

Ελληνικη Ιατρικη

Τόμος 75 • Τεύχος 2
Απρίλιος – Ιούνιος 2009

Περιεχόμενα

Ενημερωτικά άρθρα	101	Εγκεκριμένες ενδείξεις και μελλοντικές προοπτικές χορήγησης της ανασυνδυσμένης ανθρώπινης TSH <i>N. Ποντικίδης, G.E. Κρασσάς</i>
	112	Άσκηση και νευροβιολογικοί μηχανισμοί της μνήμης <i>A. Καϊκη-Αστάρα</i>
	124	Σαρκώματα μαλακών μορίων <i>X. Καλέκου-Γρέκα</i>
Ερευνητικές εργασίες	134	Μεταβολές των τιμών αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε πανεπιστημιακή παθολογική κλινική και παράγοντες που συσχετίζονται με αυτές <i>H. Χύτας, M. Παπαϊωάννου, S. Μεταλλίδης, P. Νικολαΐδης, N. Ντόμπρος</i>
	144	Εγκεφαλικό απόστημα <i>A. Λευκόπουλος, A. Μπαλτατζίδης, A. Δρεβελέγκας, A. Χαριτάνη, A.Σ. Δημητριάδης</i>
	149	Η αντιοξειδωτική δράση του κρόκου Κοζάνης (<i>Crocus sativus L.</i>) στις λιποπρωτεΐνες του ορού <i>K. Μακέδον, S. Ηλιάδης, Θ. Φεοληκίδης, M. Γώγου, E. Καρά, G. Παπαγεωργίου</i>
	154	Απεικονιστικά και σπιρομετρικά ευρήματα σε εργαζομένους που εκτέθηκαν σε χαμηλές συγκεντρώσεις χρυσοτίλη <i>L. Σιγλετίδης, Δ. Χλωρός, Δ. Σπυράτος, Θ. Κωνσταντινίδης, I. Φουρκιώτου, S. Μάρκου</i>
Επίκαιρο θέμα	163	Οι δυνατότητες της υπολογιστικής τομογραφίας κωνικής δέσμης και οι διαφορές της από την συμβατική αξονική τομογραφία <i>A. Δελαντώνη</i>
Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις	169	Πνευμονική εμβολίη σε ασθενή φορέα των μεταλλάξεων Leiden και G20210A της προθρομβίνης σε ετεροξυγωτία <i>Θ. Φρεγγιάδης, Θ. Ακριτίδου, A. Σπυρίδης, A. Λαμπρόπουλος, M. Αλεβίζος</i>
	175	Νόσος του Castleman σε ασθενή με χοληδοχολιθίαση <i>X. Σπυρίδης, S. Αράπογλου, A. Καμπαρούδης, S. Άλ Μογραμπί, S. Παπαδόπουλος, I. Βενιζέλος, Γ. Φραγκανδρέας, Δ. Τσαντήλας, Θ. Γερασμιάδης</i>

Helleniki Iatriki

Volume 75 • No 2
April – June 2009

Contents

<i>Brief reviews</i>	101	Approved indication and future prospects for the use of recombinant human TSH <i>Pontikides N, Krassas GE.</i>
	112	Exercise and neurobiological mechanisms of memory <i>Kaiki-Astara A.</i>
	124	Soft tissue sarcomas <i>Kalekou-Greka Ch.</i>
<i>Investigative papers</i>	134	Changes in hematocrit and hemoglobin levels during hospitalization in a university hospital internal medicine ward <i>Chytas I, Papaioannou M, Metallidis S, Nikolaidis P, Dombros N.</i>
	144	Brain abscess: findings in magnetic resonance imaging <i>Lefkopoulos A, Mpaltatzidis A, Drevelegas A, Haritanti A, Dimitriadis AS.</i>
	149	Antioxidant effect of saffron (<i>Crocus sativus L.</i>) on lipid oxidation in serum <i>Makedou K, Iliadis S, Feslikidis Th, Gogou M, Kara E, Papageorgiou G.</i>
	154	Radiographic and spirometric findings among workers who were exposed to low concentration of chrysotile <i>Sichletidis L, Chloros D, Spyros D, Konstantinidis T, Fourkiotou I, Markou S.</i>
<i>Special article</i>	163	The potential of cone beam computer tomography and its differences from conventional computer tomography <i>Delantoni A.</i>
<i>Case reports</i>	169	Pulmonary embolism in a patient double heterozygous for factor V Leiden and factor II G20210A mutations <i>Frengidis Th, Akritidou Th, Spiridis A, Lambropoulos A, Alevizos M.</i>
	175	Castleman's disease in a patient with bile duct lithiasis <i>Spiridis Ch, Arapoglou S, Kambaroudis A, Al Mograbi S, Papadopoulos S, Venizelos J, Fragandreas G, Tsantilas D, Gerasimidis Th.</i>

Εγκεκριμένες ενδείξεις και μελλοντικές προοπτικές χορήγησης της ανασυνδυσμένης ανθρώπινης TSH

Νικόλαος Ποντικίδης, Γεράσιμος Ε. Κρασσάς

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

Περίληψη. Το καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς έχει άριστη πρόγνωση εφόσον αντιμετωπίσθει με τον κατάλληλο τρόπο που συνίσταται, στην σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή, στη μετεγχειρητική χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου για την καταστροφή του θυρεοειδικού υπολείμματος, και τέλος, στη θεραπεία καταστολής με θυρεοειδικές ορμόνες. Για την έγκαιρη διάγνωση τυχόν υπολειμματικής νόσου ή της υποτροπής της, συνήθως χρησιμοποιούνται ο προσδιορισμός της θυρεοσφαιρίνης του ορού και ο απεικονιστικός έλεγχος με πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου κυρίως, καθώς και το υπερηχογράφημα τραχηλικής χώρας. Ο κλασικός τρόπος προσδιορισμού της θυρεοσφαιρίνης με ή χωρίς σύγχρονη απεικόνιση, ήταν για πολλά χρόνια η μέτρησή της σε συνθήκες υποθυρεοειδισμού που προκαλούνταν από τη διακοπή των θυρεοειδικών ορμονών και την αύξηση της ενδογενούς TSH. Η βιοσύνθεση και η χρησιμοποίηση στην κλινική πράξη της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης (recombinant

human-rh) TSH στη διάγνωση και αντιμετώπιση του διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς, ήταν κατά γενική ομολογία μια από τις πιο σημαντικές προδόδους στη θυρεοειδολογία την τελευταία δεκαετία. Η βιόθεια της rhTSH στον προσδιορισμό της θυρεοσφαιρίνης και την επιτυχή εξάλειψη του θυρεοειδικού κολοβώματος, αποδείχθηκε το ίδιο αποτελεσματική με εκείνην μετά τη διακοπή των θυρεοειδικών ορμονών και την πρόκληση υποθυρεοειδισμού. Σκοπός του ανασκοπικού αυτού άρθρου ήταν να παρουσιασθούν τα υπάρχοντα δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εγκεκριμένων ενδείξεων της rhTSH στη διάγνωση και αντιμετώπιση του διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς, και επιπλέον, να υπομνησθούν οι μελλοντικές προοπτικές χορήγησής της τόσο στη θυρεοειδολογία, όσο και σε άλλα επιστημονικά πεδία.

Ελλην Iatpr 2009, 75: 101-111.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (ΔΚΘ) χαρακτηρίζεται το καρκίνωμα που προέρχεται από τα επιθηλιακά κύτταρα των θυλακίων του θυρεοειδούς και συνεχίζει να διατηρεί ορισμένα βασικά βιολογικά χαρακτηριστικά υγιούς θυρεοειδικού ιστού, όπως είναι η έκφραση του συμμεταφορέα νατρίου-ιωδίου (sodium iodine symporter), ενός σημαντικού χαρακτηριστικού των θυρεοειδικών κυττάρων απαραίτητου για την ειδική πρόσληψη του ιωδίου¹. Η συχνότητα ανίχνευσης του ΔΚΘ παρουσιάζει μια αύξηση διε-

θνώς², η οποία ενδεχομένως, σε ορισμένο ποσοστό, να οφείλεται στις βελτιωμένες μεθόδους ανίχνευσης "υποκλινικών" όγκων³. Με την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση που είναι η ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή, και η οποία ακολουθείται από τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου (radioactive iodine-RAI) για την καταστροφή του υπολειμματικού θυρεοειδικού ιστού, και τη θεραπεία καταστολής της θυρεοτρόπου ορμόνης (thyrotropin-stimulating hormone-TSH) στη συνέχεια με L-θυροξίνη (LT4), το ΔΚΘ έχει γενικά άριστη πρόγνωση^{4,5}. Παρότι δεν υπάρχει ομοφωνία στην

βιβλιογραφία, σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή θεωρείται η εγχείρηση που αφήνει υπολειψιατικό θυρεοειδικό ιστό ≤ 2 γρ. στον αντίστοιχο λοβό, και ολική, όταν αφορά και στους δύο λοβούς και στον ισθμό, ενώ ως θεραπεία καταστολής νοείται, και εδώ αυθαίρετα, τιμή TSH κατ' άλλους στα κατώτερα επίπεδα του φυσιολογικού (περίπου 0,3 mIU/L), και κατ' άλλους $<0,1$ mIU/L εφόσον η τιμή της ελευθερηγής T3 ευρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων^{6,7}. Τα συνολικά ποσοστά δεκαετούς επιβίωσης ασθενών με τη νόσο είναι ιδιαίτερα υψηλά και ανέρχονται στο 85%^{8,9}, μολονότι το ποσοστό αυτό μειώνεται στο 25-40% στις περιπτώσεις όπου συνπάρχουν μακρινές μεταστάσεις¹⁰⁻¹². Τα ποσοστά υποτροπής της νόσου στη διάρκεια της ζωής του ασθενούς, είναι σχετικά υψηλά και κυμαίνονται σε ορισμένες σειρές από 10-30%^{4,5,9,13}. Ως εκ τούτου, απαιτείται ισόβια παρακολούθηση σε όλους τους ασθενείς που επεβίωσαν και κατάλληλη συμπληρωματική θεραπεία σε σημαντικό ποσοστό εξ αυτών, με συνακόλουθη εξυπακούνται οικονομική και λοιπή (π.χ. ποιότητα ζωής) επιβάρυνση. Πρόσφατα, τόσο η Αμερικανική όσο και η Ευρωπαϊκή θυρεοειδική ένωση, εξέδωσαν διαβαθμισμένες οδηγίες βασισμένες σε δεδομένα, αναφορικά με τη διάγνωση, τη θεραπευτική αντιμετώπιση και τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών με ΔΚΘ^{14,15}. Αναφορικά με την τελευταία, οι ενδεδειγμένες μέθοδοι διάγνωσης της εμμένουσας νόσου ή της υποτροπής της, είναι ο προσδιορισμός της θυρεοσφαιρίνης (thyroglobulin-Tg) στον ορό και ο απεικονιστικός έλεγχος με υπερηχογράφημα του τραχήλου και/ή πρόσληψη RAI¹⁶. Για πολλές δεκαετίες, ο κλασικός τρόπος απεικόνισης της ύπαρξης ορθότοπου ή έκτοπου θυρεοειδικού η νεοπλασματικού ιστού και μέτρησης της Tg, ήταν η διακοπή της θεραπείας καταστολής με τις θυρεοειδικές ορμόνες (ΔΘΟ) προκειμένου να αυξηθεί η ενδογενής TSH και έτσι να διεγερθεί η πρόσληψη RAI καθώς και η ευαισθησία του προσδιορισμού της Tg¹⁷. Η βιοσύνθεση και η εισαγωγή ωστόσο στην άλινική πράξη στη δεκαετία του '90 της ανασυνδυασμένης με βιοτεχνολογικές μεθόδους ανθρώπινης (rh) TSH, έδωσε τη δυνατότητα εναλλακτικών διαγνωστικών και θεραπευτικών χειρισμών στους ασθενείς με ΔΚΘ ανάλογων της ΔΘΟ.

Σκοπός του ανασκοπικού αυτού άρθρου είναι να παρουσιαστούν τα ήδη υπάρχοντα δεδομένα αναφορικά με τη συμβολή της rhTSH στη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς στα χρόνια

που μεσολάβησαν από την πρώτη έγκριση για άλινική χρήση, και να εξετασθούν οι μελλοντικές προοπτικές χορήγησής της.

Α. ΑΝΑΠΤΥΞΗ rhTSH ΚΑΙ ΠΡΩΤΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΓΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΥΣ ΣΚΟΠΟΥΣ

Μολονότι η βιολογική δράση της βόειας TSH ως διεγέρτη της θυρεοειδικής λειτουργίας έχει τεκμηριωθεί ήδη από το 1922¹⁸, η βιοχημική της δομή δεν έγινε γνωστή πάρα πολύ αργότερα, το 1971¹⁹. Πρόκειται για μια υποφυσιακή ετεροδιμερή πολυπεπτιδική γλυκοπρωτεΐνη ορμόνη, αποτελούμενη από δύο υπομονάδες, α και β. Η α-υπομονάδα είναι κοινή και στις τέσσερις γλυκοπρωτεΐνες ορμόνες, LH, FSH, χοριακή γοναδοτροπίνη και TSH, ενώ η β-υπομονάδα διαφέρει και είναι αυτή που προσδιορίζει την ειδική βιολογική δράση της κάθε μιας ξεχωριστά. Οι διευκολύνσεις που παρέχει η σύγχρονη βιοτεχνολογία έδωσαν τη δυνατότητα της ανίχνευσης και αποκωδικοποίησης των γονιδίων και των δύο υπομονάδων της TSH αρχικά, καθώς και της κατανόησης της σημασίας που έχει για τη βιολογική δράση και τον μεταβολισμό της η γλυκοζυλίωση του μορίου της, και στη συνέχεια, της μαζικής παραγωγής της rhTSH²⁰⁻²³. Μετά τις πρώτες εφαρμογές σε πειραματόζωα, αποδείχθηκε η δραστικότητά της και σε εθελοντές με ΔΚΘ, στους οποίους η χορήγηση 10 IU rhTSH, που ισοδυναμούν περίπου με 1 mg TSH, σε 2-3 διαδοχικές ενέσιμες δόσεις, οδήγησε σε μεγάλη αύξηση της ενδογενούς TSH σε επίπεδα 100-200 mIU/L²⁴. Η αποτελεσματικότητα της rhTSH, ως ισχυρού διεγέρτη της θυρεοειδικής λειτουργίας, σε συνδυασμό με την απουσία αλλεργικών αντιδράσεων, που παρατηρούνται σε μεγάλο βαθμό με τη χρήση της βόειας TSH, οδήγησε στην απόφαση του σχεδιασμού των πρώτων άλινικών δοκιμών της σε μεγάλο αριθμό ασθενών με ΔΚΘ ελεγμένων με ομάδα μαρτύρων ασθενών που υποβλήθηκαν στον ίδιο έλεγχο αλλά μετά από ΔΘΟ και πρόσκληση υποθυρεοειδισμού. Στην πρώτη άλινική μελέτη, στην οποία χορηγήθηκαν δύο διαδοχικές δόσεις 0,9 mg rhTSH, τα μέσα επίπεδα της ενδογενούς TSH αυξήθηκαν σε 10 και 130 mIU/L μετά την πρώτη και δεύτερη ένεση αντίστοιχα. Την τρίτη ημέρα χορηγήθηκε RAI και δύο ημέρες αργότερα οι ασθενείς υποβλήθηκαν στον πρώτο σπινθηρογραφικό έλεγχο ενώ συνέχιζαν να λαμβάνουν LT4. Το δεύτερο σπινθηρογραφημα διενεργήθηκε μετά από ΔΘΟ ενώ οι ασθενείς ήταν υποθυρεοειδικοί με μέση τιμή TSH ≥ 25 mIU/L.

Μεταξύ των 62 ασθενών που είχαν θετικό σπινθηρογράφημα είτε με τη μία ή και με τις δύο μεθόδους, υπήρξε ταυτόσημη απεικόνιση στα δύο σπινθηρογραφήματα σε 41 ασθενείς (66%) οι οποίοι είχαν τουλάχιστον ένα θετικό σπινθηρογράφημα²⁵. Στη δεύτερη κλινική μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε παρόμοιο πρωτόκολλο, επιβεβαιώθηκε η αποτελεσματικότητα της rhTSH, η χοήση της οποίας έδειξε ταυτόσημα αποτελέσματα με εκείνα των υποθυρεοειδικών ασθενών μετά ΔΘΟ σε ποσοστό 75%. Αξιοσημείωτο ήταν επίσης το γεγονός ότι τιμή της Tg μετά διέγερση με rhTSH $\geq 2 \text{ ng/ml}$, ήταν δηλωτική της παρουσίας μακρινών μεταστάσεων στο σύνολο (100%) των περιπτώσεων²⁶. Τα δεδομένα των δύο παραπάνω μελετών οδήγησαν στην έγκριση από τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ, στις 30 Νοεμβρίου 1998, της χρησιμοποίησης της rhTSH (ως Thyrogen[®]) στην κλινική πράξη ως συμπληρωματικού διαγνωστικού μέσου για τον έλεγχο της Tg με ή χωρίς σπινθηρογραφικό έλεγχο με RAI κατά την μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών με ΔΚΘ, προκειμένου να ανιχνευθούν έγκαιρα τυχόν υπολειμματικές εστίες της νόσου ή υποτροπή της. Δύο σχεδόν χρόνια αργότερα, η χορήγηση rhTSH εγκρίθηκε για τον ίδιο λόγο και από τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ασθενείς με χαμηλού κινδύνου ΔΚΘ που είχαν πολύ χαμηλές τιμές Tg υπό θεραπεία καταστολής με LT4, θα μπορούσαν πλέον να ελέγχονται με προσδιορισμό της διηγεμένης με rhTSH τιμής της Tg.

Β. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ rhTSH ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΟΒΟΗΘΗΣΗ ΤΗΣ ΕΞΑΛΕΙΨΗΣ (ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗΣ) ΤΟΥ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΟΥ ΚΟΛΟΒΩΜΑΤΟΣ ΜΕ RAI

Ως θεραπεία με RAI ορίζεται η συστηματική χορήγηση 131-Ιωδιούχου Na ή K για την εκλεκτική ακτινοβόληση του θυρεοειδικού υπολείμματος, μακροσκοπικών εστιών ΔΚΘ ή μη δυνάμενων να αφαιρεθούν χειρουργικά εστιών ΔΚΘ¹. Η πρώτη ένδειξη χορήγησης RAI που είναι η καταστροφή ή η εξάλειψη του θυρεοειδικού κολοβώματος, είναι μια συμπληρωματική μετεγχειρητική μέθοδος αντιμετώπισης των ασθενών με ΔΚΘ. Αποσκοπεί στο να εξαλείψει τον εναπομείναντα μετά τη θυρεοειδεκτομή ιστό προκειμένου να αυξηθεί με τον τρόπο αυτόν η ευαισθησία και η εξειδίκευση του προσδιορισμού της Tg, ως καρκινικού δείκτη, κατά τον έλεγχο των ασθενών με ΔΚΘ, ώστε να ανιχνευθούν έγκαιρα περιπτώσεις παραμονής ή υπο-

τροπής της νόσου. Η χορήγηση RAI αυξάνει επίσης την ευαισθησία του μετεγχειρητικού διαγνωστικού ολόσωμου σπινθηρογραφήματος με RAI ώστε να είναι δυνατή η ανίχνευση “αφανών” έως τότε μεταστατικών εστιών²⁷, και στη συνέχεια η καταστροφή τους με τη χορήγηση θεραπευτικών πλέον δόσεων RAI. Κατά συνέπεια, η μετεγχειρητική καταστροφή του θυρεοειδικού υπολείμματος μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της νοσηρότητας και κατά συνέπεια της θνησιμότητας^{14,27,28}. Η χορήγηση RAI για την καταστροφή του θυρεοειδικού υπολείμματος μετά την ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή, είναι μια καταξιωμένη μέθοδος που ακολουθείται σε ασθενείς που πάσχουν από ΔΚΘ. Τη μόνη εξαίρεση αποτελεί η παρουσία μονήρους εστίας θηλώδους καρκινώματος με μέγιστη διάμετρο $\leq 1 \text{ cm}$ το οποίο δεν συνοδεύεται από:

- ενδείξεις μετάστασης
- διήθηση της κάψας του θυρεοειδούς
- ιστορικό προηγηθείσας εξωτερικής ακτινοβόλησης στην περιοχή του τραχήλου, και
- δυσμενή ιστολογική εικόνα όπως συμβαίνει στους υποτύπους με υψηλά ή κυλινδρικά κύτταρα ή είναι διάχυτα σκληρυντικού τύπου¹.

Η αποτελεσματικότητα της μετεγχειρητικής καταστροφής του θυρεοειδικού ιστού εκτιμάται συνήθως 6-12 μήνες μετά τη χορήγηση θεραπευτικής δόσης RAI, και βασίζεται στα παρακάτω τρία κριτήρια:

α) απουσία ορατής καθήλωσης του RAI στην κοίτη του θυρεοειδούς, ή εφόσον είναι ορατή, να είναι $<0.1\%$ (αυθαίρετο κατώφλι)

β) απουσία απάντησης της Tg μετά διέγερση (με rhTSH ή ΔΘΟ): ως τέτοια νοείται τιμή της Tg $<1 \text{ ng/ml}$, με την προϋπόθεση της απουσίας αυξημένων τίτλων αντι-Tg αυτοαντισωμάτων, και

γ) απουσία ύποπτων ευρημάτων στο υπερηχογράφημα του τραχήλου²⁹⁻³¹.

Η κλασική μέθοδος προετοιμασίας για την παραπάνω ένδειξη χορήγησης RAI ήταν για δεκαετίες η ΔΘΟ και η ως εξ αυτής αύξηση της ενδογενούς TSH μέσω του υποθυρεοειδισμού. Επίπεδα TSH $\geq 30 \text{ mIU/L}$ πιστεύεται ότι αυξάνουν την έκφραση του συμμεταφορέα νατρίου-ιωδίου και μ' αυτόν τον τρόπο την αποτελεσματικότητα της προσλαμβανόμενης δόσης RAI¹⁵. Αύξηση των επιπέδων της TSH αυτού του επιπέδου μπορεί να επιτευχθεί 3-6 τουλάχιστον εβδομάδες μετά την ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή, ή 4-5 εβδομάδες μετά διακοπή της LT4. Για τη συντόμευση του χρονικού αυτού διαστήματος μπορεί να χορηγηθεί τρι-ιοδωθυρόνη (LT3) αντί για LT4 μέχρι 2 περίπου

εβδομάδες πριν τη χορήγηση RAI, σε μια προσπάθεια να μειωθεί η διάρκεια του υποθυρεοειδισμού. Η διαδικασία αυτή ωστόσο, έχει το μειονέκτημα ότι προκαλεί συμπτώματα υποθυρεοειδισμού στην πλειονότητα των ασθενών που διαρκούν για αρκετές εβδομάδες ή μήνες³²⁻³⁵, όπως: καταβολή δυνάμεων, κατάθλιψη, αδυναμία συγκέντρωσης, διαταραχές ύπνου, αύξηση βάρους, δυσκοιλιότητα, ξηροδερμία, βράγχος φωνής, οίδημα, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας, δυσλιπιδαιμία κ.α.³³. Άρα η ΔΘΟ, ιδιαίτερα μάλιστα όταν επαναλαμβάνεται συχνά, συνοδεύεται από σοβαρές επιπτώσεις στη νοητική λειτουργία, στην ποιότητα ζωής, όπως αυτή εκτιμάται με ειδικά ερωτηματολόγια, και τέλος, αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για τη γενικότερη υγεία, ιδιαίτερα δε σε ηλικιωμένα άτομα με συνοδά σοβαρά προβλήματα υγείας³²⁻³⁶.

Αρκετές, μη τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν καταδείξει ότι η rhTSH μπορεί να διεγείρει την πρόσληψη RAI από τα κύτταρα του μετεγχειρητικού θυρεοειδικού ιστού και να οδηγήσει σε πλήρη εξάλειψη του θυρεοειδικού υπολείμματος^{29,37,38}. Σχετικά πρόσφατα οι Pacini και συν.²⁹, σε μια τυχαιοποιημένη και ελεγμένη με ομάδα μαρτύρων πολυκεντρική μελέτη, προσπάθησαν να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορήγησης 100 mCi (3,7 GBq) RAI είτε μετά ΔΘΟ και συνακόλουθο υποθυρεοειδισμό, είτε μετά διέγερση με rhTSH, στην καταστροφή του υπολειμματικού θυρεοειδικού ιστού. Σύμφωνα με το πρωτόκόλλο της μελέτης, οι ασθενείς έλαβαν δύο διαδοχικές ενέσεις rhTSH 0,9 mg και την τρίτη ημέρα τους χορηγήθηκαν 100 mCi RAI. Μολονότι τα αποτελέσματα έδειξαν παρόμοια ποσοστά εξάλειψης του θυρεοειδικού υπολείμματος στις δύο ομάδες (100%), με κριτήριο την απουσία ορατής πρόσληψης στην κούτη του θυρεοειδούς 8 μήνες μετά τη χορήγηση RAI, οι ασθενείς που προετοιμάσθηκαν με rhTSH είχαν πιο παρατεταμένο δραστικό χρόνο ημίσειας ζωής του RAI στο θυρεοειδικό κολόβωμα και μικρότερη, κατά το ένα τρίτο, μέση δόση ακτινοβόλησης στο αίμα σε σχέση με τους υποθυρεοειδικούς ασθενείς, μολονότι η πρόσληψη του RAI στον υπολειμματικό θυρεοειδικό ιστό υπολειπόταν μετά την rhTSH σε σχέση με την υποθυρεοειδική κατάσταση²⁹. Η μικρότερη δόση ακτινοβόλησης στο αίμα οφείλεται προφανώς στον αυξημένο ρυθμό νεφρικής κάθαρσης του RAI στους ευθυρεοειδικούς ασθενείς^{29,39}. Από την άλλη μεριά, ο παρατεταμένος χρόνος παραμονής του ραδιοφαρμάκου στο θυρεοειδικό ιστό, αυξάνει τη

δραστικότητά του, και επιπλέον, δίνει τη δυνατότητα χρησιμοποίησης μικρότερων δόσεων RAI³⁹. Πολύ πρόσφατη μελέτη επίσης κατέδειξε ότι η υποβοήθουμενη με rhTSH χορήγηση RAI, ελάττωσε τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και μείωσε ως εκ τούτου το συνολικό κόστος θεραπείας⁴⁰. Τα ως άνω επιμέρους συγκριτικά πλεονεκτήματα της προετοιμασίας των ασθενών με ΔΚΘ για χορήγηση RAI, αντισταθμίζουν σε ορισμένο βαθμό, το υψηλό κόστος ($\approx 1200\text{€}$) της προετοιμασίας με rhTSH⁴¹. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι οι ασθενείς της ομάδας που έλαβε rhTSH εμφάνιζαν υψηλότερο δείκτη ποιότητας ζωής σε πέντε από τις οκτώ παραμέτρους που ελέγχθηκαν με ειδικό ερωτηματολόγιο. Βασιζόμενη στα δεδομένα της μελέτης αυτής κυρίως, η αρμόδια Ευρωπαϊκή επιτροπή ενέκρινε τη χορήγηση rhTSH για την καταστροφή του θυρεοειδικού κολοβώματος με 100 mCi (3,7 MBq) RAI σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου με ΔΚΘ, ενώ συνέχιζαν να λαμβάνουν θεραπεία καταστολής με LT4. Τα επόμενα χρόνια παρόμοια έγκριση δόθηκε και από άλλες χώρες όπως: Αυστραλία και νότια Αμερική (2006), Μαλαισία, Ταϊλάνδη, Σιγκαπούρη (2007) και τελευταία, τον Δεκέμβριο του 2007, από την επιτροπή τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ, ως συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με RAI για την καταστροφή του υπολειμματικού θυρεοειδικού ιστού σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή για ΔΚΘ και οι οποίοι δεν έχουν ενδείξεις μεταστατικής νόσου⁴². Στην ως άνω μελέτη των Pacini και συν.²⁹, ολλά και σε μεταγενέστερη επίσης πολυκεντρική και τυχαιοποιημένη μελέτη, διαπιστώθηκε πως η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με RAI, η οποία μάλιστα στο ήμισυ της δοσολογίας του, 50 mCi (1,85 MBq), ήταν παρόμοια σε σχέση με τα 100 mCi αναφορικά με τα ποσοστά μετεγχειρητικής καταστροφής του θυρεοειδικού ιστού, ακόμη και σε ασθενείς που είχαν επιχώριες λεμφαδενικές μεταστάσεις³⁰. Πρόσφατη επίσης μελέτη, προερχόμενη από το Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, μεταξύ 400 περίπου ασθενών, των οποίων μάλιστα τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν πιο επιβαρυμένα σε σχέση με τη βασική μελέτη των Pacini και συν.²⁹, εκτίμησε αναδρομικά την αποτελεσματικότητα της προετοιμασίας των ασθενών με rhTSH στο οηματικό κλινικό καταληκτικό στόχο που είναι η υποτροπή της νόσου. Η μελέτη έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα αναφορικά με την καταστροφή του θυρεοειδικού υπολείμματος με τις δύο μεθό-

δους στους 12 και 18 μήνες, καθώς και παρόμοια ποσοστά αλινικής υποτροπής της νόσου στα 2,5 χρόνια. Οι συγγραφείς δε κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η επιλογή του είδους προετοιμασίας για τη χορήγηση RAI με σκοπό την καταστοφή του μετεγχειρητικού θυρεοειδικού υπολείμματος (rhTSH vs. ΔΘΟ), θα πρέπει να βασίζεται στη διασφάλιση της ποιότητας ζωής και το “κόστος” του υποθυρεοειδισμού από την μία ή την άλλη προσέγγιση, και όχι στην πιθανότητα πλήρους εξάλειψης του κολοβώματος ή της υποτροπής της νόσου, που σε βραχυχρόνια βάση, είναι παρόμοιες και με τις δύο μεθόδους⁴³. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η μετεγχειρητική χορήγηση RAI επαυξάνει την ειδικότητα του προσδιορισμού της Tg. Ωστόσο, υπάρχει μια υποομάδα ασθενών στους οποίους η παρουσία υψηλών τίτλων αντιθυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων στον ορό, καθιστά τον προσδιορισμό της Tg μετά διέγερση με rhTSH, ακόμη και όταν τα επίπεδά της είναι πολύ χαμηλά, επισφαλή στην εκτίμηση της ύπαρξης υπολείμματικής νόσου. Στις περιπτώσεις αυτές, η παρακολούθηση των ασθενών θα πρέπει να βασίζεται περισσότερο στο ολόσωμο σπινθηρογράφημα με RAI σε συνθήκες υποθυρεοειδισμού, καθώς και στον υπερηχογραφικό έλεγχο της τραχηλικής χώρας^{14,44}. Ένα σημαντικό ερώτημα που χρειάζεται να απαντηθεί είναι σε ποιους ασθενείς θα πρέπει να επαναλαμβάνεται η μετά διέγερση με rhTSH μέτρηση της Tg και το υπερηχογράφημα τραχηλικής χώρας μετά τον αρχικό έλεγχο. Σε πρόσφατη μελέτη μεταξύ 85 ασθενών με ΔΚΘ, ο δεύτερος έλεγχος της Tg μετά διέγερση με rhTSH, που έγινε 2-3 χρόνια μετά τον αρχικό, ήταν ενδεικτικός της παρουσίας υπολείμματικής νόσου μόνον σε όσους ασθενείς είχαν θετική ανταπόκριση της Tg στην πρώτη δοκιμασία⁴⁵. Αυτό, εφόσον επιβεβαιώθει και από άλλες μελέτες και για μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης, θα σημαίνει ότι όσοι ασθενείς είχαν απροσδιόριστη τιμή Tg μετά διέγερση με rhTSH, δεν θα χρειάζεται να υποβάλλονται σε παρόμοιο έλεγχο στο μέλλον. Εναλλακτική σκέψη θα ήταν η συμπληρωματική μέτρηση της Tg - ορού μετά ΔΘΟ, ιδίως σε υψηλού κινδύνου ΔΚΘ, σε ασθενείς νεαράς ή μέσης ηλικίας.

Γ. ΜΗ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΜΕ rhTSH ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ RAI ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΚΘ

Η rhTSH έχει χρησιμοποιηθεί επίσης, χωρίς εγκενικό μετρητή (‘off-label’), για την υποβοήθηση

της θεραπευτικής χορήγησης RAI σε ενήλικες ασθενείς με διηθητικό και μη δυνάμενο να εξαιρεθεί χειρουργικά νεόπλασμα και/ή μεταστατικό ΔΚΘ. Μολονότι δεν έχει εγκριθεί επίσημα η χορήγηση της, ούτε από την Ευρωπαϊκή ούτε από την Αμερικανική εποπτεύουσα αρχή, έχει ωστόσο αποκτηθεί μέχρι σήμερα αρκετή εμπειρία σε εκατοντάδες ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε, στο πλαίσιο της κατ’ εξαίρεση ή “συγκαταβατικής” (“compassionate”) χορήγησης. Μέχρι στιγμής υπάρχουν στη βιβλιογραφία ορισμένες, στην πλειονότητά τους αναδρομικές, μελέτες χορηγήσης RAI υποβοήθουμενης με rhTSH, ως “off-record” ενδειξη, με παρόμοια ή ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τη ΔΘΟ^{38,46-50}. Ωστόσο, σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης, η δόση ακτινοβολίας που προσέλαβαν οι καρκινικές εστίες ήταν χαμηλότερη όταν οι ασθενείς προετοιμάσθηκαν με rhTSH⁴⁷. Σε σχετικά μεγάλη (n=90) αναδρομική πολυκεντρική μελέτη, η χρησιμοποίηση της rhTSH φάνηκε πως ήταν ασφαλής και αποτελεσματική στη διέγερση της παραγωγής της Tg και /ή την πρόσληψη RAI και σε ασθενείς ≤18 χρονών¹. Προς το παρόν, και λόγω έλλειψης μεγάλων προοπτικών μελετών που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της rhTSH στη θεραπεία με RAI μεταστατικού ΔΚΘ, ΔΘΟ παραμένει η μέθοδος επιλογής για τη διέγερση της ενδογενούς TSH. Ωστόσο, η rhTSH ενδείκνυται στη θεραπευτική χορήγηση RAI στις περιπτώσεις ασθενών που δεν ανέχονται τα συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού, ή έχουν σοβαρά συνοδά νοσήματα που θα μπορούσαν να επιδεινωθούν από την παρουσία του ή έχουν τέλος εγγενή ή άλλης αιτιολογίας αδυναμία αύξησης της ενδογενούς TSH^{48,49} (Πίν. 1). Ασθενείς οι οποίοι έχουν μεταστατικές εστίες ΔΚΘ σε κλειστές κοιλότητες (π.χ. ΚΝΣ, οοτά, πνεύμονες), φαίνεται ότι ανέχονται καλύτερα τη θεραπεία με RAI όταν προετοιμάζονται με rhTSH διότι η διάρκεια των τυχόν ανεπιθύμητων εκδηλώσεων είναι βραχύτερη^{51,52}. Στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να υπάρχει αυξημένη αλινική επαγρύπνηση ανεξάρτητα εάν προετοιμάζονται για θεραπευτική χορήγηση RAI με τη μία ή την άλλη μέθοδο. Η συγχορήγηση γλυκοκορτικοειδών σε μεγάλες δόσεις αιμβλύνει τα συμπτώματα, αρκεί να λαμβάνονται υπόψη οι σχετικές και απόλυτες αντενδείξεις χορήγησής τους όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, το γαστρικό έλκος και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές^{1,48}.

Αξίζει να υπογραμμισθεί τέλος, ότι οι ασθε-

Πίνακας 1. “Συγκαταβατικές” ενδείξεις χορήγησης RAI υπόβιοθούμενης με rhTSH σε ασθενείς με ΔΚΘ

1. Ανεπαρκής ενδογενής TSH
 - Υποθαλαμο-υποφυσικά νοσήματα (αδυναμία αύξησης ενδογενούς TSH μετά ΔΘΟ)
 - Κατεσταλμένα επίπεδα TSH (υπερθυρεοειδισμός, λήψη γλυκορτικοειδών)
 - Μεγάλη ηλικία (ο υποθυρεοειδισμός από τη ΔΘΟ θα μπορούσε να είναι δυνητικά επικίνδυνος)
2. Κίνδυνος επιδείνωσης μεταστατικής νόσου μετά παρατελμένη αύξηση της ενδογενούς TSH
 - Εγκέφαλος, σπονδυλική στήλη
 - Οστά
3. Επιδείνωση συνυπαρχόντων σοβαρών νοσημάτων
 - Καρδιακή, νεφρική, αναπνευστική ανεπάρκεια
 - Άλλες επιβαρυντικές καταστάσεις
4. Συχνή επανάληψη ή άρνηση ΔΘΟ

νείς που πρόκειται να λάβουν θεραπευτική δόση RAI είναι καλό να αποφεύγουν για 4-6 εβδομάδες την επαφή με φαρμακευτικές ουσίες που περιέχουν ιώδιο, όπως ιωδιούχα σκιαστικά, αντισηπτικά, οφθαλμικές σταγόνες ή αμιοδαρόνη ή με τροφές πλούσιες σε ιώδιο, διότι ο συμμεταφορέας νατρίου-ιωδίου αδυνατεί να διακρίνει το μη- από το οραδιενεργό ιώδιο, με συνέπεια τη μείωση της αποτελεσματικότητας του δευτέρου. Κατά περίπτωση ίσως χρειασθεί και χαμηλή σε ιώδιο δίαιτα <50 μγ/ημέρα, για 2 ή ενίστε για 4 εβδομάδες πριν τη χορήγηση RAI^{53,54}.

Δ. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ rhTSH

Εκτός από τις ήδη εγκεκριμένες (παρακολούθηση των ασθενών με ΔΚΘ με μέτρηση Tg και/ή ολόσωμο σπινθηρογράφημα), και τις μη-εγκεκριμένες ενδείξεις (“συγκαταβατική” χορήγη) της rhTSH, όλο και αυξάνεται το ενδιαφέρον για πιθανές μελλοντικές προοπτικές εφαρμογής της στην κλινική πράξη (Πίν. 2).

Η θεραπεία με RAI εστιών ΔΚΘ μη-δυνάμεων να αφαιρεθούν χειρουργικά ή εστιών που έχουν εξαιρεθεί ατελώς, όπως π.χ. συμβαίνει σε

Πίνακας 2. Μελλοντικές προοπτικές χρησιμοποίησης της rhTSH στην κλινική πράξη

- Στη θεραπεία του ΔΚΘ σε συνδυασμό με άλλες απεικονιστικές μεθόδους εντοπισμού
- Στη θεραπεία της μονο-και πολυοζώδους βρογχοκήλης με RAI
- Στη διάγνωση του συγγενούς υποθυρεοειδισμού
- Άλλες χρήσεις

τοπικές υποτροπές, λεμφαδενικές μεταστάσεις, διάσπαρτες πνευμονικές μεταστάσεις ή τέλος, σε άλλες απομακρυσμένες εστίες, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην εξάλειψη των συμπτωμάτων και/ή την επιβράδυνση της προσδόση της νόσου, με την προϋπόθεση ότι οι εστίες αυτές να προσλαμβάνουν RAI¹⁵. Πράγματι, έχει φανεί πως η εξέλιξη της νόσου είναι καλύτερη όταν οι όποιες εξαθυρεοειδικές μεταστατικές εστίες προσλαμβάνουν RAI, σε σχέση με εκείνες που δεν προσλαμβάνουν¹⁵. Επίσης, ιδιαίτερη σημασία για την αποτελεσματική δράση του RAI έχει και ο παρατεταμένος χρόνος παραμονής τους στο καρκινικό θυλακιώδες κύτταρο. Η rhTSH επιδρά περισσότερο στην αύξηση της πρόσληψης του RAI και λιγότερο στην παράταση του χρόνου παραμονής του.

Πρόσφατη μελέτη επιπλέον με τη χρησιμοποίηση φθοροιδεοξυγλυκόζης (fluorodeoxyglucose-FDG) και τομογραφική απεικόνιση με εκπομπή ποσιτρονίων (positron emission tomography-PET), έδειξε, ότι η πρόσληψη της FDG από τις μεταστατικές εστίες, που υποδηλώνει την παρουσία εστιών που δεν είναι ευεπίφορες (non-avid) στο RAI, αποτελεί από μόνη της ανεξάρτητη δυσμενή προγνωστικό παράγοντα⁵⁵. Αξίζει να σημειωθεί επίσης, ότι μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε επιπλέον ότι ο μεγαλύτερος αριθμός θετικών εστιών που προσλαμβάνουν FDG ή η μεγαλύτερη αναλογική πρόσληψη στις εστίες σχετίζονται σημαντικά με την ολική θνησιμότητα⁵⁵. Στον τομέα αυτόν γίνονται προσπάθειες ανίχνευσης του ρόλου της rhTSH στην αύξηση της ευαισθησίας της απεικόνισης με FDG-PET στην ανίχνευση εστιών ΔΚΘ. Όπως έδειξαν σχετικές μελέτες, η χρησιμοποίηση της rhTSH έχει λειτουργήσει υποβιοθητικά στην ανίχνευση και στη συνέχεια στην χειρουργική αφαίρεση μεταστατικών εστιών από περιοχές που δεν είχαν απεικονισθεί με τον κλασικό τρόπο απεικόνισης με FDG-PET^{56,57}.

Μια άλλη μελλοντική ένδειξη χορήγησης είναι η υποβιοθούμενη με rhTSH θεραπευτική χορήγηση RAI σε ασθενείς με ευμεγέθη οζώδη ή πολυοζώδη βρογχοκήλη. Αρκετοί ασθενείς, ιδιαίτερα ηλικιωμένοι, εμφανίζουν ευμεγέθη μόνο- ή πολυοζώδη βρογχοκήλη με ή χωρίς υπερθυρεοειδισμό, και με έντονα αποφρακτικά φαινόμενα, από την πίεση των πέριξ δομών του τραχήλου και του μεσανθίου. Η χειρουργική αντιμετώπιση, που είναι και η θεραπευτική προσέγγιση επιλογής ωστόσο, δεν

είναι εφαρμόσιμη σε πολλούς ασθενείς, λόγω συνδών προβλημάτων υγείας ή του αυξημένου κινδύνου επιπλοκών από την ίδια την επέμβαση. Η χορήγηση στους ασθενείς αυτούς RAI υποβοήθουμενη από την rhTSH, θα μπορούσε να αυξήσει την συνολική πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από τον θυρεοειδή, και επιπλέον να τροποποιήσει τη διανομή του RAI διεγείροντας την πρόσληψη και στις σχετικά υπολειτουργούσες περιοχές⁵⁸. Αρκετές μελέτες, κυρίως προοπτικές και μελέτες παρατήρησης που έγιναν τα τελευταία χρόνια, έδειξαν ότι η διέγερση με rhTSH μπορεί να αυξήσει το ποσοστό συρράκωσης του/των όζου(ων) μετά θεραπεία με RAI σε ασθενείς με οξώδη βρογχοκήλη⁵⁹⁻⁶⁴. Δύο πρόσφατες επίσης, διπλές-τυφλές και ελεγμένες με ομάδα μαρτύρων μελέτες, έδειξαν ότι η υποβοήθουμενη με rhTSH θεραπεία με RAI βελτίωσε τη συρράκωση της βρογχοκήλης, όπως αυτή εκτιμήθηκε με υπεροχηγοραφικό έλεγχο κατά 34% και 56% αντίστοιχα, σε βρογχοκήλες <100 και >100 cm³, συγκριτικά με την ανταπόκριση των μαρτύρων^{65,66}. Η ανεξέλεγκτη όμως χοήση RAI τόσο χωρίς^{67,68}, και πολύ περισσότερο με την βοήθεια rhTSH^{69,70}, μπορεί να προκαλέσει οξεία διόγκωση του θυρεοειδικού ιστού προκαλώντας ή επιδεινώνοντας τα αποφρακτικά φαινόμενα. Τα παραπάνω αρνητικά συμπτώματα αμβλύνονται με τη χρησιμοποίηση μικρότερων δόσεων rhTSH. Σε πολύ πρόσφατη διπλή-τυφλή και ελεγμένη με μάρτυρες μελέτη που δημοσιοποιήθηκε τον Οκτώβριο του 2008 δεν διαπιστώθηκε οξεία επιδείνωση της πίεσης στην τραχεία ή στην αναπνευστική λειτουργία μετά την χορήγηση RAI με την βοήθεια rhTSH. Σε μακροχρόνια εκτίμηση της αποτελεσματικότητας δε της χορήγησης, διαπιστώθηκε μείωση του βαθμού πίεσης στην τραχεία και βελτίωση της αναπνευστικής ικανότητας⁷¹. Συμπερασματικά, η υποβοήθουμενη με rhTSH θεραπευτική χορήγηση RAI σε ασθενείς με οξώδη ή πολυοξώδη βρογχοκήλη μπορεί να αποτελέσει μια αποτελεσματική εναλλακτική θεραπευτική παρέμβαση, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με έντονα αποφρακτικά φαινόμενα λόγω της παρουσίας της βρογχοκήλης, και οι οποίοι δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική θεραπεία. Ωστόσο, θα πρέπει να υπάρχει αυξημένη επαγρύπνηση για τον κίνδυνο οξείας επιδείνωσης των πιεστικών φαινομένων από την τραχεία. Η χρησιμοποίηση μικρότερων δόσεων rhTSH και η προσεκτική επιλογή των ασθενών, αυξάνει τον λόγο οφέλους/κινδύνων, ιδιαίτερα σε όσους δεν έχουν πολύ μεγάλη

οξώδη βρογχοκήλη.

Μια άλλη ενδιαφέρουσα μελλοντική χρήση της rhTSH θα ήταν για τη διάγνωση του συγγενούς υποθυρεοειδισμού. Σε σχετικές μελέτες η χορήγηση rhTSH σε παιδιά φάνηκε πως μπορεί να αποτελέσει μια ασφαλή και αξιόπιστη προσέγγιση για την διάγνωση του συγγενούς υποθυρεοειδισμού ανάλογη της ΔΘΟ, ενώ τα παιδιά συνέχιζαν να λαμβάνουν LT₄⁷¹⁻⁷³. Επιπλέον, σε παιδιά με συγγενή υποθυρεοειδισμό οφειλόμενο σε μεταλλάξεις του γονιδίου της Tg, η μη ανταπόκριση της τελευταίας στη χορήγηση rhTSH, θα μπορούσε να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση.

Τέλος, όπως συμβαίνει σε ανάλογες περιπτώσεις, η ευρέως προσπελάσιμη rhTSH θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και σε άλλους τομείς έρευνας όπως π.χ. για τον έλεγχο της λειτουργικής ανταπόκρισης του θυρεοειδούς στους ηλικιωμένους ασθενείς, ή στην εκτίμηση του ρόλου της TSH ή του υποδοχέα της σε διάφορους ιστούς, όπως π.χ. ο οστίτης και ο λιπώδης ιστός⁷⁴⁻⁷⁶.

Συμπερασματικά, η δεκαετής σχεδόν επίσημη διάθεση της rhTSH στην κλινική πράξη, έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία διεθνώς για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς σε μεγάλο αριθμό ασθενών με διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς, ως εναλλακτική μέθοδος, με ανάλογα αποτελέσματα με εκείνα της διακοπής της θεραπείας με θυρεοειδικές ορμόνες. Επιπλέον, έχει τα συγκριτικά πλεονεκτήματα της καλύτερης ποιότητας ζωής των ασθενών, του μικρότερου χρόνου ενδονοσοκομειακής παραμονής, του προβλέψιμου χρόνου διενέργειας διαγνωστικών και θεραπευτικών χειρισμών με RAI και τέλος, της μικρότερης ακτινοβόλησης στο αίμα.

Ακόμη, η επιλογή της προετοιμασίας με rhTSH αποτελεί μονόδομο σε ορισμένες ομάδες ασθενών που εμφανίζουν εγγενή ή επίκτητη αδυναμία αυξημένης της ενδογενούς TSH μετά τη διακοπή της εξωγενούς χορήγησης θυροξίνης. Παρότι δεν αποτελεί εγκεκριμένη ένδειξη, αυξάνεται όλο και περισσότερο η εμπειρία διεθνώς από τη χρησιμοποίησή της σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα θυρεοειδούς. Τέλος, οι ιδιαίτερες ιδιότητες της rhTSH, σε συνδυασμό με την ευρεία κυκλοφορία της, σύντομα θα οδηγήσουν στην χρησιμοποίησή της και σε άλλους διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς τομείς. Η αποτελεσματικότητα δε και η ασφάλειά της σε τέτοιες χοήσεις απομένει να αποδειχθεί σε μελλοντικές καλά σχεδιασμένες μελέτες.

ABSTRACT

Pontikides N, Krassas GE. Approved indication and future prospects for the use of recombinant human TSH. *Hell Iatr* 2009; 75: 101-111.

The biosynthesis of recombinant human (rh) TSH and its' clinical use in patients with differentiated thyroid cancer, has been one of the most important advances in thyroidology this last decade. Initial approval of rhTSH made provisions for thyroid cancer patients who were unable to mount an adequate level of endogenous TSH response to hypothyroidism, such as those with pituitary disease or suppressed TSH. Two years later, rhTSH was approved in Europe for thyroglobulin testing, with or without radioiodine imaging, for the post-surgical detection of thyroid remnants in adult patients with well differentiated thyroid cancer (WDTC)on thyroxine suppressive therapy. Seven years later, rhTSH was also approved, in Europe, for use in low-risk adult patients with WDTC, for the post-surgical ablation of thyroid remnant tissue in combination with (100 mCi) radioactive iodine (RAI). Numerous controlled studies in diagnostic and ablation settings have demonstrated that rhTSH-aided scanning has equivalent or higher sensitivity, as compared with thyroid hormone withdrawal. rhTSH facilitated ablation of thyroid remnants also provides comparable results to ablation in the hypothyroid state. A significant advantage of rhTSH is that it allows more predictable timing and more convincing scheduling of imaging or ablation procedures. Finally, although not approved yet as an indication, significant experience has accumulated using rhTSH as an adjunct to treatment of distant metastatic disease. However, no prospective, randomized studies of rhTSH-aided RAI treatment of metastatic thyroid disease have been conducted.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1941-59.
2. Hodgson NC, Button J, Solorzano CC. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 1093-7.
3. Bondeson L, Ljungberg O. Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmö, Sweden. *Cancer* 1981; 47: 319-23.
4. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306.
5. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28.
6. Schlumberger M, Pacini F (eds). *Thyroid tumors*. Editions Nucleon, Paris, 2006, 11-26.
7. Vainas I, Chrisulidou A (eds). *Thyroid cancer, from diagnosis to therapy. Monography from 2nd international symposium of endocrine oncology about thyroid cancer*, Thessaloniki, 5-6 May, 2006.
8. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447-63.
9. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biernasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 313-9.
10. Casara D, Rubello D, Saladini G, et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993; 34: 1626-31.
11. Dineen SF, Valimaki MJ, Bergstrahl EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2041-5.
12. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2892-9.
13. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol* 2007; 8: 148-56.
14. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787-803.
15. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109-42.
16. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3668-73.
17. Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robbins J. Influence of triiodothyronine withdrawal time on ^{131}I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 734-9.
18. Smith PE, Smith IP. The repair and activation of the thyroid in the hypophysectomized tadpole by the parenteral administration of fresh anterior lobe of the bovine hypophysis. *J Med Res* 1922; 43: 267-73.
19. Liao TH, Pierce JG. The primary structure of bovine thyrotropin. II. The amino acid sequences of the reduced, S-carboxymethyl alpha and beta chains. *J Biol Chem* 1971; 246: 850-65.
20. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocr Rev* 1990; 11: 354-85.

