελίδες του τύπου. Η ανάγκη ή όχι της μέτρησης των συγκεντρώσεών του στα οικοδομικά υλικά στον τόπο της παραγωγής τους – που συζητείται στη βιβλιογραφία ως αφήσουμε να εκτιμηθεί από τους ειδικούς στη χώρα μας. Πηγή πληροφοριών σημαντική αποτελεί ασφαλώς η ημερίδα: “Ραδόνιο και Ελληνική κατοικία” 6-6-1996 που οργανώθηκε από την Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας.¹⁵

δ) Ηλεκτρομαγνητικά πεδία

Η βιβλιογραφία γύρω από την καρκινογόνο δράση των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων είναι πρόσφατη και πλούσια σε δεδομένα αλλά φτωχή σε σαφή συμπεράσματα, τουλάχιστον για τον μη ειδικό αναγνώστη.¹⁶ Τα μεγαλύτερα προβλήματα για την εκτίμηση της επικινδυνότητας των ραδιοκυμάτων αυτών συνδέονται με τη μεγάλη δυσχέρεια να προσδιορισθεί η έκθεση ενός ατόμου σε αυτά (χρόνος κλπ.). Οπωσδήποτε η έκθεση σε πολύ χαμηλές συχνότητες (ELF < 300 Hz) θεωρείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου και ιδιαίτερα της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Πρόδρομες παρατηρήσεις στις τηλεφωνήτριες της Ν.Υόρκης έδειξαν μία αύξηση του κινδύνου καρκινογένεσης και ιδιαίτερα για οξεία λευχαιμία και λεμφώματα. Αγωγοί υψηλής τάσεως, πομποί τηλεόρασης και ραδιοφώνου, ραντάρ, βρίσκονται στο στόχαστρο των φορέων υγείας, αλλά στην πράξη προς το παρόν ελάχιστα είναι τα προτεινόμενα μέτρα προφύλαξης.

ABSTRACT

Sinakos Z. Environment and cancer. Hell Iatr 2000, 66: 86 - 90.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Doll R, Hill A. Smoking and carcinoma of the lung. Br Med J 1950,739-48
2. IARC: Monographs on the evaluation of cancerogenic risks to humans. Lyon Inter Ag Res Cancer 1988
3. Nordstrom M. Increasing incidence of non-Hodgkins Lymphoma in Sweden 1958-1992. Oncol Rep 3.645-9
4. Hardell L: A case control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. Am Can Soc 1998, 85: 1353-8
5. Kogevinx M, Kauppinen T. Soft tissue sarcoma and non Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy-herbicides. Epidemiology 1955, 6-396-42
7. Becher H et al: Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. Cancer Causes Control 1996, 7: 312-21
8. Bertazzi A: Dioxin exposure and cancer risk. Sevedo accident. Epidemiology 1997, 8: 646-52
9. Ελευθεροχωρινός Η. Διοξίνες-Επιδράσεις στον άνθρωπο και το περιβάλλον. Γεωργία 1992
10. Upton C. Environmental Medicine. Introduction and overview: Environ Med 1990, 235-243
11. Nordsrom M, Hardelli L, Magnuson A, Hagberg H, Rask-Andersen A. Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factor for leukemia. Br J Cancer 1998, 77: 2048-52
12. Higginson J et al. Human cancer epidemiology and environmental causes. Cambridge Univ. Press 1992
13. Kripke M. Ultraviolet Radiation: Cancirogenesis. Dermat Nosok 1998; 72: 97-83
14. Παπαστεφάνου Κ. Ραδόνιο - Πυρηνική απειλή στις κατοικίες; 12ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο Θεσ/νίκης, 1998.
15. Κοκολιού Β και συν. Εθνική επισκόπηση ραδονίου στην Ελλάδα. (Εθν.Επιτρ. Αρ.Εν). 13ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο Θεσ/νίκης, 1998
16. Szmigielskis: Cancer morbidity in subjects occupationally exposed to high frequency electromagnetic radiation. Sci Total Envir 180-9-17

Αλληλογραφία:

Z. Sinakos
Αγ. Σοφίας 20
546 22 - Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Z. Sinakos
20, Ag. Sofias Str.
546 22 - Thessaloniki, Greece

Μυοκαρδιακή εμπλοκή σε λοιμώδη μονοπυρήνωση μιμούμενη οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