21. Thotakura NR, Desai RK, Bates LG, Cole ES, Pratt BM, Weintraub BD. Biological activity and metabolic clearance of a recombinant human thyrotropin produced in Chinese hamster ovary cells. *Endocrinology* 1991, 128: 341-8.
22. Thotakura NR, Desai RK, Bates LG, Cole ES, Pratt BM, Weintraub BD. Biological activity and metabolic clearance of a recombinant human thyrotropin produced in Chinese hamster ovary cells. *Endocrinology* 1991, 128: 341-8.
23. Szkudlinski MW, Thotakura NR, Bucci I, et al. Purification and characterization of recombinant human thyrotropin (TSH) isoforms produced by Chinese hamster ovary cells: the role of sialylation and sulfation in TSH bioactivity. *Endocrinology* 1993, 133: 1490-3.
24. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78: 188-96.
25. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferrri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997, 337: 888-96.
26. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 3877-85.
27. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, et al. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3). *Nuklearmedizin* 2007, 46: 213-9.
28. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 3668-76.
29. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 926-32.
30. Pilli T, Brianzoni E, Capocetti F, et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 3542-6.
31. Duntas LH, Cooper DS. Review on the occasion of a decade of recombinant human TSH: prospects and novel uses. *Thyroid* 2008, 18: 509-16.
32. Duntas LH, Biondi B. Short-term hypothyroidism after Levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences. *Eur J Endocrinol* 2007, 156: 13-9.
33. Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. *Thyroid* 2005, 15: 1147-55.
34. Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1997, 7: 613-9.
35. Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 878-84.
36. Botella-Carretero JJ, Galán JM, Caballero C, Sancho J, Escobar-Morreale HF. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2003, 10: 601-10.
37. Berg G, Lindstedt G, Suurküla M, Jansson S. Radioiodine ablation and therapy in differentiated thyroid cancer under stimulation with recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Endocrinol Invest* 2002, 25: 44-52.
38. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, et al. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003, 30: 1077-86.
39. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med* 2006, 47: 648-54.
40. Borget I, Corone C, Nocaudie M, et al. Sick leave for follow-up control in thyroid cancer patients: comparison between stimulation with Thyrogen and thyroid hormone withdrawal. *Eur J Endocrinol* 2007, 156: 531-8.
41. Schlumberger M, Ricard M, De Pouvourville G, Pacini F. How the availability of recombinant human TSH has changed the management of patients who have thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007, 3: 641-50.
42. Haugen BR, Cooper DS, Emerson CH, et al. Expanding indications for recombinant human TSH in thyroid cancer. *Thyroid* 2008, 18: 687-94.
43. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med* 2006, 47: 1587-91.
44. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 5686-90.
45. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 76-81.

46. Lippi F, Capezzzone M, Angelini F, et al. Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on L-thyroxine, using recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol* 2001, 144: 5-11.
47. Pötzi C, Moameni A, Karanikas G, et al. Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, 65: 519-23.
48. Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005, 12: 49-64.
49. Robbins RJ, Driedger A, Magner J, U.S. and Canadian Thyrogen Compassionate Use Program Investigator Group. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid* 2006, 16: 1121-30.
50. de Keizer B, Brans B, Hoekstra A, et al. Tumour dosimetry and response in patients with metastatic differentiated thyroid cancer using recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003, 30: 367-73.
51. Braga M, Ringel MD, Cooper DS. Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 5148-51.
52. Schlumberger M, Ricard M, Pacini F. Clinical use of recombinant human TSH in thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2000, 143: 557-63.
53. Pluimmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodine ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003, 58: 428-35.
54. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983, 309: 937-41.
55. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 498-505.
56. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladensohn P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 91-5.
57. Saab G, Driedger AA, Pavlosky W, et al. Thyroid-stimulating hormone-stimulated fused positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of recurrence in 131I-negative papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006, 16: 267-72.
58. Nieuwlaat WA, Hermus AR, Sivro-Prndelj F, Corstens FH, Huysmans DA. Pretreatment with recombinant human TSH changes the regional distribution of radioiodine on thyroid scintigrams of nodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 5330-6.
59. Duck DS, Baskin HJ. Utility of recombinant human thyrotropin for augmentation of radioiodine uptake and treatment of nontoxic and toxic multinodular goiters. *Endocr Pract* 2003, 9: 204-9.
60. Giusti M, Cappi C, Santaniello B, et al. Safety and efficacy of administering 0.2 mg of recombinant human TSH for two consecutive days as an adjuvant to therapy with low radioiodine doses in elderly out-patients with large nontoxic multinodular goiter. *Minerva Endocrinol* 2006, 31: 191-209.
61. Paz-Filho GJ, Mesa-Junior CO, Olandoski M, et al. Effect of 30 mCi radioiodine on multinodular goiter previously treated with recombinant human thyroid-stimulating hormone. *Braz J Med Biol Res* 2007, 40: 1661-70.
62. Cohen O, Ilany J, Hoffman C, et al. Low-dose recombinant human thyrotropin-aided radioiodine treatment of large, multinodular goiters in elderly patients. *Eur J Endocrinol* 2006, 154: 243-52.
63. Nieuwlaat WA, Huysmans DA, van den Bosch HC, et al. Pretreatment with a single, low dose of recombinant human thyrotropin allows dose reduction of radioiodine therapy in patients with nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 3121-9.
64. Albino CC, Mesa CO Jr, Olandoski M, et al. Recombinant human thyrotropin as adjuvant in the treatment of multinodular goiters with radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 2775-80.
65. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jørgensen H, Grupe P, Hegedüs L. Stimulation with 0.3-mg recombinant human thyrotropin prior to iodine 131 therapy to improve the size reduction of benign nontoxic nodular goiter: a prospective randomized double-blind trial. *Arch Intern Med* 2006, 166: 1476-82.
66. Bonnema SJ, Nielsen VE, Boel-Jørgensen H, et al. Improvement of goiter volume reduction after 0.3 mg recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy in patients with a very large goiter: a double-blinded, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 3424-8.
67. Bonnema SJ, Bertelsen H, Mortensen J, et al. The feasibility of high dose iodine 131 treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect on thyroid function and size and pulmonary function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 3636-41.
68. Nygaard B, Faber J, Hegedüs L. Acute changes in thyroid volume and function following 131I therapy of multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994, 41: 715-8.
69. Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Effects of 0.9 mg recombinant human thyrotropin on thyroid size and function in normal subjects: a randomized, double-blind, cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 2242-7.
70. Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Transient goiter enlargement after administration of 0.3 mg of recombinant human thyrotropin in patients with benign nontoxic nodular goiter: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 1317-22.

71. Bonnema SJ, Nielsen VE, Boel-Jørgensen H, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy of large nodular goiters facilitates tracheal decompression and improves inspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3981-4.
72. Fugazzola L, Persani L, Mannavola D, et al. Recombinant human TSH testing is a valuable tool for differential diagnosis of congenital hypothyroidism during L-thyroxine replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003, 59: 230-6.
73. Tiosano D, Even L, Shen Orr Z, Hochberg Z. Recombinant thyrotropin in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 1434-7.
74. Novack DV. TSH, the bone suppressing hormone. *Cell* 2003, 115: 129-30.
75. Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, et al. Recombinant human TSH modulates in vivo C-telopeptides of type-1 collagen and bone alkaline phosphatase, but not osteoprotegerin production in postmenopausal women monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Bone Miner Res* 2005, 20: 480-6.
76. Hase H, Ando T, Eldeiry L, et al. TNFalpha mediates the skeletal effects of thyroid-stimulating hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103: 12849-54.

Αλληλογραφία:

Γ.Ε. Κρασσάς

Ν. Πλαστήρα 22, Ν. Κορίνη
551 32 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Γ.Ε. Krassas
N. Plastira 22, N. Krini
551 32 Thessaloniki
Greece

Άσκηση και νευροβιολογικοί μηχανισμοί της μνήμης

Αναστασία Καΐκη-Αστάρα

Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η σωματική άσκηση, ανάλογα με τη χρονική διάρκεια και την έντασή της, προάγει τη γνωστική λειτουργία και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης νευροεκφυλιστικών νόσων που έχουν σχέση με την ηλικία. Όμως, ακόμη δε γνωρίζουμε πολλά για τους μηχανισμούς με τους οποίους η άσκηση επιφέρει αυτά τα αποτελέσματα. Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα βεβαιώνεται ότι η σωματική άσκηση αυξάνει στον εγκέφαλο τη στάθμη διαφόρων νευροδιαβίβαστών, όπως της νορεπινε-

φρίνης (NE), της ντοπαμίνης (DA) και της σεροτονίνης (5-HT), καθώς και τα επίπεδα νευροτροφικών παραγόντων, όπως του BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), του NGF (Neural Growth Factor) και του IGF-1 (Insulin-like Growth Factor) που έχουν σχέση με τη γνωστική λειτουργία. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η σωματική άσκηση αυξάνει τη νευρογένεση, η οποία βελτιώνει τη λειτουργία της μάθησης.

Ελλην Ιατρ 2009, 75: 112-123.

MNHMH

Γενικά

Ο εγκέφαλος του ανθρώπου μπορεί να αποκτήσει νέες γνώσεις μέσα από πλήθος πληροφοριών που δέχεται, διότι έχει την ικανότητα της μάθησης. Από τις γνώσεις αυτές όμως διατηρεί μόνο τις σημαντικές, τις οποίες και επαναφέρει στη συνειδητότητα με το μηχανισμό της μνήμης, σε διάφορα χρονικά διαστήματα.

Η μνήμη είναι μια διαδικασία πολύπλοκη, στην οποία τον κύριο ρόλο έχει ο φλοιός του εγκεφάλου, ο οποίος συνδέεται με τις νοητικές διεργασίες του ανθρώπου. Επίσης, συμμετέχουν περιοχές του στελέχους του εγκεφάλου (θάλαμος), η παρεγκεφαλίδα και σε κάποιο βαθμό ο νωτιαίος μυελός, χυδίως όμως ο ιππόκαμπος και ο φλοιός του κροταφικού λοβού (νεόφλοιος).

Η λειτουργία της μνήμης περιλαμβάνει τρία στάδια οργάνωσης:

- 1) την πρόσληψη των πληροφοριών (**input**),
- 2) την αποθήκευση πληροφοριών που κρίνεται σκόπιμο να αποθηκευτούν (**storage**),
- 3) τη μερική ή ολική αναπόληση των πληρο-

φοριών (**output**).

Στη μνήμη αναφέρθηκε αρχικά ο Αριστοτέλης (384-322 π.Χ.) στο έργο του «Περί μνήμης και αναμνήσεως». Όμως η πρώτη σχετική πειραματική διερεύνηση έγινε το 1885 από τον Hermann Ebbinghaus, ο οποίος ανέφερε τα συμπεράσματά του στο σύγγραμμά του «Über das Gedächtnis». Λίγα χρόνια αργότερα (1897-1898) έγιναν ανάλογες πειραματικές μελέτες από το Ρώσο φυσιολόγο Ivan P. Pavlov και τον Αμερικανό ψυχολόγο Edward Thorndike. Τέλος, κατά τον 20^ο αιώνα και κυρίως από τις αρχές του 1950, αναπτύχθηκαν πολλές πτυχές της φυσιολογίας της μνήμης με τη βοήθεια και της σύγχρονης τεχνολογίας.

Η μνήμη, σύμφωνα με τις νεότερες απόψεις¹ διακρίνεται σε:

- α) μνήμη **βραχείας διάρκειας** (short-term memory), που διαρκεί δευτερόλεπτα μέχρι και λεπτά της ώρας, εκτός αν μετατραπεί σε μακράς διάρκειας μνήμη,
- β) μνήμη **μέσης (ενδιάμεσης) διάρκειας** (intermediate long-term memory), που διαρκεί μέρες ή εβδομάδες και μετά χάνεται η πληροφορία, ε-

κτός αν μετατραπεί σε μνήμη μακράς διάρκειας,

γ) **μνήμη μακράς διάρκειας** (long-term memory). Η πληροφορία που θα εναποτεθεί μπορεί να ανακαλείται επί χρόνια ή σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου.

Η μνήμη συχνά ταξινομείται σύμφωνα με τον τύπο της πληροφορίας που αποθηκεύεται. Έτσι διακρίνεται σε:

α) **δηλωτική μνήμη** (declarative memory).

Πρόκειται για συνειδητή ανάκληση γεγονότων ή καταστάσεων.

β) **επιδειξιότητας μνήμη** (skill memory). Πρόκειται για μη συνειδητή διεργασία, που αφορά επιδειξιότητες του ανθρώπου.¹

Επιπλέον, ένας άλλος τύπος μνήμης είναι η **λειτουργική μνήμη** (working memory), η οποία αποτελεί μια άλλη προσέγγιση της έννοιας «μνήμη μακρής διάρκειας». Η μνήμη αυτή αναφέρεται σε μνημονικά πεδία, στα οποία οι πληροφορίες διατηρούνται κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας τους.

Επίσης, η μνήμη μπορεί να είναι:

α) **θετική**, όταν η πληροφορία έχει συνέπειες σε διάρκεια, δηλ. είναι η πληροφορία που δημιουργεί ευχαρίστηση ή πόνο,

β) **αρνητική**, όταν η πληροφορία δεν έχει κάποια συνέπεια στον οργανισμό.

Τέλος η μνήμη διακρίνεται:

α) σε μνήμη **οπισθοδομική**, που αφορά το παρελθόν,

β) σε μνήμη **εμπροσθοδομική**, που αφορά γεγονότα και πρόξεις που πρόκειται να γίνουν στο μέλλον (π.χ. ημερομηνία εξετάσεων, ώρα λήψης φαρμάκου).

ΝΕΥΡΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΜΝΗΜΗΣ

Η εναποθηκευμένη μορφή μιας σκέψης-παράστασης στη μνήμη, δηλαδή το **έγγραμμα**, δημιουργείται από μεταβολές στο νευρικό δίκτυο, οι οποίες πρέπει να είναι σχετικά μόνιμες, ώστε να είναι δυνατόν τα εγγράμματα που προκύπτουν να αναπολούνται σε διάφορα χρονικά διαστήματα.

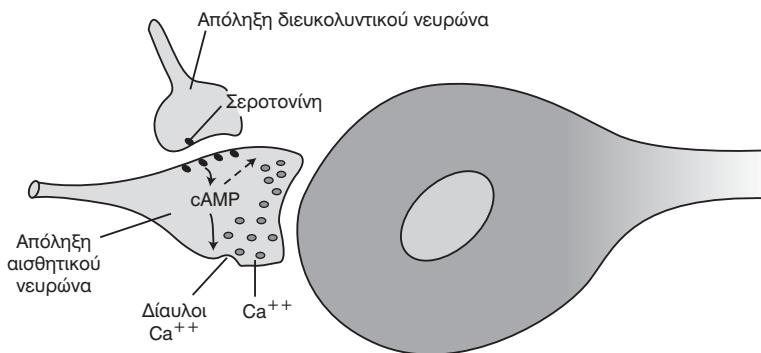
Η μεταβολή που υφίσταται ένας νευρώνας μετά από διέγερση, παραμένει για ένα χρονικό διάστημα, η διάρκεια του οποίου εξαρτάται από το είδος του υποδοχέα που δεσμεύει τον νευροδιαβιβαστή. Αν δηλαδή ο υποδοχέας είναι ιονοτροπικός, θα διέλθουν από την κυτταρική μεμβράνη του νευρώνα πολλά είδη ιόντων, θα δημιουργηθεί νευρική ώση, αλλά η μεταβολή που θα υποστεί ο νευρώνας δε θα έχει μεγάλη διάρκεια και έτσι δεν θα αποτελέσει βάση για μνήμη. Όταν όμως ο νευροδιαβι-

βαστής δεσμευθεί σε υποδοχέα μεταβοτροπικό, τότε παράγεται ένας δεύτερος αγγελιοφόρος (πρώτος είναι ο νευροδιαβιβαστής), ο οποίος προκαλεί διάφορες βιολογικές αντιδράσεις που ρυθμίζουν τη λειτουργία του νευρώνα.

Έτσι, η **μνήμη βραχείας διάρκειας** μπορεί να οφείλεται σε περατεταμένη έκκριση νευροδιαβιβαστικής ουσίας στη σύναψη, όταν αυξηθεί κατά πολύ η συγκέντρωση Ca^{2+} στις προσυναπτικές απολήξεις του, λόγω των πολλών νευρικών ώσεων που δέχεται ο νευρώνας. Είναι όμως πιθανόν στη δημιουργία μνήμης βραχείας διάρκειας να παίζει ρόλο η αυξημένη συγκέντρωση cAMP που προκύπτει από την επίδραση ενεργοποιημένης αδενυλκυλάσης και στη συνέχεια η ενεργοποίηση πρωτεΐνικών κινασών, οι οποίες προκαλούν στις συνάψεις μεταβολές βραχείας διάρκειας.²

Η **μνήμη μέσης διάρκειας** μπορεί να οφείλεται σε πρόσκαιρες μεταβολές των συνάψεων (χημικές ή/και φυσικές) που εμφανίζονται είτε στις προσυναπτικές απολήξεις, είτε στη μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα και διαρκούν από μερικά λεπτά της ώρας μέχρι εβδομάδες. Στην περίπτωση αυτή είναι σημαντική η ύπαρξη ενός διευκολυντικού νευρώνα, ο οποίος συνάπτεται με τον προσυναπτικό (αισθητικό) νευρώνα με νευροαξονική σύναψη (Εικ. 1). Έτσι, όταν ο διευκολυντικός νευρώνας διεγίρεται συγχρόνως με τον αισθητικό νευρώνα, ενισχύεται η μεταβίβαση των νευρικών ώσεων από τον προσυναπτικό στον μετασυναπτικό νευρώνα. Συγκεκριμένα, εκκρίνεται σεροτονίνη από τον διευκολυντικό νευρώνα η οποία δρα στις απολήξεις του νευράξονα του αισθητικού νευρώνα, ενεργοποιείται η αδενυλκυλάση της μεμβράνης και σχηματίζεται cAMP (κυκλικό μονοφωσφορικό οξύ) στις προσυναπτικές του απολήξεις. Στη συνέχεια, με τη δράση του cAMP φωσφορυλώνεται μια πρωτεΐνη-συστατικό της δομής των διαύλων του K^+ στις απολήξεις του νευράξονα του αισθητικού νευρώνα, με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η δίοδος του K^+ και τελικά να παρατείνεται σημαντικά η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στις προσυναπτικές απολήξεις. Ακολουθεί παρατεταμένη ενεργοποίηση των διαύλων του αισθητικού και αυξημένη είσοδος Ca^{2+} στις νευρικές απολήξεις του αισθητικού νευρώνα, που προκαλεί αυξημένη έκκριση νευροδιαβιβαστικής ουσίας και κατά συνέπεια διευκόλυνση της διόδου των νευρικών ώσεων από τις συνάψεις.

Ενδέχεται όμως να προκληθεί μνήμη μέσης διάρκειας και όταν σε έναν νευρώνα δράσουν ερε-



Εικ. 1. Μηχανισμός της μνήμης, μέσης (ενδιάμεσης) διάρκειας (Guyton και Hall. Texbook of Medical Physiology, 2006).

θίσματα προερχόμενα από διάφορες πηγές, οπότε, υπό ορισμένες συνθήκες, θα προκληθούν μεταβολές διάρκειας σε ιδιότητες της μεμβράνης του μετασυναπτικού νευρώνα.

Όσον αφορά στην ανάπτυξη μνήμης μακράς διάρκειας, διακρίνονται δύο φάσεις: η αρχική, που δεν απαιτεί σύνθεση πρωτεΐνων και η επόμενη φάση, που απαιτεί σύνθεση πρωτεΐνων και mRNA, συνοδεύεται δε από δομικές μεταβολές στις συνάψεις. Επομένως, για το σχηματισμό μνήμης που απαιτεί σύνθεση πρωτεΐνων ενεργοποιούνται γονίδια (αρχικά τα IEGs- Immediate Early Genes) και ακολουθεί αυξημένη μεταγραφή, που είναι ανεξάρτητη της πρωτεΐνοσύνθεσης. Στα γονίδια αυτά υπάρχουν κωδικοποιημένοι παράγοντες μεταγραφής (Krox, Fos κ.ά.) που επιφέρουν μεταβολές μακράς διάρκειας στις ιδιότητες των συνάψεων, δηλαδή ενεργοποιούν τα γονίδια «στόχος» που συμμετέχουν στις δομικές μεταβολές των συνάψεων. Στην όλη διαδικασία, σημαντικός είναι και ο ρόλος των πρωτεΐνων CREBs (Cyclic AMP Responsive Element Binding Protein), οι οποίες συνδέονται με την ακολουθία CRE (Cyclic AMP Responsive Element) στη δομή των γονιδίων IEG και εμπλέκονται στην ανάπτυξη και σταθεροποίηση της μνήμης μακράς διάρκειας. Τέλος, στο μηχανισμό ανάπτυξης μνήμης μακράς διάρκειας σημαντικός είναι και ο ρόλος ειδικών ενζύμων, όπως οι πρωτεΐνικές κινάσες, η αδενυλκυαλάση και ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA). Επίσης, είναι απαραίτητη και η παρουσία του πολυσιαλικού οξεός για την τροποποίηση των συνάψεων, καθώς και η ενεργοποίηση των ιντεγρινών για τη σταθεροποίηση των τροποποιήσεων στις συνάψεις.

Επομένως, η ανάπτυξη της μνήμης μακράς διάρκειας χαρακτηρίζεται από δομικές μεταβολές υπαρχόντων ή νεοδημιουργημένων συνάψεων, οι σημαντικότερες από τις οποίες είναι: η αύξηση του

αριθμού των κυτταδίων που περιέχουν τον νευροδιαβιβαστή, η αύξηση των θέσεων απελευθέρωσης των κυτταδίων, η αύξηση του αριθμού των προσυναπτικών απολήξεων ή των δενδριτών του μετασυναπτικού νευρώνα.

ΑΣΚΗΣΗ

Γενικά

Ως «σωματική δραστηριότητα» ορίσθηκε διεθνώς, κάθε κίνηση του σώματος, που είναι αποτέλεσμα μικής δραστηριότητας και δαπανά ενέργεια. Η «σωματική άσκηση» είναι ένας ειδικός τύπος σωματικής δραστηριότητας, δηλαδή μια προγραμματισμένη σειρά σωματικών κινήσεων, η οποία επαναλαμβάνεται.³

Ο άνθρωπος ασκείται σωματικά, για να διατηρήσει ή να βελτιώσει τη φυσική του κατάσταση και την υγεία του. Από το 65 π.Χ. υπάρχουν αναφορές για τα οφέλη που προκύπτουν από τη σωματική άσκηση, αφότου δηλαδή ο Marcus Julius Cicerο εξέφρασε την άποψη ότι η άσκηση βελτιώνει τη διάθεση και κρατά το μυαλό σε ζωντάνια.⁴ Αργότερα, στα μέσα του 1760, ο John Adams (ο δεύτερος πρόεδρος των Ηνωμένων Πολιτειών) υποστήριζε ότι η άσκηση δυναμώνει και αναζωογονεί όλες τις ιδιότητες του σώματος και του μυαλού.⁵ Βέβαια, κατά διαστήματα υπήρξαν πολιτικοί, φιλόσοφοι, συγγραφείς και άλλοι, οι οποίοι δεν είχαν θετική άποψη για τη σωματική άσκηση, όπως ο Mark Twain,⁶ ο μεγάλος αμερικανός συγγραφέας του 19^{ου} αιώνα, αλλά και ο βιομήχανος και σχεδιαστής αυτοκινήτων του 20^{ου} αιώνα, Henry Ford. Ο τελευταίος θεωρούσε αερολογίες τα περί άσκησης, διότι πίστευε ότι όταν ο άνθρωπος είναι υγιής, δε χρειάζεται σωματική άσκηση, ενώ όταν είναι ασθενής, αδυνατεί να ασκηθεί.⁷

Τα τελευταία χρόνια έγιναν πολλές μελέτες

σχετικές με τη σωματική άσκηση, για δύο κυρίως λόγους:

1) διότι η κοινωνία μας είναι γηρασμένη. Έτσι, η σωματική δραστηριότητα και η άσκηση αποτελούν τα πιο δραστικά μέτρα, προκειμένου να καθυστερήσει η εμφάνιση διαταραχών των φυσιολογικών λειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού που εμφανίζονται κατά το γήρας, ή ακόμη και να αναστραφούν εμφανιζόμενες διαταραχές και

2) διότι στο σύγχρονο κόσμο, υπάρχει επιδημία παχυσαρκίας με τα συνακόλουθα προβλήματα υγείας (διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, κ.ά.) στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ στις υπό ανάπτυξη χώρες, οι ασθένειες που τις χαρακτηρίζουν (πείνα, μολυσματικές ασθένειες) αντικαθίστανται από ασθένειες «Δυτικού τύπου» π.χ. διαβήτη τύπου II, λόγω της γρήγορης εκβιομηχάνισής τους.

Για την αντιμετώπιση όλων αυτών των προβλημάτων, η σωματική άσκηση είναι ένα μέτρο δραστικό, διότι διεγείρει μηχανισμούς οι οποίοι μειώνουν, άμεσα ή έμμεσα, τον κίνδυνο να εμφανισθούν διαταραχές, όπως αυτές που προαναφέρθηκαν. Ο όγκος των στοιχείων που αναφέρονται στα οφέλη της σωματικής δραστηριότητας (σωματική και πνευματική ευεξία) συνεχώς αυξάνει. Έτσι επιβεβαιώνεται πόσο σημαντική είναι η επιδραση της άσκησης στην αντιμετώπιση του στρες, στη βελτίωση της μνήμης, καθώς και στη μείωση του κινδύνου για εμφάνιση εκφυλιστικών νόσων (γεροντική άνοια, νόσος Αλτσχάιμερ) σε άτομα μεγάλης ηλικίας.

ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

Τα τελευταία σαράντα χρόνια οι ερευνητές ασχολήθηκαν πολύ με τη μελέτη της φυσιολογίας της άσκησης. Όμως δεν έγινε το ίδιο και με τη νευροβιολογία της άσκησης, που λείπει από την πραγματεία για τη δημιόσια υγεία,⁸ παρόλο που είναι σημαντικός ο ρόλος της άσκησης στην προστασία του νευρικού συστήματος από ασθένειες (Πάρκινσον κ.ά.) και από νευροϊμψίκες διαταραχές οι οποίες αποδίδονται στη σωματική αδράνεια κυρίως των ηλικιωμένων ανθρώπων. Αποδείχθηκε ότι, άνθρωποι που ασκούνται κάτω από δυσμενείς συνθήκες (υποξία, στρατιωτική μάχη), είναι υγιείς, χάρις στην προσαρμοστικότητα των νευροβιολογικών

τους συστημάτων.

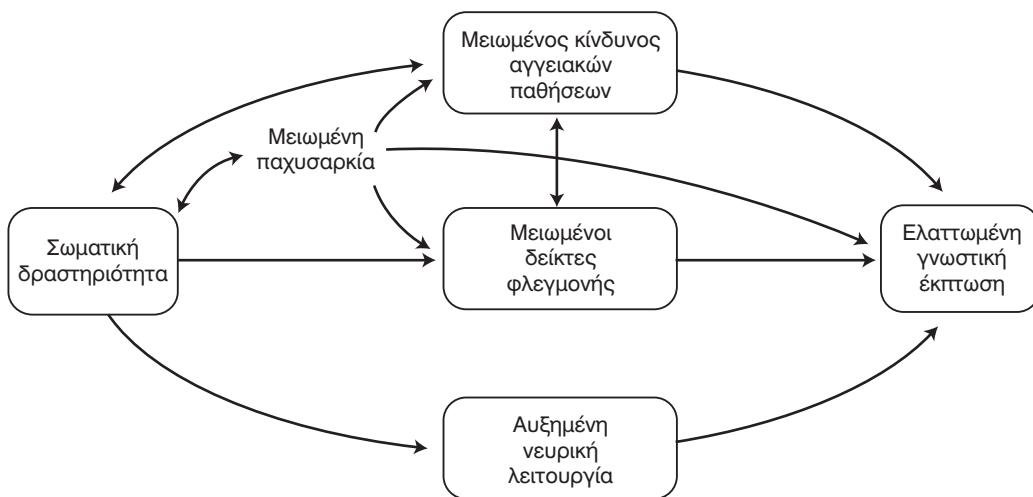
Ο εγκέφαλος, η λειτουργία του οποίου καθορίζεται από γονίδια, ωμογενείς πολλές λειτουργίες στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως λειτουργίες πνευματικές, σωματικές, καθώς και λειτουργίες συμπεριφοράς. Επομένως είναι πιθανόν, παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων (κοινωνικοί, περιβαλλοντικοί, κ.ά.), να μεταβάλλουν νευρικά κυκλώματα στον εγκέφαλο, επηρεάζοντας έτσι τη λειτουργία του.⁹

Μέχρι σήμερα έχουν μελετηθεί αρκετά νευρικά κυκλώματα του εγκεφάλου, όπως κυκλώματα που έχουν σχέση με τον πόνο, την ευχαρίστηση, τη μνήμη, κ.ά, χωρίς άμως να είναι πάντοτε γνωστοί οι μηχανισμοί που ενεργοποιούνται, π.χ. δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία για τον μηχανισμό με τον οποίο η σωματική άσκηση επηρεάζει το νευρικό κύκλωμα της μνήμης. Βέβαια, μερικοί ερευνητές¹⁰ υποστηρίζουν ότι υπάρχουν διεγερτικοί μηχανισμοί, οι οποίοι, με την επίδραση της σωματικής δραστηριότητας ελαττώνουν, άμεσα ή έμμεσα, τον κίνδυνο για ήπια νοητική διαταραχή (Εικ. 2). Δέχονται δηλαδή ότι με την άσκηση αυξάνεται η νευρική λειτουργία, η οποία προκαλεί αγγειογένεση, νευρογένεση στον ιππόκαμπο, συναπτογένεση και αύξηση της στάθμης νευροδροφικών παραγόντων. Επίσης, μειώνει έμμεσα τη στάθμη του καρδιαγγειακού κινδύνου, την παχυσαρκία και τη στάθμη των δεικτών φλεγμονής, που σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης νοητικής διαταραχής (Εικ. 2).

Όσον αφορά στη σχέση άσκησης-νευρογένεσης, σύμφωνα με τους ερευνητές, θεωρείται ότι η άσκηση συντελεί στη μετατροπή νευρικών άρων κυττάρων (neural stem cells) σε ώριμους νευρώνες (αυξάνει ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων, η επιβίωσή τους και η νευρική διαφοροποίησή τους), ακόμη και σε εγκεφάλους ενηλίκων ατόμων.¹¹ Επειδή άμως νευρογένεση στον ιππόκαμπο* σημαίνει καλύτερη μνήμη¹², συμπεραίνεται ότι η άσκηση επηρεάζει τη μνήμη.

Πράγματι, βεβαιώθηκε πειραματικά, ότι η άσκηση επηρεάζει την ηλεκτροφυσιολογία της λειτουργίας της μάθησης και της μνήμης. Όμως, δεν έχει διευρυνισθεί ακόμη αν η σωματική δραστηριότητα βελτιώνει τη γνωστική λειτουργία ή αν εμποδίζει την νευροεκφύλιση.

* Κάθε χειρισμός που προκαλεί νευρογένεση δεν είναι συμβατός με τη μάθηση, π.χ. δέσμευση των NMDA υποδοχέων που φυσιολογικά είναι απαραίτητοι για τη λειτουργία της μάθησης¹² αυξάνουν τη νευρογένεση στους ενήλικες.¹³



Εικ. 2. Μηχανισμοί για πιθανή εξήγηση της σχέσης μεταξύ σωματικής δραστηριότητας και ελάττωσης του κινδύνου για γνωστική έκπτωση, σε γηρασμένα άτομα (Barnes E.D. et al. Exerc Sport Sci Rev 2007 - Τροποποιημένο).

ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Ο άνθρωπος, στην προσπάθειά του να αντιμετωπίσει χρόνιες ασθένειες, μελέτησε τη σχέση άσκησης-γνωστικής λειτουργίας, κυρίως κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες. Από τα πορίσματα των εργασιών προέκυψε ότι οι ασθένειες αυτές “έχουν τη ρίζα τους” στη σωματική αδράνεια, η οποία διαταράσσει την ενεργειακή ισορροπία και ότι η σωματική δραστηριότητα δρα στην υγεία, ανεξάρτητα από μεταβολές της ενεργειακής ισορροπίας.

Όσον αφορά στη θετική δράση της άσκησης στον οργανισμό, και ειδικά στη γνωστική λειτουργία, οι ερευνητές αρχικά προβληματίσθηκαν, διότι υπήρχε πιθανότητα, αυτή να οφείλονταν απλά στον υγιεινό τρόπο ζωής των ασκούμενων (καλύτερη διατροφή, όχι κάπνισμα). Επίσης υπήρχε πιθανότητα, η νοητική διαταραχή ανθρώπου η οποία αποδίδονταν σε σωματική αδράνεια, να ήταν ούτως περιπτωση μη διαγνωσμένης εγκεφαλικής βλάβης.

Τέλος, τα αποτελέσματα των ερευνητικών εργασιών που μελετούσαν τη σχέση άσκησης και γνωστικής λειτουργίας, πολλές φορές ήταν διαφορετικά, πιθανόν διότι διέφερε η χρονική διάρκεια της άσκησης, η έντασή της αλλά και το είδος της. Επίσης σημασία έχει αν το άτομο ασκείται εθελοντικά,^{*} καθώς και αν αυτό αφυδατώνεται, διότι τότε υπάρχει κίνδυνος ακόμη και για αρνητικά αποτελέσματα.

Πως όμως συντελεί η άσκηση στη διατήρηση

της πολύπλοκης ισορροπίας μεταξύ της φυσιολογίας και της παθολογίας της γνωστικής λειτουργίας; Ποιοι παράγοντες μεσολαβούν;

Από μελέτες προέκυψε¹⁴ ότι η σωματική δραστηριότητα αυξάνει την καρδιοαναπνευστική λειτουργία, διατηρεί την αιματική ορή στον εγκέφαλο, περιορίζει την αυξημένη (κατά την ανάπτυση) αρτηριακή πίεση, μειώνει τη στάθμη των λιπιδίων, εμποδίζει τη συγκόλληση αιμοπεταλίων και αυξάνει τις εγκεφαλικές ανάγκες. Επίσης, μεταβάλλει τη στάθμη διαφόρων παραγόντων, όπως νευροτροφικών παραγόντων, νευροδιαβιβαστών, κ.ά, επιτυγχάνει νευρογένεση και νευροποροστασία στον εγκέφαλο διεγείροντας την αύξηση και την ανάπτυξη νέων κυττάρων,^{11,15} και προστατεύει από ισχαιμική νευρική καταστροφή τον ιπποκάμπειο σχηματισμό.¹⁶

Σύμφωνα όμως με τον Angevaren M. και συν.¹⁷ η σχέση σωματικής δραστηριότητας-γνωστικής λειτουργίας σε ανθρώπους χωρίς γνωστικό πρόβλημα, επηρεάζεται από πλήθος (ατομικών) παραγόντων (εκτός από την καρδιαγγειακή λειτουργία). Γι' αυτό είναι πιθανόν, κάποιοι ανθρώποι να αντιδράσουν διαφορετικά στην ίδια αερόβια άσκηση, και αντίστοιχα, πιθανόν να είναι διαφορετικές και οι επιδράσεις της άσκησης στη γνωστική τους λειτουργία. Έτσι θεωρούν ότι ήπια εβδομαδιαία σωματική άσκηση και ποικιλία δραστηριοτήτων, επιφέρουν σημαντική θετική δράση της άσκησης στη μνήμη.

* Όταν η άσκηση δε γίνεται εθελοντικά, προκαλεί στρες.

ΝΕΥΡΟΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

BDNF

Πειραματικά δεδομένα βεβαιώνουν ότι η χρόνια σωματική δραστηριότητα αυξάνει την έκφραση των γονιδίων που καθορίζουν νευροτροφικούς παράγοντες στον εγκέφαλο, όπως τον BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor),¹⁸⁻²² τον NGF (Neural Growth Factor)^{20,23} και τον παράγοντα γαλανίνη.²⁴ Συγκεκριμένα, ο Farmer και συν.²⁵ διαπίστωσαν ότι πειραματόζωα που ασκούνταν στο τρέξιμο, είχαν αυξημένη τη στάθμη του BDNF mRNA στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου (όχι σε άλλες περιοχές).

Σύμφωνα με τελευταίες μελέτες,²⁶ η παραγωγή του BDNF στον ιππόκαμπο ρυθμίζεται από τη μη δεσμευμένη πρωτεΐνη 2 των μιτοχονδρίων, η οποία αυξάνει με την άσκηση. Η πρωτεΐνη αυτή είναι παράγοντας της ενεργειακής ισορροπίας και έχει σχέση με την ομοιόσταση του ασβεστίου, την παραγωγή ATP και τη ρύθμιση των ελευθέρων ριζών, δηλαδή έχει σχέση με τα στοιχεία που ρυθμίζουν το υπόστρωμα της συναπτικής πλαστικότητας κατά τη λειτουργία της μάθησης και της μνήμης.

Ο BDNF επεμβαίνει στην κατανομή των κυττάρων στον προσυναπτικό νευρώνα και στην έκφραση της νευροδιαβιβαστικής ουσίας, διότι ρυθμίζει τη σύνθεση της συναψίνης 1 (Εικ. 3), αυξάνοντας στη συνέχεια την παραγωγή της CREB, η οποία σταθεροποιεί τις συναπτικές μεταβολές. Βέβαια υπάρχουν μετασυναπτικά και άλλα μόρια που αντιδρούν με τον BDNF κατά την άσκηση προκειμένου να ρυθμιστεί η CREB, όπως είναι ο υποδοχέας N methyl-d-aspartate (NMDA).

Ο BDNF επίσης συμμετέχει στην επιβίωση, στην ανάπτυξη και στη διατήρηση των νευρώνων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του οργανισμού.²⁷ Επιπλέον, ρυθμίζει την αξονική και δενδριτική διακλάδωση των νευρώνων,²⁸ τη συναπτογένεση σε δενδροειδείς αξονικές απολήξεις²⁹ και την αποτελεσματικότητα της συναπτικής μεταβιβασης,³⁰ διότι ρυθμίζει την έκφραση νευροδιαβιβαστών.

Βέβαια, η έκφραση του BDNF στον ιππόκαμπο πιθανόν να μεταβάλλεται, ανάλογα με την ηλικία, διότι σύμφωνα με τον Adlard και συν.³¹, ο χρόνος που απαιτείται για να αυξηθεί ο BDNF μετά από άσκηση, αλλά και η χρονική διάρκεια της αύξησης, διαφέρουν μεταξύ νεαρών και ηλικιωμένων ζώων. Επίσης, διαφέρουν και οι περιοχές του ιππόκαμπου που εμφανίζουν μεταβολές μετά από

άσκηση, ανάλογα με την ηλικία. Δηλαδή, ενώ τα νεαρά άτομα εμφανίζουν αύξηση του BDNF mRNA στις περιοχές CA₃, CA₄ και στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου τους, τα γηρασμένα ζώα εμφανίζουν ανάλογη μεταβολή στις CA₁ και CA₂ περιοχές³² αντίστοιχα.

NGF

Από πειραματικές μελέτες προέκυψε³³ ότι, η νευρική δραστηριότητα ρυθμίζει τη στάθμη του mRNA των νευροτροφινών που ασκούν νευροπροστασία. Όμως, επειδή η σωματική άσκηση θεωρείται ότι αυξάνει τη νευρική δραστηριότητα, μπορεί να υποτεθεί ότι η σωματική άσκηση ασκεί νευροπροστασία.

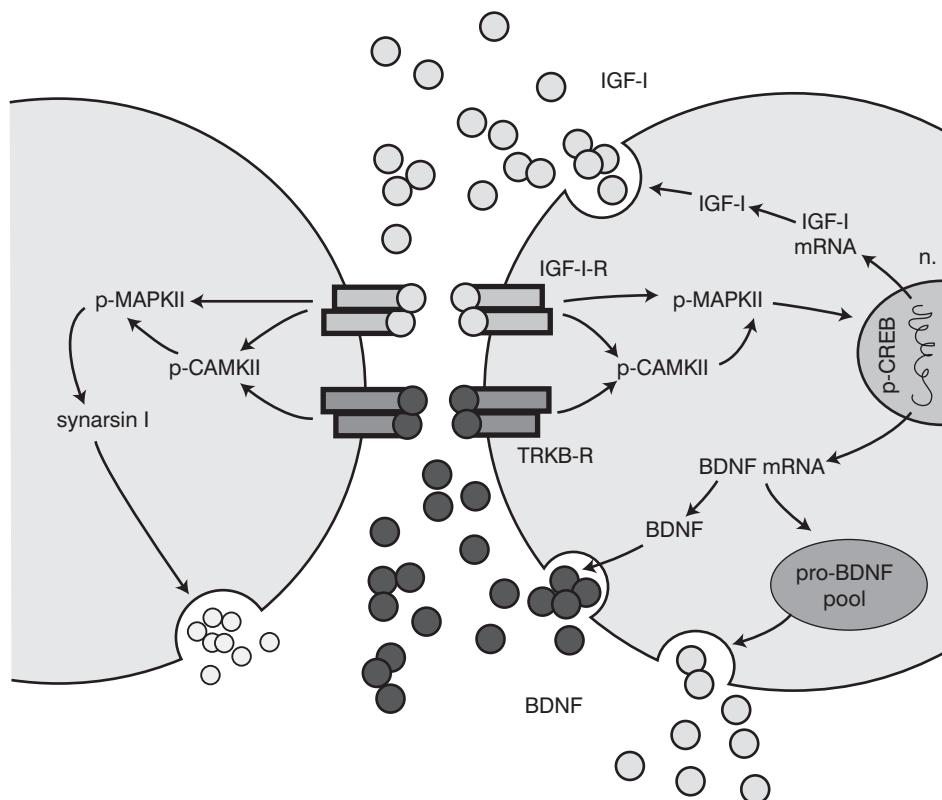
Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε πειραματικά. Χορηγήθηκε δηλαδή NGF σε εγκέφαλο ανώτερων ζώων που είχαν υποστεί κάποια εγκεφαλική βλάβη και παρατηρήθηκε ελάττωση της νευρικής εκφύλισης των χολινεργικών νευρώνων³⁴ και βελτίωση της μνήμης τους.

Ανάλογη προστατευτική δράση πιθανόν να ασκεί και ο ενδογενής NGF, η στάθμη του οποίου, όπως απεδείχθη,³⁵ αυξάνει μετά από σωματική άσκηση.

IGF - I

Ο IGF - I (Insulin-like growth factor -I) είναι τροφικός παράγων σημαντικός για την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση νεύρων, καθώς και για τη σύνθεση και την έκκριση νευροδιαβιβαστών.³⁴ Επίσης, ενισχύει τη γνωστική λειτουργία σε περιπτώσεις που ο εγκέφαλος δυσλειτουργεί λόγω εγκεφαλικού τραύματος,³⁶ διαβήτη,³⁷ ή γήρατος.³⁸

Η στάθμη του IGF-I αυξάνει με την άσκηση,³⁹ σύμφωνα με τους ερευνητές οι οποίοι μελέτησαν τον μηχανισμό με τον οποίο δρα ο τροφικός αυτός παράγων στη λειτουργία της μνήμης. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε ότι με την άσκηση αυξάνει το IGF-I mRNA στον ιππόκαμπο, όπου αφθονούν οι υποδοχέις του IGF-I και προκαλείται συναπτική μεταβολή, ανάλογη με αυτήν που προκαλεί και ο BDNF. Δηλαδή συνδέεται ο BDNF με τον υποδοχέα του TrkB (tyrosine kinase B) κατά τη διάρκεια της άσκησης,⁴⁰ δεσμεύεται και ο IGF- I στον δικό του υποδοχέα (Εικ. 3). Στη συνέχεια, τόσο διά της IGF-I οδού όσο και διά της BDNF οδού ρυθμίζεται, από κοινού, η ενεργοποίηση των κινασών CAMK II (Calmmodulin-dependent Protein kinase 2), MAPK II (Mitogen-Activated Protein Kinase 2)



Εικ. 3. Υποθετικός μηχανισμός δράσης του IGF-I και του BDNF στη σύναψη, κατά τη διάρκεια άσκησης (Ding Q, et al. Neuroscience 2006).

και της συναψίνης 1, και έτσι προκύπτουν συναπτικές μεταβολές και αύξηση της πλαστικότητας.

Όμως κατά την άσκηση, όπως φαίνεται στην εικόνα 3, διά της IGF-I οδού ωθούμενη η στάθμη της πρόσδρομης μορφής του BDNF (proBDNF). Επειδή δε η μορφή proBDNF μετατρέπεται σε BDNF μετά τη φάση της μάθησης, το ποσό του proBDNF που ωθούμενη από τον IGF-I συντελεί μόνο στην ενίσχυση της μνήμης.

ΣΥΝΑΠΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Η συναψίνη 1 και η συναπτοφυσίνη είναι συναπτικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη συναπτική λειτουργία έχουν δε και οι δύο σχέση με τη συναπτογένεση.⁴¹

Η συναψίνη 1 βρίσκεται στις νευρικές απολήξεις του προσυναπτικού νευρώνα, όπου “δένει” τα συναπτικά κυστίδια μεταξύ τους αλλά και με την ακτίνη του κυτταροσκελετού, ώστε να αποφεύγεται η μετακίνησή τους και να δημιουργείται έτσι μία δεξαμενή κυστίδων κοντά στη δραστική ζώνη. Όμως όταν ο νευρώνας εκπολώνεται, η συναψίνη 1 φωσφορυλιώνεται, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η προαναφερόμενη δράση της στα συναπτι-

κά κυστίδια.⁴²

Ανάλογη δράση έχει η συναψίνη 1 και κατά την άσκηση, διότι φωσφορυλιώνεται με τη δράση του BDNF και έτσι ωθούμενη αρχικά την κατανομή των συναπτικών κυστίδων και στη συνέχεια την έκκριση του νευροδιαβιβαστή.

Η συναπτοφυσίνη είναι πρωτεΐνη της μεμβράνης των συναπτικών κυστίδων. Θεωρείται ότι είναι απαραίτητη για τη σύνθεση των κυστίδων από χοληστερόλη,⁴³ πιθανόν δε και για την ανάκτηση της μεμβράνης των κυστίδων κατά τη διάρκεια της ανακύκλωσής τους.

Τέλος η συνταξίνη, είναι ένα άλλο συστατικό της προσυναπτικής μεμβράνης, το οποίο δρα στα συναπτικά κυστίδια κατά τη διάρκεια της έκκρισης του νευροδιαβιβαστή,⁴⁴ χωρίς να επηρεάζεται από τον BDNF κατά τη διάρκεια της άσκησης, όπως ανέφερε ο Vaynman και συν.⁴¹

ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ

Ακετυλοχολίνη

Η ακετυλοχολίνη (Ach) είναι ο μόνος κλασικός νευροδιαβιβαστής, ο οποίος μετά την έκκρισή του

στη συναπτική σχισμή δεν επαναπροσλαμβάνεται, αλλά αδρανοποιείται με ενζυματική υδρόλυση. Η ακετυλοχολινεστεράση, (AchE), το ένζυμο που τη διασπά σε χολίνη και οξικό οξύ, υπάρχει στον εγκέφαλο και στην περιφέρεια, σε περίπτωση δε που απουσιάζει, η στάθμη της ακετυλοχολίνης στον ιππόκαμπο ρυθμίζεται από την ενεργοποιημένη βουτυροχολινεστεράση (BchE), η οποία εντοπίσθηκε στα θηλαστικά.⁴⁵

Ο ρόλος της Ach είναι σημαντικός, διότι κεντρικοί χολινεργικοί νευρώνες εμπλέκονται σε πολλές λειτουργίες του εγκεφάλου (μάθηση, ρύθμιση ύπνου. κ.ά.),⁴⁶ όταν δε δυσλειτουργούν χολινεργικά συστήματα στα οποία ανήκουν οι νευρώνες αυτοί, εμφανίζονται νευροψυχιατρικές διαταραχές. Επίσης, η Ach επηρεάζει τη μνήμη, διότι είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση των σχετικών συστημάτων.⁴⁷ Συγκεκριμένα, η Ach ρυθμίζει τη νευρική πλαστικότητα, όχι μόνο με νευροφυσιολογικούς⁴⁸ μηχανισμούς αλλά και με ενδοκυτταρικούς (ενεργοποιεί την πρωτεΐνική κινάση Cy⁴⁹, το cGMP⁵⁰ και την CREB⁵¹).

Η σωματική άσκηση, σύμφωνα με την άποψη των επιστημόνων, επηρεάζει τα επίπεδα της Ach (στην αύξηση συντελεί και ο BDNF). Οι Fordyce και Farrar (1991)⁵² ανέφεραν ότι χρόνια άσκηση (τρέξιμο) επιμύων μετέβαλε την προσλαμβανόμενη χολίνη από τον ιππόκαμπο τους, αύξησε την πυκνότητα των μουσκαρινικών υποδοχέων, και βελτίωσε την ικανότητά τους για μάθηση.

Νορεπινεφρίνη

Η νορεπινεφρίνη (NE), η νευροδιαβιβαστική ουσία νοραδρενεργικών νευρώνων που βρίσκονται κυρίως στον υπομέλανα τόπο (Locus Coeruleus - LC) και οδεύουν με την έσω τελεγκεφαλική δεσμίδα προς τον μεσεγκέφαλο, τον υποθάλαμο, τον ζινικό εγκέφαλο, τον νεοφλοιό αλλά και προς την παρεγκεφαλίδα και το νωτιαίο μυελό.

Οι ερευνητές περιέγραψαν δύο τύπους νευροκύων απολήξεων στους νοραδρενεργικούς νευρώνες: ένα τύπο με συμβατική συναπτική δομή και έναν με κιρσώδη δομή, ο οποίος εκκρίνει την NE εξωσυναπτικά. Στη δεύτερη περίπτωση η NE δρα σε νευρώνες γειτονικούς, σε γλοιακά κύτταρα και σε αιμοφόρα αγγεία,⁵³ μπορεί δε να χαρακτηρισθεί και ως ενδογενής αντιφλεγμονώδης ουσία.