Δ.Γ. Αφθονίδης¹, Ι. Σαμουηλίδης², Δ.Ν. Λυπουρλής¹,
Ν.Ι. Αγγελοπούλου¹, Δ.Χ. Παργιανάς¹, Χ.Ν. Χαλκίδης¹

¹ Καρδιολογική Κλινική, 1ο Γενικό Νοσοκομείο "Άγιος Παύλος", Θεσσαλονίκη

² Παθολογική Κλινική, 1ο Γενικό Νοσοκομείο "Άγιος Παύλος", Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Περιγράφεται μία περίπτωση οξείας μυοκαρδίτιδας (εστιακή) σε νεαρό ασθενή, από λοιμώδη μονοπυρήνωση. Κριτήρια της διάγνωσης: 1. Κλινική - ΗΚΓραφική εικόνα και αύξηση μυοκαρδιακών ενζύμων, 2. Η παρουσία Mono-test θετικού και υψηλού τίτλου αντισωμάτων έναντι του καψιδίου

και πυρήνα του ιού Epstein-Barr (EBV), 3. Ο αποκλεισμός στεφανιαίας νόσου, με φυσιολογική στεφανιογραφία, 4. Ο αποκλεισμός της οξείας περικαρδίτιδας (με το ιστορικό, κλινική εξέταση, ΗΚΓ, υπερηχο-καρδιογράφημα).
Ελλην Ιατρ 2000, 66: 91 - 93.

Η λοιμώδης μονοπυρήνωση (Λ.Μ.) είναι μία οξεία και συνήθως καλοήθης λοιμώδης νόσος που προκαλείται από τον ιό Epstein-Barr (E.B.V.) Εμφανίζεται συχνότερα σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες¹.

Κλινική ένδειξη καρδιακής επιπλοκής στην πορεία της νόσου είναι σπάνια². Συμπτώματα που προέρχονται από το καρδιαγγειακό σύστημα κατά τη Λ.Μ. εμφανίζονται σε 3/500 ασθενείς³. Διαταραχές επαναπόλωσης στο ΗΚΓ επιφανείας, ανέρχονται στο 6%, χωρίς όμως σαφή αιτία.

Λόγω της σπανιότητας της καρδιακής επιπλοκής, περιγράφεται η ενδιαφέρουσα περίπτωση της εντοπισμένης (εστιακής) οξείας μυοκαρδίτιδας στο οπίσθιο-πλάγιο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας από τον E.B.V που εμμείτο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (Ο.Ε.Μ.)

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Ένας άνδρας 25 χρονών, προσήλθε το Δεκέμβριο του 1998 αναφέροντας από 24ώρου, επεισόδια οπισθοστερνικού άλγους με αντανάκλαση στα δύο άνω άκρα, συνοδευόμενα από εφίδρωση, και έμμετο, διάρκειας 30'-40' περίπου. Ο πόνος δεν συσχετιζόταν με τις αναπνοές το βήχα ή την κατάποση, δεν χειροτέρευε στην ύπτια θέση ούτε με τις κινήσεις του σώματος ούτε με την κόπωση γενικά. Δεν παραπονιόνταν για

αίσθημα παλμών ή δύσπνοια.

Συνολικά ανέφερε 4 επεισόδια, παρόμοια μεταξύ τους. Τις προηγούμενες 2-3 ημέρες ανέφερε φρίκια και πυρετό έως 38°C με πονόλαιμο. Δεν είχε ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, ούτε σακχαρώδη διαβήτη, ούτε υπερλιπιδαιμίας, δεν κάπνιζε, δεν έπινε οινοπνευματώδη ποτά. Επίσης, είχε αρνητικό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

Από την κλινική εξέταση: καρδιακοί τόνοι S₁-S₂ φυσιολογικοί, απουσία S₄, S₃, φυσημάτων και περικαρδιακής τριβής. Πνεύμονες: φυσιολογικό αναπνευστικό ψυθίρισμα. Δεν παρατηρήθηκε διάταση σφαγιτιδων, ούτε θρομβοφλεβίτιδα στα άκρα. Το ήπαρ ήταν φυσιολογικό, δεν υπήρχε ίκτερος, ο σπλήνας ψηλαφήθηκε όμως διογκωμένος. Οι λεμφαδένες δεν ήταν διογκωμένοι, υπήρχε ερυθρότητα του στοματοφάρυγγα, χωρίς βύσματα πύου στις αμυγδαλές. Χροιά δέρματος φυσιολογική. Ο ασθενής ήταν παχύσαρκος. Θερμοκρασία 38,4°C.