Η σύνθεση της NE στον LC αυξάνει με το στρεσ, αλλά τα επίπεδά της ελέγχονται από τη γαλανίνη, η οποία, σύμφωνα με *in vitro* πειράματα,

υπερπολώνει τους νοραδρενεργικούς νευρώνες και αναστέλλει τη λειτουργία τους.

Η NE θεωρείται ότι είναι απαραίτητη για τη λειτουργία της μνήμης, διότι σύμφωνα με τους ερευνητές, οι νοραδρενεργικοί νευρώνες του LC ρυθμίζουν τη στάθμη του BDNF στον ιππόκαμπο,⁵⁴ όπου ο BDNF επηρεάζει τη συναπτική πλαστικότητα και τη γνωστική λειτουργία.

Σε μια τέτοια διαδικασία, η επίδραση της σωματικής άσκησης είναι πολύ σημαντική, διότι επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων του BDNF διαμέσου νοραδρενεργικών μηχανισμών⁵⁵ και όταν η άσκηση είναι έντονη, σταθεροποιεί τη μνήμη.

Στη σταθεροποίηση της μνήμης όμως, όπως έδειξαν οι Cahill και Alkire,⁵⁶ συμμετέχει και η περιφερική NE. Αυτή δε διαπερνά τον αιματεγκεφαλικό φραγμό, αλλά επηρεάζει έμμεσα το KΝΣ διεγίροντας παρασυμπαθητικές ανιούσες οδούς, διαμέσου των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Έτσι διεγείρονται νοραδρενεργικές συνδέσεις μεταξύ του πυρήνα της μονήρους δεσμίδας και του ιππόκαμπου ή του αιμυγδαλοειδή πυρήνα.⁵⁷ Η αυξημένη όμως έκφριση NE σ' αυτές τις περιοχές αυξάνει την εγκεφαλική ερεθιστότητα και βελτιώνει την ικανότητα για μάθηση.⁵⁸

Γαλανίνη

Το νευροπεπτίδιο γαλανίνη (Galanin-Gal) που απομονώθηκε πριν από 25 χρόνια, εκφράζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (υποθάλαμος, ιππόκαμπος, κ.ά.) και στην περιφέρεια (έντερο) τόσο σε κυτταρικά σώματα όσο και σε νευρικές απολήξεις. Συμμετέχει σαν νευροδιαβιβαστής και νευροδιαμορφωτής σε πολλές βιολογικές δραστηριότητες (μνήμη, εντερική έκκριση και εντερική κινητικότητα). Για τις δράσεις της Gal μεσολαβούν οι υποδοχείς, GalR₁, GalR₂ και GalR₃, η κατανομή των οποίων ποικίλλει σε διάφορες περιοχές.

Στο KΝΣ των τρωκτικών η Gal βρέθηκε ότι συνυπάρχει με μερικούς κλασικούς νευροδιαβιβαστές, όπως με την NE στον υπομέλανα τόπο και την 5-HT στους ραχιαίους πυρήνες ραφής (Dorsal Raphe Nucleus-DRN), όπου και μπορεί να συντεθεί.⁵⁹ Επίσης συνυπάρχει, σε μικρές ποσότητες, με την ακετυλοτρανσφεράση (ChAT) σε χολινεργικούς νευρώνες του μέσου διαφράγματος, από όπου προβάλλει στον νεοφλοιό, στον ιπποκάμπειο σχηματισμό και στον αιμυγδαλοειδή πυρήνα.⁶⁰

Η επίδραση της Gal στη γνωστική λειτουργία πειραματοζώων είναι αρνητική, κατά τους επιστή-

μονες,⁶¹ διότι αναστέλλει τη βιοσύνθεση και έκ-
αριστη μερικών σημαντικών νευροδιαβιβαστών που
εμπλέκονται στη λειτουργία της μάθησης και της
μνήμης.⁶² Επίσης, ελαττώνει τη δραστηριότητα της
αδενολκνιλάσης στον ιππόκαμπο,⁶³ η οποία εμ-
πλέκεται στη συναπτική πλαστικότητα και παίζει
προστατευτικό ρόλο στον εγκέφαλο (κατά το γή-
ρας) και σε ευπρόσβλητους νευρώνες, λόγω της
τροφικής της δράσης.⁶⁴

Όμως, η σωματική άσκηση που επηρεάζει τα
επίπεδα της Gal (ρυθμίζει την έκφραση των γονι-
δίων της προ-προ-γαλανίνης στον LC των επι-
μυων⁶⁵) δρα θετικά στη γνωστική λειτουργία,⁶⁶
διότι με την ενεργοποίηση των νοραδρενεργικών
νευρώνων που προκαλεί, μεταβάλλει τη στάθμη
του BDNF, του οποίου οι θετικές δράσεις στη γνω-
στική λειτουργία προσαναφέρθηκαν.

Ντοπαμίνη

Την τελευταία δεκαετία πλήθος εργασιών εξέτασε
το ρόλο της ντοπαμίνης (Dopamine-DA) στη δια-
μόρφωση της συναπτικής πλαστικότητας και στη
λειτουργία της μνήμης. Σύμφωνα με αυτές, η ενδο-
γενής DA που εξαρτάται από τη δραστηριότητα
των ντοπαμινεργικών νευρώνων του μεσεγκεφά-
λου, είναι ο ρυθμιστής «κλειδί» σε κάποια στάδια
της συναπτικής πλαστικότητας, της μάθησης και
της μνήμης.⁶⁷ Ως εκ τούτου, μεταβολές στη στάθμη
της DA επηρεάζουν λειτουργίες του εγκεφάλου.

Για τη συμμετοχή της DA στη συναπτική πλα-
στικότητα οι ερευνητές μελέτησαν περιοχές που
νευρώνονται από ντοπαμινεργικούς νευρώνες (ιπ-
πόκαμπος, φαρδωτό σώμα, φλοιός προμετωπιαίου
λοβού) και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τοπι-
κή ρύθμιση της πλαστικότητας είναι ειδική σε κά-
θε περιοχή, π.χ. στον ιππόκαμπο η DA απαιτείται
για τη σταθεροποίηση της παρατεινόμενης διευκό-
λυνσης (Long-Term-Potentiation-LTP) που εξαρ-
τάται από τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς D₁,
ενώ στο φλοιό του προμετωπιαίου λοβού η δράση
της DA απαιτείται για τα πρώτα στάδια της LTP.

Η σωματική άσκηση, όπως αποδείχθηκε πει-
ραματικά σε ζώα, αυξάνει την έκφριση της DA
στον εγκέφαλο και στην περιφέρεια, ενώ στον άν-
θρωπο την αυξάνει μόνο περιφερικά, πιθανόν
διότι η DA δε διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό
φραγμό.⁶⁸

Ο πιθανός μηχανισμός με τον οποίο η άσκηση
αυξάνει την παραγωγή της DA, έχει την ακόλουθη
πορεία: η άσκηση αυξάνει αρχικά την οξύτητα του

αίματος και στη συνέχεια αυξάνει τη δραστηριότη-
τα των παραθυροειδικών ορμονών, με επακόλου-
θο την αύξηση του ασβεστίου στο αίμα και την εί-
σοδό του, στη συνέχεια, στον εγκέφαλο. Εκεί
ενεργοποιεί την καλμοδουλίνη και μέσω της
Ca²⁺/καλμοδουλίνη πρωτεΐνικής κινάσης II φω-
σφορούλιωνται η υδροξυλάση της τυροσίνης, η
οποία προκαλεί τη σύνθεση της DA.

Σεροτονίνη

Η σεροτονίνη (5-hydroxytryptamine - 5-HT), ο πα-
λαιότερος εξελικτικά κεντρικός νευροδιαβιβα-
στής, βρίσκεται στα κύτταρα της κεντρικής μοίρας
του δικτυωτού σχηματισμού (πυρήνες της φαρής), από
όπου οι αντίστοιχοι νευρώνες προβάλλουν σε
πολλές περιοχές του εγκεφάλου, όπως στον ιππό-
καμπο, στον αιμαγδαλοειδή πυρήνα, στα βασικά
γάγγλια, στο φλοιό κ.ά.

Η νευροδιαβίβαση της σεροτονίνης προσαρ-
μόζει τη νευροική ρύθμιση στη διέγερση του νευρω-
νικού δικτύου, ανάλογα με το αποθηκευμένο ποσό
της 5-HT προσυναπτικά, την έκφριση της και το
ποσό της 5-HT που θα προσλάβουν από τη συνα-
πτική σχισμή οι 5-HT μεταφορείς (5-HT transporters - 5-HTT). Οι υποδοχείς της 5-HT (5-HT_{1A/1B/}
1C/ 1D/ 1E/ 1F, 5-HT_{2A/2B/2C}, 5-HT_{3A/3B}, 5-HT₄, 5-
HT_{5A/5B}, 5-HT₆ και 5-HT₇) εμφανίζουν περιφερει-
ακή και κυτταρική κατανομή στο ΚΝΣ, σε περιο-
χές του εγκεφάλου που έχουν σχέση με τη μάθηση
και τη μνήμη.⁶⁹ Ως κύριος σεροτονινεργικός υπο-
δοχέας θεωρείται ο υποδοχέας 5-HT₄, που μετέχει
στη διαδικασία της μάθησης και μνήμης (στη στα-
θεροποίηση της μνήμης) και εμφανίζει την υψηλό-
τερη πυκνότητα στον ιππόκαμπο, στον αιμαγδαλο-
ειδή πυρήνα και στον μετωπιαίο λοβό, θέσεις δη-
λαδή που έχουν σχέση με τις γνωστικές λειτουρ-
γίες. Πράγματι, απόλεια υποδοχέων αυτού του τύ-
που που έχουν σχέση με τις γνωστικές λειτουρ-
γίες. Πράγματι, απόλεια υποδοχέων αυτού του τύ-
που από τον φλοιό και τον ιππόκαμπο εμφανίζεται
σε ανθρώπους με νόσο Αλτσχάιμερ.⁶⁹

Η άσκηση, όπως προέκυψε από πειραματικές
μελέτες, επηρεάζει τη νευροδιαβίβαση της 5-HT
στον εγκέφαλο, διότι επεμβαίνει στη λειτουργία
των 5-HTT και των 5-HT αυτοϋποδοχέων που βρί-
σκονται στις νευρικές απολήξεις του προσυναπτι-
κού νευρώνα, αλλά και μετασυναπτικά.⁷⁰ Επίσης,
η άσκηση αυξάνει τη στάθμη της ελεύθερης τρο-
ποφάρανης (αιμονοξύ απαραίτητο για τη σύνθεση της
5-HT), με λιπόλυση των ελεύθερων λιπαρών οξέ-
ων (free fatty acids-FFA).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπεραίνεται ότι η σωματική άσκηση, ανάλογα με τη διάρκεια, την ένταση και το είδος της, επηρεάζει θετικά τη γνωστική λειτουργία.

Συγκεκριμένα, η εθελοντική σωματική άσκηση αυξάνει τη νευρική λειτουργία του εγκεφάλου, διότι προκαλεί αγγειογένεση, νευρογένεση, συναπτογένεση και αύξηση της στάθμης νευροτροφικών παραγόντων. Επίσης, μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, την παχυσαρκία και τη στάθμη των δεικτών φλεγμονής, παράγοντες δηλαδή που αυξάνουν τον κίνδυνο για νοητική διαταραχή.

Όμως, επειδή η νευρογένεση στον ιππόκαμπο συντελεί στη βελτίωση της λειτουργίας της μνήμης, μπορεί να θεωρηθεί ότι η σωματική άσκηση με τη νευρογένεση που προκαλεί βελτιώνει τη μνήμη. Ωστόσο, δεν έχει διευκρινισθεί ακόμη ο ακριβής ρόλος της σωματικής δραστηριότητας, αν δηλαδή αυτή βελτιώνει τη μνήμη ή αν εμποδίζει τη νευροεκφύλιση.

Τέλος, επειδή η σχέση σωματικής δραστηριότητας-γνωστικής λειτουργίας σε ανθρώπους χωρίς γνωσιακό πρόβλημα επηρεάζεται από ένα πλήθος (απομικών) παραγόντων (εκτός από την καρδιαγγειακή λειτουργία), είναι πιθανόν να διαφέρει η αντίδραση διαφόρων ανθρώπων στην ίδια αεροβία άσκηση και κατ' επέκταση να διαφέρει πιθανών και η επίδραση της άσκησης στη μνήμη τους.

Θεωρείται ότι ήπια σωματική άσκηση εβδομαδιαίως και ποικιλία δραστηριοτήτων ασκεί σημαντική θετική επίδραση στη μνήμη του ασκούμενου.

ABSTRACT

Kaiki-Astara A. Exercise and neurobiological mechanisms of memory. Hell Iatr 2009, 75: 112-123.

Physical exercise, depending on its' duration and intensity, enhances cognition and reduces the risk of developing age-related neurodegenerative diseases. We still, however, do not fully know the mechanisms with which exercise brings about these effects. Research to date, verifies that physical exercise increases the level of certain neurotransmitters in the brain, such as norepinephrine (NE), dopamine (DA) and serotonin (5-HT), as well as the levels of neurotrophic factors, such as BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NGF (neural growth factor) and IGF-1 (insulin-like growth factor) which are related to cognitive functions. Furthermore, an increase in neurogenesis has been observed which improves learning.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guyton & Hall. Textbook of medical Physiology. 11th ed, Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2006.
2. Σμοκοβίτης Αθ. Η φυσιολογία της μνήμης. Ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες που επηρεάζουν τη μνήμη. Πρακτικές προτάσεις. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2000.
3. Κατσιλάμπρος ΝΑ, Τσίγκος Κ. Παχυσαρκία. Η Πρόσληψη και η Αντιμετώπιση μίας Παγκόσμιας Επιδημίας. Αθήνα: Εκδόσεις BHTA medical arts, 2000. (Μετάφραση του: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic, που εκδόθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, 2000).
4. Torrey J. The Moral Instructor and Guide to Virtue, 25th ed, Grigg 1973: 202.
5. De Mooy K. The Wisdom of John Adams. Charleston, SC: Citadel 2003: 46.
6. Rees N. Cassell's Humorous Quotations. London: Cassell 2001: 268.
7. Andrews R. The Concise Columbia Dictionary of Quotations. New York: Columbia University Press 1989: 99.
8. Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition, against an ancient enemy. J Appl Physiol 2002, 93: 3-30.
9. Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. A J Psychiatry 1998, 155: 457-69.
10. Barnes DEK, Yaffe WA, Satariano, Tager IB. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. J Am Geriatr Soc 2003, 51: 459-65.
11. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. Nat Neurosci 1999, 2: 266-70.
12. Morris RGM, Andersen E, Lynch GS, Baundry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate antagonist, APV. Nature 1986, 319: 774-6.
13. Cameron HA, McEwen BS, Gould E. Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus. J Neurosci 1995, 15: 4687-92.
14. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons Arch Neurol 2001, 58: 498-504.
15. Rhodes JS, van Praag H, Jefrey S, et al. Exercise increases hippocampal neurogenesis to high levels but does not improve spatial learning in mice bred for increased voluntary wheel running. Behav Neurosci 2003, 17: 1006-16.
16. Stummer W, Weber K, Tranmer B, Baethmann A, Kempf O. Reduced mortality and brain damage after locomotor activity in gerbil forebrain ischemia. Stroke 1994, 25: 1862-9.
17. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar H.J.J, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to

- improve cognitive function in older people without known cognitive impairment (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008,(2): CD005381.
18. Carro E, Trejo JL, Nunez A, Torres-Aleman I. Brain repair and neuroprotection by serum insulin-like growth factor I. *Mol Neurobiol* 2003, 27: 153-62.
 19. Neuner SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 1995, 373: 109.
 20. Neuner SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 1996, 726: 49-56.
 21. Oliff HS, Berchtold NC, Isackson P, Cotman CW. Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. *Brain Res Mol* 1998, 61: 147-53.
 22. Widenfalk J, Olson L, Thoren P. Deprived of habitual running, rats downregulate BDNF and TrkB messages in the brain. *Neurosci Res* 1999, 34: 125-32.
 23. Ang E.T, Wong PTH, Mochhal S, Ng YK. Neuroprotection associated with running: is it a result of increased endogenous neurotrophic factors? *Neuroscience* 2003, 118: 335-45.
 24. Tong L, Shen H, Perreau VM, Balazs R, Cotman CW. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol Dis* 2001, 8: 1046-56.
 25. Farmer J, Zhao X, van Praag H, Wodtke K, Gage FH, Christie B.R. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult-male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience* 2004, 124: 71-9.
 26. Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, eds. *Physical Activity, Fitness, and Health: International Proceedings and Consensus Statement*. Champaign, IL: Human Kinetics: 1994.
 27. Barde YA. Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Prog Clin Biol Res* 1994, 390: 45-56.
 28. Yacoubian TA, Lo DC. Truncated and full-length TrkB receptors regulate distinct modes of dendritic growth. *Nat Neurosci* 2000, 3: 342-9.
 29. Alsina B, Vu T, Cohen-Cory S. Visualizing synapse formation in arborizing optic axons in vivo: dynamics and modulation by BDNF. *Nat Neurosci* 2001, 4: 1093-101.
 30. Kafitz KW, Rose CR, Thoenen H, Konnerth A. Neurotrophin-evoked rapid excitation through TrkB receptors. *Nature* 1999, 401: 918-21.
 31. Adlard PA, Perreau VM, Cotman CW. The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span. *Neurobiol Aging* 2005, 26: 511-20.
 32. Garza AA, Ha TG, Garcia C, Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Exercise, antidepressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2004, 77: 209-20.
 33. McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999, 22: 295-318.
 34. Tuszyński MH. New strategies for CNS repair. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2005, 53: 1-10.
 35. Anlar B, Sullivan KA, Feldman EL. Insulin-like growth factor-I and central nervous system development. *Horm Metab Res* 1999, 31: 120-5.
 36. Carro E, Nunez A, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci* 2001, 20: 2926-33.
 37. Lupien SB, Bluhm EJ, Ishii DN. Systemic insulin-like growth factor-I administration prevents cognitive impairment in diabetic rats, and brain IGF regulates learning/memory in normal adult rats. *J Neurosci Res* 2003, 74: 512-23.
 38. Sonntag WE, Lynch C, Thornton P, Khan A, Bennett S, Ingram R. The effects of growth hormone and IGF-1 deficiency on cerebrovascular and brain ageing. *J Anat* 2000, 197(Pt 4): 575-85.
 39. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman EI. Circulating insulin-like growth factor mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2001, 21: 1628-34.
 40. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neuroscience* 2003, 122: 647-57.
 41. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004, 20: 2580-90.
 42. Αποστολάκης Ι.Μ. Στοιχεία Φυσιολογίας των ανθρώπου, Τόμος Α', 3η Έκδοση, Θεσσαλονίκη: Γ. Δεδούσης, 1993.
 43. Thiele C, Hannah M, Fahrenholz F, Huttner WB. Cholesterol binds to synaptophysin and is required for biogenesis of synaptic vesicles. *Nat Cell Biol* 2000, 2: 42-9.
 44. McMahon HT, Sudhof TC. Synaptic core complex of synaptobrevin, syntaxin, and SNAP25 forms high affinity alpha-SNAP binding site. *J Biol Chem* 1995, 270: 2213-7.
 45. Hartmann J. Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, Texas: Texas Tech University, Health Science Center, Amarillo, USA.
 46. Gold PE. Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. *Neurobiol Learn Mem* 2003, 80:194-210.
 47. Gold PE. Coordination of multiple memory systems. *Neurobiol Learn Mem* 2004, 82: 230-42.
 48. Adams S.V, Winterer J, Muller W. Muscarinic signaling is required for spike-pairing induction of long-term potentiation at rat Schaffer collateral-CA1 synapses. *Hippocampus* 2004, 14: 413-6.
 49. Rossi M.A, Mash D.C, deToledo-Morrell L. Spatial memory in aged rats is related to PKC γ -dependent G-protein coupling of the M1 receptor. *Neurobiol Aging* 2005, 26: 53-68.
 50. Gillette MU, Mitchell JW. Signaling in the suprachiasmatic nucleus: Selectively responsive and integrative. *Cell Tissue Res* 2002, 309: 99-107.

51. *Hu M, Liu QS, Chang KT, Berg OK.* Nicotinic regulation of CREB activation in hippocampal neurons by glutamatergic and nonglutamatergic pathways. *Mol Cell Neurosci* 2002, 21: 616-25.
52. *Fordyce DE, Farrar RP.* Enhancement of spatial learning in F344 rats by physical activity and related learning-associated alterations in hippocampal and cortical cholinergic functioning. *Behav Brain Res* 1991, 46: 123-33.
53. *Marien MR, Colpaert FC, Rosenquist AC.* Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory. *Brain Res Rev* 2004, 45: 38-78.
54. *Hutter P, Johanson M, Saria A, Humpel C.* Acute and chronic noradrenergic regulation of neurotrophin messenger RNA expression in rat hippocampus: Evidence from lesions and organotypic cultures. *Neuroscience* 1996, 70: 15-29.
55. *Garcia C, Chen MJ, Garza AA, Cotman CW, Russo-Neustadt A.* The influence of specific noradrenergic and serotonergic lesions on the expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts following voluntary physical activity. *Neuroscience* 2003, 119: 721-32.
56. *Cahill L, Alkire MT.* Epinephrine enhancement of human memory consolidation: interaction with arousal at encoding. *Neurobiol Learn Mem* 2003, 79: 194-8.
57. *Miyashita T, Williams CL.* Epinephrine administration increases neural impulses propagated along the vagus nerve: role of peripheral beta-adrenergic receptors. *Neurobiol Learn Mem* 2006, 85: 116-24.
58. *Goldstein LB.* Amphetamine-facilitated poststroke recovery [letter; comment]. *Stroke* 1999, 30: 696-8.
59. *Xu ZQ, Shi TJ, Hokfelt T.* Galanin/GMAP-and NPY-like immunoreactives in locus coeruleus and noradrenergic nerve terminals in the hippocampal formation and cortex with notes on the galanin -R1 and -R2 receptors. *J Comp Neurol* 1998, 392: 227-51.
60. *McDonald MP, Crawley JN.* Galanin-acetylcholine interactions in rodent memory tasks and Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci* 1997, 22: 303-17.
61. *Crawley JN.* Galanin impairs cognitive abilities in rodents: relevance to Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci* 2008, 65(12): 1836-41.
62. *Wrenn CC, Crawley JN.* Pharmacological evidence supporting a role for galanin in cognition and affect. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001, 25: 283-99.
63. *Iismaa TP, Shine J.* Galanin and galanin receptors. *Results Probl Cell Differ* 1999, 26: 257-91.
64. *Elliot-Hunt CR, Marsh B, Bacon A, Pope R, Vanterplanck P, Wynick D.* Galanin acts as a neuroprotective factor to hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004, 101: 5105-10.
65. *Soares J, Holmes PV, Renner KJ, Edwards GL, Bunell BN, Dishman RK.* Brain noradrenergic responses to footshock after chronic activity-wheel running. *Behav Neurosci* 1999, 113: 558-66.
66. *Van Hoomissen JD, Holmes PV, Zellner AS, Poudevigne AM, Dishman RK.* Effects of chronic β-adrenoceptor blockade during chronic exercise on contextual fear conditioning and mRNA for Galanin and Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Behav Neurosci* 2004, 118: 1378-90.
67. *Foley TE, Fleshner M.* Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: implications for central fatigue. *Neuromolecular Med* 2008, 10(2): 67-80.
68. *Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, et al.* High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem* 2007, 87(Issue 4): 597-609.
69. *Vincenzo M, Leggio GM, Mazzola C, Drago F.* Cognitive effects of SL65.0155, a serotonin 5-HT4 receptor partial agonist, in animal models of amnesia. *Brain Res* 2006, 1121: 207-15.
70. *Manuel-Apolinar L, Rocha L, Pascoe D, Castillo E, Castillo C, Meneses A.* Modifications of 5-HT4 receptor expression in rat brain during memory consolidation. *Brain Res* 2005, 1042: 73-81.

Αλληλογραφία:

Α. Καΐκη-Αστάρα
Εργαστήριο Πειρ. Φυσιολογίας
Ιατρική Σχολή
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
54124 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

A. Kaiki-Astara
Dept. of Experimental Physiology
School of Medicine
Aristotle University
54124 Thessaloniki
Greece

Σαρκώματα μαλακών μορίων από την κλασική παθολογοανατομική εξέταση στη μοριακή παθολογική ανατομική και τις ερευνητικές εξελίξεις

Χαρίκλεια Καλέκου-Γρέκα

Ιστοπαθολογικό Εργαστήριο Εργαστηρίου Στοματολογίας Οδοντιατρικής Σχολής ΑΠΘ

Περίληψη. Παρουσιάζονται οι σύγχρονες απόψεις για την ταξινόμηση, την παθολογοανατομική διάγνωση και την πρόγνωση των σαρκωμάτων των μαλακών μορίων καθώς και τα σημεία στα οποία επικεντρώνεται τα τελευταία χρόνια η έρευνα των όγκων αυτών. Λόγω της σπανιότητάς τους σε σύγκριση με τα καρκινώματα αλλά και της μεγάλης ποικιλίας ιστολογικών μορφών δημιουργούν σοβαρά διαγνωστικά, προγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα. Για την αντιμετώπισή τους απαιτείται συνεργασία ομάδας ειδικών με επιπλέον εξειδίκευση στα σαρκώματα. Η τελευταία ταξινόμηση των σαρκωμάτων (Π.Ο.Υ. 2002) στην οποία ενσωματώθηκαν δεδομένα από την ανοσοϊστοχημεία, την κυτταρογενετική και τη μοριακή βιολογία των σαρκωμάτων μπορεί να αποτελέσει κοινό τόπο για τη συνεννόηση όσων ασχολούνται με τη διάγνωση και τη θεραπεία των σαρκωμάτων και να βοηθήσει στην αξιολόγηση προγνωστικών και θεραπευτικών στό-

χων. Η χρησιμοποίηση ενιαίου πρωτοκόλλου για την παθολογοανατομική διάγνωση, την εκτίμηση του βαθμού κακοήθειας και τη σταδιοποίηση, η χρησιμοποίηση ανοσοϊστοχημικών και μοριακών μεθόδων αλλά και η γνώση των περιορισμών των μεθόδων αυτών συνιστούν κομβικά σημεία για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των σαρκωμάτων. Σε ερευνητικό επίπεδο η τεχνολογία των ιστικών και γονιδιακών μικροσυστοιχιών χρησιμοποιείται για αναζήτηση νέων δεικτών που θα μπορούσαν να αποτελέσουν νέους διαγνωστικούς, προγνωστικούς και θεραπευτικούς στόχους. Ήδη δοκιμάζονται θεραπευτικά τόσο οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης που απέδωσαν καλά αποτελέσματα στη θεραπεία των GIST και του προέχοντος δερματοϊνοσαρκώματος, όσο και αναστολείς της mTOR, αναστολείς της αγγειογένεσης και αναστολείς των μεταλλοπρωτεΐνασών του υποστρώματος.

Ελλην Ιατρ 2009, 75: 124-133.

Τα σαρκώματα κλασσικά αναφέρονται ως κακοήθεις όγκοι μεσεγχυματογενούς προέλευσης. Τα σαρκώματα των μαλακών μορίων αναπτύσσονται στον λιπώδη ιστό, τους μύες, τον ινώδη ιστό, τα αγγεία και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Πολλοί από τους τύπους των σαρκωμάτων των μαλακών μορίων ανευρίσκονται στο δέρμα και στο ερειστικό υπόστρωμα διαφόρων οργάνων ενώ οι κακοήθεις όγκοι του λεμφικού ιστού και της γλοίας περιγράφονται χωριστά¹. Τα περισσότερα σαρκώματα εντοπίζονται στα άκρα, και ιδιαίτερα στα

κάτω άκρα, και με σειρά φθίνουσας συχνότητας, στην κοιλιά και τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, στον κορμό και το θώρακα, στην κεφαλή και τον τράχηλο. Τα σαρκώματα, συγκριτικά με τα καρκινώματα (δηλ. τους κακοήθεις όγκους επιθηλιακής προέλευσης) είναι σπάνιοι όγκοι. Η συχνότητά τους μέσα στο σύνολο των κακοήθων νεοπλασμάτων υπολογίζεται ότι είναι λιγότερο από 1%.² Ωστόσο αποτελούν σοβαρό πρόβλημα από διαγνωστική, προγνωστική και θεραπευτική άποψη ακριβώς λόγω της σπανιότητάς τους. Η αντιμετώπιση

τους αποτελεί αντικείμενο συνεργασίας πολλών ειδικοτήτων και απαιτεί ξεχωριστή εξειδίκευση στα σαρκώματα. Η συνεργασία αυτή έχει συντελέσει σε σημαντικές επιτυχίες τα τελευταία χρόνια τόσο ως προς την κατανόηση της βιολογίας των σαρκωμάτων όσο και ως προς τις θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με σάρκωμα. Συνυπολογίζοντας μερικούς από τους συνηθέστερους τύπους σαρκώματος των ενηλίκων όπως το λιποσάρκωμα, το λειομυοσάρκωμα και το μυξοϊνοσάρκωμα, η 5ετής συνολική επιβίωση ξεπερνά πλέον την αντίστοιχη των συνηθέστερων τύπων καρκινώματος όπως το καρκίνωμα του πνεύμονα, του παγκρεατος και του στομάχου³.

Τα καλύτερα αποτελέσματα ανακοινώνονται από εξειδικευμένα κέντρα τριτοβάθμιας φροντίδας τα οποία είναι συνήθως ακαδημαϊκά και στα οποία ακολουθούνται αυστηρά πρωτόκολλα για την προεγχειρητική διερεύνηση των όγκων των μαλακών μορίων, τη χειρουργική επέμβαση, την παθολογοανατομική εξέταση και τη μετεγχειρητική θεραπεία.

Στα πλαίσια της συμμετοχής του στην εξειδικευμένη ογκολογική ομάδα για την αντιμετώπιση ενός σαρκώματος, ο παθολογοανατόμος είναι επιφορτισμένος με τη διάγνωση της κακοήθειας, τη διάγνωση του ιστολογικού τύπου του σαρκώματος, την εκτίμηση του βαθμού κακοήθειας, την ανίχνευση προγνωστικών και προβλεπτικών παραγόντων, την συσχέτιση με τα κλινικά ευρήματα, και την εφαρμογή ειδικών τεχνικών για αποκάλυψη στόχων που προσφέρονται για στοχευμένη θεραπεία. Στη διάγνωση συμβάλλουν η κυτταρογενετική και η μοριακή παθολογική ανατομική, οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις μπορούν να δώσουν και προγνωστικά χρήσιμες πληροφορίες.

Ταξινόμηση των σαρκωμάτων

Η νέα ταξινόμηση των όγκων των μαλακών μορίων και οστών η οποία δημοσιεύθηκε το 2002 από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας² αποτελεί σταθμό για τη μελέτη και τη διάγνωση των σαρκωμάτων. Η ταξινόμηση αυτή είναι το προϊόν συμφωνίας μεταξύ όλων σχεδόν των εξειδικευμένων παθολογοανατόμων που ασχολούνται παγκοσμίως με το θέμα των όγκων των μαλακών μορίων⁴ και ήδη χρησιμοποιείται ευρέως. Τα πλεονεκτήματα από την ευρεία αποδοχή μιας ταξινόμησης είναι προφανή: η χρησιμοποίηση ενιαίων επαναλήψιμων διαγνωστικών και προγνωστικών κριτηρίων επιτρέπει καλυτερή θεραπευτική προσέγγιση και αξιολόγηση του

θεραπευτικού αποτελέσματος⁴. Στην ταξινόμηση αυτή, που περιλαμβάνει περισσότερους από 40 διαφορετικούς τύπους σαρκώματος, έγινε δεκτό ότι ο ιστολογικός τύπος δεν έχει απαραίτητη ιστογενετική σχέση με τον ιστό μέσα στον οποίο αναπτύσσεται ο όγκος. Ο καθορισμός του ιστολογικού τύπου βασίσθηκε πλέον στην κατεύθυνση διαφοροποίησης που παρουσιάζουν τα κύτταρα του όγκου και όχι στην έννοια της ιστογενετικής προέλευσης. Δημιουργήθηκε η κατηγορία των όγκων «ακαθόριστης διαφοροποίησης» για να στεγάσει όγκους με γνωστά και σταθερά ιστολογικά χαρακτηριστικά οι οποίοι δεν εμφανίζουν σαφή διαφοροποίηση προς την κατεύθυνση κάποιου από τους μαλακούς ιστούς. Ενσωματώθηκαν δεδομένα από την ανοσοϊστοχημεία, την κυτταρογενετική και την μοριακή βιολογία, συμπεριλήφθηκαν όγκοι που αναγνωρίσθηκαν και περιγράφηκαν σχετικά πρόσφατα, έγιναν αλλαγές στην κατάταξη όγκων για τη βιολογία των οποίων έχουν προκύψει νεότερα στοιχεία και προτάθηκε διαφορετικός τρόπος προσέγγισης του βιολογικού δυναμικού των όγκων των μαλακών μορίων. Προστέθηκε δηλαδή μια κατηγορία «όγκων ενδιάμεσου κακοήθους δυναμικού» με δυο υποκατηγορίες: α) όγκους ενδιάμεσου κακοήθους δυναμικού τοπικά επιθετικούς (π.χ. η δεσμοειδής ινωμάτωση) και β) όγκους ενδιάμεσου κακοήθους δυναμικού σπάνια μεθιστάμενους. Στη δεύτερη υποκατηγορία περιλαμβάνονται όγκοι με μεταστατικό δυναμικό μικρότερο από 2% και με μορφολογία η οποία δεν είναι αξιόπιστα ενδεικτική της μεταστατικής τους ικανότητας (π.χ. μονήρης ινώδης όγκος, αγγειωματώδες ινώδες ιστιοκύττωμα).²

Πρωτόκολλο εξέτασης παρασκευασμάτων ασθενών με όγκο ενδιάμεσου κακοήθους δυναμικού ή κακοήθη όγκο των μαλακών μορίων (σάρκωμα)

Το Κολλέγιο των Αμερικανών Παθολογοανατόμων προτείνει το πληρέστερο πρωτόκολλο για το χειρισμό του παρακευάσματος βιοψίας ή χειρουργικής εξαίρεσης, την εξέταση και την έκθεση των ευρημάτων που αφορούν ένα σάρκωμα. Το πρωτόκολλο αυτό περιλαμβάνει λεπτομερείς τεκμηριωμένες προτάσεις για τη διάγνωση των όγκων ενδιάμεσου κακοήθους δυναμικού και των σαρκωμάτων⁵. Το πρωτόκολλο αυτό αφορά κυρίως τους όγκους μαλακών μορίων των ενηλίκων ενώ για τα σαρκώματα των παιδιών και νεαρών ενηλίκων, με χαρακτηρι-

στικό παράδειγμα το ραβδομυοσάρκωμα που αποτελεί το συχνότερο σάρκωμα σε παιδιά, ακολουθούνται άλλες κατευθυντήριες οδηγίες⁶. Χωρίς να είναι δεσμευτικό αποτελεί χρήσιμο οδηγό όχι μόνο για τον παθολογοανατόμο αλλά και για τον κλινικό γιατρό ο οποίος πρώτος θα προσεγγίσει διαγνωστικά ένα όγκο των μαλακών μορίων και από την υπευθυνότητα και τους σωστούς χειρισμούς του οποίους εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό η σωστή τελική διάγνωση και προγνωστική εκτίμηση.

Με βάση το πρωτόκολλο αυτό τα σημαντικά στοιχεία που πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στην έκθεση της παθολογοανατομικής εξέτασης είναι :

Α) η λεπτομερής μακροσκοπική περιγραφή του παρασκευάσματος και της σχέσης του όγκου με τους γύρω ιστούς

Β) Ο ιστολογικός τύπος βάσει της ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας του 2002

Γ) Ο ιστολογικός βαθμός κακοήθειας κατά το γαλλικό ή το αμερικανικό πρότυπο (Κατά FNCLCC ή NCI αντίστοιχα)

Δ) Η κατάσταση των χειρουργικών χειλέων εκτομής από την οποία κρίνεται εάν υπάρχει υπολειμματική νόσος και ενδεχόμενο υποτροπής

Ε) Η έκταση της νέκρωσης

ΣΤ) Η μέτρηση της μιτωτικής δραστηριότητας

Ζ) Η παθολογοανατομική σταδιοποίηση

Η) Τα αποτελέσματα ειδικών εξετάσεων (ανοσοϊστοχημείας, κυτταρομετρίας ροής, ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, κυτταρογενετικής, μοριακών εξετάσεων)

Θ) Σχόλια αναφερόμενα στη συσχέτιση των ιστολογικών ευρημάτων με τα κλινικά ευρήματα, με τα ευρήματα ταχείας βιοψίας εάν έγινε, καθώς και με τα ευρήματα σε δείγματα προηγούμενων βιοψιών.

Οι διάφοροι τρόποι λήψης βιοπτικού υλικού δεν προσφέρουν εξίσου κατάλληλο παρασκευασμα προκειμένου να απαντηθούν όλα τα ερωτήματα που τίθενται στον παθολογοανατόμο ο οποίος πάντα προτιμά να έχει όσο το δυνατόν περισσότερο ιστό στη διάθεσή του προκειμένου να εφαρμόσει όλες τις απαραίτητες εξετάσεις. Η βιοψία εντομής (incision biopsy) προσφέρει ικανοποιητική συνήθως ποσότητα ιστού, χρειάζεται όμως προγραμματισμό και τοποθέτηση της τομής σε θέση που να επιτρέπει την αφαίρεσή της μαζί με το χειρουργικό παρασκεύασμα εκτομής του όγκου¹⁻³. Η βιοψία δι' εκτομής του όγκου (excision biopsy) προσφέρεται όταν ο όγκος έχει μικρό μέγεθος (<2 εκατ.), δεν είναι όμως πάντοτε ασφαλής ως μέθοδος διότι μπορεί να αφήσει υπόλειμμα όγκου σε

περιπτώσεις που τα όρια του όγκου είναι διηθητικά και ασαφή. Η βιοψία με τέμνουσα βελόνα (core biopsy) κερδίζει συνεχώς έδαφος τα τελευταία χρόνια ως μέθοδος προεγχειρητικής εκτίμησης ενός όγκου των μαλακών μορίων^{1,3}, αλλά, μολονότι σε έμπειρα χέρια μπορεί να δώσει πολλές πληροφορίες, δεν είναι πάντοτε κατάλληλη για τη διάγνωση του ιστολογικού τύπου και του βαθμού κακοήθειας του όγκου λόγω του μικρού της μεγέθους και προσφέρει ελάχιστο ιστό για συμπληρωματικές εξετάσεις. Ο κλινικός που εφαρμόζει τη μέθοδο της βιοψίας με τέμνουσα βελόνα έχει πάντοτε υπόψη ότι ενδεχομένως θα χρειασθεί επανάληψη της βιοψίας. Η αναρροφητική βιοψία με λεπτή βελόνα (FNA) έχει ακόμη περισσότερους περιορισμούς και σε πολλές περιπτώσεις αδυνατεί να δώσει σαφή διάγνωση του τύπου και του βαθμού κακοήθειας ακόμη και όταν εφαρμόζεται σε κέντρα με μεγάλη εμπειρία στη μέθοδο^{3,7,8}. Η χρησιμοποίησή της προτίνεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα κυρίως για τη διερεύνηση όγκων οι οποίοι λόγω θέσης δεν είναι προσπελάσιμοι με άλλο τρόπο ή όταν πρόκειται για υποτροπή ήδη ταυτοποιημένου όγκου^{2,3}.

Η αποστολή του νωπού παρασκευάσματος αμέσως μετά τη λήψη της βιοψίας στο παθολογοανατομικό εργαστήριο επιτρέπει στον παθολογοανατόμο να εφαρμόσει την κατάλληλη μονιμοποίηση για ειδικές εξετάσεις (π.χ. ηλεκτρονικό μικροσκόπιο) ή να κατατύπειει ιστό για κυτταρογενετική ή μοριακές εξετάσεις.

Η ταχεία βιοψία κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης δεν προσφέρεται για τη διάγνωση του ιστολογικού τύπου ενός σαρκώματος και μερικές φορές είναι ανεπαρκής ακόμη και για τη διάγνωση της κακοήθειας. Μπορεί να απαντήσει εάν έχει ληφθεί ιστός από το νεόπλασμα, εάν ο ιστός είναι νεκρωμένος ή όχι και να βοηθήσει να καταστρωθεί ένα σχέδιο διαφορικής διάγνωσης και πιθανών συμπληρωματικών εξετάσεων που θα βοηθήσουν στη διάγνωση⁵.

Δόγμα της σπανιότητας των σαρκώματων η εμπειρία ενός μη εξειδικευμένου στη διάγνωση των σαρκώματων παθολογοανατόμου είναι περιορισμένη διάγνωσης με σοβαρές συνέπειες όπως είναι η καθυστερημένη θεραπεία ή η εφαρμογή τοξικής θεραπείας χωρίς αυτή να είναι απαραίτητη. Εάν υπάρχουν ερωτηματικά για τη διάγνωση είναι σκόπιμη η αναζήτηση δεύτερης γνώμης από εξειδικευμένο στα σαρκώματα παθολογοανατόμο⁹. Σύμφωνα με δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες στη

Βρετανία είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση της διάγνωσης σαρκώματος από δεύτερο εξειδικευμένο παθολογοανατόμο πριν από την εφαρμογή περιατέρω θεραπείας¹⁰. Η γνώμη του εξειδικευμένου παθολογοανατόμου έχει χρησιμότητα και ως μιοφή εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου.

Βαθμός κακοήθειας σαρκωμάτων και σταδιοποίηση

Η διαβάθμιση του ιστολογικού βαθμού κακοήθειας των σαρκωμάτων (grading) έχει σημασία για το διαχωρισμό σαρκωμάτων με ευνοϊκότερη πρόγνωση, για τα οποία ενδεχομένως είναι αρκετή μόνο η χειρουργική θεραπεία, από τα σαρκώματα χειρότερης πρόγνωσης για τα οποία υπάρχει ανάγκη συμπληρωματικής θεραπείας. Προς το παρόν ο βαθμός κακοήθειας θεωρείται ο καλύτερος δείκτης του κινδύνου για ανάπτυξη μεταστάσεων στα σαρκώματα των ενηλίκων και αποτελεί βασικό συγχριτικό στοιχείο σε κλινικές δοκιμές^{11,12}.

Μεταξύ των δυο επικρατέστερων συστημάτων διαβάθμισης της ιστολογικής κακοήθειας των σαρκωμάτων, δηλ. του συστήματος που προτείνεται από την Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) και του συστήματος που προτείνεται από το National Cancer Institute (NCI), προτιμότερο θεωρείται το πρώτο¹³⁻¹⁵. Μελέτη των Guillou και συν¹⁶ έδειξε καλύτερη συσχέτιση του συστήματος αυτού με την πρόγνωση των σαρκωμάτων.

Στο σύστημα FNCLCC βαθμολογούνται

α) η διαφοροποίηση του όγκου από 1 έως 3. Σαρκώματα χωρίς εμφανή διαφοροποίηση, το συνοβιοσάρκωμα, το επιθηλιοειδές σάρκωμα, το σάρκωμα Ewing βαθμολογούνται με 3.

β) η μιτωτική δραστηριότητα του όγκου από 1 έως 3. Ογκοί που εμφανίζουν μέχρι 9 μιτώσεις ανά 10 οπτικά πεδία μεγάλης μεγέθυνσης βαθμολογούνται με 1. Ογκοί με 10-19 μιτώσεις ανά 10 οπτικά πεδία μεγάλης μεγέθυνσης βαθμολογούνται με 2 και ογκοί με περισσότερες από 20 μιτώσεις ανά 10 οπτικά πεδία μεγάλης μεγέθυνσης βαθμολογούνται με 3.

γ) η νέκρωση του όγκου. Απουσία νέκρωσης βαθμολογείται με 0, νέκρωση <50% του όγκου βαθμολογείται με 1 και νέκρωση >50% του όγκου βαθμολογείται με 2.

Το άθροισμα της βαθμολογίας των παραπάνω παραμέτρων αντιστοιχεί σε βαθμό κακοήθειας 1 (άθροισμα 2 ή 3), ή βαθμό κακοήθειας 2 (άθροι-

σμα 4 ή 5), ή βαθμό κακοήθειας 3 (άθροισμα 6,7 ή 8). Αντίστοιχα οι όγκοι αναφέρονται ως χαμηλού, ενδιάμεσου ή υψηλού βαθμού κακοήθειας.

Μολονότι η διαβάθμιση του βαθμού κακοήθειας φαίνεται απλή και εύκολη στην εφαρμογή της, υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί^{17,18,19} οι οποίοι θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ιδιαίτερα όταν επιχειρείται η ομαδοποίηση σαρκωμάτων ανάλογα με το βαθμό κακοήθειας χωρίς να λαμβάνεται υπόψη ο ιστολογικός τύπος. Οι περιορισμοί οφείλονται σε τεχνικούς ή άλλους παράγοντες οι οποίοι είναι δυνατό να επηρεάσουν την εκτίμηση του βαθμού κακοήθειας. Ο ίδιος όγκος σε διαφορετικές συνθήκες μονιμοποιήσης είναι δυνατό να εμφανίζει διαφορές στη μετρητή της μιτωτικής δραστηριότητας. Η λήψη δειγμάτων από μη αντιπροσωπευτικές θέσεις του όγκου μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη εκτίμηση της έκτασης της νέκρωσης. Η νέκρωση δεν είναι πάντοτε εμφανής μακροσκοπικά και είναι δυνατό να συγχέεται με περιοχές μυξοειδούς εκφύλισης ή αιμορραγίας. Ακόμη και σήμερα δεν υπάρχει πλήρης συμφωνία αν η εκτίμηση της νέκρωσης θα πρέπει να γίνεται μακροσκοπικά ή μικροσκοπικά. Επιπλέον τα σαρκώματα εμφανίζουν συχνά ενδοογκική ετερογένεια η οποία επίσης μπορεί να συντελέσει σε λανθασμένη εκτίμηση του βαθμού κακοήθειας εάν η βιοψία είναι πολύ μικρή και όχι αντιπροσωπευτική του συνόλου του όγκου. Σε περίπτωση που έχει προηγηθεί θεραπεία, οι αλλοιώσεις που υφίσταται ο ιστός του όγκου καθιστούν την διαβάθμιση της κακοήθειας αναξιόπιστη ή και αδύνατη, και για το λόγο αυτό ο βαθμός κακοήθειας αξιολογείται μόνο στον πρωτοπαθή όγκο πριν από την εφαρμογή ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας.

Σε ορισμένα σπάνια σαρκώματα ο ιστολογικός τύπος είναι καθοριστικός του βαθμού κακοήθειας²⁰. Στα εξ ορισμού υψηλού βαθμού κακοήθειας σαρκώματα περιλαμβάνονται το σάρκωμα Ewing, το ραβδομυοσάρκωμα, το μεσεγχυματικό χονδροσάρκωμα, το αγγειοσάρκωμα, το οστεοσάρκωμα. Στα εξ ορισμού χαμηλού βαθμού κακοήθειας σαρκώματα περιλαμβάνονται όγκοι όπως το καλά διαφοροποιημένο λιποσάρκωμα, το χαμηλόβαθμο ινομυξοειδές σάρκωμα, το χαμηλόβαθμο μυοϊνοβλαστικό σάρκωμα, το προέχον δερματοϊνοσάρκωμα. Τύποι όγκων στους οποίους η εκτίμηση των τριών βαθμών ιστολογικής κακοήθειας έχει προγνωστική χρησιμότητα είναι το μυξοειδές λιποσάρκωμα, το λειομυοσάρκωμα, το μυοϊνοσάρκωμα, ο κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφερικών

νεύρων και το ινοσάρκωμα. Σε ορισμένους τύπους σαρκώματος δεν εφαρμόζεται η εκτίμηση του βαθμού κακοήθειας διότι δεν έχει βρεθεί συσχέτιση της διαβάθμισης της ιστολογικής κακοήθειας με την βιολογική τους συμπεριφορά. Υπάρχουν όγκοι με έντονη μιτωτική δραστηριότητα οι οποίοι μεθιστανται σπάνια και αντίστροφα, όγκοι με ελάχιστες μιτώσεις οι οποίοι δίνουν γρήγορα μεταστάσεις. Γενικά, η προσπάθεια για εκτίμηση της κακοήθειας ενός σαρκώματος δεν είναι σωστό να επιχειρείται παρά μόνο σε όγκους των οποίων ο ιστολογικός τύπος έχει ήδη ταυτοποιηθεί¹¹.

Σταδιακά φαινεται ότι κατευθυνόμαστε προς αναλύσεις ειδικές για κάθε τύπο σαρκώματος, με ή χωρίς συσχέτιση με τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας, προκειμένου να επιλέξουμε τα πιο κατάλληλα αριτήρια για την πρόγνωση και κατ'επέκταση για τη θεραπεία¹. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα των γαστρεντερικών στρωματικών όγκων που εμφανίζονται και σε εξωγαστρεντερικές εντοπίσεις ως όγκοι των μαλακών μορίων. Τόσο η εντόπιση όσο και το μέγεθος του όγκου και ο αριθμός των μιτώσεων ανά 50 οπτικά πεδία χρησιμοποιούνται για τον διαχωρισμό των όγκων του τύπου αυτού σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου για μετάσταση^{1,21 22}. Το συνοβιοσάρκωμα θεωρείται γενικά σάρκωμα υψηλού βαθμού κακοήθειας, σύμφωνα όμως με τη μελέτη των Bergh και συν είναι δυνατή η διάκριση σε συνοβιοσάρκωμα χαμηλού και συνοβιοσάρκωμα υψηλού κινδύνου εάν ληφθούν υπόψη οι παραμέτροι ηλικία, μέγεθος και παρουσία ή απουσία περιοχών χαμηλής διαφοροποίησης²³.