Α.Π. 120/80 - αρτηρίες ψηλαφητές παντού.

Καρδιακή συχνότητα = 80 σφύξεις / 1'.

Το ΗΚΓ επιφανείας κατά την εισαγωγή του, όπως και τις επόμενες ώρες της ίδιας ημέρας είχε ανάσπαση ST στις απαγωγές I, AVL (M0,5-1 mm) με κατάσπαση ST στην III, αρνητικό T στις III, AVF και οξυκόρυφα T στις προκάρδιες απαγωγές.

Την επόμενη ημέρα στο ΗΚΓ είχε διαφαιικά T (I, AVL) και επάνοδο των λοιπών διαταραχών επαναπόλωσης. Τις επόμενες ημέρες είχε T αρνητικά στις II, III, AVF και V6 απαγωγές.

Τα μυοκαρδιακά ένζυμα ήταν παθολογικά: C.P.K.: 885

(φ.τ. 190), MBCK 48μ. (φ.τ. < 25), SGOT: 125μ. (φ.τ. , 40) SGPT: 102 (φ.τ. < 40), LDH: 688 (<450) Τροπονίνη I: θετική. Μετά 7 ημέρες όλα τα μυοκαρδιακά ένζυμα και η τροπονίνη αποκαταστάθηκαν στο φυσιολογικό. Αντίθετα, με την παθολογική ενζυμική δραστηριότητα τα λευκά αιμοσφαίρια ήταν χαμηλά: 3600 → 3400 με 13% M.M.

Η κλινική εικόνα, τα ΗΚΓ επιφανείας και η ενζυμική δραστηριότητα παρομοίαζαν με εικόνα οξείας εμφράγματος μυοκαρδίου (Ο.Ε.Μ.), η εμφάνιση ωστόσο πυρετού με πονόλαιμο 2-3 ημέρες πριν την έναρξη των ενδοχλημάτων στο στήθος και η λευκοπενία, μας οδήγησαν σε περαιτέρω διερεύνηση του ασθενούς (ως γνωστόν το OEM προκαλεί λευκοκυττάρωση). Η ανίχνευση αντισωμάτων της Λοιμώδους Μονοπυρήνωσης (Μono-test) ήταν θετική, καθώς επίσης τα αντισώματα (IgG) έναντι του αντιγόνου του καψιδίου (Anti-VCA) και του πυρηνικού αντιγόνου του Ε.Β.Υ. (Anti-EBNA) ήταν αυξημένα (παθολογικά) την 7η ημέρα της νοσηλείας του (ενδεικτικά αποδραμούσης λοίμωξης) ενώ τα αντισώματα (IgM) έναντι του καψιδίου (Anti-VCA) και IgG (Anti-EA) ήταν αρνητικά. Όλα τα εργαστηριακά φαίνονται στον πίνακα 1. Έτσι εδραιώθηκε η διάγνωση της εστιακής οξείας μυοκαρδίτιδας από λοιμώδη μονοπυρήνωση.

Πίνακας 1. Εργαστηριακά ευρήματα του ασθενούς

| | | | |
|----------------------|---------------------------|---------|---------|
| Λευκά αιμοσφ.: | 3600-3.800-3.400-4.500 | | |
| | (Π 47%, Λ37% ΜΜ 13%) | | |
| Ht/Hb: | 37%/12g, 39%/14g | | |
| Αιμοπετάλια: | 149.000 | 157.000 | 194.000 |
| T.K.E.: | 15 | 10 | 11 |
| SGOT: | 125 | 105 | 56 |
| SGPT: | 102 | 55 | 46 |
| LDH: | 647 | 680 | 620 |
| CPK: | 885 | 571 | 256 |
| MBCK: | 48 | 28 | 13 |
| Τροπονίνη I: | (+) | | (-) |
| Σάκχαρο: | 112 | 87 | |
| Ουρία: | 26 | 28 | |
| Κρεατινίνη: | 1,0 | 1,0 | |
| K+ ορού: | 4,7 | 5,1 | |
| Na+ ορού: | 142 | 138 | |
| Χοληρυθρίνη: | 0,7/0,6 | | |
| Γενική ούρων: | Χωρίς παθολογικά ευρήματα | | |
| Mono-test: | (+) | | |
| Anti-VCA (IgM): | Αρνητικό (-) | | |
| Anti-E.A. EBV (IgG): | Αρνητικό (-) | | |
| Anti-VCA (IgG): | 135 Au/ml (φ.τ. <20) | | |
| Anti-EBNA (IgG): | 309 Au/ml (φ.τ. <20) | | |

Στο υπερηχοκαρδιογράφημα παρατηρήθηκε: απουσία περικαρδιακού υγρού, φυσιολογικές διαστάσεις κοιλότητων, καλή συστολική λειτουργία (E.F. ≈ 60%) και κατά τον έλεγχο με Doppler οι βαλβίδες δεν παρουσίαζαν παθολογικά ευρήματα.