Η μελέτη των Gustafson και συν²⁴ προτείνει την εφαρμογή ενός νέου συστήματος, του συστήματος SIN, για την άντληση προγνωστικών πληροφοριών με χρησιμοποίηση των παραμέτρων μέγεθος όγκου (Size), αγγειακή διήθηση (vascular Invasion) και μικροσκοπικά εκτιμώμενη νέκρωση (Necrosis). Σύμφωνα με το σύστημα SIN επιβαρυντικοί παραγόντες θεωρούνται το μέγεθος άνω των 8 εκατ., η παρουσία αγγειακής διήθησης και η παρουσία νέκρωσης. Σαρκώματα με απουσία επιβαρυντικών παραγόντων ή παρουσία ενός μόνο επιβαρυντικού παραγόντα χαρακτηρίζονται ως όγκοι χαμηλού κινδύνου με 81% 5ετή επιβίωση, ενώ σαρκώματα με παρουσία δυο ή και των τριών επιβαρυντικών παραγόντων χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου με μόνο 32% 5ετή επιβίωση. Το μέλλον θα δεξειται εάν το σύστημα αυτό είναι ικανό να αντικαταστήσει το σύστημα σταδιοποίησης των σαρκώματων που

εφαρμόζεται σήμερα κατά κανόνα και προέρχεται από την AJCC (American Joint Committee on Cancer)^{1,25}. Στο σύστημα αυτό λαμβάνονται υπόψη ο βαθμός κακοήθειας, το μέγεθος και η επιπολής ή εν τω βάθει εντόπιση του όγκου, η παρουσία ή απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων και η παρουσία ή απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Ένα ακόμη σύστημα σταδιοποίησης, το σύστημα της Εταιρείας Μυοσκελετικών Ογκών (σύστημα Enneking)²⁶, βασίζεται στο βαθμό κακοήθειας, την ενδοδιαμερισματική ή εξωδιαμερισματική εντόπιση και επέκταση του όγκου και την παρουσία ή απουσία μεταστάσεων. Το σύστημα αυτό έχει περιορισμένη χρησιμότητα γιατί είναι εφαρμόσιμο σε όγκους των άκρων ενώ δεν προσφέρεται για την αξιολόγηση σαρκωμάτων με ποικιλία ιστολογικών τύπων και βιολογικής συμπεριφοράς σε άλλες θέσεις των μαλακών μορίων.

Η ανοσοϊστοχημεία στη διάγνωση των σαρκώματων

Η ανοσοϊστοχημική μέθοδος αναζήτησης αντιγόνων που σχετίζονται με την κατεύθυνση διαφοροποίησης των κυττάρων του όγκου έχει μεγάλη σημασία στη διάγνωση των σαρκωμάτων. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει ειδικός ανοσοϊστοχημικός δείκτης κακοήθειας, ο κύριος όρολος της ανοσοϊστοχημείας εντοπίζεται στο στάδιο του καθορισμού του ιστολογικού τύπου του σαρκώματος. Η διαγνωστική διαδικασία που συνήθως ακολουθείται είτε με βάση κάποιο αλγόριθμο είτε υποσυνείδητα χάρη στην εμπειρία του παθολογοανατόμου, περιλαμβάνει την αρχική κατάταξη του υπό εξέταση σαρκώματος σε μια από τις ευρείες μορφολογικές ομάδες των σαρκωμάτων (ατρακτοκυτταρικά, πολύμιορφα, μυξοειδή, επιθηλιοειδή, μικροστρογγυλοκυτταρικά, σπάνια άλλα «օρφανά» σαρκώματα)

¹ και στη συνέχεια τη διαμόρφωση μιας διαφορικής διάγνωσης μέσα στα πλαίσια της συγκεκριμένης ομάδας και τη χρησιμοποίηση μικρότερου ή μεγαλύτερου αριθμού ειδικών αντισωμάτων έναντι αντιγόνων η παρουσία των οποίων είναι ενδεικτική προς συγκεκριμένη κατεύθυνση διαφοροποίησης ή συγκεκριμένο ιστολογικό τύπο σαρκώματος. Η στήριξη διάγνωσης με ανίχνευση ενός μόνο αντιγόνου δεν είναι ασφαλής διότι είναι γνωστή η ιδιοτροπία των κακοήθων όγκων να εμφανίζουν εκτρωτική έκφραση διαφόρων αντιγόνων και καμια πρωτεΐνη δεν είναι απόλυτα ειδική του κυτταρικού τύπου. Σε οποιαδήποτε περίπτωση η ανο-

σοϊστοχημεία δεν είναι σε θέση να αντικαταστήσει αλλά μόνο να συμπληρώσει και να ενισχύσει την εξέταση τομών εωσίνης-αιματοξυλίνης στο οπτικό μικροσκόπιο και για να είναι αξιόπιστη πρέπει να είναι τεχνικά άφογη και επαναλήψιμη. Επιπλέον θα πρέπει να τονισθεί ότι ορισμένα σαρκώματα δεν είναι δυνατό να ταυτοποιηθούν επακριβώς ακόμη και μετά την εφαρμογή ανοσοϊστοχημείας ή και άλλων συμπληρωματικών μεθόδων και κατατάσσονται ως «αταξινόμητα»⁴.

Η έκφραση ορισμένων ανοσοϊστοχημικών δεικτών έχει φανεί σε διάφορες μελέτες ότι μπορεί να έχει και προγνωστική σημασία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η κατηγορία των πολύμορφων σαρκωμάτων που ανήκουν εξ ορισμού στους όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας και για τους οποίους έχει εκφρασθεί η άποψη ότι δεν είναι απαραίτητη η προσπάθεια περαιτέρω τυποποίησης. Εχει όμως βρεθεί ότι πολύμορφα σαρκώματα τα οποία ανοσοϊστοχημικά εμφανίζουν μυογενή διαφοροποίηση έχουν τη χειρότερη πρόγνωση μεταξύ των πολύμορφων σαρκωμάτων²⁷.

Εκτός από την προσπάθεια ανάδειξης αντιγόνων που σχετίζονται με τη διαφοροποίηση του όγκου, η ανοσοϊστοχημική μεθόδος έχει εφαρμοσθεί διαγνωστικά σε σαρκώματα που χαρακτηρίζονται από ειδικές γενετικές μεταβολές (μεταθέσεις) για να αναδειξει προϊόντα των νεοσχηματιζόμενων ως συνέπεια της μετάθεσης υβριδικών γονιδίων. Τέτοια προϊόντα είναι για παράδειγμα η FLI-1 πρωτεΐνη στο σάρκωμα Ewing^{28,29} ή η TFE3 στο κυψελιδικό σάρκωμα των μαλακών μορίων³⁰.

Η ανοσοϊστοχημεία έχει επίσης χρησιμοποιηθεί και για την αναζήτηση στα σαρκώματα δεικτών κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων τους καθώς και ογκοκαταστατικών γονιδίων.

Το αντίσωμα MIB-1 έναντι του πυρηνικού αντιγόνου Ki-67 έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μελέτες ως δείκτης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού με προγνωστική σημασία³¹⁻³⁵. Θετικότητα σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20% φαίνεται να σχετίζεται με υψηλό βαθμό κακοήθειας, μεταστατικό δυναμικό και μικρότερη ολική επιβίωση³⁵. Ωστόσο δεν φαίνεται να προσφέρει κάποιο προγνωστικό πλεονέκτημα συγκριτικά με τον κλασσικό τρόπο διαβάθμισης της κακοήθειας.

Αυξητικοί παράγοντες όπως οι PDGF (platelet derived growth factor), NGF (nerve growth factor), IGF (insulin-like growth factor) και οι αντίστοιχοι υποδοχείς τους PDGFR, EGFR έχουν ανι-

χνευθεί ανοσοϊστοχημικά σε κακοήθεις όγκους των μαλακών μορίων χωρίς όμως η συνέκφραση αυτών των παραγόντων και των υποδοχέων τους να σχετίζεται με το βαθμό κακοήθειας και την πρόγνωση³⁶⁻³⁸. Ωστόσο η ανίχνευση του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης C-KIT σε περισσότερο από το 90% των γαστρεντερικών στρωματικών όγκων καθώς και του υποδοχέα PDGFR σε όγκους GIST που ήσαν αρνητικοί στον υποδοχέα C-KIT, άνοιξε το δρόμο για την ερμηνεία της παθογένεσης αυτών των όγκων, την εφαρμογή της θεραπείας με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης και στη συνέχεια την ανίχνευση των μεταλλάξεων που εμπλέκονται στην παθογένεση και που καθιστούν τους όγκους αυτούς επιδεκτικούς θεραπείας με imatinib³⁹⁻⁴³. Στο πρόερχον δερματοϊνοσάρκωμα η ανίχνευση του PDGFR οδήγησε επίσης σε επιτυχή εφαρμογή θεραπείας με imatinib⁴³. Αντίθετα σε σαρκώματα Ewing, παρά την ανεύρεση ανοσοϊστοχημικής C-KIT θετικότητας, δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις και τα αποτελέσματα από τη θεραπεία με imatinib ήσαν απογοητευτικά⁴³⁻⁴⁶.

Το ογκοκαταστατικό γονίδιο p53 έχει ανευρεθεί σε 9%-41% των περιπτώσεων διαφόρων ιστολογικών τύπων σαρκώματος των ενηλίκων και η υπερέκφρασή του φαίνεται να σχετίζεται με υψηλό βαθμό κακοήθειας και κλινικά μεγαλύτερη επιθετικότητα του όγκου χωρίς όμως να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα⁴⁷⁻⁵⁰.

Κυτταρογενετική και μοριακή παθολογική ανατομική των σαρκωμάτων

Κυτταρογενετικές και μοριακές μελέτες που βασίσθηκαν σε σταθερές και επαναλήψιμες παθολογοανατομικές διαγνώσεις επικεντρωμένες στην αναγνώριση του ιστολογικού τύπου του σαρκώματος έδειξαν ότι υπάρχουν δύο κατηγορίες σαρκωμάτων:

α) σαρκώματα με απλές και ειδικές μεταθέσεις (Translocations) που συντελούν στο σχηματισμό υβριδικών γονιδίων (π.χ. συνοβιοσάρκωμα με μετάθεση t(X;18)(p11;q11) ή με ειδικές ογκογόνες γονιδιακές μεταλλάξεις (π.χ. GIST) και

β) σαρκώματα με περίπλοκες μη-ειδικές γενετικές μεταβολές (π.χ. υψηλόβαθμο αδιαφοροποίητο πολύμορφο σάρκωμα), τα οποία αποτελούν και την πλειονότητα των σαρκωμάτων των ενηλίκων.

Στην πρώτη κατηγορία (Πίν. 1) ανήκουν μερικά από τα πιο σπάνια σαρκώματα που απαντώνται κυρίως σε νεαρούς ενήλικες ή κατά την παιδική ηλικία. Η ανίχνευση της ειδικής μετάθεσης ή του

Πίνακας 1. Σαρκώματα με ειδικές και αναπαραγώγμες μεταθέσεις (translocations)

Κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	PAX3-FKHR PAX7-FKHR
Σάρκωμα Ewing/PNET	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12)	FLI1-EWS ERG-EWS
Συνοβιοσάρκωμα	t(X;18)(p11;q11)	SSX1-SYT SSX2-SYT
Μυξοειδές/στρογγυ-λοκυτταρικό σάρκωμα	t(12;16)(q13;p11)	CHOP-TLS CHOP-EWS
Διαυγοκυτταρικό σάρκωμα	t(12;22)(q13;q12)	ATF1-EWS
Δεσμοπλαστικό μικροκυτταρικό σάρκωμα	t(11;22)(p13;q12)	WT1-EWS
Μυξοειδές εξωσκελετικό χονδροσαρκ.	t(9;22)(q22;q12)	TEC-EWS
Κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων	t(X;17)(p11;q25)	TFE3-ASPL

υβριδικού γονιδίου που δημιουργείται, μπορεί να έχει διαγνωστική και σε κάποιες περιπτώσεις προγνωστική σημασία. Πολύ υποβοηθητική είναι η ανεύρεση της ειδικής μετάθεσης για τη διαφορική διάγνωση ενός σαρκώματος Ewing με μετάθεση **t(11;22)(q24;q12)** ή **t(21;22)(q22;q12)** από το συνοβιοσάρκωμα χαμηλής διαφοροποίησης με μετάθεση **t(X;18)(p11;q11)**, καθώς επίσης και για τη διάκριση του διαυγοκυτταρικού σαρκώματος με μετάθεση **t(12;22)(q13;q12)** από το μελάνωμα το οποίο δεν εμφανίζει την ειδική αυτή μετάθεση.¹ Κυψελιδικά ραβδομυοσάρκώματα με μετάθεση **t(2;13)(q35;q14)** εμφανίζουν καλυτερή πρόγνωση από τα κυψελιδικά ραβδομυοσάρκώματα με μετάθεση **t(1;13)(p36;q14)**.^{51,52}

Οι μέθοδοι ανίχνευσης των γενετικών μεταβολών είναι αρριβές, υψηλής εξειδίκευσης και επειδή παρουσιάζουν αρκετά μεγάλη δυσκολία για το μέσο παθολογοανατομικό εργαστήριο, εφαρμόζονται χυρώς σε ακαδημαϊκά εργαστήρια στα οποία αναπτύσσονται τμήματα μοριακής παθολογικής ανατομικής (molecular pathology). Στις μεθόδους αυτές περιλαμβάνονται οι PCR, RT-PCR, και real-time PCR και οι μέθοδοι FISH, CISH και SISH. Ένα από τα πλεονεκτήματα τους είναι ότι παρέχουν τη δυνατότητα χρησιμοποίησης όχι μόνο νωπού αλλά και μονιμοποιημένου ιστού εγκλεισμένου σε παραφίνη. Κυτταρογενετικές μελέτες για τις οποίες απαιτείται νωπός βιώσιμος ιστός κατάλληλος για καλλιέργεια κυττάρων υπό άσηπτες συνθήκες εφαρμόζονται σε ειδικά εργαστήρια γενετικής.

Εξελίξεις στην έρευνα των σαρκωμάτων

Στην έρευνα των σαρκωμάτων προκειμένου να ξεπροστεί το εμπόδιο που προκύπτει από τη σπανιότητα των διαφόρων τύπων σαρκώματος είναι απαραίτητη η συγκέντρωση συνθήκης περιστατικών από

πολλά κέντρα και η δημιουργία τριάπεζας ιστών τόσο σε μονιμοποιημένη μορφή όσο και σε συνθήκες κατάψυξης. Η λειτουργία της τριάπεζας ιστών διεθνώς διέπεται από κανόνες που εξασφαλίζουν τη σωστή διαχείρηση της. Η συμβολή του παθολογοανατόμου στη συλλογή και διαχείριση των ιστικών δειγμάτων για ερευνητικούς σκοπούς είναι καθοριστική λόγω της εμπειρίας του στο χειρισμό, αρχειοθέτηση και αναγνώριση ιστών και των αλλοιώσεών τους.^{53,54}

Η τεχνολογία των ιστικών μικροσυστοιχιών (tissue microarrays) παρέχει τη δυνατότητα αναζήτησης της έκφρασης ανοσοϊστοχημικών δεικτών σε μεγάλο αριθμό περιστατικών με οικονομία χρόνου και χαμηλό κόστος ενώ η τεχνολογία των γονιδιακών μικροσυστοιχιών (gene microarrays) και η μελέτη του προφύλ της γονιδιακής έκφρασης κάθε τύπου σαρκώματος μπορεί να οδηγήσει σε ανακάλυψη γονιδίων και πρωτεΐνων παραγώγων των γονιδίων τα οποία θα μπορούσαν να αποτελέσουν νέους γονιδιακούς ή ανοσοϊστοχημικούς δείκτες και να δώσουν νέες κατευθύνσεις στην ταξινόμηση των σαρκωμάτων και σε πιθανές εξειδικευμένες θεραπείες στόχευσης.⁵⁵⁻⁵⁸ Ως παράδειγμα αναφέρεται πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύθηκε στα περιαγμένα της National Academy of Sciences από την οποία προέκυψε ότι είναι δυνατή η διάκριση με αρριβεια μεταξύ GIST και λειομυοσάρκώματος ανάλογα με την έκφραση δυο γονιδίων (obscurin και Prune2), πληροφορία που επιτρέπει την επιλογή της πλέον ενδεδειγμένης θεραπείας και την πρόβλεψη της απάντησης στη θεραπεία.⁵⁹

Σημεία στα οποία επικεντρώνεται η πρόσφατη έρευνα στοχευτικών θεραπειών στα σαρκώματα αποτελούν οι υποδοχείς αυξητικών παραγόντων όπως οι EGFR, PDGFR, IGF-1R, VEGFR και οι ανευρεθείσες ανωμαλίες στην ενεργοποίηση των

μονοπατιών ενδοκυττάριων πρωτεΐνικών κινασών όπως η mTOR ή η τυροσινική κινάση που συνδέονται με ενεργοποίηση του κυτταρικού κύκλου. Ηδη οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης που απέδωσαν καλά αποτελέσματα στη θεραπεία των GIST και του προέχοντος δερματοϊνοσαρκώματος, δοκιμάζονται και σε άλλους τύπους σαρκώματος και οι αναστολείς της mTOR ελέγχονται σε προοπτικές κλινικές δοκιμές^{43,60}. Άλλες στρατηγικές θεραπευτικής προσέγγισης των σαρκώματων βασισμένες σε πληροφορίες για το ρόλο της αγγειογένεσης και των μεταλλοπρωτεΐνασών στην ανάπτυξη και εξέλιξη των σαρκώματων περιλαμβάνουν τη χρησιμοποίηση αναστολέων της αγγειογένεσης και αναστολέων των μεταλλοπρωτεΐνασών του υποστρώματος^{61,62}.

Μελέτες των τελευταίων ετών έχουν δείξει επίσης ότι συγκεκριμένο γονιδιακό προφίλ είναι δυνατόν να σχετίζεται με την βιολογική συμπεριφορά του όγκου. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η ανεύρεση γονιδιακού προφίλ που σχετίζεται με μεταστατική συμπεριφορά σε λειομοσαρκώματα⁶³ καθώς και η ανεύρεση γονιδίων που φαίνονται να σχετίζονται με την παρουσία μικρομεταστατικής νόσου και την πρόγνωση του σαρκώματος Ewing⁶⁴.

Η έρευνα της καρκινογένεσης στα σαρκώματα είναι σχετικά περιορισμένη τόσο εξαιτίας της σπανιότητας των σαρκώματων όσο και λόγω της έλλειψης κατάλληλων πειραματικών μοντέλων σε πειραματόρια. Το πειραματικό μοντέλο ανάπτυξης σαρκώματος γύρω από εμφυτευόμενα βιοϋλικά που περιγράφηκε από τους Kirkpatrick και συν φαίνεται να παρέχει τη δυνατότητα μελέτης της σταδιακής εξέλιξης των αλλοιώσεων που καταλήγουν σε ανάπτυξη μεσεγχυματικής κακοήθειας⁶⁵. Εξ άλλου άλλοι τρόποι προσέγγισης της ογκογένεσης στα σαρκώματα όπως δείχνουν μελέτες δημοσιευμένες τα δυο τελευταία χρόνια παρέχουν ενδείξεις ότι ορισμένοι τουλάχιστον τύποι σαρκώματος όπως το αδιαφροποίητο πολύμορφο σάρκωμα, το σάρκωμα Ewing και το κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα αναπτύσσονται από μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (mesenchymal stem cells)⁶⁶⁻⁶⁸. Οι έρευνες αυτές ανοίγουν νέους δρόμους για την κατανόηση της βιολογίας των σαρκώματων και την ανάπτυξη νέων στρατηγικών θεραπείας.

ABSTRACT

Kalekou-Greka Ch. Soft tissue sarcomas. *Hell Iatr* 2009, 75: 124-133.

In this review article, current issues regarding the classification, the pathological diagnosis and the prognosis of soft tissue sarcomas as well as the focal points of recent sarcoma research are presented. Soft tissue sarcomas pose serious diagnostic, prognostic and therapeutic problems due to their rarity in comparison to carcinomas and the existence of numerous histological types of sarcoma. Close collaboration of a multidisciplinary team of sarcoma specialists is mandatory. The most recent sarcoma classification (WHO, 2002) in which immunohistochemical, cytogenetic and molecular biology data have been incorporated, may serve as common ground for communication between pathologists, surgeons and oncologists and may be instrumental in the appreciation of prognostic and therapeutic targets. The use of a uniform protocol for pathological diagnosis, grading and staging of sarcomas, the use of immunohistochemical and molecular genetic methods but also knowledge of the limitations of these methods are important for the selection of the most effective sarcoma treatment. At a research level, tissue-microarray and gene- microarray technology are used in the attempt to identify new markers as possible diagnostic, prognostic and therapeutic targets. Tyrosine kinase inhibitors which have proved effective in the treatment of GIST and dermatofibrosarcoma protuberans as well as mTOR inhibitors, inhibitors of angiogenesis and stromal metalloproteinase inhibitors are already being tested.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. Weiss SW, Goldblum JR, eds, 5th edition, Mosby Elsevier 2008.
2. WHO Pathology and Genetics Tumours of Soft Tissue and Bone. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F eds. IARC press Lyon 2002.
3. Singer S, Demetri GD, Baldini EH, Fletcher CDM. Management of soft tissue sarcomas: an overview and update. Lancet oncology 2000, 1: 75-85.
4. Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. Histopathology 2006, 48: 3-12.
5. Rubin BP, Fletcher CDM, Inwards C, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with soft tissue tumors of intermediate malignant potential, malignant soft tissue tumors, and benign/locally aggressive and malignant bone tumors. Arch Pathol Lab Med 2006, 130: 1616-29.
6. Qualman SJ, Bowen J, Parham DM, Branton PA, Meyer WH. Protocol for the examination of specimens from patients (children and young adults) with rhabdomyosarcoma. Arch Pathol Lab Med 2003, 127: 1290-7.
7. Jones C, Liu K, Hirschowitz S, Klipfel N, Layfield LJ. Con-

- cordance of histopathologic and cytologic grading in musculoskeletal sarcomas: can grades obtained from analysis of the fine-needle aspirates serve as the basis for therapeutic decisions? *Cancer* 2002, 96: 83-91.
8. Kilpatrick SE, Capellari JO, Bos GD, Gold SH, Ward WG. Is fine-needle aspiration biopsy a practical alternative to open biopsy for the primary diagnosis of sarcoma? Experience with 140 patients. *Am J Clin Pathol.* 2001, 115: 59-68.
 9. Zhang P, Brooks JS. Modern pathological evaluation of soft tissue sarcoma specimens and its potential role in soft tissue sarcoma research. *Curr Treat Options Oncol* 2004, 5: 441-50.
 10. NHS, National Institute for Health and clinical Excellence. Improving outcomes for people with sarcoma. List of all recommendations. March 2006.
 11. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2006, 130: 1448-53.
 12. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histological types of soft tissue sarcomas. *Cancer* 2001, 91: 1914-26.
 13. Trojani M, Contesso G, Coindre JM et al. Soft tissue sarcomas of adults: study of pathological and prognostic variables and definition of a histological grading system. *Int J Cancer* 1984, 33: 37-42.
 14. Costa J, Wesley RA, Glattstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas: results of a clinicopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer* 1984, 53: 530-41.
 15. Golouh R, Bracko M. What is the current practice in soft tissue sarcoma grading? *Radiol Oncol* 2001, 35: 47.
 16. Guillou L, Coindre J, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997, 15: 350-62.
 17. Brown FM, Fletcher CDM. Problems in grading soft tissue sarcomas. *Am J Clin Pathol* 2000, 114 Suppl: S82-9.
 18. Deyrup AT, Weiss SW. Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world. *Histopathology* 2006, 48: 42-50.
 19. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Tumors of Soft Tissues. Kempson RL, Fletcher CDM, Evans HL, Hendrickson MR, Sibley RK, eds. 1998.
 20. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of soft tissue sarcomas. *Mod Pathol* 1998, 11: 1257-61.
 21. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GIST) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999, 23: 109-18.
 22. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002, 33: 459-65.
 23. Bergh P, Meis-Kindblom JM, Gherlinzoni F, et al. Synovial sarcoma: identification of low and high risk groups. *Cancer* 1999, 85: 2596-607.
 24. Gustafson P, Akerman M, Alvegard TA, et al. Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumour size, vascular invasion and microscopic tumour necrosis-the SIN system. *Eur J Cancer* 2003, 39: 1568-76.
 25. Fleming ID, Cooper JS, Henson GE, et al. AJCC cancer staging manual. 5th edn. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997.
 26. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980, 153: 106-20.
 27. Fletcher CDM. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1992, 16: 213-28.
 28. Nilsson G, Wang M, Wejde J, Kreicbergs A, Larsson O. Detection of EWS/FLI-1 by immunostaining: an adjunctive tool in diagnosis of Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor on cytological samples and paraffin embedded archival material. *Sarcoma* 1999, 3: 25-32.
 29. Folpe AL, Hill CE, Parham DM, O'Shea PA, Weiss SW. Immunohistochemical detection of FLI-1 protein expression: a study of 132 round cell tumors with emphasis on CD99-positive mimics of Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. *Am J Surg Pathol* 2000, 24: 1657-62.
 30. Argani P, Lal P, Hutchinson B, Lui MY, Reuter VE, Ladanyi M. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol* 2003, 27: 750-61.
 31. Choong PF, Akerman M, Willén H, et al. Prognostic value of Ki-67 expression in 182 soft tissue sarcomas. Proliferation—a marker of metastasis? *APMIS*. 1994, 102: 915-24.
 32. Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M, et al. Prognostic significance of Ki-67 reactivity in soft tissue sarcomas. *Cancer* 1989, 63: 1607-11.
 33. Drobniak M, Lattes E, Pollack D, et al. Prognostic implications of p53 nuclear overexpression and high proliferation index of Ki-67 in adult soft tissue sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86: 549-54.
 34. Rudolph P, Kellner U, Chassevent A, Collin F, Bonichon F, Parwaresch R, Coindre JM. Prognostic relevance of a novel proliferation marker, Ki-S11, for soft-tissue sarcoma. A multivariate study. *Am J Pathol* 1997, 150: 1997-2007.
 35. Heslin MJ, Cordon-Cardo C, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Ki-67 detected by MIB-1 predicts distant metastasis and tumor mortality in primary high grade extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 1998, 83: 490-7.
 36. Perosio PM, Brooks JJ. Expression of growth factors and growth factor receptors in soft tissue tumors. Implications for the autocrine hypothesis. *Lab Invest* 1989, 60: 245-53.
 37. Palman C, Bowen-Pope DF, Brooks JJ. Platelet derived growth factor receptor (b-subunit) immunoreactivity in soft tissue tumors. *Lab Invest* 1992, 66: 108-15.
 38. Duda RB, Cundiff D, August CZ, Wagman LD, Bauer KD. Growth factor receptor and related oncogene determination in mesenchymal tumors. *Cancer* 1993, 71:

- 3526-30.
39. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barucevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998, 11: 728-34.
 40. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002, 33: 459-65.
 41. Corless C, Fletcher J, Heinrich M. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004, 22: 3813-25.
 42. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal tumors. *Science* 1998, 279: 577-80.
 43. Magenau JM, Schuetze SM. New targets for therapy of sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2008, 20: 400-6.
 44. Scotlandi K, Marnara M, Strammiello R, et al. C-kit receptor expression in Ewing's sarcoma: lack of prognostic value but therapeutic targeting opportunities in appropriate conditions. *J Clin Oncol* 2003, 21: 1952-60.
 45. Bozzi F, Tamborini E, Negri T, et al. Evidence for activation of c-kit, PDGFR α , and PDGFR β receptors in the Ewing sarcoma family of tumors. *Cancer* 2007, 109: 1638-45.
 46. Do I, Araujo E, Kalil R, et al. Protein expression of KIT and gene mutation of c-kit and PDGFRs in Ewing sarcoma. *Pathol Res Pract* 2007, 203: 127-34.
 47. Drobnyak M, Latres E, Pollack D, et al. Prognostic implications of p53 nuclear overexpression and high proliferation index of Ki-67 in adult soft tissue sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86: 549-54.
 48. Castresana JS, Rubio MP, Gomez I, Kreicbergs A, Zetterberg A, Barrios C. Detection of TP53 gene mutations in human sarcomas. *Eur J Cancer* 1995, 31: 35-8.
 49. Golouh R, Bracko M, Novak J. Predictive value of proliferation related markers, p53 and DNA-ploidy for survival in patients with soft tissue spindle cell sarcomas. *Mod Pathol* 1996, 9: 919-24.
 50. Kawai A, Noguchi M, Beppu Y, et al. Nuclear immunoreaction of p53 protein in soft tissue sarcomas. A possible prognostic factor. *Cancer* 1994, 73: 2499-505.
 51. Kelly KM, Womer RB, Sorenson PH, Xiong QB, Barr FG. Common and variant gene fusions predict distinct clinical phenotypes in rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1997, 15: 1831-6.
 52. Sorenson PH, Lynch JC, Qualman SJ, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002, 20: 2672-9.
 53. Collin F, Gelly-Marty M, Bui Nguyen Bin M, Coindre JM. Sarcomes de tissus mous: données anatomopathologiques actuelles. *Cancer Radiotherapie* 2006, 10: 7-14.
 54. Zhang P, Brooks JSJ. Modern pathological evaluation of soft tissue sarcoma specimens and its potential role in soft tissue sarcoma research. *Curr Treat Options Oncol* 2004, 5: 441-50.
 55. Nilbert M, Engellau J. Experiences from tissue microarray in soft tissue sarcomas. *Act Orthop Scand Suppl* 2004, 75: 29-34.
 56. West RB, van de Rijn M. The role of microarray technologies in the study of soft tissue tumours. *Histopathology* 2006, 48: 22-31.
 57. Pollack JR. A perspective on DNA microarrays in pathology research and practice. *Am J Pathol* 2007, 171: 375-85.
 58. Conley AP, Trent J, Zhang W. Recent progress in the genomics of soft tissue sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2008, 20: 395-9.
 59. Price ND, Trent J, El-Naggar AK, et al. Highly accurate two-gene classifier for differentiating gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104: 3414-9.
 60. Mita MM, Tolcher AW. The role of mTOR inhibitors for treatment of sarcomas. *Curr Oncol Rep* 2007, 9: 316-22.
 61. Kasper B. Standards and novel therapeutic options in the treatment of patients with soft tissue sarcoma. *Rev Recent Clin Trials* 2007, 2: 206-11.
 62. Chu QS, Forouzesh B, Syed S, et al. A phase II and pharmacological study of the matrix metalloproteinase inhibitor (MMPI) COL-3 in patients with advanced soft tissue sarcomas. *Invest New Drugs* 2007, 25: 359-67.
 63. Lee Y-F, John M, Falconer A, et al. A gene expression signature associated with metastatic outcome in human leiomyosarcomas. *Cancer Res* 2004, 64: 7201-4.
 64. Cheung IY, Feng Y, Danis K, et al. Novel markers of sub-clinical disease for Ewing family tumors from gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2007, 13: 6978-83.
 65. Kirkpatrick CJ, Alves A, Kohleer H, et al. Biomaterial-induced sarcoma. A novel model to study preneoplastic change. *Am J Pathol* 2000, 156: 1455-67.
 66. Matushansky I, Hernando E, Socci ND, et al. Derivation of sarcomas from mesenchymal stem cells via inactivation of the Wnt pathway. *J Clin Invest* 2007, 117: 3248-57.
 67. Riggi N, Suva ML, Suva D, et al. EWS-FLI-1 expression triggers a Ewing's sarcoma initiation program in primary human mesenchymal stem cells. *Cancer Res* 2008, 68: 2176-85.
 68. Ren YX, Finckenstein FG, Abdueva DA, et al. Mouse mesenchymal stem cells expressing PAX-FKHR form alveolar rhabdomyosarcomas by cooperating with secondary mutations. *Cancer Res* 2008, 68: 6587-97.

Αλληλογραφία:
Χ. Καλέκου-Γρέκα
210 13, Πυλαία
555 10 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
Ch. Kalekou-Greka
210 13, Pylea
555 10 Thessaloniki
Greece

Μεταβολές των τιμών αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε πανεπιστημιακή παθολογική κλινική και παράγοντες που συσχετίζονται με αυτές

Η. Χύτας, Μ. Παπαϊωάννου, Σ. Μεταλλίδης, Π. Νικολαΐδης,
Ν. Ντόμπρος

Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Στη μελέτη περιελήφθησαν 483 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Α' Παθολογική του νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ τη χρονική περίοδο από 1 Μαρτίου έως 31 Αυγούστου 2007 και μελετήθηκαν τελικά οι 199. Από τους 199 ασθενείς 92 (46,2%) ήταν άντρες και 107 (53,8%) γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας και για τα δύο φύλα $67,3 \pm 18,2$ έτη. Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν $4,79 \pm 2,83$ ημέρες, ο μέσος όγκος αφαιρούμενου αίματος κατά τις αιμοληψίες ήταν $39,92 \pm 22,86$ mL ενώ ο μέσος όγκος χορηγούμενων υγρών ήταν $6,95 \pm 6,06$ L. Η μέση πτώση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ήταν $2,46 \pm 3,20\%$ ($p < 0,001$) και $0,52 \pm 1,06$ g/dL ($p < 0,001$) αντίστοιχα, ενώ συσχέτιστηκαν θετικά με το χορηγούμενο όγκο υγρών ($r = 0,245$, $p < 0,001$) ($r = 0,234$, $p < 0,001$), τον αφαιρούμενο όγκο αίματος κατά τις αιμοληψίες ($r = 0,244$, $p < 0,001$) ($r = 0,245$, $p < 0,001$) και την ηλικία ($r =$

$0,182$, $p < 0,05$) ($r = 0,149$, $p < 0,05$). Ο αφαιρούμενος όγκος αίματος αποτέλεσε τον πιο ισχυρό παράγοντα πρόβλεψης της πτώσης του αιματοκρίτη ($p = 0,038$) και της αιμοσφαιρίνης ($p = 0,032$), ώστε για κάθε 100 mL αίματος που αφαιρούνται κατά τις αιμοληψίες, να αναμένεται πτώση αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης κατά 4,2% και 1,09 g/dL αντίστοιχα. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική πτώση των τιμών του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης κατά τη νοσηλεία ασθενών σε πανεπιστημιακή παθολογική κλινική. Η ηλικία, ο αφαιρούμενος όγκος αίματος κατά τις αιμοληψίες και ο όγκος χορηγούμενων υγρών αποτέλεσαν παράγοντες με θετική συσχέτιση, γεγονός που υπαγορεύει τροποποίηση των καθιερωμένων νοσοκομειακών πρακτικών, ώστε να περιοριστούν οι κίνδυνοι της μεταβολής του αιματολογικού προφίλ των ασθενών.
Ελλην Iatρ 2009, 75: 134-143.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αφαίμαξη εφαρμόστηκε για τη θεραπεία της «νόσου» από τα χρόνια του Ιπποκράτη μέχρι και τις αρχές του 20^{ου} αιώνα¹. Σύμφωνα με την ιπποκρατική χυμοπαθολογία, η υγεία του ανθρώπινου οργανισμού (ευκρασία) σχετίζεται με την ισορροπία της αναλογίας των τεσσάρων χυμών (αίμα, φλέγμα, κίτρινη και μαύρη χολή), ενώ αντίθετα, κάθε διαταραχή της προκαλεί διάφορα νοσήματα

(δυσκρασία). Το 1830, όταν η εφαρμογή της αφαίμαξης βρισκόταν στο απόγειό της στη Γαλλία, χορηγιμοποιήθηκαν μέσα σε ένα χρόνο περίπου 20 εκατομμύρια βδέλλες ως μέσο αφαίμαξης. Παρόλο που ο Pierre Louis απέδειξε το 1840 με επιστημονικό τρόπο την αναποτελεσματικότητα και τον επιβλαβή ρόλο της αφαίμαξης στον άνθρωπο, εφαρμόστηκε μέχρι και το 1920 στη Γαλλία για τη θεραπεία της πνευμονίας. Η αφαίμαξη εφαρμό-

στηκε για περισσότερο από 2.000 χρόνια, χωρίς να στηρίζεται σε κάποια επιστημονική βάση και χωρίς αποτέλεσμα στον ασθενή.

Στη σύγχρονη εποχή, ο άνθρωπος/ιατρός συνεχίζει να «αφαιρεί» αίμα από τους συνανθρώπους/ασθενείς του, αυτή τη φορά όμως για διαγνωστικούς λόγους μέσω των φλεβοκεντήσεων. Ενώ η προσφορά των διαγνωστικών αιμοληψιών στην έγκαιρη διάγνωση και κατ' επέκταση στη θεραπεία των ασθενών κρινόταν αδιαμφισβήτητη, από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 και 1990 φάνηκε ότι συνέβαλλαν παράλληλα και στην εμφάνιση αναιμίας στους νοσηλευόμενους ασθενείς².

Τίτλοι δημοσιεύσεων όπως «ιατρογενής αναιμία»^{3,4}, «νοσοκομειακή αναιμία»⁵ και «medical vampires»⁶ αποτέλεσαν πρώτους δείκτες του προβλήματος, εντοπίζοντας και περιγράφοντας την επίδραση της αφαιρεσης μεγάλου όγκου αίματος κατά τις αιμοληψίες στο αιματολογικό προφίλ των ασθενών.

Πιο συγκεκριμένα, ο Smoller⁷ μελέτησε την επίδραση των αιμοληψιών σε 100 νοσηλευόμενους ασθενείς, από τους οποίους 50 νοσηλεύονταν σε κοινούς θαλάμους και 50 σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Ο συνολικός ανά νοσηλεία αφαιρούμενος όγκος αίματος στην πρώτη ομάδα ήταν 175 mL, ενώ στη δεύτερη 762,2 mL. Χρειάστηκε να μεταγγιστούν 36 ασθενείς, ενώ σε 17 (47%) από αυτούς είχαν γίνει αιμοληψίες με συνολικό/ανά νοσηλεία αφαιρούμενο όγκο αίματος μεγαλύτερο από 180 mL, γεγονός που αποτέλεσε και την κύρια αιτία της μετάγγισης.

Έκτοτε, πολλές μελέτες επικέντρωσαν το ενδιαφέρον τους στις μονάδες εντατικής θεραπείας παιδιών⁸ και ενηλίκων⁹⁻¹¹, όπου ο αφαιρούμενος όγκος αίματος κατά τις διαγνωστικές και παρεμβατικές εφαρμογές ήταν σαφώς μεγαλύτερος, οδηγώντας και σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Ωστόσο, οι ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας αποτελούν ιδιαίτερη ομάδα ασθενών, ώστε τα αποτελέσματα των αντίστοιχων μελετών να μη μπορούν να γενικευθούν σε όλους τους ενδονοσοκομειακούς ασθενείς.

Προς αυτήν την κατεύθυνση, διενεργήθηκε μια προοπτική μελέτη που έλαβε χώρα σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο και έγινε προσπάθεια να καθοριστεί η επίπτωση της αναιμίας που σχετίζεται με τη νοσηλεία και να εξακριβωθούν τα αίτια της. Η μελέτη περιελάμβανε 98 ασθενείς χωρίς αναιμία ($Hb \geq 13$ g/dL) που νοσηλεύονταν στο νοσοκομείο για τουλάχιστον μία εβδομάδα. Το συμπέρασμα ήταν ότι 64 (65,3%) ασθενείς ανέπτυξαν αναι-

μία και από αυτούς το 35% είχε Hb μεταξύ 10-13 g/dL, ενώ 7% είχε $Hb < 8$ g/dL. Η συχνότερη αιτία της αναιμίας ήταν η αναιμία της χρονίας νόσου σε ποσοστό 57,4%, ενώ ο μέσος όγκος αίματος που αφαιρέθηκε για διαγνωστικούς λόγους ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα των ασθενών που ανέπτυξαν αναιμία σε σύγκριση με αυτούς που δεν ανέπτυξαν (147 mL vs. 52 mL, $p < 0,05$)¹². Η μελέτη αυτή περιγράφει την πτώση της αιμοσφαιρίνης σε νοσηλευόμενους ασθενείς και τη συσχετίζει με την απώλεια αίματος λόγω αιμοληψιών, αλλά δεν ελέγχει την επίδραση άλλων παραμέτρων κατά τη νοσηλεία.

Το παραπάνω κενό καλύπτει μια αναδρομική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς που νοσηλεύονταν στην παθολογική κλινική του General Hospital στο Τορόντο του Καναδά¹³. Σε 404 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική πτώση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, με μέση τιμή πτώσης $0,79 \pm 1,26$ g/dL ($p < 0,001$) και $2,1 \pm 3,8\%$ ($p < 0,001$), αντίστοιχα. Παράλληλα, συσχετίστηκαν οι παραπάνω μεταβολές όχι μόνο με τον όγκο αίματος των αιμοληψιών, αλλά και με τη διάρκεια νοσηλείας, τις τιμές αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης εισόδου, την ηλικία και την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς κατά την εισαγωγή του. Η μελέτη έδειξε ότι ο όγκος αίματος που αφαιρείται με τις αιμοληψίες παραμένει ο πιο ισχυρός παράγοντας πρόβλεψης της πτώσης του/της αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης ακόμα και μετά από συσχέτιση με τους άλλους παράγοντες. Αξίζει όμως να αναφερθεί, ότι στη μελέτη συμμετείχαν και ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα ή με υπερογκαλιμακές καταστάσεις, όπως ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, ενώ δε λαμβανόταν υπόψη ο όγκος των συνολικά χρηγούμενων υγρών παραμέτροι που ενδέχεται να επηρεάζουν σημαντικά τη μεταβολή του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης.

Η κλινική σημασία όλων των παραπάνω επιδημιολογικών μελετών, δεν εξαντλείται μόνο στην περιγραφή ενός φαινομένου, αλλά γίνεται περισσότερο εμφανής αν λάβουμε υπόψη μας τη σοβαρή επίπτωση της αναιμίας σε ιδιαίτερα ευπαθείς ομάδες ασθενών, όπως στους ηλικιωμένους και στους ασθενείς με καρδιοαγγειακά και νεφρολογικά προβλήματα.

Γενικά, ο επιπολασμός της αναιμίας είναι υψηλότερος στους ηλικιωμένους ασθενείς, στους οποίους έχει βρεθεί να σχετίζεται με σοβαρές ανεπιθύμητες καταστάσεις (θνητισμότητα, αναπτηρία, απώλεια της φυσικής δραστηριότητας και επιδείνωση της ποιότητας ζωής)¹⁴. Παράλληλα, διαπι-

στώθηκε ότι η πτώση της αιμοσφαιρίνης συσχετίζεται θετικά και με την έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας ηλικιωμένων ασθενών που εισήχθησαν σε νοσοκομείο¹⁵.

Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες έλεγχαν τη σχέση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιοαγγειακής νόσου στο γενικό πληθυσμό (μελέτη ARIC) και τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (μελέτη ANCHOR), καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η αναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρδιοαγγειακής νόσου και αυξάνει τη συχνότητα νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια^{16,17}.

Όσον αφορά στη μελέτη της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, βρέθηκε ότι το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης ήταν ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης του θανάτου^{18,19}, ενώ ο κίνδυνος για καρδιοαγγειακά συμβάματα, ακόμα και για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ανχανόταν σημαντικά όταν συνυπήρχε και αναιμία^{20,21}. Επιπρόσθετα, τόσο στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, όσο και στους ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής νόσου σε αιμοκάθαρση, η αναιμία σχετίστηκε με διάταση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αυξημένη επίπτωση και επιπολασμό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, αυξημένη θνητότητα και παράταση νοσηλείας²². Επίσης, η αναιμία μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς συνυπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσο, σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου^{23,24}.

Ο αντικειμενικός σκοπός της αναδρομικής αυτής μελέτης ήταν να ενισχύσει τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με το θέμα της μεταβολής των τιμών του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε πανεπιστημιακή παθολογική κλινική, σε σχέση με τις διαγνωστικές αιμοληψίες, αλλά και να αναδείξει την επίδραση νέων παραμέτρων (ηλικία, διάρκεια νοσηλείας, συνολικός χρονογούμενος όγκος υγρών), καλύπτοντας αντίστοιχα κενά στη βιβλιογραφία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το δείγμα μας ήταν συνεχές και περιελάμπιανε όλους τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Α' πανεπιστημιακή παθολογική κλινική (Α' Π) του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης κατά τη χρονική περίοδο από 1 Μαρτίου 2007 έως 31 Αυγούστου 2007 (χριτήριο εισαγωγής).

Τα κρυτήρια αποκλεισμού ήταν αρκετά αυστηρά, ώστε να περιοριστούν οι συγχρητικοί παράγοντες που είναι ιδιαί-

τερα αυξημένοι σε ένα σύνθετο πλαίσιο, όπως η νοσηλεία σε πανεπιστημιακή παθολογική κλινική. Έτσι αποκλείονταν:

1. Ασθενείς που εμφάνισαν κατά την εισαγωγή τους ή κατά τη νοσηλεία τους οξύ σύμβαμα με απώλεια αίματος από οποιοδήποτε σύστημα (π.χ. γαστρεντερικό, αναπνευστικό, ουροποιογεννητικό, κ.ά.).

2. Ασθενείς που έπασχαν ή διαγνώστηκε κατά τη νοσηλεία τους ότι πάσχουν από κακοήθεια του αιμοποιητικού συστήματος (π.χ. λευχαιμίες, λεμφώματα, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, κ.ά.).

3. Ασθενείς που έπασχαν ή διαγνώστηκε ότι πάσχουν από οποιαδήποτε άλλη αιτία αναιμίας (κληρονομική, συγγενή, μεγαλοβλαστική, αιμολυτική, κ.ά.).

4. Ασθενείς που μεταγγίστηκαν με συμπυκνωμένα ερυθρά ή άλλα παράγωγα αίματος για οποιαδήποτε αιτία.

5. Ασθενείς που ήταν σε αγωγή ή ξεκίνησαν ενδονοσοκομειακή θεραπεία με σίδηρο, ερυθροποιητίνη, χημειοθεραπευτικά φάρμακα.

6. Νεφροπαθείς που βρίσκονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοκάθαρση.

7. Ασθενείς με σοβαρές οιδηματώδεις καταστάσεις και τιμές Ωσμωλικότητας $>295 \text{ mOsm/Kg H}_2\text{O}$ και λόγο αισώπου ουρίας προς αρετινήν ορού (BUN/Cr >25) (αποκλεισμός αιμοσυμπύκνωσης).

8. Διάρκεια νοσηλείας μεγαλύτερη από τρεις εβδομάδες (αποκλεισμός αναιμίας χρονίας νόσου).

9. Ελλιπή στοιχεία εισόδου και νοσηλείας ή διακομιδή από και προς άλλη κλινική.

Για τη συλλογή των δεδομένων μας χρησιμοποιήθηκαν οι ιατρικοί φάκελοι των ασθενών και το ηλεκτρονικό αρχείο του κεντρικού μικροβιολογικού εργαστηρίου, αφού είχε ζητηθεί η έγγραφη άδεια πρόσβασης στα αρχεία από το διευθυντή της κλινικής και το διοικήτη του νοσοκομείου.

Για την πληρέστερη και ακριβέστερη καταγραφή των δεδομένων, διαμορφώθηκε ένα «δελτίο καταγραφής των δεδομένων», στο οποίο συγκεντρώθηκαν πληροφορίες σχετικά με τα στοιχεία του ασθενούς και του ιατρικού φακέλου, το εργαστηριακό προφίλ του ασθενούς σε δύο στιγμιότυπα (κατά την είσοδο και προ της εξόδου), το πλήθυσμα και το είδος των αιμοληψιών και τον όγκο των χορηγούμενων υγρών. Από το εξιτήριο του ασθενούς καταγραφήταν το ονοματεπώνυμο, η ημερομηνία εισόδου, η διάρκεια νοσηλείας και η διάρκεια εξόδου, ενώ το ενημερωτικό σημείωμα παρείχε τις υπόλοιπες πληροφορίες, δύοπτις την ηλικία και το φύλο του ασθενούς, τη χορήγηση αίματος και συγκεκριμένων φαρμάκων.

Πιο συγκεκριμένα, η καταγραφή των εργαστηριακών εξετάσεων γινόταν αποκλειστικά με τη χρήση του ηλεκτρονικού αρχείου του κεντρικού μικροβιολογικού εργαστηρίου του Νοσοκομείου. Από τη γενική αίματος καταγράφονταν ο αιματοκρίτης (Hct), η αιμοσφαιρίνη (Hb) και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιριών (WBC), ενώ από το βιοχημικό έλεγχο, η συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών καλίου $[K^+]$ και νατρίου $[Na^+]$, της γλυκόζης (GLU), της ουρίας (Urea) και της κρεατινίνης (Cr) του ορού. Η ίδια διαδικασία ακολουθούταν και για την καταγραφή των εργαστηριακών εξετάσεων προ της εξόδου του ασθενούς. Να σημειωθεί ότι σε αρκετές περιπτώσεις η ημερομηνία εξόδου του ασθενούς, η τελευταίας αιμοληψίας δεν αποτελούσε και την ημερομηνία εξόδου του ασθενούς. Στην περίπτωση αυτή, η διάρκεια νοσηλείας του ασθενούς καθορίζοταν από την ημερομηνία της τελευταίας αιμοληψίας και όχι από την ημερομηνία εξόδου. Επίσης, υπολογίσαμε το λόγο της

Ur/Cr και της ωσμωλικότητας του πλάσματος, χρησιμοποιώντας για την τελευταία τους παρακάτω μαθηματικούς τύπους:

$$\Omega\text{P} = 2^* [\text{Na}^+] + (\text{GLU}/18) + (\text{BUN}/2,8) \quad (1)$$

$$\text{BUN} = \text{UR} / 2,14 \quad (2)$$

Σύμφωνα με τα κριτήρια αποκλεισμού, από τη μελέτη εξαιρούνταν όσοι είχαν $\Omega\text{P} > 295 \text{ mOsm/Kg H}_2\text{O}$ και λόγο $\text{BUN/Cr} > 25$ ή $\text{Ur/Cr} > 53,5$, εφαρμόζοντας την εξίσωση (2). Φαίνεται ότι αυτές οι δύο συνθήκες μπορούν να αποκλείσουν σε μεγάλο βαθμό ασθενείς που ήταν αιμοσυμπυκνωμένοι κατά τη εισαγωγή τους στο νοσοκομείο^{25,26}.

Για τον υπολογισμό του συνολικού όγκου αίματος που αφαιρέθηκε μέσω των διαγνωστικών αιμοληψιών, χρειάστηκε να μετρηθεί το πλήθος των εργαστηριακών εξετάσεων που ζητήθηκαν κατά τύπο εξέτασης (γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, πηκτικός έλεγχος, ορολογικός, κ.ά.) και να αντιστοιχίσουμε κάθε τύπο εξέτασης σε mL αίματος χρησιμοποιώντας την ενδεικνύμενη ποσότητα αίματος που αναγραφόταν σε κάθε φιαλίδιο από τον κατασκευαστή. Στις περιπτώσεις που δεν αναγραφόταν κάποια τιμή, θεωρήθηκε ως τιμή αντιστοιχής, η ποσότητα αίματος που χρειάζοταν για την πλήρωση του μισού φιαλίδιου. Η συνθήκη αυτή επιβεβαιώθηκε μετά από τριήμερη παρακολούθηση της διαδικασίας των αιμοληψιών από τις παρασκευάστριες του μικροβιολογικού εργαστηρίου, όπου καταγράφηκε η ποσότητα αίματος που χρειάζοταν για την πλήρωση κάθε τύπου φιαλίδιου. Όλες οι μετρήσεις έγιναν στο κεντρικό μικροβιολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, ενώ τα χρησιμοποιούμενα φιαλίδια για τη συλλογή αίματος παρέμειναν τα ίδια κατά τη χρονική περίοδο της μελέτης.

Τέλος, ο συνολικός όγκος χορηγούμενων υγρών υπολογίστηκε με τη βοήθεια της κάρτας νοσηλείας του ασθενούς. Πιο συγκεκριμένα, υπολογίστηκε ο όγκος των ορών που χορηγήθηκαν συνολικά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του κάθε ασθενούς, καθώς και ο όγκος των υγρών που χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως μαζί με φάρμακα, κυρίως αντιβιοτικά και αντιπυρετικά.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση της μελέτης έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS 15.0²⁷. Πρώτο βήμα αποτέλεσε η περιγραφή των βασικών χαρακτηριστικών τόσο των ποσοτικών, όσο και των ποιοτικών μεταβλητών, με τη χρήση της εφαρμογής *descriptive statistics*. Στη συνέχεια, έγινε έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των συνεχών μεταβλητών με τη μέθοδο του *Kolmogorov-Smirnov*. Η κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών ήταν απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή των επόμενων στατιστικών δοκιμασιών και, για το λόγο αυτό, έγινε μετατροπή των μεταβλητών που δεν πληρούσαν αυτή την προϋπόθεση.

Δεύτερο βήμα αποτέλεσε η σύγκριση των τιμών εισόδου και τιμών εξόδου, τόσο του αιματοκρήτη όσο και της αιμοσφαιρίνης, για το σύνολο των ασθενών με τη χρήση της στατιστικής δοκιμασίας *paired sample t-test*. Η ίδια δοκιμασία χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των ίδιων τιμών, ως προς το φύλο των ασθενών. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας (*p*) ορίστηκε για τιμές μικρότερες από 0,05 ($p < 0,05$), ενώ η στατιστική ισχύς (σ) ορίστηκε: $\sigma = 0,80$.

Επιπλέον, αφού δημιουργήσαμε δύο νέες μεταβλητές, δηλαδή τη διαφορά του αιματοκρήτη ($\Delta\text{Hct} = \text{Hct}$ εισόδου -

Hct εξόδου) και τη διαφορά της αιμοσφαιρίνης ($\Delta\text{Hb} = \text{Hb}$ εισόδου - Hb εξόδου) και μετατρέψαμε την ηλικία σε νέα ποιοτική μεταβλητή τριών ίσων ηλικιακών ομάδων, εφαρμόσαμε τη στατιστική δοκιμασία της ανάλυσης της διακύμανσης (*ANOVA*), για έλεγχο διαφοράς μεταξύ τους για επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας ($p < 0,05$). Την ίδια δοκιμασία εφαρμόσαμε για τον έλεγχο στατιστικά σημαντικής διαφοράς των μεταβολών του αιματοκρήτη/αιμοσφαιρίνης ως προς τη διάγνωση εξόδου. Να αναφέρουμε ότι η διάγνωση εξόδου κατηγοριοποιήθηκε σε έξι διαφορετικές ομάδες (νευρολογικές νόσοι, λοιμώξεις, καρδιοαγγειακές νόσοι, φαρμακευτικές δηλητηριάσεις, κακοήθειες, χρόνιες νόσοι), λαμβάνοντας υπόψη τη συχνότητά τους.

Το τρίτο βήμα ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών και της ποιοτικής διχοτόμου μεταβλητής (φύλο), σύμφωνα με τους κανόνες της στατιστικής δοκιμασίας (*correlation*). Πιο συγκεκριμένα, εφόσον οι μεταβλητές μας ήταν κανονικά κατανευημένες, χρησιμοποιήσαμε την παρατεταμική δοκιμασία *Pearson* και ελέγχαμε το συντελεστή συσχέτισης r , για επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$. Από την παραπάνω διαδικασία, ξεχωρίσαμε τις ποσοτικές μεταβλητές που είχαν συντελεστή συσχέτισης $r > 0,2$ και επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$ για να τις συμπεριλάβουμε στο επόμενο στάδιο στατιστικής επεξεργασίας που ήταν το μοντέλο της γραμμικής παλινδρόμησης (*linear regression*). Προηγουμένως, είχαμε εξαιρέσει τις μεταβλητές που είχαν συντελεστή συσχέτισης $r > 0,7$, αποφεύγοντας τη συμμεταβλήτητα. Οι μεταβλητές που τελικά εισάγαμε στο μοντέλο της γραμμικής παλινδρόμησης, οι οποίες πληρούσαν όλες τις απαραίτητες προϋποθέσεις για τη συγκεκριμένη δοκιμασία, ήταν ο όγκος αίματος που αφαιρείται με τις αιμοληψίες και ο συνολικά χορηγούμενος όγκος υγρών, ενώ εξαιρέθηκε από το μοντέλο η διάρκεια νοσηλείας (λόγω ισχυρής συσχέτισης, $r = 0,745$) με τον αφαιρούμενο όγκο αίματος των αιμοληψιών), η ηλικία και το φύλο (λόγω μικρής συσχέτισης $r < 0,2$ τόσο με τη διαφορά αιματοκρήτη, όσο και με τη διαφορά αιμοσφαιρίνης).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά ασθενών

Κατά τη χρονική περίοδο της μελέτης έλαβαν εξιτήριο από την Α' Παθολογική κλινική του νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, συνολικά 483 ασθενείς. Από αυτούς 284 (58,8%) ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη γιατί ενέπιπταν σε κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού. Πιο συγκεκριμένα και με σειρά συχνότητας, 49 (18,8%) ασθενείς αποκλείστηκαν λόγω ελλιπών στοιχείων, 47 (18,1%) υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση, 46 (17,7%) εμφάνισαν οξεία αιμορραγία, 40 (15,4%) ήταν υπό χημειοθεραπεία ή έλαβαν για φαρμακευτικούς λόγους σίδηρο ή ερυθροποιητίνη, 29 (11,2%) είχαν γνωστή αναιμία ή εξήλθαν με τη διάγνωση της αναιμίας οποιασδήποτε αιτιολογίας, 24 (9,2%) παρουσίαζαν αιμοσυμπύκνωση κατά την εισαγωγή τους, 18 (6,9%) είχαν αιμοτολογική κακοήθεια, 18 (6,9%) χρειάστη-

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών

	%	Μέσος όρος ($\pm SD$)	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Ηλικία (έτη)		67,30 \pm 18,22	14	99
Άντρες (%)	46,2			
Αιματοκρίτης εισόδου (%)		40,61 \pm 4,74	27,6	51,6
Αιματοκρίτης εξόδου (%)		38,15 \pm 4,77	25,5	52,1
Αιμοσφαιρίνη εισόδου (g/dL)		13,34 \pm 1,62	8,4	16,8
Αιμοσφαιρίνη εξόδου (g/dL)		12,82 \pm 1,72	8,7	17,3
Διάρκεια νοσηλείας, ημέρες		4,79 \pm 2,83	1	16
Συνολικός όγκος αφαιρούμενου αίματος (mL)		39,92 \pm 22,86	16,7	170,8
Συνολικός όγκος χορηγούμενων υγρών (L)		6,95 \pm 6,06	0	37
Ασθενείς που έγιναν αναιμικοί (%)	19,6			

N=199, SD: τυπική απόκλιση

καν μετάγγιση, ενώ τέλος, 13 (5%) αποκλείστηκαν λόγω παρατεταμένης νοσηλείας.

Από τους υπόλοιπους 199 ασθενείς που αποτέλεσαν το δείγμα της μελέτης, 92 (46,2%) ήταν άντρες και 107 (53,8%) γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας και για τα δύο φύλα $67,3 \pm 18,2$ έτη. Από τους 199 ασθενείς 73 (36,7%) εξήλθαν με διάγνωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, 57 (28,7%) οποιασδήποτε λοίμωξης, 24 (13,6%) κάποιας χρόνιας πάθησης, 18 (9%) καρδιαγγειακής νόσου, 18 (9%) κατάχορησης ουσιών και 9 (3%) κακοήθειας. Τα υπόλοιπα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών περιγράφονται αναλυτικά στον πίνακα 1.

Μεταβολή του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης

Οι μεταβολές του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης ως προς το σύνολο των ασθενών καθώς και ως προς το φύλο και την ηλικία περιγράφονται στο συγκεντρωτικό πίνακα 2. Διαπιστώσαμε ότι υπήρχε στατιστικώς σημαντική πτώση του αιματοκρίτη από τιμή εισόδου $40,61 \pm 4,74\%$, σε τιμή εξόδου $38,15 \pm 4,77\%$, $t(198) = 10,86$, με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,001$.

Η ίδια δοκιμασία εφαρμόστηκε και για την αιμοσφαιρίνη των ασθενών, η οποία παρουσίασε στατιστικώς σημαντική πτώση από $13,34 \pm 1,62$ g/dL (αιμοσφαιρίνη εισόδου) στο $12,82 \pm 1,72$ g/dL (αιμοσφαιρίνη εξόδου), με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,001$.

Διαπιστώσαμε τα ίδια επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας, όταν ελέγχαμε την πτώση του αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης ως προς το φύλο. Η διαφορά στη μεταβολή του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,682$ και $p = 0,851$ αντίστοιχα).

Για να ελέγξουμε την επίδραση της ηλικίας

στην πτώση του αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης, χωρίσαμε τους ασθενείς σε τρεις ισομερώς κατανεμημένες ομάδες, σύμφωνα με την ηλικία τους (ομάδα 1: < 67 ετών, ομάδα 2: $68-78$ ετών, ομάδα 3: > 79 ετών). Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά σε επίπεδο $p < 0,05$ της πτώσης του αιματοκρίτη μεταξύ των τριών ηλικιακών ομάδων [$F(2, 196) = 4,81$, $p = 0,009$], καθώς και της πτώσης της αιμοσφαιρίνης [$F(2, 196) = 4,96$, $p = 0,008$].

Η σύγκριση με τη χρήση του Tukey HSD test έδειξε ότι η μέση πτώση του αιματοκρίτη στην πρώτη ηλικιακή ομάδα διέφερε στατιστικά σημαντικά ($p = 0,006$) από τη μέση πτώση του αιματοκρίτη της τρίτης ηλικιακής ομάδας, ενώ δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά της μέσης πτώσης του αιματοκρίτη της δεύτερης ηλικιακής ομάδας από τις τιμές των άλλων δύο ηλικιακών ομάδων. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και για τη μεταβολή της αιμοσφαιρίνης ως προς την ηλικία.

Τέλος, ο έλεγχος της ύπαρξης στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ της πτώσης του αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης και της διάγνωσης εξόδου, εφαρμόζοντας τη στατιστική δοκιμασία ανάλυσης διακύμανσης, ήταν αρνητικός. Όμως παρατηρήσαμε μια τάση μεγαλύτερης πτώσης του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης, όταν η διάγνωση εξόδου ήταν λοίμωξη, με μέση πτώση του αιματοκρίτη κατά $3,57 \pm 3,33\%$ και μέση πτώση της αιμοσφαιρίνης κατά $0,89 \pm 1,16$ g/dL, τιμές σαφώς μεγαλύτερες από τις μέσες τιμές πτώσης αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης για το σύνολο των διαγνώσεων.

Παράγοντες που προβλέπουν τη μεταβολή του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης

Για την αναζήτηση παραγόντων που πιθανόν να προβλέπουν τη μεταβολή του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης, ελέγχθηκε ο βαθμός συσχέτι-

Πίνακας 2. Μεταβολές αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης ως προς το σύνολο των ασθενών, το φύλο και την ηλικία

	ΜΟ	SD	Min	95% CI	Τιμή p
				Max	
ΣΥΝΟΛΟ (N=199)					
	ΔHct	2,46	3,20	2,02	<0,001
	ΔHb	0,52	1,06	0,37	<0,001
ΦΥΛΟ					
Άντρες	ΔHct	2,56	3,12	1,92	<0,001
	ΔHb	0,54	1,06	0,32	<0,001
Γυναίκες	ΔHct	2,38	3,28	1,75	<0,001
	ΔHb	0,51	1,07	0,30	<0,001
ΗΛΙΚΙΑ (έτη)					
<67	68-78	-0,82	0,53	-2,06	0,263
	>79	-1,75	0,56	-3,08	0,006
68-78	>79	-0,92	0,56	-2,24	0,225

ΜΟ: μέσος όρος τιμών, SD: τυπική απόκλιση, CI: όρια εμπιστοσύνης, Min: ελάχιστη τιμή

Max: μέγιστη τιμή, p: επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, N: αριθμός ασθενών,

ΔHct: διαφορά αιματοκρίτη, ΔHb: διαφορά αιμοσφαιρίνης

σης μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών. Τα αποτελέσματα για τη συσχέτιση των μεταβλητών με την πτώση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης παρουσιάζονται αντίστοιχα στους πίνακες 3 και 4.

Συμπεραίνουμε ότι υπάρχει μέτρια θετική συσχέτιση της πτώσης του αιματοκρίτη -κατά σειρά συχνότητας- με το συνολικά χορηγούμενο όγκο υγρών και το συνολικά αφαιρούμενο όγκο αίματος κατά τις αιμοληψίες, ενώ διαπιστώθηκε μικρή θετική συσχέτιση με την ηλικία. Αξιοσημείωτη είναι η ισχυρή θετική συσχέτιση της διάρκειας νοσηλείας με τον αφαιρούμενο όγκο αίματος και τον όγκο χορηγούμενων υγρών. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα και για τη συσχέτιση της μεταβολής της αιμοσφαιρίνης. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης με τη διάρκεια νοσηλείας, ούτε και με το φύλο του ασθενούς.

Στη συνέχεια, παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα

Πίνακας 3. Έλεγχος συσχέτισης παραγόντων νοσηλείας και μεταβολής του αιματοκρίτη

Μεταβλητές	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
(1) ΔHct					
(2) Ναιμά	,244**				
(3) Ηλικία	-,182*	-,046			
(4) Βυγρά	,245**	,492**	-,151*		
(5) Διάρκεια	,128	,745**	-,154*	,668**	
(6) Φύλο	-,003	,006	-,013	-,047	-,024

N=199. ΔHct = διαφορά αιματοκρίτη

Ναιμά = αφαιρούμενος όγκος αίματος κατά τις αιμοληψίες

Βυγρά = χορηγούμενος όγκος υγρών

* p<0,05, ** p<0,001

τα του μοντέλου της γραμμικής παλινδρόμησης, που απαντούν στο ερώτημα πόσο καλά προβλέπουν ο συνολικά αφαιρούμενος όγκος αίματος των αιμοληψιών και ο χορηγούμενος όγκος υγρών την πτώση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης και ποιος είναι ο καλύτερος παράγοντας πρόβλεψης.

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά στη μεταβολή του αιματοκρίτη, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι το υπό μελέτη μοντέλο μας εξηγεί το 8% της επιδρασης στην πτώση του αιματοκρίτη, ενώ φάνηκε ότι ο συνολικά αφαιρούμενος όγκος αίματος κατά τις αιμοληψίες ($r^2=0,08$, Beta=0,164, p=0,038) προβλέπει εξίσου ισχυρά και με στατιστική σημαντικότητα την πτώση του αιματοκρίτη όπως και ο συνολικά χορηγούμενος όγκος υγρών ($r^2=0,08$, Beta=0,164, p=0,039).

Η εφαρμογή του μοντέλου για την πρόβλεψη της μεταβολής της αιμοσφαιρίνης μας εξηγεί το 7,7% της

Πίνακας 4. Έλεγχος συσχέτισης παραγόντων νοσηλείας και μεταβολής της αιμοσφαιρίνης

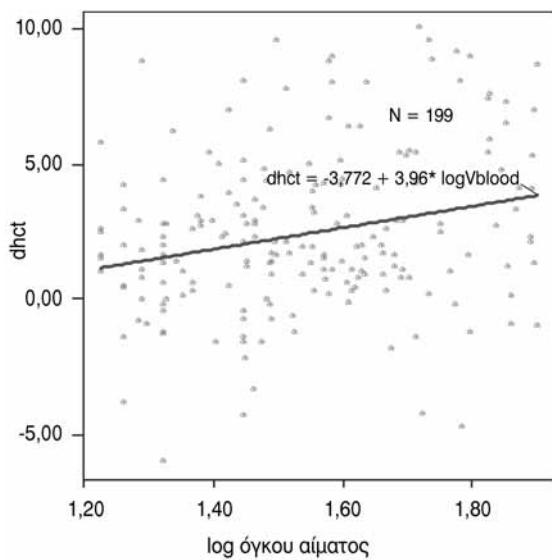
Μεταβλητές	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
(1) ΔHb					
(2) Ναιμά	,245**				
(3) Ηλικία	-,149*	-,046			
(4) Βυγρά	,234**	,492**	-,151*		
(5) Διάρκεια	,134	,745**	-,154*	,668**	
(6) Φύλο	-,024	,006	-,013	-,047	-,024

N=199. ΔHb = διαφορά αιμοσφαιρίνης

Ναιμά = αφαιρούμενος όγκος αίματος κατά τις αιμοληψίες

Βυγρά = χορηγούμενος όγκος υγρών

* p<0,05, ** p<0,001



Εικ. 1. Σχηματική απεικόνιση μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της μεταβολής του αιματοκρίτη.

πτώσης της αιμοσφαιρίνης, ενώ παράλληλα καταλήγουμε στη διαπίστωση ότι ο συνολικά αφαιρούμενος όγκος αίματος κατά τις αιμοληψίες ($r^2=0,077$, Beta=0,171, $p=0,032$) προβλέπει πιο ισχυρά και με στατιστική σημαντικότητα την πτώση του αιματοκρίτη, σε σύγκριση με τον συνολικά χορηγούμενο όγκο υγρών ($r^2=0,08$, Beta=0,151, $p=0,057$).

Η απεικόνιση των παραπάνω μοντέλων και οι εξισώσεις που τα περιγράφουν παρουσιάζονται στις εικόνες 1 και 2.

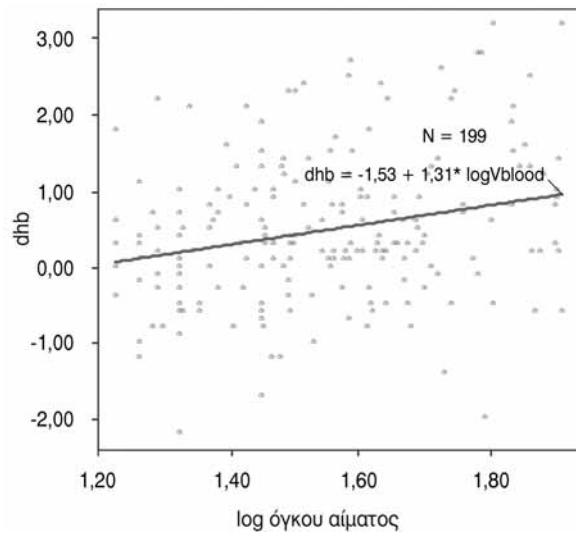
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Όπως φάνηκε από την παρουσίαση των αποτελεσμάτων, η νοσηλεία ασθενών σε πανεπιστημιακή παθολογική κλινική συνεπάγεται και στατιστικά σημαντική πτώση των τιμών του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης. Επίσης, διαπιστώσαμε ότι η πτώση των τιμών παρέμεινε στατιστικά σημαντική όταν την ελέγχαμε ως προς το φύλο, ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά των τιμών μεταξύ των δύο φύλων.

Αντιθέτως, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην πτώση των τιμών του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών και των νεότερων, με μεγαλύτερη πτώση στους ηλικιωμένους. Μια πιθανή εξήγηση αυτής της σημαντικής διαφοράς μπορεί να είναι η μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας των ηλικιωμένων ασθενών, σε συνδυασμό με την πολυπαραγοντικότητα της νόσου.

Η διάγνωση εξόδου των ασθενών δε φάνηκε



Εικ. 2. Σχηματική απεικόνιση μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της μεταβολής της αιμοσφαιρίνης.

να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά την πτώση των τιμών αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης, αλλά αξίζει να σημειωθεί η μέση τιμή της πτώσης σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για λοιμωξη ($3,57 \pm 3,33\%$ και $0,89 \pm 1,16$ g/dL αντίστοιχα), τιμές σαφώς μεγαλύτερες από τις μέσες τιμές πτώσης αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης για το σύνολο των διαγνώσεων. Η δράση των κυτταροκινών, που συμμετέχουν και στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της αναιμίας της χρονίας νόσου²⁸, πιθανόν να ερμηνεύει αυτή τη διαφορά στις μεταβολές του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης, ενώ συχνές διαγνωστικές αιμοληψίες και αυξημένος όγκος χορηγούμενων υγρών αποτελούν κοινή πρακτική σε ασθενείς με λοιμώξεις.

Όταν ελέγχαμε ποια ήταν η σχέση των μεταβολών του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης με την ηλικία, το φύλο, τη διάρκεια νοσηλείας, τον συνολικό αφαιρούμενο όγκο αίματος κατά τις αιμοληψίες και τον συνολικό όγκο χορηγούμενων υγρών, καταλήξαμε ότι υπάρχει μέτρια θετική συσχέτιση με το συνολικά χορηγούμενο όγκο υγρών και το συνολικά αφαιρούμενο όγκο αίματος κατά τις αιμοληψίες, ενώ διαπιστώθηκε μικρή θετική συσχέτιση με την ηλικία. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης και τη διάρκεια νοσηλείας, ούτε και με το φύλο του ασθενούς. Πιο αναλυτικά, όσο πιο ηλικιωμένος ο ασθενής, όσο περισσότερο αίμα του αφαιρούμει για τις διαγνωστικές αιμοληψίες και όσο περισσότερο τον ενυδατώνουμε, τόσο μεγαλύτερη πτώση περιμένουμε στις τιμές του αι-

Πίνακας 5. Προβλεπόμενη μεταβολή του Hct & Hb ανάλογα με τον αφαιρούμενο όγκο αίματος κατά την αιμοληψία

Όγκος αίματος (mL)	Μεταβολή αιματοκρίτη (%)	Μεταβολή αιμοσφαιρίνης (g/dL)
50	3,0	0,7
100	4,2	1,09
200	5,39	1,48

ματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης.

Από τους παραπάνω παραγόντες που συσχετίζονται με τις μεταβολές αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης, μόνο ο συνολικά χορηγούμενος όγκος υγρών και ο συνολικά αφαιρούμενος όγκος αίματος κατά τις αιμοληψίες μπορούσαν να προβλέψουν την πτώση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης. Η πρόβλεψη ήταν εξίσου ισχυρή για την πτώση του αιματοκρίτη, ενώ φάνηκε ότι ο συνολικά αφαιρούμενος όγκος αίματος κατά τις αιμοληψίες μπόρεσε να προβλέψει την πτώση της αιμοσφαιρίνης πιο ισχυρά, σε σχέση με το συνολικά χορηγούμενο όγκο υγρών.

Στην προσπάθεια να ποσοτικοποιήσουμε τις παραπάνω συσχετίσεις, με τη χρήση των εξισώσεων του μοντέλου της γραμμικής παλινδρόμησης, καταλήξαμε στα αποτελέσματα του πίνακα 5.

Για κάθε 100 mL αίματος που αφαιρούνται μέσω των διαγνωστικών αιμοληψιών σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε παθολογική κλινική, περιμένουμε πτώση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης κατά 4,2% και 1,09 g/dL αντίστοιχα.

Σχέση αποτελεσμάτων με προηγούμενη βιβλιογραφία

Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης συμφωνούν με τα αποτελέσματα αντίστοιχης μελέτης, που διερεύνησε την πτώση των τιμών του αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης σε συνολικό αριθμό 404 ασθενών παθολογικής κλινικής¹³. Παρατηρούμε ότι η μέση πτώση της αιμοσφαιρίνης στην παραπάνω μελέτη είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την μέση πτώση των τιμών της αιμοσφαιρίνης στη δική μας. Η διαφορά αυτή πιθανόν να ερμηνεύεται από την επιλογή πιο αυστηρών κριτηρίων αποκλεισμού, όπου αποκλείστηκαν ασθενείς με αιμοσυμπύκνωση και με γνωστή αιματολογική νόσο, παράγοντες που επηρεάζουν σημαντικά τη μεταβολή του αιματολογικού προφίλ. Επιπρόσθετα, η στάθμιση των μεταβολών αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης ως προς το συνολικά χορηγούμενο όγκο υγρών, μεταβλητή που δε λαμβανόταν υπόψη στην άλλη μελέτη, μπο-

ρεί να αποτελεί μια δεύτερη ερμηνεία της διαφοράς των αποτελεσμάτων.

Σχετικά με τους παραγόντες που προβλέπουν την πτώση των τιμών του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης, καταλήξαμε, σε συμφωνία και με την παραπάνω μελέτη, ότι ο αφαιρούμενος όγκος αίματος κατά τις αιμοληψίες παραμένει ο πιο ισχυρός παράγοντας πρόβλεψης, ενώ υπήρχε διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων σε σχέση με την προβλεπτική ικανότητα της ηλικίας, που σε μας δεν αποτελούσε ικανό προβλεπτικό παράγοντα.

Περιορισμοί

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε τους περιορισμούς που διέπουν τη μελέτη μας.

Πρώτον, τα αποτελέσματα συγκεντρώθηκαν από ιατρικούς φακέλους, οπότε στερούμαστε πληροφορίες που θα συλλέγαμε από τον ίδιο τον ασθενή και από παρατηρήσεις στο περιβάλλον νοσηλείας (π.χ. συνθήκες νοσηλείας).

Δεύτερον, η μελέτη είναι αναδρομική και η δειγματοληψία περιλαμβάνει συνεχές δείγμα από μία μόνο πανεπιστημιακή παθολογική κλινική, στοιχεία που περιορίζουν την αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος και τη δυνατότητα γενικευσης των αποτελεσμάτων στο γενικό πληθυσμό. Περιορίζομαστε μόνο στους ασθενείς που νοσηλεύονται σε τριτοβάθμια πανεπιστημιακή παθολογική κλινική της Βορείου Ελλάδος (περιορισμός εξωτερικής εγκυρότητας).

Τρίτον, οφείλουμε να σχολιάσουμε στους περιορισμούς, τον έμμεσο τρόπο υπολογισμού του συνολικού όγκου αφαιρούμενου αίματος κατά τις αιμοληψίες. Όμως, αποτελεί συνήθη τακτική σε τριτοβάθμια νοσοκομεία της χώρας μας, να αφαιρείται περισσότερο από το απαιτούμενο αίμα για την πλήρωση του φιαλιδίου αιμοληψίας, το οποίο συχνά παραμένει αχρησιμοποίητο στις σύριγγες. Εμείς στη μελέτη υπολογίσαμε το μέσο όγκο αίματος που χρειάζεται για την πλήρωση του φιαλιδίου, με συνέπεια να υποεκτιμούμε το συνολικό αφαιρούμενο όγκο αίματος κατά τις αιμοληψίες. Αυτό όμως ενισχύει ακόμη περισσότερο τη σημαντικότητα των αποτελεσμάτων μας.

Τέλος αναγνωρίζουμε ότι, λόγω της αναδρομικότητας της μελέτης, δε μελετήθηκαν πολλές άλλες ενδονοσοκομειακές πρακτικές και παράμετροι, όπως είναι το νοσοκομειακό διαιτολόγιο²⁹, η πρόσληψη υγρών από το στόμα, η διούρηση, το σωματικό βάρος, η χορήγηση φαρμάκων που πιθανόν

να επηρέασαν ιδιοσυγκρασιακά τον αιματοκρίτη και την αιμοσφαιρίνη, το stress της νοσηλείας, η εκπαίδευση των φοιτητών και άλλα.

Κλινικές συνέπειες

Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει το μέγεθος της επίδρασης της νοσηλείας σε πανεπιστημιακή παθολογική κλινική στο αιματολογικό προφίλ των ασθενών και κατά πόσο οι συνήθεις πρακτικές άσκησης του ιατρικού και νοσηλευτικού επαγγέλματος στο συγκεκριμένο χώρο χρειάζεται να αναθεωρηθούν.

Η παραγγελία των εργαστηριακών εξετάσεων από τους θεραπόντες ιατρούς με γνώμονα την προσφορά στη διάγνωση και τη μη άσκοπη φλεβοκέντηση-ταλαιπωρία του ασθενούς³⁰, η αφαίρεση της προβλεπόμενης ποσότητας αίματος κατά την αιμοληψία και η χορήγηση ενδοφλέβιας ενυδάτωσης μόνο όπου υπάρχει απόλυτη ένδειξη είναι πρακτικές που εύκολα μπορούν να εφαρμοστούν μετά από καλή ενημέρωση του νοσοκομειακού προσωπικού.

Επίσης, η χοήση νέων μεθόδων μείωσης του αφαιρούμενου όγκου αίματος κατά τις αιμοληψίες, όπως η χοήση πλάσματος αντί ορού, η χοήση νέων αναλυτών αίματος και η εφαρμογή παιδιατρικών υλικών φλεβοκέντησης, αποτελούν τις επιπλέον εναλλακτικές νοσοκομειακές πρακτικές που θα περιορίσουν τη μεταβολή του αιματολογικού προφίλ των ασθενών και τους άμεσους κινδύνους που αυτή συνεπάγεται^{31,32}.

Μελλοντική έρευνα

Θα είχε μεγάλο ενδιαφέρον να ελεγχθεί, με τη διενέργεια μιας καλά οργανωμένης προοπτικής μελέτης, αν η εφαρμογή των παραπάνω προτεινόμενων πρακτικών νοσηλείας και ιατρικής περιθαλψης επηρεάζει την αιματολογική εικόνα των ασθενών και παράλληλα αν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ της συνήθους νοσοκομειακής τακτικής και της προτεινόμενης.

Σίγουρα, τα αποτελέσματα μιας τέτοιας μελέτης θα αποτελούσαν ισχυρό και τεκμηριωμένο επιχείρημα για την έναρξη σταδιακής τροποποίησης των συνθηκών νοσηλείας και ιατρικής περιθαλψης σε τριτοβάθμια πανεπιστημιακά νοσοκομεία με κεντρικό άξονα την απρόσκοπτη παροχή υπηρεσιών υγείας και την ποιότητα ζωής των ασθενών³³.

ABSTRACT

Chytas I, Papaioannou M, Metallidis S, Nikolaidis P, Dombros N. Changes in hematocrit and hemoglobin

levels during hospitalization in a university hospital internal medicine ward. *Hell Iatr 2009; 75: 134-143.*

The objective of this study was to determine whether hospitalization in a university hospital internal medicine ward contributes to changes in hematocrit and hemoglobin levels and to estimate the impact of age, length of hospital stay, volume of phlebotomy and volume of administered intravascular fluids on these changes. A total of 483 medical records were reviewed. All participants were adult patients who were discharged from the 1st internal medicine department, of the AXEPA teaching hospital, between March 1 and August 31, 2007. A total of 199 patients were included in our analysis. Among them, 92 (46.2%) were males and 107 (53.8%) females. Mean age was 67.3 ± 18.2 years, mean length of hospital stay was 4.79 ± 2.83 days, mean volume of phlebotomy was 39.92 ± 22.86 and mean intravascular fluid volume was 6.95 ± 6.06 . Mean hematocrit and hemoglobin changes during hospitalization were $2.46 \pm 3.20\%$ ($p < 0.001$) and 0.52 ± 1.06 g/dL ($p < 0.001$), respectively. Hematocrit changes were positively correlated with volume of administered intravascular fluids ($r = 0.245$, $p < 0.001$), volume of phlebotomy ($r = 0.244$, $p < 0.001$) and age ($r = 0.182$, $p < 0.05$). Likewise, changes in hemoglobin were positively correlated with volume of phlebotomy ($r = 0.245$, $p < 0.001$), volume of intravascular fluids ($r = 0.234$, $p < 0.001$) and age ($r = 0.149$, $p < 0.05$). The volume of phlebotomy was the strongest predictor of drop in hematocrit ($p = 0.038$) and haemoglobin ($p = 0.032$). On average, every 100 mL of phlebotomy was associated with a decrease in hematocrit and hemoglobin of 4.2% and 1.09 g/dL, respectively. In conclusion, there was a statistically significant decrease in hematocrit and hemoglobin levels during hospitalization in an internal medicine ward. This decrease was associated with age, volume of phlebotomy and volume of intravascular fluids, indicating the need to reconsider established hospital practices that have negative effects on hematologic parameters.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- McGraw RE. Encyclopedia of medical history. New York: McGraw-Hill, 1985: 33-4.
- Luthy P, Straub PW. Blood picture changes in patients hospitalized in an internal medical department. Schweiz Med Wochenschr 1979; 109(8): 270-82.
- Henry ML, Garner WL, Fabri PJ. Iatrogenic anemia. Am J Surg 1986; 151: 362-3.
- Tarpey J, Lawler PG. Iatrogenic anaemia? A survey of

- venesection in patients in the intensive therapy unit. *Anaesthesia* 1990, 45: 396-8.
5. Eyster E, Bernene J. Nosocomial anemia. *JAMA* 1973, 223: 73-4.
 6. Burnum FJ. Medical Vampires. *N Engl J Med* 1986, 314: 1250-1.
 7. Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults: pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med* 1986, 314: 1233-5.
 8. Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, et al. Phlebotomy overdraws in the neonatal intensive care nursery. *Pediatrics* 2000, 106: E19.
 9. Andrews T, Waterman H, Hillier V. Blood gas analysis: a study of blood loss in intensive care. *J Adv Nurs* 1999, 30: 851-7.
 10. Fowler RA, Berenson M. Blood conservation in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003, 31: S715-20.
 11. Barie PS. Phlebotomy in the intensive care unit: strategies for blood conservation. *Crit Care* 2004, 8: S34-6.
 12. Wong P, Intragumtornchai T. Hospital-acquired anemia. *J Med Assoc Thai* 2006, 89: 63-7.
 13. Thavendiranathan P, Bagai A, Ebidia A, Detsky AS, Choudhry NK. Do blood tests cause anemia in hospitalized patients? The effect of diagnostic phlebotomy on hemoglobin and hematocrit levels. *J Gen Intern Med* 2005, 20: 520-4.
 14. Lipschitz D. Medical and functional consequences of anemia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2003, 51: S10-3.
 15. Zamponi V, Cesari M, Zuccala G, et al. Anemia and cognitive performance in hospitalized older patients: from the GIFA study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, 21: 529-34.
 16. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40: 27-33.
 17. Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure. *Circulation* 2006, 113: 2713-23.
 18. Levin A, Djurdjev O, Duncan J, et al. Hemoglobin levels prior to therapy predict survival in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18 (suppl 4): 358.
 19. Herzog CA, Muster HA, Li S, et al. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease and anemia on survival in the medicare population. *J Cardiac Failure* 2004, 10: 467-72.
 20. Jurcovitz CT, Abramson JL, Vaccarino C, et al. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: Results from the prospective community-based Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14: 2919-25.
 21. Abramson JL, Jurcovitz CT, Vaccarino C, et al. Chronic kidney disease, anemia and incident stroke in a middle-aged community based population: The ARIC study. *Kidney Int* 2003, 64: 610-15.
 22. Collins AJ. Influence of target haemoglobin in dialysis patients on morbidity and mortality. *Kidney Int* 2002, 61 (suppl 80): 44-8.
 23. Keane WF, Brenner BM, Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int* 2003, 63: 1499-1507.
 24. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduces hospitalization. *Clin Nephrol* 2003, 60 (suppl 1): S93-102.
 25. Thomas DR, Tariq SH, Makhdom S, Haddad R, Moiuddin A. Physician misdiagnosis of dehydration in older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2004, 5: S30-4.
 26. Eaton D, Bannister P, Mulley GP, Connolly MJ. Axillary sweating in clinical assessment of dehydration in ill elderly patients. *BMJ* 1994, 308: 1271.
 27. Pallant J. SPSS Survival Manual. 2nd ed. United Kingdom: Open University Press, 2004.
 28. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005, 352: 1011-23.
 29. Chima CS, Barco K, Dewitt ML, Maeda M, Teran JC, Mullen KD. Relationship of nutritional status to length of stay, hospital costs, and discharge status of patients hospitalized in the medicine service. *J Am Diet Assoc* 1997, 97: 975-8.
 30. Hicks JM. Excessive blood drawing for laboratory tests. *N Engl J Med* 1999, 340: 1690.
 31. WHO. The optimal sample volume in use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations. WHO/Dil/Lab/99 1. Basel, Switzerland: World Health Organization, 2002.
 32. Dech ZF, Szaflarski NL. Nursing strategies to minimize blood loss associated with phlebotomy. *AACN Clin Issues*. 1996, 7: 277-87.
 33. Covinsky KE, Rosenthal GE, Chren MM, et al. The relation between health status changes and patient satisfaction in older hospitalized medical patients. *J Gen Intern Med* 1998, 13: 223-9.

Αλληλογραφία:

H. Χύτας
Φιλύρων 2, Εύοσμος
562 24 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

H. Chytas
Filiron 2, Evosmos
562 24 Thessaloniki
Greece

Εγκεφαλικό απόστημα: Απεικονιστικά ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία

Α. Λευκόπουλος, Α. Μπαλτατζίδης, Α. Δρεβελέγκας,
Α. Χαριτάνη, Α.Σ. Δημητριάδης

Ακτινολογικό Εργαστήριο ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Το εγκεφαλικό απόστημα αποτελεί μια απειλητική για τη ζωή του ασθενούς παθολογική οντότητα. Μελετήσαμε τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά στη μαγνητική τομογραφία 10 ασθενών που νοσηλεύθηκαν στο νοσοκομείο μας λόγω εγκεφαλικού αποστήματος. Σε όλους τους ασθενείς παρατηρήθηκαν βλάβες με υψηλό σήμα κεντρικά και χαμηλού σήματος κάψα στην T2 ακολουθία,

ενώ παρατηρήθηκε εμπλουτισμός της κάψας μετά την ενδοφλέβια έχχυση σκιαγραφικής ουσίας. Στις ακολουθίες διάχυσης παρατηρήθηκαν χαμηλές τιμές του συντελεστή διάχυσης (ADC) κεντρικά. Τα ευρήματα ήταν χαρακτηριστικά αποστήματος. Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση του εγκεφαλικού αποστήματος.
Ελλην Ιατρ 2009, 75: 144-148.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το εγκεφαλικό απόστημα είναι εστιακή πυώδης εξεργασία του εγκεφαλικού παρεγχύματος και αποτελεί κλινική οντότητα απειλητική για τη ζωή του ασθενούς, με υψηλή θνησιμότητα που κυμαίνεται στο 20% των περιπτώσεων ακόμη και μετά χειρουργική παρέμβαση¹.

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ελαφρά αύξηση της επίπτωσης στο γενικό πληθυσμό, που μάλλον πρέπει να αποδοθεί στην αύξηση της διάδοσης και της ευαισθησίας των σύγχρονων διαγνωστικών τεχνικών –που επιτρέπουν την πρωτιμότερη και συχνότερη διάγνωση— σημαντικότερη από τις οποίες είναι η μαγνητική τομογραφία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήσαμε 10 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στο νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ την τελευταία πενταετία και υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.

Σε όλους τους ασθενείς ελήφθησαν εγκάρδιες τομές πάχους 5-7 χιλ. με T1, PD, T2 και FLAIR ακολουθίες, καθώς και T1 μετά χορήγηση ενδοφλεβίου παραμαγνητικής ουσίας

σε εγκάρδιο και στεφανιαίο επίπεδο. Χρησιμοποιήθηκε μαγνητικός τομογράφος 1, 5T. Σε τρεις περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκαν και τεχνικές διάχυσης (DWI).

Αναλύθηκαν τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά και η εντόπιση των βλαβών.

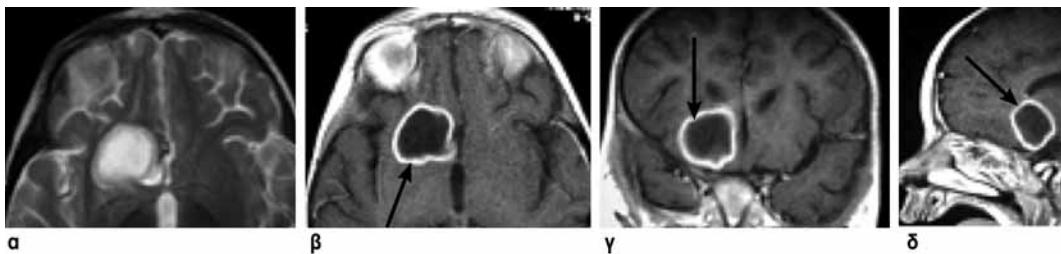
Σε όλες τις περιπτώσεις υπήρξε ιστολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης είτε μετά ανοικτή κρανιοτομία, ή μετά στερεοτακτική παρακεντηση-βιοψία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Έξι ασθενείς ήταν άνδρες, τρεις γυναίκες και ένα αγόρι 20 μηνών.

Σε τρεις περιπτώσεις η βλάβη ήταν στον μετωπιαίο λοβό, σε τρεις στον κροταφικό, σε μία ινιακά, σε δύο βρεγματικά και σε μία στα βασικά γάγγλια.

Σε όλους τους ασθενείς παρατηρήθηκαν βλάβες με κεντρική νεκρωτική περιοχή υψηλού σήματος στις εικόνες T2 και χαμηλού σήματος στις εικόνες T1 ακολουθίας (Εικ. 1α, 2α, 4α,β). Το περιφερικό τμήμα των βλαβών (κάψα) εμφανίζεται με χαμηλό σήμα στις T2 και ενδιάμεσο στις T1 ει-



Εικ.1. Άρρων 20 μηνών με υψηλό πυρετό, τροφώδεις εμέτους και νωθρότητα. Στην οσφυονωτιαία παρακέντηση βρέθηκαν ανξημένα λευκοκύτταρα στο ENY και κλινικά τέθηκε η υπόνοια μηνιγγίτιδας. Απεικονιστικά τα ενδήματα είναι ενδεικτικά αποστήματος: 1α.: Εγκάρδια τομή, T2 ακολουθία: Κυνοτική χωροκατακτητική εξεργασία στην κάτω επιφάνεια του δεξιού μετωπιαίου λοβού με υψηλό σήμα εσωτερικά και χαμηλότερο σήμα περιφερικά (κάψα). Απονοία περιεστιακού οιδήματος. Εγκάρδια (1β), στεφανιαία (1γ) και οβελιαία (1δ) τομή T1 ακολουθίας, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας: Έντονος δακτυλιοειδής εμπλοντισμός της κάψας με ομαλά όρια (βέλη).

κόνες (Εικ. 2α, 3α, 4α). Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση γαδολινίου παρατηρήθηκε ομαλός περιφερικός, δακτυλιοειδής εμπλοντισμός της κάψας στις περισσότερες περιπτώσεις (Εικ. 1β,γ,δ, Εικ. 2β, Εικ. 4δ1,2). Ενίστε παρατηρείται άμορφος, παχύς εμπλοντισμός (Εικ. 3δ). Το περιεστιακό οίδημα ήταν σταθερό εύρημα στις 9 από τις 10 περιπτώσεις και αξιολογήθηκε κυρίως από τις εικόνες της FLAIR ακολουθίας (Εικ. 3β). Στις εικόνες διάχυσης, όπου αυτές ελήφθησαν, παρατηρήθηκε υψηλό σήμα καθώς και χαμηλές τιμές του συντελεστή διάχυσης στους χάρτες ADC στο εσωτερικό των βλαβών (Εικ. 2γ,δ).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η επίπτωση του εγκεφαλικού αποστήματος στο γενικό πληθυσμό είναι 0,18-1,3% σε νεκροτομές, ενώ είναι η αιτία 1/100.000 εισαγωγών σε νοσοκομεία διεθνώς¹.

Είναι συχνή πάθηση στους ανοσοκατασταλμέ-

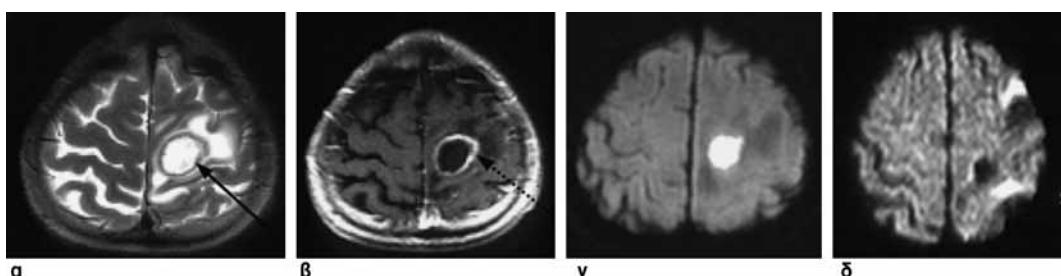
νους ασθενείς και παρατηρείται με διπλάσια συχνότητα στους άνδρες.

Η σημασία της έγκαιαρης και σωστής διάγνωσης αποδεικνύεται και από το γεγονός ότι μετά την εισαγωγή της αξονικής τομογραφίας, η θνητισμότητα των ασθενών με εγκεφαλικό απόστημα μειώθηκε κατά 10%².

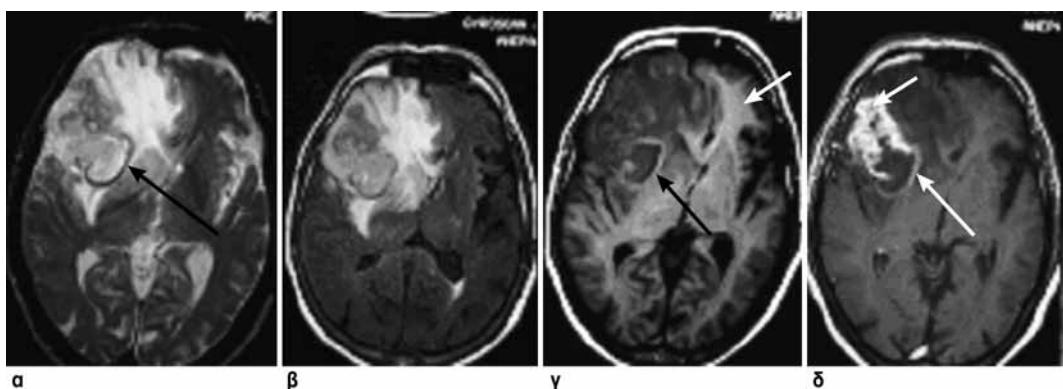
Τα **συμπτώματα** που είναι συνηθέστερα αλλά όχι απαραίτητα παρόντα είναι ο πυρετός, η κεφαλαλγία και η ανάλογη της εντόπισης εστιακή νευρολογική σημειολογία¹.

Εργαστηριακά, σε λιγότερες από τις μισές περιπτώσεις υποβοηθούν στη διάγνωση η αύξηση της TKE, του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα και η θετική CRP. Οι καλλιέργειες αίματος είναι θετικές μόνο στο 10% των περιπτώσεων¹.

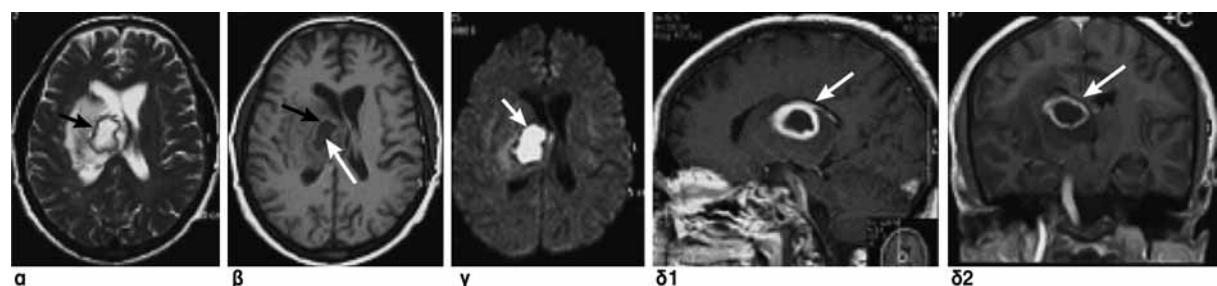
Αιτιολογικά ενοχοποιούνται η αιματογενής διασπορά από απομακρυσμένες φλεγμονώδεις εστίες (ενδοκαρδίτις, ουρολοιμώξεις), η άμεση επέκταση από λοιμώξεις στο κρανίο (παραρρίνια, μα-



Εικ.2. Ασθενής 70 ετών με προοδευτική εγκατάσταση πάρεσης δεξιού κάτω άκρου χωρίς πυρετό/λευκοκυττάρωση ή άνοδο δεικτών φλεγμονής. Εγκάρδιες τομές στο ύψος της κυριότητας των ημισφαιρίων: 2α.: T2 ακολουθία: Η βλάβη εμφανίζει υψηλό σήμα και περιβάλλεται από δακτύλιο χαμηλού σήματος που αντιστοιχεί στην κάψα κολλαγόνου (βέλος). Σημειώστε επίσης το περιεστιακό οίδημα. 2β.: T1 ακολουθία: ομαλός δακτυλιοειδής εμπλοντισμός της κάψας μετά την ενδοφλέβια έγχυση σκιαστικού (βέλος). 2γ.: Η βλάβη εμφανίζει υψηλό σήμα στις εικόνες διάχυσης και χαμηλό στον χάρτη ADC (2δ).



Εικ.3. Ασθενής 76 ετών με κεφαλαλγία, ξάλη-ναυτία από εβδομάδος και πρόσφατη έναρξη απάθειας, αβουλίας. Κλινικά διαπιστώθηκε μικρή διαταραχή κρίσης και μνήμης. 3α.: Εγκάρδια τομή, T2 ακολούθια: Παρατηρείται βλάβη στο δεξιό μετωπιαίο λοβό με παρουσία ατελούς δακτυλίου χαμηλού σήματος που αντιστοιχεί στην κάψα του αποστήματος (βέλος). 3β.: Εγκάρδια τομή, FLAIR ακολούθια: έντονο περιεστιακό οίδημα με σημαντική απώθηση των δομών της μέσης γραμμής προς τα αριστερά. 3γ.: Εγκάρδια τομή, T1 ακολούθια: Η κάψα (μαύρο βέλος) εμφανίζει σχετικά υψηλό σήμα, αντίστοιχο με αυτό της λευκής ουσίας (λευκό βέλος). 3δ.: Σε εγκάρδια τομή T1 ακολούθιας, μετά την ενδοφλέβιο έγχυση σκιαγραφικής ουσίας, παρατηρείται ομαλός περιφερικός δακτυλιοειδής εμπλοντισμός επί τα εντός (λευκό βέλος) και άμορφος, παχύς κατά τόπους επί τα εκτός της βλάβης (διακεκομμένο βέλος).