Βέβαια η παρουσία πυρετού, λευκοπενίας και οπισθοστερνικού άλγους σε συνδυασμό με το νεαρό της ηλικίας του ασθενούς θα ταίριαζε για οξεία περικαρδίτιδα ιογενούς αιτίας. Όμως τα χαρακτηριστικά του πόνου όπως περιγράφονται στο ιστορικό του ασθενούς, η ΗΚΓραφική εικόνα (↑ ST σε δύο απαγωγές με εικόνα κατόπτρου στις III,

AVF) η κλινική εξέταση (απουσία περικαρδιακής τριβής) και υπερηχοκαρδιογραφικά η απουσία περικαρδιακού υγρού απέκλεισαν την πιθανή διάγνωση της οξείας περικαρδίτιδας.

Από την τηλε-ακτινογραφία καρδιάς διαπιστώθηκε: φυσιολογικός ΚΘΔ με φυσιολογική πνευμονική αγγείωση. Από το σπινθηρογράφημα με θάλιο, ανευρέθη μικρή “ψυχή περιοχή” στην οπισθοπλάγια μούρα του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας στην κόπωση που αποκαταστάθηκε στην ηρεμία. Από τον στεφανιογραφικό έλεγχο καταγράφηκαν: φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, με φυσιολογικές πιέσεις και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης (E.F.). Ένα μήνα μετά την έξοδό του από το Νοσοκομείο ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η λοιμώδης μονοπυρήνωση είναι συνήθως, μία καλοήθης λοιμώδης νόσος που προκαλείται από τον ερπητοϊό Epstein-Barr.

Η νόσος χαρακτηρίζεται: κλινικά από την τριάδα πυρετός, φαρυγγίτιδα, λεμφαδενοπάθεια και εργαστηριακά από άτυπη λεμφοκυττάρωση. Σπληνομεγαλία εμφανίζεται στους μισούς περίπου ασθενείς, ενώ ηπατομεγαλία στο 10%.

Σπάνιες είναι οι νευρολογικές, εκδηλώσεις (άσηπτη μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, οξύ παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, κώμα).

Ακόμη πιο σπάνιες είναι οι καρδιαγγειακές επιπλοκές^{3,4}. Μπορεί να περιλαμβάνουν την περικαρδίτιδα, την οξεία μυοκαρδίτιδα, διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγής, ή ΗΚΓραφικές ανωμαλίες και σπανιότατα τη θανατηφόρα έκβαση της οξείας μυοκαρδίτιδας (αρρυθμικός θάνατος-αιφνίδιος)⁵⁻⁹. Το χαρακτηριστικό επιδημιολογικό γνώρισμα της νόσου, είναι η εμφάνισή της σε νεαρούς ενήλικες ιδιαίτερα μεταξύ 15-25 ετών.

Η παρατηρούμενη σπανιότητα των επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα ενισχύει την άποψη του Hoagland³ “ότι υπάρχει ελάχιστος φόβος καρδιακών επιπλοκών σ’ αυτή τη νόσο”. Οπωσδήποτε εάν παρουσιασθεί οξεία μυοκαρδίτιδα χρειάζεται εντατική παρακολούθηση. Η διάγνωση της Λ.Μ. τίθεται από το ιστορικό και την κλινική εξέταση που προαναφέρθηκε καθώς και από την παρουσία: 1) θετικού test ετεροφίλων αντισωμάτων 2) άτυπης λεμφοκυττάρωσης, 3) λευκοπενίας-θρομβοπενίας (συχνά) και 4) ειδικών αντισωμάτων IgM, IgG. Στο νεαρό ασθενή μας ενώ αρχικά η κλινική, η ΗΚΓραφική εικόνα και η ενζυμική δραστηριότητα έμοιαζαν με Ο.Ε.Μ. η παρουσία πυρετού και πονόλαιμου από ημερών, σε συνδυασμό με τη λευκοπενία, μας οδήγησαν σε άλλη κα-

τεύθυνση από τη στεφανιαία νόσο.