Εικ.4. Ασθενής 56 ετών με αστάθεια, υπνηλία, σύγχυση και μέτρια πυρετική κίνηση από εβδομάδος. Κλινικά διαπιστώθηκε κεντρικού τύπου πάρεση προσωπικού νεύρου αριστερά. Παρατηρείται χωροκατακτητική εξεργασία στα δεξιά βασικά γάγγλια. 4α: T2 εικόνα σε εγκάρδιο επίπεδο στο ύψος των βασικών γαγγλίων, όπου διακρίνεται η υψηλού σήματος βλάβη που περιβάλλεται από χαμηλού σήματος κάψα (βέλος) και υψηλού σήματος περιεστιακό οίδημα. 4β.: T1 εγκάρδια τομή στο ίδιο ύψος όπου το κεντρικό (λευκό βέλος) τιμήμα της βλάβης εμφανίζει ιδιαίτερα χαμηλό σήμα, η κάψα (μαύρο βέλος) ίσο σήμα σε σχέση με τη λευκή ουσία και το περιεστιακό οίδημα σχετικά χαμηλό σήμα. 4γ.: Εικόνα διάχυσης. Το απόστημα εμφανίζει υψηλό σήμα (βέλος) λόγω περιορισμού της διάχυσης. 4δ1-δ2.: Παραβελιαία δεξιά (δ1) και στεφανιαία (δ2) T1 τομή, μετά την ενδοφλέβιο έγχυση σκιαγραφικού. Χαρακτηριστικός ισοπαχύς, περιφερικός δακτυλιοειδής εμπλοντισμός (βέλη).

στοιειδείς, μέσο ους, περιοδοντικές φλεγμονές), καθώς και λοιμώξεις μετά από διατρητικό τραυματισμό ή μετεγχειρητικά επεμβάσεων στο κρανίο.

Η εντόπιση, που υποδηλώνει και το ποιος αιτιολογικός παράγοντας είναι ο περισσότερο πιθανός, είναι κατά σειρά συχνότητας:

- μετωπιαίος λοβός (επέκταση από παραρρυνοκολπίτιδα)
- κροταφικός λοβός (μετά μέση ωτίτιδα)
- μετωποκροταφικά

– βρεγματικός λοβός (αιματογενής διασπορά, στις περιοχές άρδευσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, συχνά παρατηρούνται πολλαπλές εστίες)

- παρεγκεφαλίδα
- ινιακός λοβός.

Χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα απότελουν η παρουσία του χαμηλού σήματος δακτυλίου περιφερικά στις T2 εικόνες (αποστηματική κάψα) λόγω της παρουσίας ελευθέρων ριζών και αι-

Πίνακας 1

Στάδιο	Ημέρες	T1	T2	T1+GD
Πρώιμη εγκεφαλίτις	1-3	Ασαφών ορίων, ενδιάμεσου σήματος	Ασαφών ορίων, υψηλού σήματος	Ανομοιογενής εμπλουτισμός
Όψιμη εγκεφαλίτις		Χαμηλό σήμα κεντρικά, μεσοϋψηλό περιφερικά	Υψηλό σήμα κεντρικά, χαμηλού σήματος δακτύλιος περιφερικά, περιβάλλον οιδήμα	Έντονος αλλά ακανόνιστος περιφερικός εμπλουτισμός
Πρώιμη δημιουργία κάψας	10-13	T1 - υψηλότερο σήμα σε σχέση με το ENY κεντρικά, περιφέρεια ίσου/ ελαφρά υψηλότερου σήματος από τη λευκή ουσία	Χαμηλού σήματος δακτύλιος περιφερικά	Λεπτοτοιχωματικός εμπλουτισμός
Όψιμη κάψα			Ελάττωση του οιδήματος	Ραχύτερος δακτυλοειδής εμπλουτισμός

μορραγικών στοιχείων (Εικ. 2α, 3α, 4α), καθώς και ο περιφερικός λεπτός, ισοπαχύς, δακτυλιοειδής εμπλουτισμός των βλαβών (Εικ. 1β, γ, δ, 2β, 4δ). Ενίοτε παρατηρείται άμορφος, παχύς εμπλουτισμός (Εικ. 3 δ1,δ2). Στις FLAIR εικόνες το περιεστιακό οιδήμα απεικονίζεται με υψηλό σήμα και είναι εύρημα σταθερό στην πλειονότητα των περιπτώσεων (Εικ. 3β). Στις ακολουθίες διάχυσης παρατηρείται υψηλό σήμα στο εσωτερικό της βλάβης και χαμηλές τιμές του συντελεστή διάχυσης (ADC) (Εικ. 2γ, δ)³.

Τα στάδια της εξέλιξης και τα αντίστοιχα απεικονιστικά ευρήματα των εγκεφαλικών αποστημάτων φαίνονται στον πίνακα 1^{3,4}:

Διαφραγματικά προβλήματα συχνά προκύπτουν κυρίως όταν δεν έχει σχηματισθεί ακόμη η κάψα (στάδιο εγκεφαλίτιδας, μέχρι τη 10η-14η ημέρα), οπότε θα πρέπει να γίνει διάκριση από πρωτοπαθή όγκο, μονήρη μετάσταση, υποξέν ισχαιμικό έμφρακτο, αιμάτωμα σε φάση απορρόφησης και ογκόμορφη απομυελινωτική εστία⁵.

Οι μεταστάσεις είναι συνήθως περιγεγραμμένες σφαιρικές βλάβες, συνηθέστερα στη συμβολή λευκής-φαίας ουσίας, ενώ μπορεί να περιέχουν αιμορραγικά στοιχεία, αποτιτανώσεις και κύστεις. Το περιεστιακό οιδήμα είναι σύνηθες.

Τα υποξέα εγκεφαλικά έμφρακτα παρουσιάζουν αγγειακή κατανομή, γιρλαντοειδή ή οφιοειδή εμπλουτισμό, ενώ και η κλινική εικόνα έχει τα χαρακτηριστικά του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου³.

Τα αιματώματα σε φάση απορρόφησης περιέχουν προϊόντα αίματος, που δίνουν σήμα ανάλογο με την ηλικία του αιματώματος.

Οι απομυελινωτικές ογκόμορφες βλάβες μπορεί να εμφανίσουν ατελή δακτύλιο εμπλουτισμού περιφερικά, σπάνια είναι μονήρεις, ενώ δεν παρουσιάζουν οιδήμα περιφερικά και προκαλούν ελάχιστα έως καθόλου φαινόμενα μάζας³.

Ακόμη και σε ώριμα αποστήματα όμως, η διάκριση από κυστικούς/νεκρωτικούς όγκους του εγκεφάλου όπως το κυστικό αστροκύττωμα, είναι πολλές φορές δυσχερής, αφού και στις εικόνες διάχυσης εμφανίζουν υψηλό σήμα (T2 shine through phenomenon). Η χρήση των χαρτών διάχυσης, στους οποίους ο συντελεστής διάχυσης (ADC) εμφανίζει λόγω μικρότερου ιεώδους στο εσωτερικό των αποστημάτων χαμηλότερες τιμές (Εικ. 2δ), βάζει τη σφραγίδα της διάγνωσης⁶.

Μία ακόμη δυνατότητα του μαγνητικού συντονισμού είναι η φασματοσκοπία (MR-spectroscopy) στην οποία ο έλεγχος μέσα στην αποστηματική κοιλότητα δείχνει ότι το οξικό οξύ, γαλακτικό οξύ, τα αιμινοξέα και κυρίως η αλανίνη εμφανίζονται αυξημένα⁷.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η παρουσία χαμηλού T2 και σχετικά υψηλού T1 σήματος κάψας και άλλων έμμεσων απεικονιστικών ευρημάτων καθιστούν τη μαγνητική τομογραφία την πιο σημαντική μέθοδο για τη διάγνωση καθώς και την παρακολούθηση των εγκεφαλικών αποστημάτων. Ιδιαίτερα η χρήση νέων τεχνικών όπως των ακολουθιών διάχυσης (DWI, χάρτες διάχυσης-ADC) και της μαγνητικής φασματοσκοπίας (MR-spectroscopy) αυξάνουν την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου και βοηθούν στη δια-

φορική διάγνωση από άλλες δακτυλιοειδώς εμπλουτιζόμενες βλάβες.

ABSTRACT

Lefkopoulos A, Mpaltatzidis A, Drevelegas A, Haritanti A, Dimitriadis AS. Brain abscess: findings in magnetic resonance imaging. Hell Iatr 2009; 75: 144-148.

Brain abscess is a life-threatening space-occupying lesion. We studied the MRI findings of 10 patients who were treated in our hospital for a brain abscess. In all patients, the abscesses showed a high signal, surrounded by a ring-like low signal on T2WI. After administration of contrast medium, they demonstrated ring-like enhancement. On DWI the abscesses showed high signal and low signal on ADC maps. The above characteristics allowed for the accurate interpretation of the MRI scans. MRI is the method of choice for the diagnosis of brain abscesses.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Harrison's: Principles of Internal Medicine*, 14th ed. NY: McGraw-Hill, 1997.
2. Intracranial pyogenic abscess: imaging diagnosis utilizing recent advances in computed tomography and magnetic resonance imaging. Crit Rev Comput Tomogr 2004, 45:181-224.
3. *Osborn AG. Diagnostic Imaging. Brain*. Philadelphia: Saunders 2004.
4. *Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Ress JH*,

Schroeder JW. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. Radiographics 2007, 27: 525-51.

5. *Burgener FA, Meyers SP, Tan RK, Zaunbauer W.* Differential diagnosis in magnetic resonance imaging. Stuttgart: Thieme, 2002.
6. *Guzman R, Barth A, Lövblad K, et al.* Differential MRI diagnosis between brain abscesses and necrotic or cystic brain tumors using the apparent diffusion coefficient and normalized diffusion-weighted images. Magn Reson Imaging 2003, 21: 645-50.
7. *Lai PH, Ho JT, Chen WL, et al.* Brain abscess and necrotic brain tumor: Discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. Am J Neuroradiol 2002, 23: 1369-77.
8. *Stadnik TW, Demaerel P, Luyopaert R, et al.* Imaging tutorial: differential diagnosis of bright lesions on diffusion-weighted MR images. Radiographics 2003, 23: 7e.
9. *Advanced MR, Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER.* Imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. Radiographics 2006, 26: 173-89.

Αλληλογραφία:

Α. Μπαλτατζίδης
Σχολείων 17, N. Επιβάτες
570 19 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Α. Mpaltatzidis
Scholeion 17, N. Epivates
570 19 Thessaloniki
Greece

Η αντιοξειδωτική δράση του κρόκου Κοζάνης (*Crocus sativus L.*) στις λιποπρωτεΐνες του ορού

Κ. Μακέδου, Σ. Ηλιάδης, Θ. Φεσληκίδης, Μ. Γώγου,
Ε. Καρά, Γ. Παπαγεωργίου

Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκης

Περιληψη. Η αναστολή της οξειδωσης των LDL με τη βιοήθεια αντιοξειδωτικών ουσιών, πιθανόν να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επιδρασης του κρόκου Κοζάνης (σαφράν) στην οξειδωτική τροποποίηση των λιποπρωτεΐνων. Πραγματοποιήθηκε αιμοληψία από υγιείς δότες μετά από νηστεία 12 ωρών. Η οξειδωση των λιποπρωτεΐνων με 50 μΜ θειϊκό χαλκό έγινε μετά από αραίωση του ορού 1/50 με PBS. Εκχυλίστηκαν 125 mg αποξηραμένου κρόκου με 100 ml αποσταγμένου νερού. Από το εκχύλισμα αυτό προστέθηκαν 8, 16, 24 και 40 ml στο κάθε ml δείγματος πριν από την οξειδωση. Η καταγραφή

της οξειδωσης για 5 ώρες, έγινε σε μήκος κύματος 245 nm στο PC φασματοφωτομέτρου θερμοστατημένο στους 37°C. Ο χρόνος καθυστέρησης στην οξειδωση (lag time) υπολογίστηκε από τη χαρακτηριστική καμπύλη οξειδωσης. Από την κινητική μελέτη της οξειδωσης των λιποπρωτεΐνων του ορού μετά την προσθήκη 8, 16, 24 και 40 ml κρόκου παρατηρήθηκε αύξηση στο lag time κατά 150, 175, 280 και 490%, αντίστοιχα. Συμπεραίνεται ότι στις συνθήκες του πειράματος ο κρόκος Κοζάνης έδειξε ισχυρή αντιοξειδωτική δράση στην οξειδωση των λιποπρωτεΐνων και πιθανόν να συμβάλλει στην παρεμπόδιση της αθηρογένεσης.

Ελλην. Ιατρ. 2009, 75: 149-153.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο *Crocus sativus L.*, γνωστός ως ιρόκος ή σαφράν, είναι λουλούδι, το οποίο ευδοκιμεί και στην Ελλάδα και καλλιεργείται στην περιοχή του Νομού Κοζάνης. Οι αποξηραμένοι στύμωνες του φυτού χρησιμοποιούνται στη μαγειρική ως καρύκευμα, για χρώμα και άρωμα, και στην εναλλακτική ιατρική ως σπασμολυτικό, αντικαταρροϊκό, ηρεμιστικό, υπακτικό, αφροδισιακό και ειμηναγωγό¹. Φαρμακολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το εκχύλισμα του ιροκού ή επιμέρους ενεργά συστατικά του παρουσιάζουν αντιοξειδωτικές² ή/και αντικαρκινικές δράσεις³⁻⁵, αλλά και υπολιπιδαιμικές ιδιότητες⁶. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι το σαφράν βελτιώνει τη μνήμη και τη μάθηση^{6,7} και έχει τόσο αντιφλεγμονώδεις δράσεις όσο και τοπικές αναισθητι-

κές ιδιότητες⁸.

Χημικές μελέτες πάνω στον *Crocus sativus L.* έχουν δείξει ότι περιέχει ιροκίνη, ιροκετίνη, σαφρανάλη και πικροκροκίνη⁹⁻¹². Οι ιροκίνες, γλυκοζυλιωμένοι εστέρες της ιροκετίνης, είναι υδατοδιαλυτά καροτενοειδή και προσδίδουν το κίτρινο χρώμα στους στύμωνες του ιροκού. Η πικροκροκίνη ευθύνεται για την πικρή γεύση του σαφράν και η σαφρανάλη, που είναι μια μονοτερπενική αλδεϋδη και βασικό συστατικό του αιθέριου ελαίου του ιροκού, δίνει στον ιρόκο το χαρακτηριστικό του άρωμα¹³. Παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός ότι η χορήγηση ιροκινών από το στόμα οδηγεί στην υδρόλυσή τους σε ιροκετίνη πριν ή κατά τη διάρκεια της απορρόφησης από το έντερο και η απορρόφηση ιροκετίνη μεταβολίζεται μερικώς σε μονο- και διγλυκουρονίδια¹⁴. Οι ιρο-

κίνες, και ιδιαίτερα η κροκίνη 1, αποτελεί το κύριο συστατικό του κρόκου και ακολουθεί η πικροκροκίνη, η οποία δύμως μετά τη διαδικασία αποξήρανσης μετατρέπεται σε σαφρανάλη¹⁵. Η κροκίνη 1 φαίνεται να έχει αντικαρκινικές ιδιότητες, ενώ η σαφρανάλη και η κροκετίνη ευθύνονται για την αντιλευχαιμική δράση του κρόκου¹⁶. Η κροκετίνη έχει χαρακτηριστεί ως αντιοξειδωτικό¹⁷ και ο κρόκος έχει δεξειτεί *in vivo* αντιοξειδωτικές ικανότητες στην οξείδωση των λιποπρωτεΐνων².

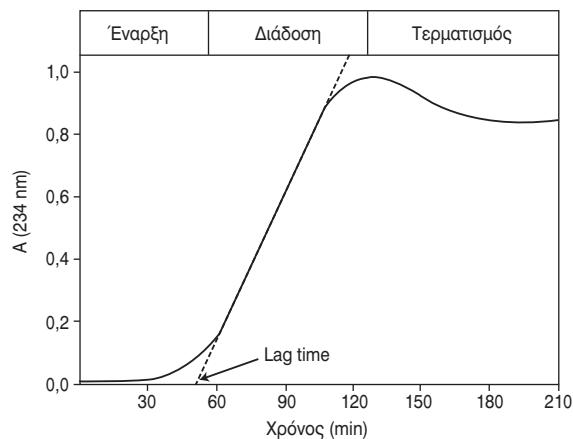
Η υπεροξειδωση των λιποπρωτεΐνων του αίματος θεωρείται βασική αιτία στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Έτσι, ένας πιθανός τρόπος πρόληψης των καρδιαγγειακών παθήσεων, θα μπορούσε να είναι η μείωση της οξειδωτικής τροποποίησης των λιποπρωτεΐνων από φυσικά αντιοξειδωτικά. Στην εργασία αυτή, γίνεται για πρώτη φορά, μια προσπάθεια για την εκτίμηση της αντιοξειδωτικής δράσης του φυτού κρόκος Κοζάνης στις λιποπρωτεΐνες του ορού.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκε *in vitro* η οξείδωση των λιποπρωτεΐνων ορού, ο οποίος απομονώθηκε από φλεβικό αίμα μετά από αιμοληψία από υγιείς δότες. Η αιμοληψία έγινε ύστερα από νηστεία 12 ωρών. Το αίμα τοποθετήθηκε σε σωληνάρια προπολενίου και ακολούθησε φυγοκέντρηση για 10 min στις 3000 rpm, στους 4°C, οπότε και διαχωρίστηκε ο ορός από τα έμμισφα στοιχεία του αίματος. Ο ορός αραιώθηκε 1/50 με PBS και η εκχύλιση 125 mg αποξηραμένου κρόκου Κοζάνης (συσκευασμένου) έγινε με 100 ml νερού.

Οξείδωση των λιποπρωτεΐνων

Η *in vitro* οξείδωση των λιποπρωτεΐνων μπορεί να μελετηθεί φασματοφωτομετρικά, επειδή τα συζευγμένα διένια που παράγονται απορροφούν ισχυρά στα 234 nm. Η οξείδωση λαμβάνει χώρα σε τρεις φάσεις: έναρξη (initiation), διάδοση (propagation) και τερματισμό (termination). Κατά την έναρξη, σχηματίζονται ελεύθερες ρίζες που καταναλώνουν τα αντιοξειδωτικά και, έτσι, παρατηρείται ένας χρόνος αναστολής ή καθυστέρησης (lag time) στην οξείδωση των λιπαρών οξέων. Κατά τη διάδοση παράγονται τα συζευγμένα διένια και κατά τον τερματισμό σχηματίζονται τα τελικά προϊόντα της λιπιδικής υπεροξειδωσης (π.χ. μαλονική διαλδεύδη). Από τη χαρακτηριστική σιγμοειδή καμπύλη που προκύπτει



Εικ. 1. Τυπική καμπύλη λιπιδικής υπεροξειδωσης (A : απορρόφηση, lag time: χρόνος καθυστέρησης της οξείδωσης).

μπορεί να προσδιοριστεί ο lag time σε min, ο οποίος αντιστοιχεί στο σημείο τομής της εφαπτομένης στην καμπύλη με τον άξονα του χρόνου (Εικ. 1). Μετατόπιση της καμπύλης προς τα δεξιά, και επομένως αύξηση του χρόνου καθυστέρησης, καταδεικνύει αυξημένη αντίσταση των λιποπρωτεΐνων στην οξείδωση.

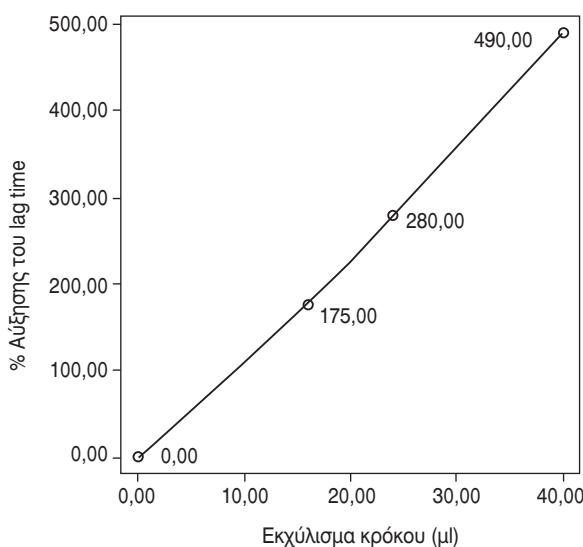
Στην παρούσα μελέτη έγινε οξείδωση του αραιωμένου ορού με υδατικό διάλυμα θειικού χαλκού (Cu_2SO_4), απουσία και παρουσία σαφράν, σε φασματοφωτόμετρο (Schimadzu UV-2101). Συγκεκριμένα, προστέθηκε στον ορό θειικός χαλκός σε συγκέντρωση 50μM και μελετήθηκε η οξείδωση μετά την προσθήκη εκχυλίσματος κρόκου σε ποσότητες των 8, 16, 24 και 40 μl, ενώ ένα δείγμα αποτέλεσε τον μάρτυρα χωρίς την προσθήκη εκχυλίσματος. Η καταγραφή της οξείδωσης για 5 ώρες, έγινε στο PC φασματοφωτομέτρου θερμοστατημένο στους 37°C και σε μήκος κύματος 245nm, στο οποίο δεν απορροφά ισχυρά η αλβουμίνη που περιέχεται στον ορό¹⁸.

Η μεταβολή του lag time της οξείδωσης σε κάθε μια από τις καμπύλες που προέκυψαν μετά την προσθήκη διαφορετικής ποσότητας εκχυλίσματος κρόκου, υπολογίστηκε με την εφαρμογή του τύπου:

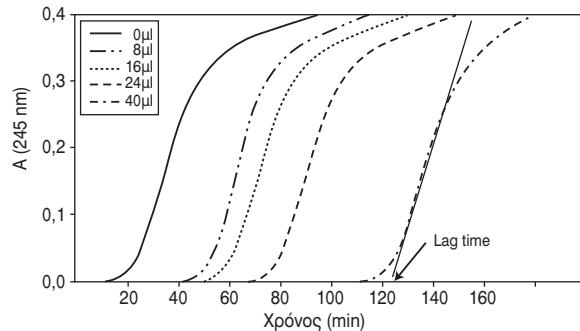
$$\% \text{ Μεταβολής του lag time} = \\ [(Lag time_{\alpha} - Lag time_0) / Lag time_0] \times 100]$$

Lag time₀: ο χρόνος καθυστέρησης της οξείδωσης των λιποπρωτεΐνων μόνο με Cu^{2+}

Lag time_{\alpha}: ο χρόνος καθυστέρησης της οξείδωσης των λιποπρωτεΐνων με Cu^{2+} παρουσία α μ εκχυλίσματος κρόκου.



Εικ. 2. Ανέγηση του lag time % σε σχέση με την ποσότητα του εκχυλίσματος κρόκου Κοζάνης σε μιλ.



Εικ. 3. Καμπύλη οξείδωσης των λιποπρωτεΐνών ορού με Cu^{2+} , παρουσία ή απουσία εκχυλίσματος κρόκου.
(A: απορρόφηση, Lag time: χρόνος καθυστέρησης).

σε παλαιότερες^{22,23} και σε πιο πρόσφατες μελέτες²⁴. Για το λόγο αυτό, ο τρόπος ζωής και, ιδιαίτερα, η διατροφή του ανθρώπου από την παιδική ηλικία πρέπει να είναι τέτοια ώστε να παρέχει προστασία έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων, αποτρέποντας είτε την ανάπτυξη παχυσαρκίας, είτε την οξειδωτική τροποποίηση των αθηρογόνων λιπιδίων.

Πολλά συστατικά της καθημερινής μας διατροφής, όπως το ελαιόλαδο και το οιγανέλαιο που έχουν μελετηθεί και από την ομάδα μας^{25,26}, ασκούν αντιοξειδωτική προστασία στις λιποπρωτεΐνες του ορού. Στην παρούσα μελέτη, διερευνήθηκε η πιθανή αντιοξειδωτική δράση του κρόκου Κοζάνης στην οξείδωση των λιποπρωτεΐνών ορού. Όπως φαίνεται στον πίνακα 1, με την προσθήκη αυξανόμενης ποσότητας εκχυλίσματος αποξηραμένου κρόκου, ο lag time της οξείδωσης των λιποπρωτεΐνών αυξανόταν σημαντικά από 150% έως 490%. Παρατηρώντας το σχήμα 2 διαπιστώνουμε ότι με την αύξηση της ποσότητας του εκχυλίσματος κρόκου που προστίθεται μετατοπίζεται η καμπύλη της οξείδωσης προς τα δεξιά, δηλαδή φαίνεται και σημαντικά η καθυστέρηση της οξείδωσης (Πίν. 1).

Όπως έχει φανεί από προηγούμενες μελέ-

πίνακας 1. Lag time της οξείδωσης των λιποπρωτεΐνών ορού με Cu^{2+} και σχετική μεταβολή του με την προσθήκη 8, 16, 24 και 40 μιλ εκχυλίσματος κρόκου.

Ποσότητα κρόκου (μιλ / ml δείγματος)	Lag time (min)	% Μεταβολής του χρόνου καθυστέρησης
0	21	
8	53	+150 %
16	58	+175 %
24	78	+280 %
40	124	+490 %

τες¹⁷, η αντιοξειδωτική αυτή δράση του κρόκου πρέπει να οφείλεται στη συνεργιστική δράση των κύριων συστατικών του: κυρίως της κροκίνης, ένα καροτοινοειδές, αλλά και της σαφρανάλης, που αποτελεί το βασικό συστατικό του ελαίου που περιέχει ο κρόκος και προέρχεται από την αποδόμηση της πικροκροκίνης. Τα δύο αυτά συστατικά του κρόκου φαίνεται ότι έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες, αφού αποδίδουν άτομα υδρογόνου για τη σταθεροποίηση των ελευθέρων ρίζων²⁷.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι το εκχύλισμα του αποξηραμένου κρόκου Κοζάνης, ένα φυσικό προϊόν που παράγει η χώρα μας στην περιοχή της Κοζάνης, παρουσιάζει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και, πιθανόν, η χρήση του να ενισχύει το αντιοξειδωτικό σύστημα του οργανισμού μας στο πλαίσιο της πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

ABSTRACT

Makedou K, Iliadis S, Feslikidis Th, Gogou M, Kara E, Papageorgiou G. Antioxidant effect of saffron (*Crocus sativus L.*) on lipid oxidation in serum. Hell Iatr 2009, 75: 149-153.

Crocus sativus L. is a flower whose dried stigmas are known as saffron and have been used in folk medicine for various purposes. Modern pharmacological studies have demonstrated that saffron extracts have antitumor, anti-inflammatory and radical scavenging properties. The objective of the present study was to investigate the effect of saffron on human serum lipoprotein oxidation. Blood samples were collected after overnight fast and diluted serum, 1/50 in PBS was oxidized with Cu₂SO₄ 50 µM. A water extract of saffron was prepared and 8, 16, 24 and 40 µl were added for each ml of diluted serum before the initiation of oxidation. Lipoprotein oxidation was monitored for 5 h, in 245 nm and in 37°C. Lag time was calculated graphically. The kinetic study of serum lipoprotein oxidation, after the addition of 8, 16, 24 and 40 µl of saffron extract showed an increase in lag time of 150, 175, 280 και 490%, respectively. It is concluded that in the conditions of our experiment, saffron showed a linear, dose-dependent increase in antioxidant effect on serum lipoprotein oxidation. It is, thus, estimated that it might be able to protect against atherosclerosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kazuho A, Hiroshi S. Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behavior and long-term potentiation. *Phytother Res* 2000, 14: 149-52.
- Nair SC, Panikkar B, Panikkar KR. Antitumor activity of saffron (*Crocus sativus*). *Cancer Lett* 1991, 57: 109-14.
- Salomi MJ, Nair SC, Panikkar KR. Inhibitory effects of *Nigella sativa* and saffron (*Crocus sativus*) on chemical carcinogenesis in mice. *Nutr Cancer* 1991, 16: 67-72.
- Nair SC, Kurumboor SK, Hasegawa JH. Saffron chemoprevention in biology and medicine: review. *Cancer Biother* 1995, 10: 257-64.
- Abe K, Saito H. Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behavior and long-term potentiation. *Phytother Res* 2000, 14: 149-52.
- Zhang Y, Shoyama Y, Saito H. Effects of *Crocus sativus L.* on the ethanol-induced impairment of passive avoidance performances in mice. *Biol Pharm Bull* 1994, 17: 217-21.
- Hosseinzadeh H, Younesi HM. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus L.* stigma and petal extracts in mice. *BMC Pharmacol* 2002, 2: 7-14.
- Tarantilis PA, Tsoupras G, Polissiou M. Determination of saffron (*Crocus sativus L.*) components in crude plant extract using diode-array detection-mass spectrometry. *J Chromatography* 1995, 699: 107-18.
- Escribano J, Alonso GL, Coca-Prados M, Fernandez LA. Crocin safranal and picrocrocin from saffron (*Crocus sativus L.*) inhibit the growth of human cancer cells in vitro. *Cancer Lett* 1996, 100: 23-30.
- Lozano P, Delgado D, Gomez D, Rubio M, Iborra JL. A non-destructive method to determine the safranal content of saffron (*Crocus sativus L.*) by supercritical carbon dioxide extraction combined with high-performance liquid chromatography and gas chromatography. *J Biochem Biophys methods* 2000, 43: 367-78.
- Kanakis CD, Tarantilis PA, Tajmir-Riahi HA, Polissiou MG. Crocetin, dimethylcrocetin and safranal bind human serum albumin: stability and antioxidative. *J Agric Food Chem* 2007, 55: 970-7.
- Kanakis CD, Daferera DJ, Tarantilis PA, Polissiou MG. Qualitative determination of volatile compounds and quantitative evaluation of safranal and 4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexene-1-carboxyaldehyde (HTCC) in Greek Saffron. *J Agric Food Chem* 2004, 52: 4515-21.
- Asai A, Nakano T, Takahashi M, Nagao A. Orally administered crocetin and crocins are absorbed into blood plasma as crocetin and its glucuronide conjugates in mice. *J Agric Food Chem* 2005, 53: 7302-6.
- Lascutov AV, Beninger CW, Hosfield GL, Sink KC. Development of an improved procedure for extraction and quantitation of safranal in stigmas of *Crocus sativus L.* using high performance liquid chromatography. *Food Chem* 2000, 69: 87-95.
- Sinakos Z, Papageorgiou A, Chrisogelou E, Alexides A. Effect of safranal and crocetin on rats with P 388 leukemia. 10th Panhellenic Haematological Conference Book of Abstracts, Athens: Hellenic Society of Haem-

- matology, 1999: 297.
16. Tseng TH, Chu CY, Huang JM, Shio SJ, Wang CJ. Crocetin protects against oxidative damage in rat primary hepatocytes. *Cancer Lett* 1995, 97: 61-7.
 17. Assimopoulou AN, Sinakos Z, Papageorgiou VP. Radical scavenging activity of *Crocus sativus L.* extract and its bioactive constituents. *Phytother Res* 2005, 19: 997-1000.
 18. Schnitzer E, Pinchuk I, Bor A, Fainaru M, Samuni AM, Lichtenberg D. Lipid oxidation in unfractionated serum and plasma. *Chemistry and Physics of Lipids* 1998, 92: 151-70.
 19. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*. 1986, 28,256: 2835-8
 20. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN, et al. High density lipoprotein cholesterol is not a major risk factor for ischaemic heart disease in British men. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986, 292: 515-9.
 21. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1986, 112: 825-36.
 22. Enos WF Jr, Beyer KC, Holmes RH. Pathogenesis of coronary disease in American soldiers killed in Korea. *JAMA* 1975, 158: 912-4.
 23. MacNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, et al. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971, 216:1185-7.
 24. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999, 281:727-35.
 25. Φεσληκίδης Θ, Τσιμογιάννης Κ, Χοηστάκης Ε, Ηλιάδης Σ, Πέγμου Θ, Παπαγεωργίου Γ. Η αντιοξειδωτική δράση του ελαιολάδου στην οξείδωση των λιποπρωτεΐνών των πλάσματος *in vitro*. *Επιστημονική Επετηρίδα Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.* 2005, 3 (Συμπληρωματικό): 15.
 26. Φεσληκίδης Θ, Ηλιάδης Σ, Μακέδου Κ, Παπαγεωργίου Γ. Αντιοξειδωτική δράση του οιγανελαίου στις λιποπρωτεΐνες ορού αίματος. *Επιστημονική Επετηρίδα Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.* 2003, 30(1): 53-57.
 27. Kurechi T, Kikugawa K, Kato T, Numasato T. Studies on the antioxidants. 13. Hydrogen donating capability of anti-oxidants to 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl. *Chem Pharm Bull* 1980, 28: 2089-93.

Αλληλογραφία:

Κ. Μακέδου
Αριστοτελούς 45
552 36 Πανόραμα
Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Κ. Makedou
Aristotelous 45
552 36 Panorama
Thessaloniki
Greece

Απεικονιστικά και σπιρομετρικά ευρήματα σε εργαζομένους που εκτέθηκαν σε χαμηλές συγκεντρώσεις χρυσοτίλη

Λ. Σιχλετίδης, Δ. Χλωρός, Δ. Σπυράτος, Θ. Κωνσταντινίδης,
Ι. Φουρκιώτου, Σ. Μάρκου

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

Περίληψη. Σκοπός της εργασίας ήταν η μελέτη των ακτινολογικών ευρημάτων και η συσχέτιση τους με παραφέρουσ της επαγγελματικής έκθεσης και της αναπνευστικής λειτουργίας σε εργοστάσιο αμιαντοτιμέντου που λειτούργησε στη Γέφυρα Θεσσαλονίκης από το 1968 έως και το 2004. Χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά χρυσοτίλης υψηλής καθαρότητας με επίπεδα αιωρούμενων ινών εντός των επιτρεπόμενων ορίων. Στην Ελλάδα δεν έχει διεξαχθεί ανάλογη συστηματική μελέτη. Μελετήθηκαν οι εν ζωή 266 συνταξιούχοι και εργαζόμενοι από τους συνολικά 317, οι οποίοι και υποβλήθηκαν σε απλή ακτινογραφία θώρακα και απλή σπιρομέτρηση, ενώ 113 από αυτούς και σε υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακα (HRCT), πλήρη σπιρομέτρηση και διάχυση με μονοξείδιο του άνθρακα. Η συγκέντρωση των ινών αμιάντου στον αέρα του εργοστασίου μετρήθηκε με ειδική αντλία και μικροσκόπηση του φιλτρου της αντλίας. Παθολογικά ευρήματα στην ακτινογραφία

θώρακα παρουσίασαν 55 εξετασθέντες (17,4%) ενώ παρεγχυματικές βλάβες διαπιστώθηκαν μόνο σε έναν. Οι ακτινολογικές βλάβες συσχετίζονταν με την ηλικία και το κάπνισμα. Παθολογικά ευρήματα στην HRCT θώρακα παρουσίασαν 74 εξετασθέντες (65,5%) από τα οποία 61,1% ήσαν υπεζωκοτικά και 33,6% παρεγχυματικά. Αυτά σχετίζονταν με την ηλικία, το χρόνο έκθεσης, το διάστημα που παρήλθε από την πρώτη έκθεση καθώς και με όλες τις σπιρομετρικές παραφέρουσ της αναπνευστικής λειτουργίας. Συμπερασματικά, οι ακτινολογικές βλάβες που προκαλούνται από την έκθεση σε συγκεντρώσεις ινών αμιάντου (χρυσοτίλη) που δεν υπερβαίνουν τα ανώτερα επιτρεπόμενα όρια είναι συχνές. Η HRCT θώρακα ως μέθοδος για την ανίχνευση των βλαβών υπερτερεί σημαντικά της απλής ακτινογραφίας θώρακα. Η αναπνευστική λειτουργία επηρεάζεται σε μικρό βαθμό και κυρίως λόγω του καπνίσματος.
Ελλην Ιατρ 2009, 75: 154-162.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ονομασία αμίαντος χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ομάδα φυσικών ορυκτών ινών που συναντώνται ευρύτατα στο γήινο φλοιό και έχουν το πυρίτιο ως κύριο συστατικό τους. Ανάλογα με τα φυσικά τους χαρακτηριστικά οι ίνες αμιάντου διακρίνονται σε δύο τύπους: α) τις σερπαντινικές (εύκαμπτες καμπυλόμορφες ίνες με κύριο εκπρόσωπο το χρυσοτίλη) και β) τις αμφιβόλους (δύ-

σκαμπτες ευθείες βελονοειδείς ίνες, όπου υπάγονται ο αροκιδολίτης, ο αμιοξίτης, ο ανθοφυλλίτης, ο τρεμολίτης και ο ακτινολίτης). Η εισπνοή αμιάντου ακόμη και σε μικρές ποσότητες θεωρείται επικίνδυνη. Πρόσφατα, με την Οδηγία 2003/18/EK απαγορεύτηκε οριστικά η παραγωγή και χρήση και του χρυσοτίλη στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η απαγόρευση ισχύει από 1-1-2005.

Η ακτινογραφία του θώρακα είναι το βασικότερο μέσο για τη διάγνωση των πνευμονοκονιάσε-

ων και παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην επιδημιολογία κή διερεύνηση των νοσημάτων αυτών. Σημαντική προσπάθεια για την ακτινολογική ταξινόμηση έγινε από το Διεθνές Γραφείο Εργασίας (International Labour Office-ILO) από το 1950, η δε ισχύουσα σήμερα διαμόρφωση ανάγεται στο 1980¹. Η ταξινόμηση στηρίζεται σε μια σειρά «προτυποιημένων» ακτινογραφιών και στη γνώση των οδηγιών για την εκτίμησή τους, συνιστάται δε τουλάχιστον τρεις παρατηρητές να εκτιμούν τις ακτινογραφίες.

Μολονότι η ακτινογραφία θώρακα θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος για τη διάγνωση των πνευμονοκονιάσεων, δεν έχει ούτε ιδιαίτερη ευαισθησία ούτε αποτελεί άκρως ειδική μέθοδο για την ανεύρεση των υπεξωκοτικών και παρεγχυματικών αλλοιώσεων. Για παράδειγμα, το 15-20% των ατόμων με παθολογοανατομική παρουσία υπεξωκοτικών επασθετιώσεων ή αιμάντωσης έχει φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα². Επιπλέον, η αξονική τομογραφία (Computed Tomography-CT) θώρακα φαίνεται ότι διαχωρίζει αποτελεσματικά το υπούπεξωκοτικό λίπος από την πάχυνση του υπεξωκότα από αιμάντο, διευκολύνοντας τη διάγνωση³. Η αξονική τομογραφία θώρακα αποτελεί ιδιαίτερα σημαντική πρόσδιο που έχει ουσιαδώς βελτιώσει την ικανότητα διάκρισης των υπεξωκοτικών και παρεγχυματικών βλαβών, που προκαλούνται από την εισπνοή ανόργανων κόνεων⁴. Επίσης, μπορεί να αποδειχθεί χοήσιμη στην ανεύρεση πνευμονοκονιάσεων σε πρώιμο στάδιο αναδεικνύοντας ευρήματα παρεγχυματικών αλλοιώσεων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

A. Περιγραφή εργοστασίου

Το εργοστάσιο αιμαντοσιμέντου βρίσκεται στη Γέφυρα Θεσσαλονίκης και λειτούργησε από το 1968 έως και το 2004. Καταλάμβανε συνολική έκταση 244.000 m² και αποτελούνταν από 5 υπόστεγα, στα οποία γινόταν η επεξεργασία του αιμαντοσιμέντου, ξεχωριστό χώρο γραφείων καθώς και αποθηκευτικό χώρο των προϊόντων αιμαντοσιμέντου που βρισκόταν στην αυλή.

Πίνακας 1. Τμήμα απασχόλησης ανάλογα με το επίπεδο ρύπανσης (A>B>Γ)

Τμήμα Α	Τμήμα Β	Τμήμα Γ
Τροφοδοσία αιμάντου	Τροφοδοσία μηχανής	Εργαστήριο
Χειρισμός τόρνου	Επεξεργασία	Συνεργείο
Χειρισμός τομής	Φορτώσεις - Κλάρκ	Ηλεκτρολογείο
Φινίρισμα ειδ. σχημάτων	Παραγωγή	Γραφεία
	Καθαρισμός	
	Ειδικά σχήματα	
	Αποθήκη	

Στο εργοστάσιο χρησιμοποιούνταν περίπου 2.000 τόνοι αιμάντου ετησίως, χρυσοτίλης υψηλής καθαρότητας (προσμίξεις αμφιβόλων 0,5-3%), ο οποίος αρχικά εισαγόταν από τον Καναδά (Johns Manville Corporation, Lake Asbestos Mine, Quebec) και τη Ρωσία (Ural Asbestos Mining & Ore Dressing Company and Orenburgasbest) και από το 1982 από το ορυχείο Ζιδάνι Κοζάνης.

Η περιεκτικότητα των προϊόντων αιμαντοσιμέντου σε αιμάντο υπολογίζοταν σε 8-12% ενώ η επήσια παραγωγή έφθανε τους 40.000-50.000 τόνους.

Στα 5 υπόστεγα υπήρχαν: α) μία μηχανή σωλήνων όπου εργάζονταν σε 3 βάρδιες 45 άτομα, β) μία μηχανή αγωγών όπου εργάζονταν σε 3 βάρδιες 22 άτομα, γ) μία μηχανή πλακών όπου εργάζονταν σε 3 βάρδιες 22 άτομα, δ) εργαστήριο ποικιλών σχημάτων και εξαρτημάτων 20 άτομα, ε) μηχανουργείο, 8 άτομα, στ) εργαστήριο ελέγχου ποιότητας των υλικών, 8 άτομα, ζ) εργαστήριο ελέγχου περιβάλλοντος, 1 άτομο, η) εργαστήριο ηλεκτρολογίας, 6 άτομα, θ) αποθήκη ανταλλακτικών και πρώτων υλών, 2 άτομα και ι) ξυλουργείο, 1 άτομο.

Στα γραφεία απασχολούνταν 20 άτομα. Στον υπαίθριο χώρο εργάζονταν στις φορτώσεις 15 άτομα. Τέλος, στο εργοστάσιο υπήρχαν 2 καθαρίστριες και 3 φύλακες.

Την 1η Ιανουαρίου 2005 διεκόπη η χρήση του αιμάντου και αντικαταστάθηκε πλήρως από άλλα υλικά.

B. Εργαζόμενοι – Ιατρικές εξετάσεις

Στη διάρκεια λειτουργίας του εργοστασίου, από το 1968 μέχρι και το 2004, εργάστηκαν συνολικά 317 άτομα με χρονικό διάστημα απασχόλησης άνω των 5 ετών. Τα τμήματα εργασίας με βάση τον περιβαλλοντικό βαθμό ρύπανσης από αιμάντο φαίνονται στον πίνακα 1.

Τα έτη 2003-2004 τα εν ζωή ευρισκόμενα 266 άτομα (ενεργοί εργαζόμενοι και συνταξιούχοι), από τα συνολικά 317, υποβλήθηκαν σε οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα και έλεγχο αναπνευστικής λειτουργίας από τον ιατρό εργασίας του εργοστασίου με ξηρό σπιρόμετρο τύπου Vitalograph Ltd, Buckingham, England, σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Θώρακος (American Thoracic Society)⁵. Καταγραφόταν ο δυναμικός εκπνευστικός όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in one second-FEV₁) και η δυναμική ξωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity-FVC). Κατόπιν υπολογίζοταν ο λόγος FEV₁/FVC και η δυναμική εκπνευστική ροή μεταξύ 25-75% της FVC (Forced Expiratory Flow 25-75%-FEF_{25-75%}). Χρησιμοποιήθηκαν οι προβλεπόμενες τιμές της European Respiratory Society⁶.

Η ομάδα αυτή ήταν ηλικίας $61,4 \pm 11,5$ ετών (μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση), με $19,2 \pm 7,4$ έτη απασχόλησης και χρονικό διάστημα από την 1^η έκθεση $29 \pm 6,9$ έτη. Οι καπνισματικές τους συνήθειες ήταν: καπνιστές οι 126 (πακέτα έτη $45,4 \pm 26,2$), πρώην καπνιστές οι 63 (πακέτα έτη $26,4 \pm 18,1$) και μη καπνιστές οι 77.

Εκατόν δέκα τρία άτομα, ηλικίας $56,6 \pm 8,7$ ετών, που εργάστηκαν $23,5 \pm 6,1$ έτη συνολικά και μετά $28,7 \pm 7,5$ ετών από την 1^η έκθεση, δέχθηκαν να υποβληθούν σε:

α) **Υψηλής ευκρίνειας αξιονική τομογραφία (HRCT)**
Θώρακα, σε αξιονικό τομογράφο General Electric 9800, με πάχος τομής 1 mm και οστικό αλγόριθμο υψηλής ευκρίνειας, σε εισπνοή και εκπνοή. Ο ασθενής εξεταζόταν και σε πρηγή θέση όταν αυτό κρινόταν αναγκαίο. Τα επίπεδα τομών απεικόνιζαν μεταξύ τους 10 mm.

β) **Σπιρομέτρηση (FEV₁, FVC, FEF_{25-75%}, FEV₁/FVC%)** και ολική πνευμονική χωρητικότητα -Total Lung Capacity TLC με το σπιρόμετρο Masterscreen Jaeger Spirometer (Jaeger GmbH & KG, Germany) σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Θώρακα⁵. Η ικανότητα διάχυσης μετρήθηκε με τη μέθοδο της απλής εισπνοής μονοξειδίου του άνθρακα χρησιμοποιώντας το ίδιο όργανο.

Η αξιολόγηση της ακτινογραφίας θώρακα και της HRCT έγινε αρχικά από δύο ειδικούς ακτινολόγους ιατρούς ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλον. Η ταύτιση γνώμης μεταξύ τους ήταν 82%. Στη συνέχεια ένας τρίτος ακτινολόγος συμπλήρωσε τις αποκλίσεις των δύο πρώτων και όπου υπήρχε ταύτιση της γνώμης με έναν από τους δύο το πόρισμα συμπεριλήφθηκε στις παθολογικές απεικονίσεις.

Γ. Μέτρηση αιωρούμενων ινών αιμάντου^{7,8}

Η μέτρηση της συγκεντρωσης των αιωρούμενων ινών αιμάντου γινόταν με ειδική αντλία δειγματοληψίας με φιλτρο (Casella ARC 124, Casella CEL, UK με παροχή ατμοσφαιρικού αέρα 1 L/min). Η δειγματοληψία εκτελούνταν σε 32 διαφορετικά σημεία του εργοστασίου, 4 φορές ετησίως και ο μέσος χρόνος μετρήσεων ήταν τουλάχιστον 8 ώρες.

Μετά την επεξεργασία του φιλτρου οι ίνες καταμε-

τρούνταν σε μικροσκόπιο αντίθετης φάσης ($\times 450$) ως αριθμός σε 100 διαφορετικά οπτικά πεδία του φιλτρου και καταμετρούνταν εκείνες που είχαν μήκος (L) > 5 μμ, διάμετρο (d) > 3 μμ και λόγο (L/d) $\geq 3/1$.

Δ. Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των ποσοτικών μεταβλητών, εφόσον η κατανομή των δεδομένων ήταν κανονική, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία student (student t-test), ενώ για τη σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 . Στην περίπτωση συγκρίσεων μεταξύ περισσότερων από δύο υποομάδων ποσοτικών δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA). Η βιοστατιστική ανάλυση έγινε σε ηλεκτρονικό υπολογιστή με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS⁹ καθώς και του Stat Calc του επιδημιολογικού πακέτου EpiInfo¹⁰. Εφαρμόστηκαν μοντέλα πολλαπλής λογιστικής συσχέτισης (multiple logistic regression) για να προσδιοριστούν οι ανεξαρτήτως σχετιζόμενες μεταβλητές (independent correlated) που συνδέονται με την εμφάνιση των ακτινολογικών βλαβών¹¹.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

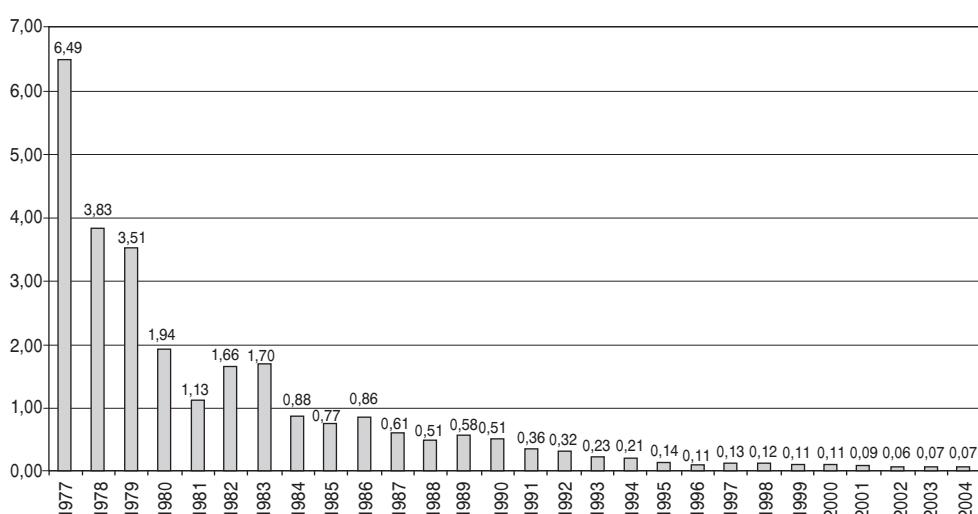
A. Αιωρούμενες ίνες αιμάντου

Η περιβαλλοντική μελέτη του αέρα στο εργοστάσιο κατέδειξε ότι τα επίπεδα ινών αιμάντου βρίσκονται πάντοτε κάτω από τα ανώτερα επιτρεπόμενα όρια που προβλέπονται από τη νομοθεσία.

Η διαχρονική μέση τιμή μετρήσεων των αιωρούμενων ινών αιμάντου στον εργασιακό χώρο κατά τα έτη 1977-2004 παρουσιάζεται στην εικόνα 1.

B. Ακτινογραφία θώρακα οπισθοπρόσθια (F)

Ευρήματα από την ακτινογραφία F (πάχυνση ή επασβεστίωση του υπεζωκότα ή και τα δύο) σύμ-



Εικ. 1. Μέση τιμή ινών αιμάντου στον εργασιακό χώρο κατά τη χρονική περίοδο 1977-2004.

Πίνακας 2. Παθολογικά υπεζωκοτικά ευρήματα από την F ακτινογραφία (ILO)

Πάχυνση				Επασβεστίωση			
a ₁	24	b ₁	10	c ₁	3	1	4
a ₂	4	b ₂	2	c ₂	2	2	8
a ₃	1	b ₃	1	c ₃	2	3	2

φωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Γραφείου Εργασίας (International Labour Office, ILO) παρουσίαζαν 55 από τους 266 εργάτες (Πίν. 2), ένας δε παρουσίαζε μόνο παρεγχυματικές βλάβες.

Η συχέτιση των ευρημάτων από τη F ακτινογραφία με την ηλικία, το χρόνο έκθεσης, τη θέση εργασίας και την αναπνευστική λειτουργία παρουσιάζονται στους πίνακες 3 και 4.

Υπήρξε στατιστικά σημαντική συχέτιση των ακτινολογικών ευρημάτων με την ηλικία των εργατών, τα έτη εργασίας, το χρονικό διάστημα από την 1^η έκθεση και την αναπνευστική λειτουργία. Ως προς τη βαρύτητα της επαγγελματικής έκθεσης, η συχνότητα εμφάνισης παθολογικών ακτινολογικών ευρημάτων βρέθηκε υψηλότερη στους περισσότερο εκτιθέμενους, χωρίς ωστόσο να φθάσει το δριο της στατιστικής σημαντικότητας.

Από τους 55 εργαζόμενους με παθολογική ακτινογραφία θώρακα οι 45 ήταν πρώην ή εν ενεργεία καπνιστές, ενώ από τους 211 με φυσιολογικά

ευρήματα μόνο οι 114. Το κάπνισμα βρέθηκε να συσχετίζεται οριακά ($p=0,048$) με τα ακτινολογικά ευρήματα από τη F ακτινογραφία.

Γ. Υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακα

Από τους 113 που δέχθηκαν να υποβληθούν σε HRCT:

- A) 39 δεν παρουσίαζαν παθολογικά ευρήματα,
- B) 36 είχαν μόνο υπεζωκοτικές βλάβες και
- Γ) σε 33 βρέθηκαν υπεζωκοτικές και παρεγχυματικές αλλοιώσεις.

Πέντε εργαζόμενοι είχαν μόνο παρεγχυματικά ευρήματα και υπάχθηκαν στην τελευταία κατηγορία (Γ). Τα ευρήματα παρουσιάζονται στον πίνακα 5. Επτά εργαζόμενοι (6,2%, 7/113) είχαν ευρήματα στην HRCT θώρακα συμβατά με αμιάντωση.

Σαρανταδύο εργάτες με φυσιολογική οπισθοπόσθια ακτινογραφία θώρακα παρουσίαζαν παθολογικά ευρήματα στην HRCT. Η εναισθησία

Πίνακας 3. Συχέτιση των ευρημάτων από την F ακτινογραφία με την ηλικία, το χρόνο έκθεσης και τη θέση εργασίας.

Ακτιν. ευρήματα	N	Ηλικία	Έτη εργασίας	Διάστημα από την 1η έκθεση		Τμήμα εργασίας			
				Προ 1983*	Μετά 1983*	Σύνολο	A (41)	B (162)	Γ (63)
Ναι	55	64,5±8,1	11,3±3,6	11,6±4,8	22,3±6	31,1±6,4	12 (29,3%)	36 (22,2%)	7 (11,1%)
Όχι	211	60,6±12,2	9,5±3,8	11,1±6	18,4±7,5	28,4±7	29 (70,7%)	126 (77,8%)	56 (88,9%)
p			<0,005	<0,002	NS	<0,001	<0,009	NS	

* Το 1983 θεσπίστηκαν αυστηρότερα όρια επαγγελματικής έκθεσης στον αμίαντο από την ΕΕ

Πίνακας 4. Συχέτιση των ευρημάτων από την F ακτινογραφία με την αναπνευστική λειτουργία.

Ακτιν. ευρήματα	N	FVC % πρ	FEV ₁ % πρ	FEV ₁ /FVC % ευρ	FEF ₂₅₋₇₅ % πρ
Ναι	55	85,33 ±18,68	84,48 ±20,42	76,22 ±9,34	66,03 ±33,96
Όχι	211	96,16 ±12,96	97,22 ±15,18	80,39 ±8,21	90,36 ±30,89
	p	<0,001	<0,001	<0,004	<0,001

πρ: προβλεπόμενο, ευρ: ευρεθέν

Πίνακας 5. Παθολογικά ευρήματα στην HRCT θώρακα⁸

Υπεζωκοτικές βλάβες	
1. Επασβεστιώσεις	33
2. Πλάκες	19
3. Πάχυνση διάχυτη	50
4. Πάχυνση κορυφών	2
5. Στρογγύλη ατελεκτασία	6
6. Συλλογή υγρού	2
7. Παρεγχυματικές ταινίες	20
Παρεγχυματικές βλάβες	
1. Εικόνα μελισσοκηρήθρας	5
2. Αύξηση πάχους αγγείων	3
3. Περιβρογχοαγγειακές οζώδεις σκιάσεις (κεντρολοβιακές)	6
4. Εικόνα «θολής υάλου»	4
5. Πάχυνση μεσολοβίων διαφραγμάτων:	
α) παράλληλες γραμμές	17
β) κάθετα διαφράγματα	13
6. Βρογχεκτασίες από έλξη	4
7. Κεντρολοβιακό εμφύσημα	2
8. Παγίδευση αέρα	8

της F ακτινογραφίας συγκριτικά με την HRCT βρέθηκε στο 43,2% (32/74) ενώ η ειδικότητά της στο 100% (39/39).

Συγκρίνοντας τα 42 άτομα που παρουσίαζαν φυσιολογική F ακτινογραφία και παθολογική HRCT με τα 32 που είχαν παθολογικές και τις δύο

εξετάσεις διαπιστώσαμε ότι οι δύο ομάδες δε διέφεραν ως προς την καπνισματική συνήθεια (πακέτα-έτη: $35,4 \pm 24,1$ έναντι $40,7 \pm 23,1$ p=0,4), τη FVC, FEV₁ και τη MMEF. Αντιθέτως, βρέθηκαν διαφορές ως προς την TLC ($88,4 \pm 10,5$ %πρ. έναντι 79 ± 12 %πρ. p=0,002) και την ικανότητα διάχυσης ($99,9 \pm 19,7$ %πρ. έναντι $81,3 \pm 15,4$ %πρ. p < 0,001).

Στους πίνακες 6 και 7 παρουσιάζεται η συσχέτιση των ευρημάτων της HRCT με την ηλικία, το χρόνο έκθεσης, τη θέση εργασίας και την αναπνευστική λειτουργία. Συγκρίθηκε η ομάδα Α με το σύνολο των εργαζομένων των ομάδων Β και Γ.

Βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των ευρημάτων από την HRCT με την ηλικία των εργατών, τα έτη εργασίας, το χρονικό διάστημα από την 1^η έκθεση καθώς και την αναπνευστική λειτουργία. Δεν βρέθηκε διαφορά ως προς τη βαρύτητα της επαγγελματικής έκθεσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι καπνισματικές συνήθειες δε διέφεραν μεταξύ των ομάδων Α, Β και Γ της HRCT. Συγκεκριμένα 74,4% της ομάδας Α (29/39), 83,3% της ομάδας Β (30/36) και 81,6% της ομάδας Γ (31/38) ήταν πρώην ή εν ενεργεία καπνιστές. Τα πακέτα-έτη παρουσιάζονται στον πίνακα 7. Συγκρίνοντας τις τρεις ομάδες μεταξύ τους αλλά και την ομάδα Α με το σύνολο των ατόμων των Β και Γ δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Επομένως οι δια-

Πίνακας 6. Συσχέτιση των ευρημάτων της HRCT θώρακα με την ηλικία, το χρόνο έκθεσης και τη θέση εργασίας.

ΑΚΤΙΝ. ευρήματα	N	Ηλικία	Έτη εργασίας	Διάστημα από την 1η έκθεση		Τμήμα εργασίας	
				Προ 1983*	Μετά 1983*		
A	39	$50,3 \pm 7,1$	$8,1 \pm 3,8$	$16,2 \pm 5$,	$20,5 \pm 7,1$	$22,7 \pm 7,4$	5 (26,3%)
B	36	$57,5 \pm 7,2$	$11,5 \pm 3,2$	$16 \pm 4,3$	$26,5 \pm 4,7$	$31,6 \pm 6$	8 (42,1%)
Γ	38	$62,3 \pm 7,1$	$10,7 \pm 4,3$	$13,1 \pm 4,6$	$23,7 \pm 4,8$	$32,2 \pm 4,8$	6 (31,6%)
p		<0,001	<0,007	<0,006	<0,001	<0,001	NS

Α: χωρίς παθολογικά ευρήματα Β: υπεζωκοτικές βλάβες Γ: παρεγχυματικές ή/και υπεζωκοτικές βλάβες

* Το 1983 θεσπίστηκαν αυστηρότερα όρια επαγγελματικής έκθεσης στον αμίαντο από την ΕΕ

Πίνακας 7. Συσχέτιση των ευρημάτων της HRCT θώρακα με την αναπνευστική λειτουργία.

HRCT	N	Πακέτα-έτη	FVC %πρ	FEV ₁ % πρ	FEV ₁ /FVC % ευρ	FEF ₂₅₋₇₅ % πρ	TLC % πρ	TLCO % πρ
A	39	$33,1 \pm 20,7$	$99,48 \pm 13,55$	$99,86 \pm 14,95$	$83,18 \pm 10,14$	$92,16 \pm 30,02$	$92,91 \pm 12,76$	$100,69 \pm 15,72$
B	36	$34,6 \pm 23,4$	$93,78 \pm 13,25$	$94,48 \pm 16,26$	$80,01 \pm 9,04$	$80,08 \pm 31,77$	$88,37 \pm 9,77$	$97,69 \pm 19,63$
Γ	38	$40,8 \pm 23,8$	$84,92 \pm 18,68$	$83,22 \pm 20,18$	$77,41 \pm 10,09$	$62,14 \pm 27,66$	$81,08 \pm 13,24$	$87,42 \pm 19,65$
p		NS	<0,001	<0,001	<0,001	<0,04	<0,001	<0,02

πρ: προβλεπόμενο, ευρ: ευρεθέν

Πίνακας 8. Μοντέλο πολλαπλής λογιστικής συσχέτισης των παθολογικών ευρημάτων στην HRCT θώρακα με την ηλικία, τα επίπεδα έκθεσης, το κάπνισμα και το χρονικό διάστημα από την πρώτη έκθεση.

	b	sd	P	OR	95%CI
Ηλικία	1,291	0,510	0,011	3,636	1,338-9,880
Τμήμα	-0,126	0,558	0,821	0,881	0,295-2,631
Κάπνισμα	0,013	0,631	0,984	1,013	0,294-3,421
Διάστημα από την 1η έκθεση	2,208	0,561	0,000	9,099	3,029-27,338

φορετικές σπιρομετρικές τιμές μεταξύ Α, Β και Γ μπορούν να αποδοθούν στα διαφορετικά ακτινολογικά ευρήματα και όχι στο κάπνισμα.

Αντίθετα, όπως και αναμένονταν, η βαρύτητα του καπνίσματος (πακέτα-έτη) στο σύνολο των ατόμων που υποβλήθηκαν σε HRCT (113 άτομα) σχετίστηκε ισχυρά με όλες τις παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας (δεν παρουσιάζονται τα δεδομένα).

Για τον έλεγχο της παρουσίας παθολογικών ευρημάτων στην HRCT εφαρμόστηκε μοντέλο πολλαπλής λογιστικής συσχέτισης στο οποίο ελήφθησαν υπόψη η ηλικία (ίση ή άνω των 55 και κάτω των 55), το τμήμα (Α και Β συγκριτικά με το τμήμα Γ), το κάπνισμα (καπνιστές και πρώην συγκριτικά με τους μη καπνιστές) και τα έτη από την πρώτη πρόσληψη (ίσα ή άνω των 25 και κάτω των 25), πίνακας 8.

Βρέθηκε ότι τα παθολογικά ευρήματα στην HRCT θώρακα συσχετίζονται με την ηλικία (3,6 φορές συχνότερα στα άτομα ≥ 55 ετών συγκριτικά με εκείνα < 55 ετών) και τα χρόνια από την πρώτη έκθεση (9,1 φορές συχνότερα σε όσους είχαν > 25 έτη συγκριτικά με αυτούς που είχαν < 25). Το τμήμα εργασίας, όπως και το κάπνισμα δεν είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση στην εμφάνιση αλλοιώσεων στην HRCT.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στο εργοστάσιο αμιαντοτισμέντου που μελετήθηκε, χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά χρυσοτίλλις (λευκός αμίαντος) υψηλής καθαρότητας, ενώ οι τιμές των αιωδούμενων ινών αμιάντου βρέθηκαν χαμηλότερες από τις ανώτερες επιτρεπόμενες καθόλη τη διάρκεια της λειτουργίας του.

Παθολογικά ευρήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακα οπισθοπρόσθια παρουσίασε το 17,4% των εξετασθέντων. Τα ευρήματα αφορούσαν σχεδόν αποκλειστικά τον υπεζωκότα και σχετίζονταν με την ηλικία, το κάπνισμα, τα έτη εργασίας και το χρονικό διάστημα από την 1η έκθεση. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι παθολογικά ευρήματα στην

HRCT θώρακα παρουσίασε το 65,5% των εξετασθέντων. Από αυτούς 61,1% παρουσίαζαν υπεζωκοτικά και το 33,6% παρεγχυματικά ευρήματα. Τα παθολογικά ευρήματα στην HRCT συσχετίζονταν με την ηλικία, τα έτη εργασίας και το διάστημα που παροήλθε από την πρώτη έκθεση.

Σε μελέτη 162 εκτεθειμένων σε αμίαντο, η ευαισθησία και η ειδικότητα της απλής ακτινογραφίας σε σχέση με την HRCT για την ανίχνευση υπεζωκοτικών αλλοιώσεων βρέθηκε ότι ήταν 64,9% και 98,5% αντίστοιχα. Παρεγχυματικές αλλοιώσεις βρέθηκαν στο 46,3% των εξετασθέντων στην HRCT και σε κανέναν στην απλή ακτινογραφία¹². Στην παρούσα μελέτη τα αντίστοιχα ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας ήταν 43,2 και 100%.

Επίσης σε μελέτη 706 συνταξιούχων εκτεθέντων σε αμίαντο διαπιστώθηκαν ευρήματα αμιάντωσης στο 7,2% με βάση την HRCT θώρακα. Κανένας συνδυασμός ηλικίας, δείκτη αθροιστικής έκθεσης σε αμίαντο και παρουσίας μικρών ανώμαλων σκιάσεων $\geq 1/0$ ILO στη F ακτινογραφία δεν υπερτερούσε της HRCT σε ευαισθησία ή ειδικότητα. Επίσης 5% των ατόμων που είχαν σκιάσεις $< 1/0$ κατά ILO είχαν ευρήματα αμιάντωσης στην HRCT¹³. Στη δική μας μελέτη παρεγχυματικές βλάβες παρουσιάστηκαν στο 33,6% των εξετασθέντων στην HRCT και σε έναν μόνο εργαζόμενο στη F ακτινογραφία. Το ποσοστό αμιάντωσης που ανιχνεύθηκε με την HRCT (10,6%) ήταν συγκρίσιμο με την παραπάνω μελέτη.

Η υπεροχή της HRCT έναντι της απλής ακτινογραφίας θώρακα είναι προφανής και έχει διαπιστωθεί και σε άλλες μελέτες. Σε μελέτη 353 εργαζόμενων που είχαν εκτεθεί σε αμιαντούχα υλικά στις ΗΠΑ, το 27,8% των εκτεθέντων με ασαφή ακτινολογικά ευρήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακα είχαν υπεζωκοτικές αλλοιώσεις στην HRCT, καταδεικνύοντας με τον τρόπο αυτό τη χρησιμότητα της HRCT για τη διευκρίνιση των μη διαγνωστικών ευρημάτων των απλών ακτινογραφιών θώρακα¹⁴. Σε μελέτη 2.951 εργατών του κατασκευαστικού τομέα στην Ιαπωνία, 168 άτομα με υπεζω-

κοτικά ή παρεγχυματικά ευρήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακα (85 με υπεξωκοτικές πλάκες, 74 με υπεξωκοτικές πλάκες και αμιάντωση και 9 με αμιάντωση μόνο) υποβλήθηκαν σε HRCT. Σε 12 εργάτες διαπιστώθηκαν υπεξωκοτικές πλάκες που δεν είχαν ανιχνευθεί στην απλή ακτινογραφία θώρακα, αλλά και 11 με υποψία υπεξωκοτικών πλακών στην απλή ακτινογραφία θώρακα δεν είχαν παθολογικά ευρήματα στην HRCT. Το σημαντικότερο εύρημα ήταν ότι 133 άτομα από τα 168 είχαν παρεγχυματικά ευρήματα ενδεικτικά πρώιμης αμιάντωσης και 29 τυπική εικόνα αμιάντωσης¹⁵. Η αξία της HRCT για την ανίχνευση πρώιμης αμιάντωσης έχει διαπιστωθεί και παλαιότερα¹⁶.

Σε μελέτη 828 συνταξιούχων εργαζόμενων σε εργοστάσιο αμιαντοτισμένου, η HRCT υπερείχε σημαντικά της απλής ακτινογραφίας θώρακα τόσο στην ανίχνευση υπεξωκοτικών πλακών όσο και στην ανίχνευση παρεγχυματικών βλαβών, βοηθώντας στον αποκλεισμό τόσο των ψευδών θετικών ευρημάτων αλλά κυρίως των ψευδών αρνητικών. Οι ακτινολογικές βλάβες της HRCT σχετίζονται κυρίως με το χρόνο από την πρώτη έκθεση στον αμίαντο¹⁷. Το τελευταίο εύρημα επιβεβαιώθηκε και στη δική μας μελέτη.

Σε μελέτη 103 εργαζόμενων στην Ιταλία, σε 36 εξετασθέντες με υπεξωκοτικές πλάκες στην απλή ακτινογραφία, η HRCT έδειξε παρουσία πρώιμων παρεγχυματικών βλαβών σε όλους¹⁸. Σε πρόσφατη μελέτη μεταξύ 633 εργαζόμενων του κατασκευαστικού κυρίως τομέα διαπιστώθηκε ότι η HRCT ήταν πιο ευαίσθητη από τη F ακτινογραφία στην ανίχνευση μη ασβεστοποιημένων πνευμονικών οξιδίων¹⁹.

Σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου θεωρείται επίσης και το υψηλό επίπεδο συμφωνίας μεταξύ των ακτινολόγων, που αφορά ακόμη και μεθόδους ποσοτικοποίησης της έκτασης των υπεξωκοτικών πλακών²⁰.

Μολονότι η HRCT μπορεί να ανιχνεύσει πρώιμα σημεία αμιάντωσης σε εκτεθέντες με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τον καθορισμό της αποδοτικότερης τεχνικής λήψης των τομών (αριθμός, πάχος, επίπεδο) για τη μεγιστοποίηση των πλεονεκτημάτων της ως μεθόδου προληπτικού ελέγχου (screening test)^{13,19}. Εξίσου αποτελεσματική διαγνωστική για την ανίχνευση βλαβών από την έκθεση σε αμίαντο με την HRCT φαίνεται ότι είναι και η ελικοειδής CT με χαμηλή δόση ακτινοβολίας²¹.

Όσον αφορά τη χρησιμότητα της F ακτινο-

γραφίας, σε μελέτη 3.634 εργαζομένων που εκτέθηκαν σε χρονοτίλη στη Βραζιλία διαπιστώθηκε ότι η παρουσία βλαβών στην απλή ακτινογραφία θώρακα σχετίζοταν τόσο με την ηλικία όσο και με το κάπτνισμα²². Η συσχέτιση με την ηλικία αποδόθηκε στο γεγονός ότι οι πιο ηλικιωμένοι είχαν εκτεθεί σε υψηλότερα επίπεδα αμιάντου, πρόγραμμα που παρατηρήθηκε και στη δική μας μελέτη. Σε αναδρομική μελέτη 3.338 εργαζόμενων στις ΗΠΑ που εκτέθηκαν σε αμίαντο, στην απλή ακτινογραφία θώρακα το μεγαλύτερο ποσοστό είχε υπεξωκοτικές αλλοιώσεις. Η παρουσία ακτινολογικών βλαβών σχετίζοταν με την ηλικία, το κάπτνισμα και το χρονικό διάστημα από την πρώτη έκθεση²³.

Στη μελέτη μας τα ευρήματα τόσο στην οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα όσο και στην HRCT εκτός των άλλων σχετίζονται και με τα ευρήματα της αναπνευστικής λειτουργίας. Ήπιες διαταραχές περιοριστικού κυρίως τύπου βρέθηκαν σε εργάτες με υπεξωκοτικές αλλοιώσεις στην HRCT ενώ λίγο βαρύτερες σε αυτούς που εκδήλωσαν και παρεγχυματικές βλάβες. Στους τελευταίους διαπιστώθηκε και ελαφρά ελάττωση της TLC. Όπως ήταν αναμενόμενο η βαρύτητα της καπνισματικής συνήθειας σχετίζοταν ισχυρά με τις διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας. Οι εργάτες αυτοί εμφάνισαν αποφρακτικού τύπου διαταραχές και κυρίως εκείνοι που κάπνιζαν από 40 πακέτα-έτη και άνω.

Παρομοίως σε μελέτη 1.536 εργατών αμιάντου, 950 από τους οποίους παρουσίαζαν υπεξωκοτικές πλάκες, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της FVC αντιστρόφως ανάλογη με την αύξηση της έκτασης των υπεξωκοτικών πλακών²⁴. Αντιθέτως σε μελέτη 73 ατόμων στο Βέλγιο που είχαν απασχοληθεί σε εργοστάσιο αμιαντοτισμένου ούτε η παρουσία ούτε η έκταση των υπεξωκοτικών πλακών (που διαπιστώθηκαν στο 70% αυτών) συσχετίστηκε με τις παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας²⁵. Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη 3.338 εκτεθέντων σε αμίαντο εργατών ο κυριότερος τύπος διαταραχής της αναπνευστικής λειτουργίας ήταν ο αποφρακτικός, ενώ η παράλειψη της μέτρησης των αναπνευστικών όγκων κρίθηκε ότι οδηγούσε σε υπερδιάγνωση των περιοριστικού τύπου διαταραχών²³. Σε μελέτη 828 εργαζόμενων αμιαντοτισμένου στη Βραζιλία οι FEV₁ και FVC ελαττώνονταν παράλληλα με την έκταση των βλαβών στην HRCT και διαπιστώθηκε ότι η αποφρακτικού τύπου διαταραχή συσχετίζεται κυρίως με τη βαρύτητα του καπνίσματος, ενώ η περιοριστικού τύπου

βλάβη με την παρουσία αμιάντωσης¹⁷.

Σε πρόσφατη μελέτη, μεταξύ 590 καπνιστών με επαγγελματική έκθεση σε αμίαντο και παθολογικά ευρήματα στη F ακτινογραφία, έγινε συσχέτιση των αλλοιώσεων στην HRCT με παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας. Διαπιστώθηκε μετριαία έκπτωση της FVC και του FEV₁ καθώς και σημαντική ελάττωση της διαχυτικής ικανότητας αποκλειστικά στην υποομάδα των εξετασθέντων με ταυτόχρονη παρουσία πνευμονικής ίνωσης και εμφυσήματος²⁶. Μολονότι στη δική μας μελέτη υπήρξε συσχέτιση των ευρημάτων της HRCT με όλες τις παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας (Πίν. 7) εντούτοις δεν αξιολογήθηκαν συγκεκριμένα ακτινολογικά πρότυπα ως προς τα σπιρομετρικά δεδομένα.

Σε μελέτες της επίδρασης του καπνίσματος στα ευρήματα της HRCT σε εκτιθέμενους στο αμιάντοσμιμέντο (587 άτομα στην Φινλανδία) διαπιστώθηκε ότι όλες οι παρατηρούμενες βλάβες επιδεινώνονταν με το κάπνισμα²⁷. Επίσης έχει διαπιστωθεί, μεταξύ 600 εργαζομένων του κατασκευαστικού τομέα στη Φινλανδία, ότι η έκταση των εμφυσηματικών αλλοιώσεων στην HRCT είναι μεγαλύτερη σε άτομα με αμιάντωση ή βαρύτερη επαγγελματική έκθεση σε αμίαντο εφόσον ληφθήκαν υπόψη το κάπνισμα και η ηλικία²⁸. Στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην καπνισματική συνήθεια μεταξύ των ατόμων με και χωρίς ακτινολογικά ευρήματα στην HRCT. Θα πρέπει βέβαια να επισημάνουμε τη μικρή σχετικά ηλικία των συμμετεχόντων ($56,6 \pm 8,7$ ετών) καθώς το χαμηλό ποσοστό εμφάνισης εμφυσήματος (2/113 κεντρολοβιακό εμφύσημα και 8/113 παγίδευση αέρα).

Συμπεραίνεται ότι εργαζόμενοι που εκτέθηκαν για μεγάλο χρονικό διάστημα σε χαμηλές συγκεντρώσεις χρυσοτίλη υψηλής καθαρότητας παρουσιάζουν παθολογικά ευρήματα στην HRCT πνευμόνων σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό συγκριτικά με την απλή οπισθοπρόσθια ακτινογραφία (65,5% έναντι 17,4%).

Τα ευρήματα στην HRCT βρέθηκε να σχετίζονται με την ηλικία, το χρόνο έκθεσης, το διάστημα που παρήλθε από την πρώτη έκθεση καθώς και με λειτουργικές παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας.

Ο ρόλος της HRCT σε σχέση με την απλή ακτινογραφία θώρακα στην παρακολούθηση των εκτεθέντων σε αμίαντο θα πρέπει να επανεκτιμηθεί.

ABSTRACT

Sichletidis L, Chloros D, Spyros D, Konstantinidis T, Fourkiotou I, Markou S. Radiographic and spirometric findings among workers who were exposed to low concentration of chrysotile. Hell Iatr 2009; 75: 154-162.

The purpose of this study, was to evaluate radiological findings and to correlate them with parameters of occupational exposure, as well as pulmonary function tests, among workers in an asbestos-cement factory that operated from 1968 until 2004. Chrysotile of high purity was exclusively used, while airborne fiber concentration was always within permissible levels. In Greece, no such systematic study has been carried out before. All retired men and current employees who were alive during the period 2003-4 (266 out of 317 workers), were included in the study. They were subjected to chest radiography and spirometry, while 113 of them were also examined with high-resolution computed tomography of the chest (HRCT), lung volume measurements and diffusion capacity of carbon monoxide. Airborne asbestos fiber concentration was measured on a regular basis by a special air-pump and microscopic evaluation of the pump filter. Abnormal chest x-ray findings were found in 55 men (17.4%) and pulmonary fibrosis was found only in one person. The radiological abnormalities were related to age and smoking. However, abnormal findings on chest HRCT were present in 74 men (65.5%). The pleura was the location of abnormalities in 61.1% and the lung parenchyma in 33.6% of cases. HRCT findings correlated with age, the duration of occupational exposure to asbestos, the period since the first exposure and all parameters of lung function. In conclusion, radiological abnormalities caused from exposure to permissible concentrations of chrysotile are frequent. Chest HRCT is significantly better than plain chest radiography, as a screening method for detection of abnormalities. Lung function is slightly affected, mainly due to cigarette smoking.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. Rev. ed, 1980. ILO Office, Occupational Safety and Health Series No. 22 (Rev).
2. Kipen HM, Litis R, Suzuki Y, et al. Pulmonary fibrosis in asbestos insulation workers with lung cancer: a radiological and histopathological evaluation. Br J Ind Med 1987, 44: 96-100.

3. Friedman AC, Fiel SB, Fisher MS, et al. Asbestos-related pleural disease and asbestosis: A comparison of CT and chest radiography. *Am J Radiol* 1988, 150: 269-75.
4. Muller NL, Miller RR. Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1990, 142: 1206-15, 1440-8.
5. ATS Standardization of Spirometry: 1994 update (American Thoracic Society). *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152: 1107-36.
6. Quanjer PH, Tammelin GL, Cotes JE, Pedersen DF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party, Standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal, Official statement of the European Respiratory Society, *Eur Respir J* 1993, 6 (suppl: 16): 5-40.
7. ICS: 13.020, 28-5-1981. Method for the measurement of airborne asbestos fibers in the occupational environment.
8. ISO 8672: 1993 Air quality. Determination of the number concentration of airborne inorganic fibres by phase contrast microscopy. Membrane filter method.
9. Norusis MJ. SPSS for Windows, Base System User Guide. Rel. 6.0 Ed. SPSS Inc. Chicago 1993.
10. Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicker RC. Epi Info. Ver 5. A Word Processing, Database and Statistical System for Epidemiology on Microcomputers. Ed. CDC, Atlanta Georgia. World Health Organization, Geneva 1990.
11. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and Clinical Biostatistics. Prentice – Hall International (UK) Ltd, London 1990.
12. Lebedova J, Dlouha B, Rychla L, et al. Lung function impairment in relation to asbestos-induced pleural lesions with reference to the extent of the lesions and the initial paren-chymal fibrosis. *Scand J Work Environ Health* 2003, 29: 388-95.
13. Paris C, Benichou J, Raffaelli C, et al. Factors associated with early-stage pulmonary fibrosis as determined by high-resolution computed tomography among occupationally exposed to asbestos. *Scand J Work Environ Health* 2004, 30: 206-14.
14. Muravov OI, Kaye WE, Lewin M, et al. The usefulness of computed tomography in detecting asbestos-related pleural abnormalities in people who had indeterminate chest radiographs: the Libby, MT, experience. *Int J Hyg Environ-Health* 2005, 208: 87-99.
15. Kishimoto T, Morinaga K, Kira S. The prevalence of pleural plaques and/or pulmonary changes among construction workers in Okayama, Japan. *Am J Ind Med* 2000, 37: 291-5.
16. Oksa P, Suoranta H, Koskinen H, Zitting A, Nordman H. High – resolution computed tomography in the early detection of asbestosis. *Int Arch Occup Environ Health* 1994, 65: 299-304.
17. Algranti E, Mendonca EMC, DeCapitani EM, Freitas JBP, Silva HC, Bussacos MA. Non-malignant asbestos-related disease in Brazilian asbestos-cement workers. *Am J Ind Med* 2001, 40: 240-54.
18. Rui F, De Zotti R, Negro C, Bovenzi M. A follow-up study of lung function among ex-asbestos workers with and without pleural plaques. *Med Lav* 2004, 95: 171-9.
19. Vierikko T, Jarvenpaa R, Autti T, et al. Chest CT screening of asbestos-exposed workers: lung lesions and incidental findings. *Eur Respir J* 2007, 29: 78-84.
20. Meirelles GS, Kavakama JI, Jasnowodolinski D, et al. Pleural plaques in asbestos-exposed workers: reproducibility of a new high-resolution CT visual semiquantitative measurement method. *J Thorac Imaging* 2006, 21: 8-13.
21. Remy-Jardin M, Sobaszek A, Duhamel A, Mastora I, Zanetti C, Remy J. Asbestos-related pleuropulmonary diseases: Evaluation with low-dose four-detector row spiral CT. *Radiology* 2004, 233: 182-90.
22. Bagatin E, Neder JA, Nery LE et al. Non-malignant consequences of decreasing asbestos exposure in the Brazil chrysotile mines and mills. *Occup Environ Med* 2005, 62: 381-9.
23. Ohar JD, Sterling DA, Bleecker E, Donohue J. Changing patterns in asbestos-induced lung disease. *Chest* 2004, 125: 744-53.
24. Lilis R, Millex A, Godbold J, Chan E, Selikoff JJ. Pulmonary function and pleural fibrosis: quantitative relationships with an integrative index of pleural abnormalities. *Am J Ind Med* 1991, 29: 145-61.
25. Van Cleemput J, De Raeve H, Verschakelen JA, Rombouts J, Lacquet LM, Nemery B. Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning: no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163: 705-10.
26. Piirila P, Lindqvist M, Huuskonen O, et al. Impairment of lung function in asbestos-exposed workers in relation to high-resolution computed tomography. *Scand J Work Environ Health* 2005, 31: 44-51.
27. Vehmas T, Kivisaari L, Huuskonen MS, Jaakkola MS. Effects of tobacco smoking on findings in chest computed tomography among asbestos-exposed workers. *Eur Resp J* 2003, 21: 866-71.
28. Huuskonen O, Kivisaari L, Zitting A, Kaleva S, Vehmas T. Emphysema findings associated with heavy asbestos-exposure in high resolution computed tomography of Finnish construction workers. *J Occup Health* 2004, 46: 266-71.

Αλληλογραφία:

Α. Σιχλετίδης

Γ.Ν. “Γ. Παπανικολάου”, Εξοχή

570 10 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

L. Sichletidis

G.H. “G. Papanikolaou”, Exochi

570 10 Thessaloniki

Greece

Οι δυνατότητες της υπολογιστικής τομογραφίας κωνικής δέσμης και οι διαφορές της από την συμβατική αξονική τομογραφία*

Αντιγόνη Δελαντώνη

Ειδικός στη Γναθοπροσωπική Διάγνωση και Ακτινολογία

Περίληψη. Οι εξελίξεις που παρατηρούνται στην ιατρική επιστήμη είναι πλέον ραγδαίες. Ο ιατρός πρέπει να ενημερώνεται τακτικά για τις νέες τεχνικές και τις νέες προσπτικές που αναδύονται από τις καινοτομίες στις διάφορες ειδικότητές της. Στην ακτινογραφική απεικόνιση που χρησιμοποιείται από μία πληθώρα ειδικοτήτων οι εξελίξεις είναι και εδώ ραγδαίες. Νέες τεχνικές παρουσιάζονται τακτικά. Μία από τις πιο πρόσφατες τεχνικές απεικόνισης είναι αυτή της Υπολογιστικής Τομογραφίας

κωνικής Δέσμης. Οι εφαρμογές της τεχνικής αν και συχνότερες στη γναθοπροσωπική περιοχή δεν παύουν να είναι χρήσιμες και σε άλλες ειδικότητες. Κρίνεται λοιπόν σκόπιμο να γίνει μία σύντομη παρουσίαση της τεχνικής με τις κυριότερες εφαρμογές αυτής. Παρουσιάζονται οι εφαρμογές της, οι διαφορές της από τον συμβατικό ιατρικό υπολογιστικό τομογράφο καθώς και οι καινοτομίες αυτής. *Ελλην Iatr 2009, 75: 163-168.*

Η υπολογιστική τομογραφία κωνικής δέσμης (ΥΤΚΔ) είναι μία καινούργια τεχνική ακτινογραφίας που έχει εφαρμοστεί με επιτυχία στην γναθοπροσωπική περιοχή. Αποτελεί την πλέον σύγχρονη τεχνική απεικόνισης του σπλαγχνικού κρανίου. Εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1998 στην ηπηνιατρική αλλά δεν άργησε να βρεί τις κύριες εφαρμογές της στην γναθοπροσωπική περιοχή. Συνίσταται σε τεχνολογία που αν και διαφοροποιείται από τη συμβατική υπολογιστική τομογραφία (αξονική τομογραφία) δίνει εξίσου καλά αποτελέσματα στην απεικόνιση της γναθοπροσωπικής περιοχής¹. Αν και έχει χρησιμοποιηθεί στην ιατρική τις τελευταίες δύο δεκαετίες με εφαρμογές στην απεικόνιση του στήθους², του αναπνευστικού³ της χειρουργικής της σπονδυλικής στήλης⁴ και της καρδιάς⁵ οι κύριες εφαρμογές της βρέθηκαν στη γναθοπροσωπική περιοχή⁶. Επειδή ως τεχνική εί-

ναι καινούργια κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν μερικά γενικά στοιχεία της τεχνικής που είναι ιδιαίτερα χρήσιμα. Θα αναφερθούν επίσης τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της καθώς και οι διαφορές της από τη συμβατική υπολογιστική τομογραφία.

Τί είναι η υπολογιστική τομογραφία κωνικής δέσμης (ΥΤΚΔ)

Η ΥΤΚΔ αποτελεί μία καινοτόμο τεχνική λήψης ακτινογραφίας όπου χρησιμοποιείται μία κωνικής δέσμης πηγή φωτονίων αντί για την πηγή μιορφής βεντάλιας που χρησιμοποιεί η συμβατική τομογραφία (ΑΤ)⁷. Το σχήμα του κώνου μπορεί να είναι είτε κυκλικό είτε παραλληλόγραμμο. Η ΥΤΚΔ μπορεί να σαρώσει την περιοχή ενδιαφέροντος με μία μόνο περιστροφή παρόμοια με τους οδοντιατρικούς

* Διάλεξη που πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια του 24ου Βορειοελλαδικού Ιατρικού Συνεδρίου, 26-28/3/09, Θεσσαλονίκη.

ορθοπαντομογράφους σε αντίθεση με τους AT όπου γίνονται πολλαπλές περιστροφές τύπου βεντάλιας συνήθως προκειμένου να παραχθούν οι εικόνες που ζητούνται⁷⁻¹⁰. Τα βασικά στοιχεία τεχνικής της YTKΔ σε σχέση με την AT είναι τα εξής¹¹:

– Δεν απαιτείται η αρχική λήψη των εγκαρδίων τομών.

– Γίνεται ψηφιακή επεξεργασία του ειδώλου του αντικειμένου.

– Υπάρχει αυτόματο σύστημα καθορισμού της δόσης ακτινοβολίας, ανάλογα με το μέγεθος του ασθενούς.

– Ο χρόνος εξέτασης του ασθενούς είναι περίπου 70 sec ενώ ο πραγματικός χρόνος ακτινοβόλησης 20 sec.

– Το σύστημα σάρωσης αποτελείται από μία λυχνία σταθερού και υψηλού kilovoltage (110 kv) και ένα επίπεδο αισθητήρα (512×512 pixels) συνδεδεμένο στο άλλο άκρο της λυχνίας.

– Κόστος και κατανάλωση ρεύματος πολύ χαμηλά.

Γιατί YTKΔ;

Οι συμβατικές τεχνικές απεικόνισης στην γναθοπροσωπική περιοχή στην πλειονότητα των περιπτώσεων δε μπορούν να δώσουν παρά μία αδροή εικόνα της περιοχής. Αν και παλαιότερες και ευρέως χρησιμοποιούμενες τεχνικές όπως η πανοραμική ακτινογραφία μπορούν να δώσουν ικανοποιητικό αριθμό διαγνωστικών στοιχείων, δεν μπορούν σε καμία περίπτωση να δώσουν τρισδιάστατη απεικόνιση των περιοχών ενδιαφέροντος, αλλά μόνο δυσδιάστατη απεικόνιση αυτών. Από την άλλη πλευρά η χρήση της αξονικής τομογραφίας στην απεικόνιση της γναθοπροσωπικής περιοχής αν και μπορεί να μας δώσει την τρίτη διάσταση που λείπει από τις συμβατικές τεχνικές απεικόνισης έχει μία πολύ μεγάλη δόση ακτινοβόλησης του ασθενή που αποτελεί και τον κύριο λόγο που δεν έχει καθημερινή εφαρμογή στην γναθοπροσωπική χειρουργική. Μελέτες που συνέκριναν τις δύο τεχνικές έδειξαν πως δεν υπάρχει μεγάλη διαφορά στην ποιότητα της εικόνας που λαμβάνεται από έναν συμβατικό και από έναν YTKΔ, με τον τελευταίο όμως να παρέχει σημαντικά μικρότερη δόση ακτινοβολίας¹²⁻¹⁴. Παρόλα αυτά η παραγόμενη δόση ακτινοβολίας στην κωνικής δέσμης υπολογιστική τομογραφία είναι μεγαλύτερη από εκείνη που παράγεται από το συμβατικό πανοραμικό μηχάνημα. Ένα κύριο πλεονέκτημα της τεχνικής είναι ότι μπορεί να μας δώσει εικόνες δύο διαστάσεων παρόμοιες με αυτές της πανοραμικής ακτινογραφίας που βοη-

θούν σημαντικά την αρχική εκτίμηση της παθολογίας της περιοχής και χωρίς επιπλέον ακτινοβόληση του ασθενή.

Πως συγκρίνεται με την αξονική τομογραφία;

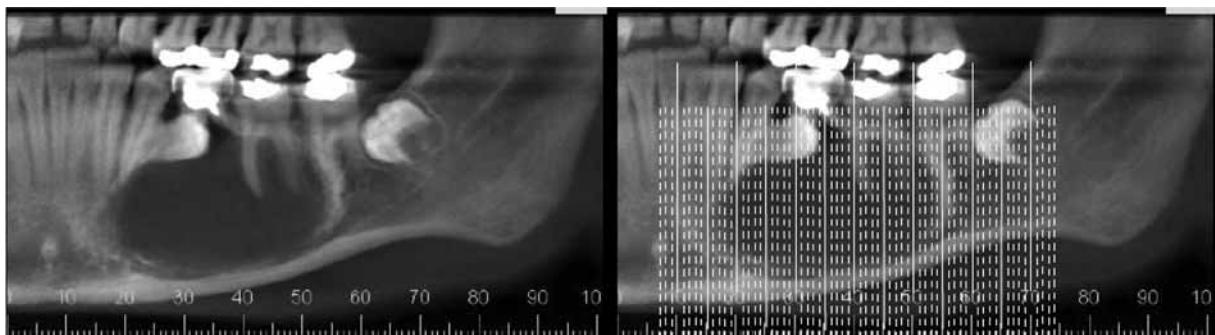
Η YTKΔ έχει πλεονεκτήματα σε σχέση με την AT ως προς την ανάλυση, την χαμηλότερη δόση ακτινοβολίας, την καλύτερη ανασύνθεση των αρχικών τομών αλλά μειονεκτεί αως προς την απεικόνιση των μαλακών μορίων και την παρουσία θορύβου (noise).

Αρχικά όσο αφορά την ανάλυση την YTKΔ η καλύτερη ανάλυση είναι της τάξης του 0,1 mm ελάχιστο μέγεθος voxel (MercuRay και PSR9000N) ενώ αντίστοιχα το μικρότερο μέγεθος voxel για τους AT είναι 0,35 mm σε μηχανήματα 64 πολλαπλών τομών (multislice CT)¹⁵⁻¹⁶. Σημαντικό όρο στην ευκρίνεια της εικόνας εκτός από την καλύτερη ανάλυση αυτής παίζει και το ειδικό πρόγραμμα ελάττωσης των μεταλλικών artifacts που παρατηρούνται από προσθετικές εργασίες στη στοματική κοιλότητα και που προσφέρεται με τα πιο πολλά μηχανήματα YTKΔ (MAR software/ metal artifact reduction software). Εκτός από την υψηλότερη ευκρίνεια βασικό όρο στην απεικόνιση παίζει το γεγονός ότι η YTKΔ μπορεί ταυτόχρονα με τις τομές που έχουμε επιλέξει να μας δώσει και μία αρχική «πανοραμική» ακτινογραφία της περιοχής του ενδιαφέροντος χωρίς να υπάρξει ακτινοβόληση της υπόλοιπης γναθοπροσωπικής περιοχής (Εικ. 1, 2) όπου όπως και με το πρόγραμμα DentaScan επιλέγονται οι κάθετες στη φατνιακή ακρολοφία τομές για περαιτέρω ανάλυση (Εικ. 3).

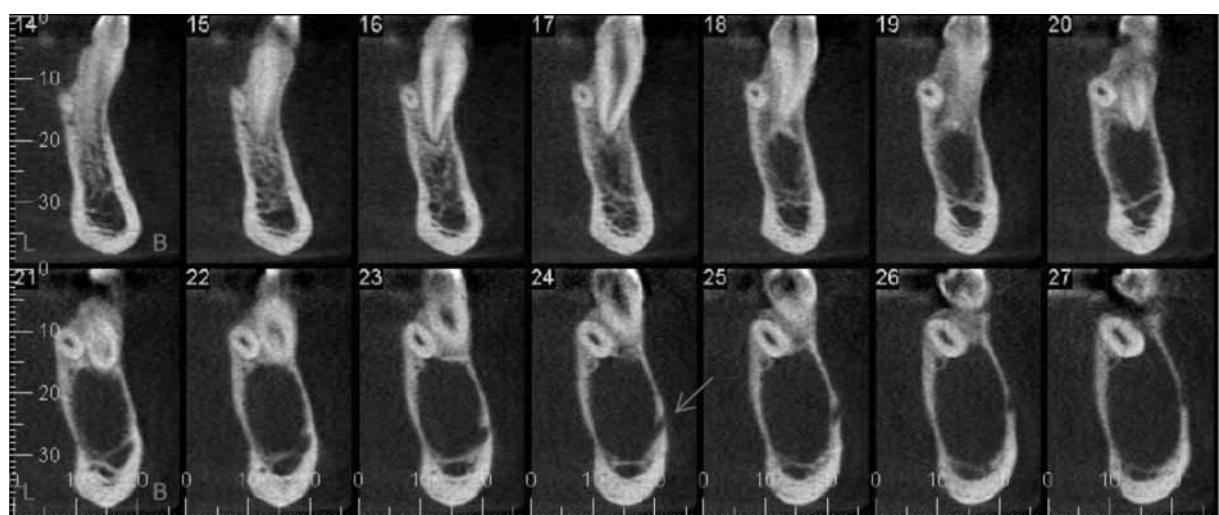
Όσον αφορά την τρισδιάστατη απεικόνιση που θεωρείται καλύτερη από τους συμβατικούς AT αυτό ερμηνεύεται με το ότι το voxel στην YTKΔ είναι ισοτροπικό (σχήματος κύβου και όχι παραλληλόγραμμου) που οδηγεί σε καλύτερη τρισδιάστατη απεικόνιση και στον τρίτο άξονα (Εικ. 4, 5).

Βέβαια με την YTKΔ μπορούμε να έχουμε και εικόνες αντίστοιχες του AT και όχι μόνο τις κάθετες στη φατνιακή ακρολοφία τομές (Εικ. 6, 7).

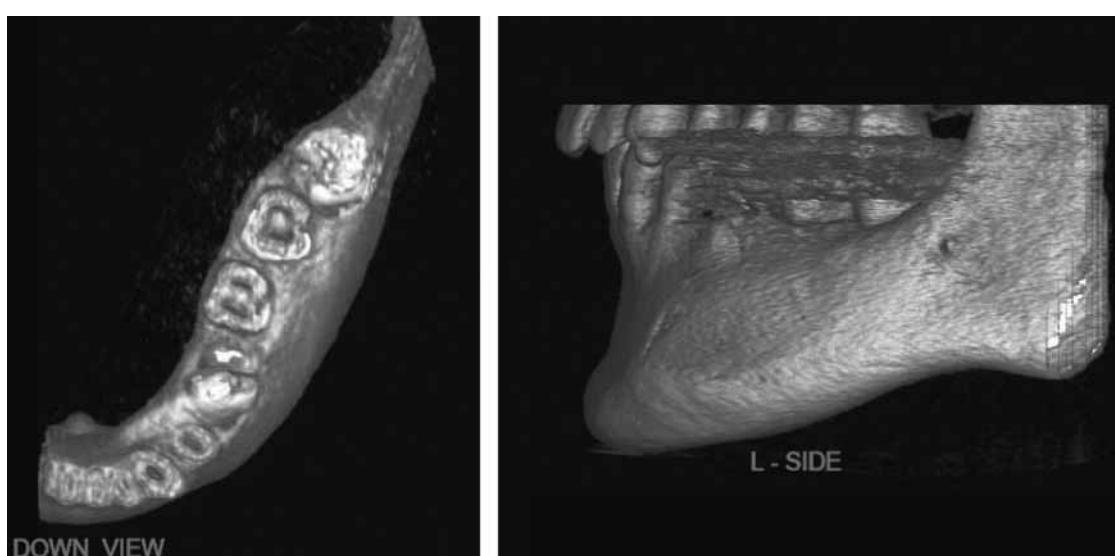
Όσον αφορά τη χαμηλότερη δόση ακτινοβολίας που θεωρείται και το κύριο πλεονέκτημα της τεχνικής σε σύγκριση με τους συμβατικούς AT βάση των κριτηρίων που θεσπίστηκε από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Γναθοπροσωπικής Ακτινολογίας μόλις τον Μάιο του 2009 σε πίνακα δίνει τη δόση για την YTKΔ σε σχέση με τη συμβατική απεικόνιση και την AT (Πίν. 1, 2)^{13-14,17-30}. Στους πίνακες αυτούς με μία απλή σύγκριση παρατηρείται η μεγάλη διαφορά στο ποσό της ακτινοβολίας που λαμβάνουν οι ασθενείς με τη συμβατική AT και την YTKΔ.



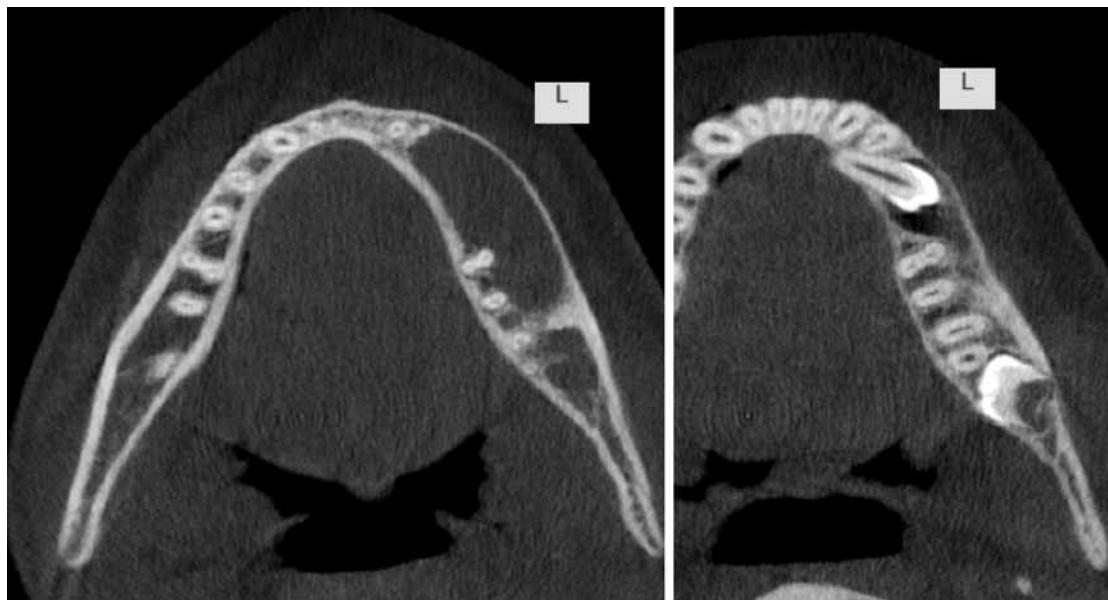
Εικ. 1, 2. Αρχική πανοραμική απεικόνιση της περιοχής ενδιαφέροντος με επιλογή των κάθετων τομών που θα γίνουν για απεικόνιση της τρίτης διάστασης του Z άξονα.



Εικ. 3. Επιλογή τομών για απεικόνιση κάθετη στη φατνιακή ακρολοφία ενώ βλέπουμε ότι το πρόγραμμα παρέχει τη δυνατότητα σημειώσης των ανατομικών στοιχείων της περιοχής όπως εδώ των γενειακού τρήματος που απεικονίζεται με βέλος.



Εικ. 4, 5. Τρισδιάστατη απεικόνιση της προηγούμενης περίπτωσης, όπου διακρίνονται ευχρινώς τα στοιχεία της παθολογικής εξεργασίας.



Εικ. 6, 7. Οριζόντιες τομές αντίστοιχες της AT που λαμβάνονται από το μηχάνημα YTKΔ.

Εκτός όμως από τα πλεονεκτήματα της YTKΔ πρέπει να σημειώσουμε και τα μειονεκτήματα αυτής. Όπως αναφέρθηκε το κύριο μειονέκτημα της YTKΔ είναι η μη απεικόνιση των μαλακών μορίων της υπό εξέταση περιοχής. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι παρόλο που οι μαλακοί ιστοί απεικονίζονται στην YTKΔ δεν είναι δυνατό να λάβουμε πληροφορίες για την ποιότητά τους. Ο κύριος λόγος που συμβαίνει αυτό είναι ότι η YTKΔ λειτουργεί με 12-bit τεχνολογία και όχι με 16-bit όπως οι συμβατικοί AT³¹. Προς το παρόν εφόσον η κύρια ένδειξη της YTKΔ είναι ο προεγχειρητικός έλεγχος για την τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων, αυτό δεν έχει ιδιαίτερη σημασία. Όμως αυτό περιορίζει την τεχνική στην απεικόνιση σκληρών ιστών και όχι των παρακείμενων μαλακών ιστών.