Εργαστηριακά το θετικό Μονο-test και η παρουσία αυξημένων αντισωμάτων (IgG) έναντι του αντιγόνου του καψιδίου και του πυρηνικού αντιγόνου του Ε.Β. επιβεβαίωσε την υπόνοια για εστιακή οξεία μυοκαρδίτιδα από ιό Epstein-Barr (Λ.Μ) σε συνδυασμό με τη φυσιολογική στεφανιογραφία. Η παρουσία μικρής ψυχρής περιοχής, στην κόπωση στο σπινθηρογράφημα είναι συμβατή, και με οξεία μυοκαρδίτιδα¹⁰ η δε πλήρης αποκατάσταση της περιοχής αυτής στην ηρεμία μπορεί να οφείλεται σε αλλαγές της γεωμετρίας της καρδιάς στην κόπωση^{11,12} και όχι σε αλλαγές της μυοκαρδιακής αιμάτωσης. Έτσι θα πρέπει να τονισθεί, ότι η οξεία μυοκαρδίτιδα από Λ.Μ. δεν θα πρέπει να αποκλείεται σε νεαρά άτομα που παρουσιάζονται με ευρήματα συμβατά με Ο.Ε.Μ.

ABSTRACT

Afthonidis D, Samouilidis I., Lypourlis D, Age-lopoulou N, Pargianas D, Chalkidis Ch. Myocardial involvement mimicking acute myocardial infarction in infectious mononucleosis. Hell Iatr 2000, 66: 91 - 93.

We describe a case of acute myocarditis (focal), in a young adult, with infectious mononucleosis (I.M.), with the following criteria for diagnosis: 1. Clinical presentation, E.C.G. findings and myocardial enzymes elevation. 2. Positive Mono test and high antibody titer against Epstein-Barr virus capsid and nuclear antigens. 3. Exclusion of coronary artery disease with coronary arteriogram. 4. Exclusion of acute pericarditis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Niederman J.*: Λοιμώδης Μονοπυρήνωση In Harrison's "Εσωτερική Παθολογία" 8η Έκδοση (Ελληνική) New York: McGraw-Hill Book Company. 1977, 1247-50.
2. *Butler T, Pastore J, Simon G, Worthington M.*: Infectious mononucleosis myocarditis. I Infect 1981, 3, 172-5.
3. *Hoagland R.*: Mononucleosis and heart disease. Am J Med Sci, 1964, 248: 35-7.
4. *Hoagland R.* Infectious Mononucleosis New York: Grune and Stratton, 1967: 61-8.
5. *Schooley R.* Epstein-Barr virus infectious, including infectious mononucleosis, In: Harrison's: Principles of Internal Medicine, 12th ed N. York: McGraw-Hill book company, 1991: 689-92.
6. *Frishman W, Krans M, Zabkar J et al.*: Infectious mononucleosis and fatal myocarditis. Chest 1977, 72: 535-8.
7. *Tyson A., Hackshaw B, Kutcher M.*: Acute Epstein-Barr virus myocarditis simulating myocardial infarction with cardiogenic shock. Southern Med J 1989, 82(2):1184-7.
8. *Constanzo-Nordin MR, O'Connell TB, Subramanian R, et al.*: Myocarditis confirmed by biopsy presenting as acute myocardial infarction Br Heart J 1985, 53: 25-9.
9. *Wynne and Braunwald Eug.*: The cardiomyopathies and myocarditides In: Braunwald (ed): Heart disease, 5th ed Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: 1435-9.
10. *Miklozek C, Crumpacker C, Royal H. et al.*: Myocarditis presenting as acute myocardial infarction. Am Heart J 1988, 115: 768-76.
11. *Gewirtz H, Grotte GJ, Strauss HW et al.*: The influence of left ventricular volume and wall motion on myocardial images. Circulation 1979, 59: 1172-7.
12. *Tauberg S, Orié J, Bartlett B et al.*: Usefulness of Thallium-201 for distinction of ischemic from idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1993, 71: 674-680.

Αλληλογραφία:

Δ. Γ. Αφθονίδης
Βούλγαρη 59
542 48 – Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

D.G. Afthonidis
59, Voulgari Str.
542 48 – Thessaloniki, Greece