Άλλο μειονέκτημα της YTKΔ σε σχέση με την

AT είναι ότι με την YTKΔ έχουμε πιο πολύ “θόρυβο”¹ στην εικόνα και αυτό γιατί ο αριθμός των φωτονίων που απαιτούνται για την παραγωγή της εικόνας με την YTKΔ είναι κατά πολύ μικρότερος από της AT και γιατί υπάρχει μεγαλύτερη διασπορά της ακτινοβολίας λόγω του κωνικού σχήματος δέσμη που χρησιμοποιείται.

Ποιες είναι λοιπόν οι προσπτικές της τεχνικής;

Στο σύντομο χρονικό διάστημα που υπάρχει η YTKΔ έγιναν σημαντικές εξελίξεις στην τεχνική με καλύτερη ανάλυση εικόνας και την παρουσίαση διαφόρων προγραμμάτων που διευκολύνουν κατά πολύ τον ακτινολόγιο ενώ αναμένονται ακόμα περισσότερα.

Σε περιοχές εκτός της γναθοπροσωπικής έχουν

Πίνακας 1. Δόσεις ακτινοβολίας από συμβατικές απεικονίσεις των γνάθων σε μSv όπως παραθέτονται από την ΕΕΓΠΑ

	Effective dose (μSv)	References
Intra-oral radiograph	<8.3*	European Commission 2004*
Panoramic radiograph	2.7 - 23	Ludlow et al 2006 Okano et al 2009 Silva et al 2008 Palomo et al 2008 Garcia-Silva et al 2008
CT maxillo-mandibular	180 - 2100	Ludlow et al 2006 Okano et al 2009 Silva et al 2008 Loubele et al 2005
CT maxilla	1400	Ludlow et al 2006

Πίνακας 2. Δόσεις ακτινοβολίας από διάφορα μηχανήματα ΥΤΚΔ σε μSv όπως παραθέτονται από την ΕΕΓΠΑ

Dental CBCT unit	Effective dose (μ Sv)		References	
	Dento-alveolar	Craniofacial	Dento-alveolar	Craniofacial
NewTom	41-75	30-78	Ludlow et al 2003	Ludlow et al 2006 Okano et al 2009 Silva et al 2008 Ludlow et al 2003 Ludlow et al 2008 Mah et al 2003 Tsiklakis et al 2005
Accuitomo/ Veraviewepocs	11-102		Okano et al 2009 Loftag-Hansen et al 2008 Hirsch et al 2008 Loubele et al 2008	
Galileos		70-128		Ludlow et al 2008
Promax	488-652		Ludlow et al 2008	
Prexion	189-388		Ludlow et al 2008	
i-CAT	34-89	48-206	Roberts et al 2009 Loubele et al 2008	Ludlow et al 2006 Roberts et al 2009 Loubele et al 2008 Ludlow et al 2008 Mah et al 2003
CB MercuRay	407	283-1073	Ludlow et al 2008	Ludlow et al 2006 Okano et al 2009 Ludlow et al 2008
Illuma		98-498		Ludlow et al 2008

γίνει μελέτες για εφαρμογή στην τοποθέτηση κοχλιακών εμφυτευμάτων και μελέτη των κόλπων προσώπου ενώ η General Electric έχει δημιουργήσει πρόγραμμα ΥΤΚΔ σε αξονικό της τομογράφο (30 E) για να παράγει εικόνες AT-ΥΤΚΔ με κύρια εφαρμογή στην καρδιακή μελέτη. Η Siemens Siremobil Iso-C3D³² και η Arcadis Orbic³³ είναι εξελίξεις της ΥΤΚΔ με ένα βραχίονα επέκτασης σχήματος C (C arm) που επιτρέπει τη μελέτη κάθε τμήματος του σώματος που έχει επιλεγεί και βρίσκουν εφαρμογές στις πρώτες βοήθειες ή εντός του χειρουργείου όταν ο χειρουργός με ελάχιστη δόση ακτινοβολίας μπορεί να επιτύχει τρισδιάστατη απεικόνιση³⁴. Οι εφαρμογές είναι πολλές λοιπόν αν και η τεχνολογία ιδιαίτερα πρόσφατη. Μένει μόνο να δούμε πού μπορεί να φτάσει η τεχνολογία και πώς θα εξελιχθεί.

ABSTRACT

Delantoni A. The potential of cone beam computer tomography and its differences from conventional computer tomography. *Hell Iatr 2009, 75: 163-168.*

The evolutions in medicine are rapid and seen daily. The doctor must be informed about all the current trends in science and the potential they pre-

sent. In radiology which is used by a large number of specialties, new techniques are presented daily. One of the most recent trends in radiology is Cone Beam Computer Tomography. The applications of the technique though usually they fall in the maxillofacial region of interest they are also seen in many specialties. Therefore it is considered crucial to have a brief presentation of the method and its major applications. The applications of CBCT are given as well as its differences from conventional medical computer tomography.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Rugani P, Kirnbauer B, Arnetz GV, Jakse N. Cone beam computerized tomography: basics for digital planning in oral surgery and implantology. *Int J Comput Dent* 2009, 12(2): 131-45.
- Zhong J, Ning R, Conover D. Image denoising based on multiscale singularity detection for cone beam CT breast imaging. *IEEE Trans Med Imaging*. 2004, 23: 696-703.
- Sonke JJ, Zijp L, Remeijer P, van Herk M. Respiratory correlated cone beam CT. *Med Phys* 2005, 32: 1176-86.
- Hott JS, Deshmukh VR, Klopstein JD, et al. Intraoperative Iso-C C-arm navigation in craniospinal surgery: the first 60 cases. *Neurosurgery* 2004, 54(5): 1131-6, discussion 1136-7.

5. Manzke R, Grass M, Hawkes D. Artifact analysis and reconstruction improvement in helical cardiac cone beam CT. *IEEE Trans Med Imaging* 2004, 23(9): 1150-64.
6. Boeddinghaus R, Whyte A. Current concepts in maxillofacial imaging. *Eur J Radiol* 2008, 66(3): 396-418.
7. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc* 2006, 72(1): 75-80.
8. Holberg C, Steinhäuser S, Geis P, Rudzki-Janson I. Cone-beam computed tomography in orthodontics: benefits and limitations. *J Orofac Orthop* 2005, 66(6): 434-44.
9. Hatcher DC, Dial C, Mayorga C. Cone beam CT for pre-surgical assessment of implant sites. *J Calif Dent Assoc* 2003, 31(11): 825-33.
10. Scarfe WC, Farman AG. What is cone-beam CT and how does it work? *Dent Clin North Am* 2008, 52(4): 707-30.
11. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc* 2006, 72(1): 75-80.
12. Ludlow JB, Davies-Ludlow LE, Brooks SL, Howerton WB. Dosimetry of 3 CBCT devices for oral and maxillofacial radiology: CB Mercuray, NewTom 3G and i-CAT. *Dentomaxillofac Radiol*. 2006, 35(4): 219-26.
13. Tsiklakis K, Donta C, Gavala S, et al. Dose reduction in maxillofacial imaging using low dose Cone Beam CT. *Eur J Radiol* 2005, 56(3): 413-7.
14. Ludlow JB, Ivanovic M. Comparative dosimetry of dental CBCT devices and 64-slice CT for oral and maxillofacial radiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008, 106: 106-14.
15. Araki K, Maki K, Seki K, et al. Characteristics of a newly developed dentomaxillofacial X-ray cone beam CT scanner (CB Mercuray): system configuration and physical properties. *Dentomaxillofac Radiol* 2004, 33: 51-9.
16. Asahi. 3D Panoramic X-ray CT scanner. <http://www.asahi-xray.co.jp/global/psr9000n.htm>
17. European Commission. Radiation Protection 136. European Guidelines on Radiation Protection in Dental Radiology. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2004. Available from: http://ec.europa.eu/energy/nuclear/radioprotection/publication/doc/136_en.pdf
18. Garcia Silva MA, Wolf U, Heinicke F, et al. Effective dosages for recording Veraviewepocs dental panoramic images: analog film, digital, and panoramic scout for CBCT. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008, 106: 571-7.
19. Hirsch E, Wolf U, Heinicke F, Silva MA. Dosimetry of the cone beam computed tomography Veraviewepocs 3D compared with the 3D Accuitomo in different fields of view. *Dentomaxillofac Radiol* 2008, 37: 268-73.
20. Lofthag-Hansen S, Thilander-Klang A, Ekestubbe A, et al. Calculating effective dose on a cone beam computed tomography device: 3D Accuitomo and 3D Accuitomo FPD. *Dentomaxillofac Radiol* 2008, 37: 72-9.
21. Loubele M, Bogaerts R, Van Dijck E, et al. Comparison between effective radiation dose of CBCT and MSCT scanners for dentomaxillofacial applications. *Eur J Radiol* 2008, 16.
22. Loubele M, Jacobs R, Maes F, et al. Radiation dose vs. image quality for low-dose CT protocols of the head for maxillofacial surgery and oral implant planning. *Radiat Prot Dosimetry* 2005, 117: 211-216.
23. Ludlow JB, Davies-Ludlow LE, Brooks SL. Dosimetry of two extraoral direct digital imaging devices: NewTom cone beam CT and Orthophos Plus DS panoramic unit. *Dentomaxillofac Radiol* 2003, 32: 229-234.
24. Ludlow JB, Davies-Ludlow LE, Brooks SL, Howerton WB. Dosimetry of 3 CBCT devices for oral and maxillofacial radiology: CB Mercuray, NewTom 3G and i-CAT. *Dentomaxillofac Radiol* 2006, 35: 219-26.
25. Mah JK, Danforth RA, Bumann A, Hatcher D. Radiation absorbed in maxillofacial imaging with a new dental computed tomography device. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003, 96: 508-13.
26. Okano T, Harata Y, Sugihara Y, et al. Absorbed and effective doses from cone beam volumetric imaging for implant planning. *Dentomaxillofac Radiol* 2009, 38: 79-85.
27. Palomo JM, Rao PS, Hans MG. Influence of CBCT exposure conditions on radiation dose. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008, 105: 773-82.
28. Roberts JA, Drage NA, Davies J, Thomas DW. Effective dose from cone beam CT examinations in dentistry. *Br J Radiol* 2009, 82: 35-40.
29. Silva MA, Wolf U, Heinicke F, Bumann A, Visser H, Hirsch E. Cone-beam computed tomography for routine orthodontic treatment planning: a radiation dose evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008, 133: 640.e1-5.
30. White SC. Assessment of radiation risk from dental radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 1992, 21: 118-26.
31. Heiland M, Schmelze R, Hebecker A, Schulze D. Intraoperative 3D imaging of the facial skeleton using the SIREMOBIL Iso-C3D. *Dentomaxillofac Radiol*. 2004 Mar, 33(2): 130-2.
32. Healthcare GE. Computed tomography. www.gehealthcare.com/euen/ct/products/products_technologies/products/lsvct_index.htm
33. Siemens. Arcadis Orbic 3D increases surgical precision-second generation of the mobile C-arm system with intraoperative three dimensional (ED) imaging capabilities. www.siemens.com/page1,3771,1243013-1-999_0_0-0,00.html
34. Siemens. Siremobile Iso-C: breathtaking views in the OR! Engl.pdf” www.sms.siemens.com/surgicalimaging/pdf/SIRE_ISO_C_3D_engl.pdf

Αλληλογραφία:

Α. Δελαντώνη
Μητροπόλεως 94
546 22, Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

A. Delantoni
Mytropoleos 45
546 22 Thessaloniki
Greece

Πνευμονική εμβολή σε ασθενή φορέα των μεταλλάξεων Leiden και G20210A της προθρομβίνης σε ετεροζυγωτία

Θ. Φρεγγίδης¹, Θ. Ακριτίδου², Α. Σπυρίδης³, Α. Λαμπρόπουλος⁴
Μ. Αλεβίζος¹

¹ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Κιλκίς

³ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Χαλκιδικής

⁴ Εργαστήριο Βιολογίας-Γενετικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Άνδρας ηλικίας 70 ετών προσήλθε στα Εξωτερικά Ιατρεία της Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Κιλκίς με κλινική συμπτωματολογία πνευμονικής εμβολής (δύσπνοια, αίσθημα παλμών). Στο ατομικό ιστορικό του είχε επεισόδιο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στη ΔΕ γαστροκνημία και επεισόδιο εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στο οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς αναφέρονταν επεισόδια εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Ο εργαστηριακός έλεγχος με σπινθηρογράφημα αερίσμοι-αιμάτωσης απέδειξε την ύπαρξη πνευμονικής εμβολής. Έγινε θεραπεία με ηπαρίνη και βαρφαρίνη. Λόγω του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού του, ο ασθενής ελέγχθηκε με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντιδραστής της πολυμεράσης (PCR) για την πιθανότητα παρουσίας θρομβοφιλ-

λικών μεταλλάξεων. Μετά τον γενετικό έλεγχο βρέθηκε ότι ο ασθενής ήταν φορέας σε ετεροζυγωτία δυο μεταλλάξεων που θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες φλεβικής κυρίως αλλά και αρτηριακής θρόμβωσης, της μετάλλαξης του παράγοντα V της πήξης (μετάλλαξη Leiden) και της μετάλλαξης του παράγοντα II της πήξης (μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης). Οι μεταλλάξεις Leiden και G20210A της προθρομβίνης αποτελούν τις συχνότερες κληρονομήσιμες αιτίες θρομβοφιλίας. Η πιθανότητα συγκληρονόμησης και των δυο μεταλλάξεων είναι 1:1000 στον ελληνικό πληθυσμό. Κατόπιν έγινε κατάλληλη ενημέρωση και σύσταση στον ασθενή να λαμβάνει βαρφαρίνη εφ' όρου ζωής, ώστε να προφυλαχθεί από μελλοντικά θρομβωτικά επεισόδια.

Ελλην Ιατρ 2009, 75: 169-174.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας ηλικίας 70 ετών προσήλθε και εισήχθη στα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου Κιλκίς με κύρια συμπτώματα δύσπνοια αιδιαίτερα στην κόπωση, αίσθημα παλμών και καταβολή δυνάμεων τις τελευταίες ημέρες. Στο ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς υπήρχε στεφανιαία νόσος (έμφραγμα του μυοκαρδίου προ 6 ετών), αρτηριακή υπέρταση και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στη ΔΕ γαστροκνημία προ 2 ετών. Ο ασθενής ήταν παντρεμένος και είχε αποκτήσει 3 κόρες. Δεν ήταν καπνιστής, ενώ ήταν κοινωνικός πότης.

Το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς ήταν πλούσιο και παρουσίαζε ιδιαίτερο ενδιαφέρον: Ή μητέρα και ο πατέρας του ασθενούς παρουσίασαν θρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Είχε άλλα 4 αδέλφια 2 αδελφούς και 2 αδελφές. Ο πρώτος αδελφός είχε στο ιστορικό του 2 ισχαιμικά ΑΕΕ και ένα επεισόδιο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στη γαστροκνημία. Ο άλλος αδελφός παρουσίασε και αυτός ισχαιμικό ΑΕΕ, ενώ η μια αδελφή του είχε στο ιστορικό της έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επιπλέον, ο πρώτος εξάδελφος από την πλευρά του πατέρα παρουσίασε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στη γαστροκνημία.

Κατά την κλινική εξέταση ο ασθενής παρουσίαζε ήπια ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρόσματος, έκτακτες συστολές, ενώ η ΔΕ γαστροκνημία ήταν διογκωμένη λόγω του παλιού ιστορικού της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, χωρίς κλινικά ευρήματα νέου επεισοδίου θρόμβωσης. Η θρέψη του ασθενούς ήταν πολύ καλή, χωρίς να αναφέρεται απώλεια βάρους τους τελευταίους μήνες και χωρίς διαταραχές της ζόρεξης.

Ο ασθενής παρουσίαζε ΑΠ=160/95 mmHg με ΣΦ=100/λεπτό, ενώ στο ΗΚΓ εμφάνιζε κολποκοιλιακό αποκλεισμό 1^{ου} βαθμού, με έκτακτες κοιλιακές συστολές, Q και αρνητικά T στην III απαγωγή. Οι τιμές των αερίων αίματος ήταν οι εξής: PCO₂: 25 mm Hg, PO₂: 84 mm Hg, pH: 7,47, HCO₃⁻: 19 mmol/lt.

Ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος που έγινε ήταν ο ακόλουθος:

- Α/α θώρακος: χωρίς παθολογικά ευρήματα
- CT Θώρακος: χωρίς εικόνα πνευμονικής παρεγχυματικής εξεργασίας, χωρίς παθολογικά ευρήματα από την τραχεία και τους βρόγχους, χωρίς διογκωμένους λεμφαδένες στο μεσαίῳ και τις πνευμονικές πύλες, χωρίς πλευριτική αντίδραση, αλλά με επασθετώσεις του αορτικού τόξου και των στεφανιαίων αγγείων.
- Υπερηχοκαρδιογράφημα: αριστερή κοιλία ήταν στα ανώτερα φυσιολογικά όρια με υποκινησία του πρόσθιου τοιχώματος και με μετρίως ελαττωμένο το κλάσμα εξώθησης 45%. Οι δεξιές κοιλότητες ήταν επίσης στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, χωρίς εμφανή την παρουσία θρόμβων.
- Triplex φλεβών κάτω άκρων: Δεν παρατηρούνται θρόμβοι στις μεγάλες φλέβες των κάτω άκρων.
- Σπινθηρογράφημα αερισμού με Tc-99m-DTPA aerosol και αιμάτωσης πνευμόνων με Tc-99m-MAA: διαταραχή της αιμάτωσης με τημπατικά και υποτημπατικά ελλείμματα στο πνευμονικό πεδίο άμφω με πλήρωση του οραδιοφαρμάκου αντίστοιχα στο σπινθηρογράφημα αερισμού, εικόνα συμβατή με πολλαπλές πνευμονικές εμβολές στα πνευμονικά πεδία άμφω.
- Αιματολογικός - βιοχημικός έλεγχος χωρίς κανένα ιδιαίτερο παθολογικό εύρημα με εξαίρεση μια ελαφρά υπερκαλιαιμία 5,72 mmol/l.
- Οι τιμές λιπιδίων, ομοκυστεΐνης ορού, πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S, αντιθρομβίνης, αντιφασφολιπιδικών αντισωμάτων κυμαίνονται σε φυσιολογικά επίπεδα, ενώ η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C ήταν αυξημένη (APCR: 4,5).
- Ελέγχθηκαν οι τιμές των παρακάτω καρκινικών δεικτών οι οποίες κυμαίνονταν σε φυσιολογικά επίπεδα: CEA, CA 19-9, CA 125-5, CA 15-3.

Τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα συνηγορούσαν υπέρ επεισοδίου πνευμονικής εμβολής και τέθηκε άμεση θεραπεία στον άρρωστο με ενδοφλέβια χορήγηση ηπαύνης 5000 μονάδων bolus και ακολούθως 25000 μονάδων ημερησίων σε συνεχή στάγην έγχυση. Στόχος ήταν ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT) να είναι διπλάσιος του μάρτυρα. Ακολούθησε η χορήγηση Sintrom 4 mg, με στόχο ο χρόνος προθρομβίνης (PT) να είναι 2,5 φορές μεγαλύτερος του μάρτυρα. Η διάρκεια της νοσηλείας του ασθενούς ήταν 11 ημέρες και συστήθηκε μετά την έξοδο του από την κλινική η λήψη Sintrom 4 mg τουλάχιστον για ένα έτος. Η παραπάνω σύσταση τροποποιήθηκε μετά από πιο εξειδικευμένο

εργαστηριακό έλεγχο του ασθενούς, με τον οποίο προέκυψαν νέα δεδομένα, δύος θα ειπωθεί παρακάτω.

Με βάση τον κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο αποκλείσθηκε η πιθανότητα ύπαρξης κάποιας κακοήθειας που θα μπορούσε να έχει ως πρώτη εκδήλωση ένα επεισόδιο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής. Επιπλέον, από την κλινικοεργαστηριακή διερεύνηση δε θεωρήθηκε πιθανή η ύπαρξη συστηματικού ερυθηματώδους λύκου ή αντιφασφολιπιδικού συνδρόμου στον ασθενή, καταστάσεις που επίσης προδιαθέτουν την εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου. Λόγω του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού όσον αφορά τα θρομβωτικά επεισόδια, ο ασθενής ελέγχθηκε με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) για την πιθανότητα ύπαρξης θρομβοφιλικών μεταλλάξεων που προδιαθέτουν την εμφάνιση θρομβωτικών φλεβικών κυρών αλλά και αρρητοιακών. Δυο μεταλλάξεις ελέγχθηκαν, η μετάλλαξη του παραγόντα V της πήξης Leiden και η μετάλλαξη G20210A του παραγόντα II (προθρομβίνη) της πήξης. Ο ασθενής βρέθηκε ότι ήταν ετεροζυγώτης και στις δύο μεταλλάξεις, γεγονός αρκετά σπάνιο καθώς παρατηρείται μια περίπτωση σε κάθε 1000 άτομα. Πολύ πιθανό και οι συγγενείς του να έφεραν τη μια, την άλλη ή και τις δύο θρομβοφιλικές μεταλλάξεις και έτσι να εξηγείται ο μεγάλος αριθμός των θρομβωτικών επεισοδίων αρρητοιακών ή φλεβικών που παρατηρήθηκαν στην οικογένεια αυτή.

Κατόπιν των παραπάνω ευρημάτων έγινε σύσταση στον ασθενή να λαμβάνει το Sintrom 4 mg εφ' όρου ζωής. Επιπλέον έγινε σύσταση στις κόρες του να αποφεύγονται τη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, να διακόψουν το κάπνισμα άμεσα και αν επιθυμούν να ελεγχθούν και αυτές για την πιθανότητα κληρονόμησης των θρομβοφιλικών αυτών μεταλλάξεων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με τον όρο θρομβοφιλία καλούμε την παθολογική κατάσταση, κατά τη οποία ο οργανισμός εμφανίζει αυξημένη πηκτικότητα στο αίμα και εκδηλώνεται με υποτροπιάζουσες φλεβικές ή αρρητοιακές θρομβώσεις που συνοδεύονται ή όχι από πνευμονικές εμβολές. Σήμερα, ο όρος κληρονομική θρομβοφιλία χρησιμοποιείται κυρώς για τις περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν φλεβική θρόμβωση με τα παρακάτω χαρακτηριστικά: α) πρώτο επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης σε νεαρή ηλικία (<45 ετών) β) φλεβική θρόμβωση σε ασυνήθιστη θέση όπως μεσεντέριες, ηπατικές ή εγκεφαλικές φλέβες γ) θρομβωτικά επεισόδια χωρίς την παρουσία εκλυτικών-επιβαρυντικών παραγόντων δ) οικογενειακό ιστορικό φλεβικών θρόμβωσης. Για την εκδήλωση φλεβικής θρόμβωσης στις περισσότερες περιπτώσεις απαραίτητη είναι η αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών (επίκτητων) παραγόντων σε συνδυασμό με την ηλικία. Στους επικτητους-περιβαλλοντικούς παράγοντες ανήκουν το κάπνισμα, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, η

ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, η παχυσαρκία, η λοχεία, η εγκυμοσύνη, οι χειρουργικές επεμβάσεις, η μακροχρόνια κατάκλιση μετά από επέμβαση, το αντιφωτολιπιδικό σύνδρομο και οι κακοήθεις παθήσεις¹. Οι τελευταίες παθήσεις είναι πολύ σημαντικό να αποκλεισθούν, καθώς η φλεβική θρόμβωση μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση καρκίνου. Στην κακοήθεια παρατηρείται αυξημένη έκφραση ενός ιστικού παράγοντα από τα καρκινικά κύτταρα που ενεργοποιεί άμεσα τον παράγοντα X. Ωστόσο, με βάση τα τρέχοντα δεδομένα η επιθετική διερεύνηση για καρκίνο δεν φαίνεται να δικαιολογείται. Επιβάλλεται να γίνεται η βασική διερεύνηση και αν υπάρχουν στοιχεία να επιτελείται περαιτέρω έλεγχος. Τέλος πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο μετά από φλεβική θρόμβωση έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Οι πιο συχνές αιτίες κληρονομικής θρομβοφιλίας είναι η αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (aPC-r, activated protein C resistance) με ή χωρίς την παρουσία της μετάλλαξης του παράγοντα V της πήξης (μετάλλαξη Leiden), η μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης, η έλλειψη αντιθρομβίνης (AT), πρωτεΐνης C ή S (Πίν. 1). Η ανίχνευση των μεταλλάξεων Leiden και G20210A της προθρομβίνης γίνεται με τη βοήθεια της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR).

Η μετάλλαξη του παράγοντα της πήξης V Leiden είναι η πιο συχνή αιτία κληρονομούμενης θρομβοφιλίας. Στη μετάλλαξη Leiden γίνεται αντικατάσταση μιας βάσης της γουανίνης από αδενίνη στο εξόνιο 10 στη θέση 1691 του γονιδίου F5. Η αντικατάσταση αυτή έχει ως αποτέλεσμα στη μετάφραση του γονιδίου να παράγεται γλουταμινικό οξύ αντί αργινίνης στη θέση 506 και να μεταβάλλεται η τρισδιάστατη διαμόρφωση του παράγοντα V της πήξης. Στη μετάλλαξη Leiden ο παράγοντας V

αδρανοποιείται με 10 φορές περίπου αργότερο ρυθμό, με αποτέλεσμα να κυκλοφορεί περισσότερος ενεργοποιημένος παράγοντας στο πλάσμα. Απότοκος του τελευταίου είναι η αυξημένη δράση της θρομβίνης και μια υπερπηκτική κατάσταση³. Στο γενικό πληθυσμό Ευρώπης και Ηνωμένων Πολιτειών η συχνότητα της μετάλλαξης κυμαίνεται από 3-8% στους ετεροζυγώτες. Βέβαια, αυτή ποικίλει από φυλή σε φυλή. Είναι συχνότερη στις χώρες της Ευρώπης, ενώ είναι εξαιρετικά σπάνια στην Ασία, Αφρική και άγνωστη στην Αυστραλία⁴. Σε μια εργασία που έγινε στη Β. Ελλάδα βρέθηκε περίπου στο 4.8%. Οι ομοζυγώτες κυμαίνονται από 0,06-0,025%⁵.

Η κύρια κλινική εκδήλωση της μετάλλαξης Leiden είναι εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στα κάτω άκρα, αν και επιπλής φλεβική θρόμβωση μπορεί επίσης να παρατηρηθεί. Φλεβική θρόμβωση μπορεί να γίνει παρουσία της μετάλλαξης Leiden και στις ηπατικές φλέβες, στους εγκεφαλικούς φλεβικούς κόλπους, στις νεφρικές φλέβες και στην κεντρική φλέβα αμφιβληστροειδούς⁶. Σημαντικός είναι επιπλέον ο κίνδυνος ανάπτυξης πνευμονικής εμβολής⁷, όχι όμως τόσο μεγάλος όσο ο κίνδυνος εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης.

Στους ετεροζυγώτες της μετάλλαξης ο κίνδυνος εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης αυξάνεται κατά 4-8 φορές, ενώ στους ομοζυγώτες μέχρι 80 φορές⁸. Γενικά, ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος όταν συνυπάρχουν και άλλες θρομβοφιλικές διαταραχές όπως η έλλειψη πρωτεΐνης C, S, αντιθρομβίνης, η μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης, η υπερομοκυστιναιμία.

Η συμβολή της μετάλλαξης Leiden στην εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και περιφερικής αρτηριακής νόσου είναι ακόμη αβέβαιη, καθώς πολλές μελέτες έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα συμπε-

Πίνακας 1. Θρομβοφιλικές γενετικές βλάβες AT=Αντιθρομβίνη, PC=πρωτεΐνη C, PS=πρωτεΐνη S, APC-r= αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, FVL= παράγοντας V Leiden, II= προθρομβίνη, VTE= εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση²

Θρομβοφιλική βλάβη	Τυχαία VTE	Υποτροπιάζουσα VTE	Φυσιολογικός πληθυσμός	Σχετικός κίνδυνος
Ανεπάρκεια AT	1-2%	2-5%	0,02-0,04%	5
Ανεπάρκεια PC	2-5%	5-10%	0,2-0,5%	6-10
Ανεπάρκεια PS	1-3%	5-10%	0,1-1%	2
APC-r/FVL	20%	40-50%	3-7%	3-7 ετεροζυγώτες 50-100 ομοζυγώτες
FIIG20210A	3-8%	5-10%	1-3%	2-8 ετεροζυγώτες

ράσματα. Κάποιες εργασίες κατέληξαν ότι η μετάλλαξη Leiden συμβάλει στην εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου ιδιαίτερα σε νέα άτομα^{9,10}, χωρίς να είναι παρόντες παράγοντες κινδύνου για αθηρομάτωση, ενώ άλλες βρήκαν ότι η συμβολή της μετάλλαξης στα ισχαιμικά επεισόδια ήταν μικρή¹¹.

Ο κίνδυνος θρόμβωσης παρουσία της μετάλλαξης Leiden σε ετεροζυγωτία σε γυναίκες εγκύους ή γυναίκες που βρίσκονται στη λοχεία κυμαίνεται από 7 ως 16 φορές, ενώ σε ομοζυγωτία κυμαίνεται από 20-40 φορές μεγαλύτερος¹². Ένας μεγάλος αριθμός μελετών κατέληξε ότι η μετάλλαξη Leiden σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διακοπής της κύησης ιδιαίτερα μετά το 1^o τριμήνο. Οι ομοζυγώτες γυναίκες έχουν διπλάσιο κίνδυνο απώλειας εμβρύου σε σχέση με ετεροζυγωτές¹³. Επίσης, αυξημένος είναι και ο κίνδυνος γέννησης νεκρού εμβρύου και αποβολής-αυτόματης έκτρωσης κατά 2 φορές¹⁴.

Αντίστοιχα, στη μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης παρατηρείται αντικατάσταση μιας βάσης γουανίνης από αδενίνη στη θέση 20210 στην 3' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου της προθρομβίνης. Όπως παρατηρήθηκε από τον Poort και συν. η μετάλλαξη αυτή συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης στο πλάσμα¹⁵.

Στην Ευρώπη η συχνότητα της μετάλλαξης κυμαίνεται από 0,7-4,0%, με υψηλότερη επίπτωση στις χώρες της νότιας Ευρώπης περίπου 3% και τη χαμηλότερη στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης περίπου 1,7%¹⁶.

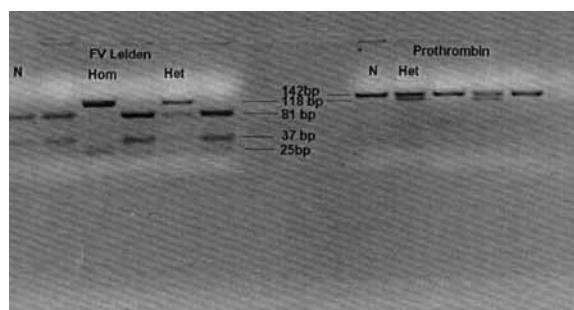
Οι Poort και συν.¹⁷ δημοσίευσαν πρώτοι ότι η παρουσία της μετάλλαξης αυξάνει τον κίνδυνο της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης περίπου 3 φορές. Από τότε έχουν γίνει πολλές μελέτες που έχουν καταλήξει ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης παρουσία της μετάλλαξης αυξάνει κατά 2 ως 12 φορές με μέσο όρο 2-3 φορές.

Πολλές εργασίες έχουν αποδείξει το ρόλο της μετάλλαξης G20210A της προθρομβίνης στην εμφάνιση γέννησης νεκρού εμβρύου, απώλειας εμβρύου στο 2ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, αποκόλλησης πλακούντα, καθυστέρησης ανάπτυξης του εμβρύου και στην εμφάνιση προεκλαμφίας. Η εμφάνιση των παραπάνω γυναικολογικών επιπλοκών είναι πολύ συχνότερη σε γυναίκες φορείς της μετάλλαξης G20210A της προθρομβίνης, σε σχέση με γυναίκες που φέρουν το φυσιολογικό γονότυπο¹⁸.

Ο ρόλος της μετάλλαξης G20210A της προθρομβίνης, όσον αφορά στην εμφάνιση φλεβικής

θρόμβωσης είναι καλά τεκμηριωμένος. Δε συμβαίνει το ίδιο όμως στην περίπτωση της αρτηριακής νόσου. Η μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης σε προχωρημένες ηλικίες δε φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του εγκεφαλικού επεισοδίου^{19,20}. Ωστόσο, κάποιες εργασίες προτείνουν τη συμμετοχή της στη αθηρωματική διαδικασία όσον αφορά στις μικρότερες ηλικίες με την εμφάνιση είτε ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, είτε εμφράγματος του μυοκαρδίου^{21,22}.

Πολλές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όταν η μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης συνγκληρονομείται με τη μετάλλαξη του παράγοντα V της πήξης Leiden, αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος για επανηλειμένα επεισόδια φλεβικής θρόμβωσης. Ο κίνδυνος θρόμβωσης αυξάνεται συνεργικά κατά 20 φορές, ενώ όταν είναι παρουσία μόνο η μια από τις δύο μεταλλάξεις ο κίνδυνος είναι 4-5 φορές μεγαλύτερος. Αυτός είναι ο λόγος που επιβάλει τον γενετικό έλεγχο και των δυο μεταλλάξεων σε περίπτωση ατόμων με επαναλαμβανόμενα θρόμβωτικά επεισόδια²³. Από μόνη της η μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης και η μετάλλαξη Leiden δεν αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου επαναλαμβανόμενων επεισόδιων φλεβικών θρόμβωσεων και έτσι δεν κρίνεται απαραίτητη η χοήση αντιπηκτικών για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά το πρώτο θρόμβωτικό επεισόδιο²⁴. Από την άλλη μεριά, συγκληρονόμηση της μετάλλαξης G20210A της προθρομβίνης και της μετάλλαξης Leiden προδιαθέτει σε υψηλό κίνδυνο για επαναλαμβανόμενες φλεβικές θρόμβωσεις συχνά



Εικ. 1. Στην παραπάνω φωτογραφία διακρίνονται τα αποτελέσματα της ηλεκτροφόρωσης για την ανίχνευση του FV Leiden και της FII G20210A. Διακρίνεται από αριστερά προς τα δεξιά φυσιολογικός ομοζυγώτης (N) για τον παράγοντα V, ομοζυγώτης της μετάλλαξης Leiden (Hom), ετεροζυγώτης της ίδιας μετάλλαξης (Het), φυσιολογικός ομοζυγώτης (N) για τον παράγοντα II και ετεροζυγώτης της μετάλλαξης FII G20210A (Het).

συνοδευόμενες και με πνευμονικές εμβολές και καθιστά αναγκαία τη μακροχρόνια, αν όχι εφ όρου ζωής θεραπεία με αντιπηκτικά²⁵. Η πιθανότητα συγκληρονόμησης και των δυο μεταλλάξεων είναι αρκετά μικρή και υπολογίζεται στο 1 στα 1000 άτομα περίπου. Γενικά όταν είναι παρούσες και οι δυο θρομβοφιλικές μεταλλάξεις παρατηρείται μια υπερπηκτική κατάσταση που σύγουρα καθιστά υψηλό τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης-πνευμονικής εμβολής και ίσως και τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης.

ABSTRACT

Frengidis Th, Akritidou Th, Spiridis A, Lambropoulos A, Alevizos M. Pulmonary embolism in a patient double heterozygous for factor V Leiden and factor II G20210A mutations. Hell Iatr 2009, 75: 169-174.

A 70 years old male presented to the outpatient clinic of the tertiary hospital of Kilkis, suffering from dyspnea and tachycardia. In the past, the patient had experienced myocardial infarction and venous thrombosis in the right calf. In his family history many thrombotic events were present, such as thrombotic strokes and venous thrombosis. The ventilation-perfusion scan findings were consistent with pulmonary embolism. He was immediately treated with heparin and warfarin. Because of his personal and family history, the patient underwent polymerase chain reaction (PCR) testing for the two most common inherited thrombophilic disorders (Factor V Leiden and Factor II G20210A mutations). These mutations are responsible for arterial and especially for venous thrombotic events. He was shown to be double heterozygous for both thrombophilic disorders. The odds of carrying both mutations is 1: 1000 in the Greek population. The patient was appropriately counselled and advised to receive warfarin therapy for a lifetime, in order to prevent future thrombotic events.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. Thromb Haemost 2001, 86: 92-103.
2. Press RD, Bauer KA, Kujovich JL, Heit JA. Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. Arch Pathol Lab Med 2002, 126: 1304-18
3. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proceed Nat Acad Sci 1993, 90: 1004-8.
4. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. Lancet 1995, 346: 1133-4.
5. Lambropoulos AF, Foka Z, Makris M, Daly M, Kotsis A, Makris PE. Factor V Leiden in Greek thrombophilic patients: relationship with activated protein C resistance test and levels of thrombin-antithrombin complex and prothrombin fragment 1 + 2, Blood Coagul Fibrinolysis 1997, 8: 485-9.
6. Larsson J, Olafsdottir E, Bauer B. Activated protein C resistance in young adults with central retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 1996, 80: 200-2.
7. Vandebroucke JP, Bertina RM, Holmes ZR, et al. Factor V Leiden and fatal pulmonary embolism. Thromb Haemost 1998, 79: 511-6.
8. Bjorgell O, Nilsson PE, Nilsson JA, Svensson PJ. Location and extent of deep vein thrombosis in patients with and without FV: R 506Q mutation. Thromb Haemost 2000, 83: 648-51.
9. Margaglione M, D'Andrea G, Giuliani N, et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999, 19: 1751-6.
10. Mansourati J, Da Costa A, Munier S, et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. Thromb Haemost 2000, 83: 822-5.
11. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. N Engl J Med 1995, 332: 912-7.
12. Bokarewa MI, Bremme K, Blomback M. Arg506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. Br J Haematol 1996, 92: 473-8.
13. Grandone E, Margaglione M, Calaizzo D, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. Thrombosis and Haemostasis 1997, 77: 822-24.
14. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. Lancet 1996, 348: 913-6.
15. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996, 88: 3698-703.
16. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. Thromb Haemost 1998, 79: 706-8.
17. Smirnov MD, Safa O, Esmon NL, Esmon CT. Inhibition of activated protein C anticoagulant activity by prothrombin. Blood 1999, 94: 3839-46.
18. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. Lancet 1999, 353: 1258-65.
19. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A

- mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 2000, 101: E207-8.
20. Ferraresi P, Marchetti G, Legnani C, et al. The heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype is associated with early venous thrombosis in inherited thrombophilias and is not increased in frequency in artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17: 2418-22.
 21. Longstreth WT Jr, Rosendaal FR, Siscovick DS, et al. Risk of stroke in young women and two prothrombotic mutations: factor V Leiden and prothrombin gene variant (G20210A). *Stroke* 1998, 29: 577-80.
 22. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood*. 1998, 91: 3562-5.
 23. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism—pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. 2001, 86: 809-16.
 24. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. *Br J Haematol* 2001, 113: 630-5.
 25. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999, 341: 801-6.
- Αλληλογραφία:*
 Θ. Φρεγγίδης
 Α' Πρ. Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
 Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
 Στ. Κυριακίδη 1
 546 36 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
 Th. Frengidis
 A' Propedentics Medical Department
 Aristotle University, AHEPA Hospital
 1, St. Kyriakidis Str.
 546 36 Thessaloniki
 Greece

Νόσος του Castleman σε ασθενή με χοληδοχολιθίαση

Χ. Σπυρίδης¹, Σ. Αράπογλου¹, Α. Καμπαρούδης¹, Σ. Αλ Μογραμπί¹,
Σ. Παπαδόπουλος¹, Ι. Βενιζέλος², Γ. Φραγκανδρέας¹, Δ. Τσαντήλας¹,
Θ. Γερασιμίδης¹

¹ Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

² Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η νόσος του Castleman ή αγγειοθυλακώδης υπερπλασία είναι λεμφαδενοπάθεια που διακρίνεται στη μονήρη και τη γενικευμένη μορφή. Η μονήρης μορφή ως μάζα εντοπίζεται συνήθως στο μεσοθωράκιο και σπανιότερα σε άλλες θέσεις όπως ο τράχηλος, οι πνεύμονες, οι μασχαλιαίς κοιλότητες και το οπισθοπεριτόναιο. Η πρόγνωσή της είναι καλή και αρκεί η χειρουργική αφαίρεση. Η πολυεστιακή ή συστηματική μορφή χαρακτηρίζεται από γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια και συχνά από μεγαλοσπληνία, πυρετό, αναιμία και υπεργαμμασφαιριναιμία. Η τελική πρόγνωση του τύπου αυτού δεν είναι καλή γιατί έχει παρατηρηθεί ότι συνδεύεται από ανάπτυξη λεμφωμάτων υψηλής κακοήθειας. Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση μίας σπάνιας περίπτωσης ασθενούς με νόσο του Castleman που η εντόπισή της στον ηπατοδωδεκαδικτυλικό σύνδεσμο δεν αναφέρεται στη διεθνή βι-

βλιογραφία. Πρόκειται για άνδρα, ηλικίας 63 ετών, με χολολιθίαση και χοληδοχολιθίαση, που αρχικά υποβλήθηκε σε ανεπιτυχή ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) και εν συνεχεία σε ανοικτή χολοκυστεκτομή, χοληδοχοτομή, διερεύνηση του χοληδόχου πόρου από τον οποίο αφαιρέθηκε χολόλιθος διαμέτρου 2 cm και πρωτογενή συρραφή. Διεγχειρητικά όπισθεν του χοληδόχου πόρου βρέθηκε (τυχαίο εύρημα) σύμπλεγμα λεμφαδένων μεγίστης διαμέτρου 2 cm που η ιστολογική εξέτασή τους τεκμηρίωσε τη νόσο του Castleman. Ο ασθενής είχε τη μονήρη μορφή της νόσου, καθώς η κλινική εξέταση και οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν ανέδειξαν την παρουσία λεμφαδένων σε άλλα σημεία. Μετά από ομαλή μετεγχειρητική πορεία, εξήλθε την 5η μετεγχειρητική ημέρα και έκτοτε έχει καλώς.

Ελλην Iatpr 2009, 75: 175-180.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος του Castleman ή αγγειοθυλακιώδης υπερπλασία είναι σπάνια καλοήθης πάθηση η οποία αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά από τον B. Castleman το 1956. Χαρακτηρίζεται από θυλακώδη υπερπλασία των λεμφαδένων με αυξημένη ενδοθυλακική αγγείωση και η αιτιολογία είναι άγνωστη^{1,2}. Η νόσος του Castleman διακρίνεται με βάση την κλινική και ακτινολογική κατάταξη σε μονήρη και πολυεστιακή μορφή, με βάση την ιστολογική κατάταξη σε υαλοειδή-αγγειακή(hyaline-vascular) ή πλασματοκυτταρική (Plasma cell) μορ-

φή ή μικτών κυττάρων (mixed cellularity) και σε HIV θετική ή αρνητική μορφή με βάση την οροθετικότητα στον HIV.

Η διάγνωση βασίζεται κύρια στις απεικονιστικές και ιστολογικές εξετάσεις των λεμφαδένων, ενώ για τον σχεδιασμό της θεραπείας είναι άκρως απαραίτητα η ακριβής ιστοπαθολογική ταυτοποίηση και η προσεκτική σταδιοποίηση.³

Με σκοπό την επισήμανση της μεγάλης σπανιότητας της νόσου του Castleman και των προβληματισμών που προκύπτουν στην αντιμετώπιση της παρουσιάζουμε την περίπτωση ασθενούς με

εντόπιση της νόσου στον ηπατοδωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο, εντόπιση που δεν αναφέρεται στην προσιτή διεθνή βιβλιογραφία.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για άνδρα, ηλικίας 63 ετών, ο οποίος νοσηλεύόταν σε Παθολογική Κλινική με έντονο άλγος στο ιδίως επιγάστριο και το δεξιό υποχόνδριο, φύγος και εφιδρώσεις. Οι αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτροι στον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο (Πίν. I) δεν παρουσίαζαν παθολογικές μεταβολές. Ο απεικονιστικός έλεγχος, που περιελάμβανε υπερηχογράφημα άνω κοιλίας (Εικ. 1) και μαγνητική χολαγγειογραφία (MRCP) (Εικ. 2-5), ανέδειξε διάταση του χοληδόχου πόρου (11 mm) με παρουσία μεγάλου λίθου (διάμετρος 13,5 mm) εντός αυτού. Με τα ευρήματα αυτά ο ασθε-

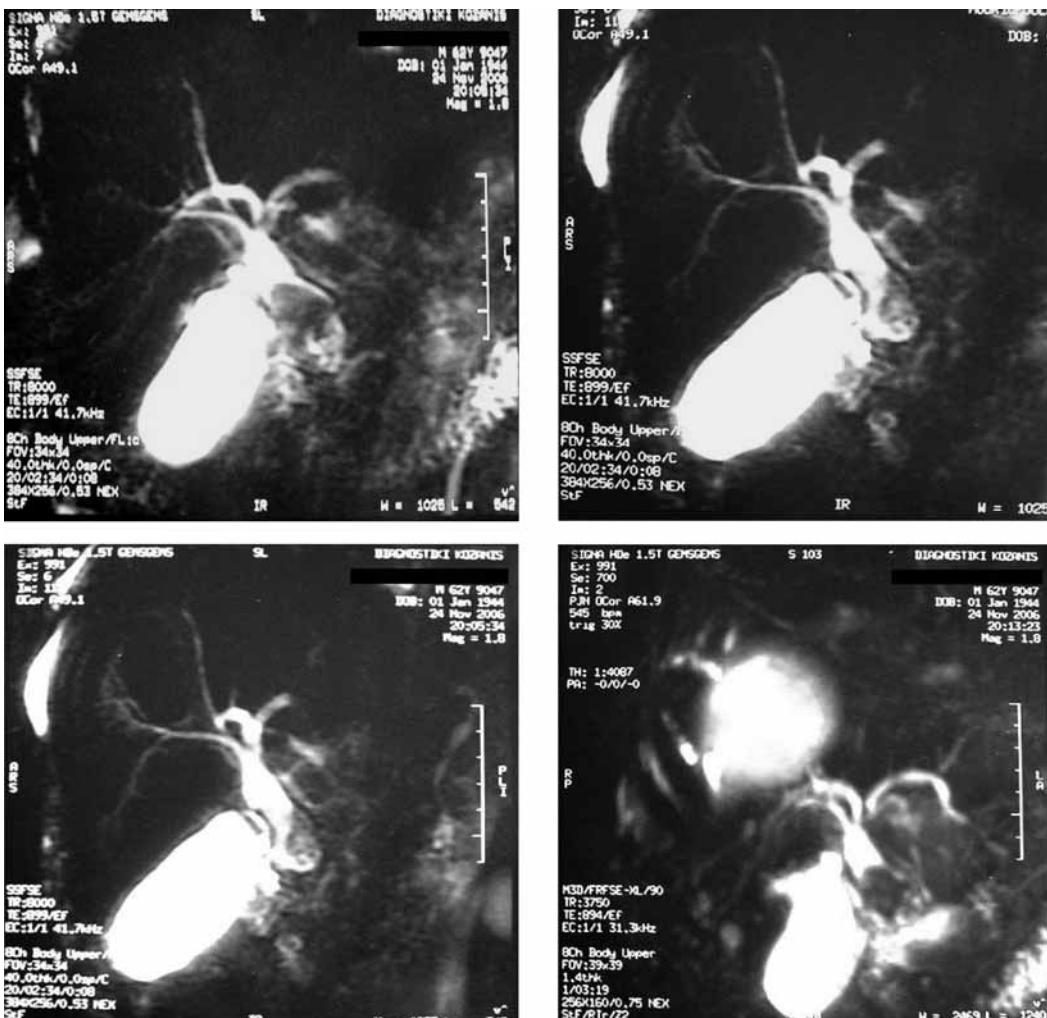
νής υπεβλήθη σε ανάστροφη χολαγγειογραφία (ERCP), χωρίς να καταστεί δυνατή η αφαίρεση του λίθου από τον χοληδόχο πόρο. Επτά ημέρες μετά παρουσίασε έντονο άλγος επιγαστρίου και δεξιού υποχονδρίου, υπέρχρωση ούρων, ικτερική χροιά δέρματος και επιπεφυκότων και ο νέος εργαστηριακός έλεγχος (Πίν. I) ήταν ενδεικτικός οξείας χολαγγεύτιδας. Με αυτή την διάγνωση αντιμετωπίσθηκε αρχικά συντηρητικά και τρεις ημέρες μετά διεκομίσθηκε στην Κλινική μας για χειρουργική αντιμετώπιση με τους αιματολογικούς και βιοχημικούς δείκτες σχετικά επηρεασμένους (Πίν. I). Η επανεξέταση με υπερήχους (Εικ. 6-8) επαναβεβαίωσε τη διάταση του χοληδόχου πόρου (2,3 cm) και την παρουσία λίθου εντός αυτού, διαμέτρου 3,2 cm. Από το ατομικό αναμνηστικό προκύπτει έναρξη της νόσου πριν από πέντε μήνες, με δύο προηγούμενες νοσηλείες με την ίδια συμπτωματολογία σε άλλο νοσοκομείο. Με τα ευρήματα αυτά αποφασίστηκε η διενέργεια ανοικτής χολοκυστεκτομής και διερεύνησης του χοληδόχου πόρου. Έτσι, υπό γενική αναισθησία και με τομή Kocher δεξιά, προσεγγίστηκε η υφρατατική περιοχή με την χοληδόχο κύστη και τα εξωηπατικά χοληφόρα. Έγινε χολοκυστεκτομή, χοληδοχοτομή και έλεγχος της βατότητας του χοληδόχου πόρου, από όπου αφαιρέθηκε με λιθολαβίδα λίθος διαμέτρου 3 cm περίπου. Πίσω από τον χοληδόχο πόρο βρέθηκε –ως τυχαίο εύρημα– σύμπλεγμα λεμφαδένων μεγίστης διαμέτρου 2 cm το οποίο αφαιρέθηκε και εστάλη για ιστολογική εξέταση κατά την οποία αναγνωρίστηκαν πολυάριθμοι λεμφαδένες με μέγιστη διάμετρο 1,8 cm, οι οποίοι παρουσίαζαν εικόνα αντιδραστικής λεμφαδενοπάθειας, με παρουσία μικρών σχηματισμών όμοιων με λεμφοζίδια στους οποίους παρατηρήθηκαν κεντρικά αγγεία με συγκεντρωτική διάταξη λεμφοκυττάρων γύρω από αυτά, εικόνα συμβατή με Νόσο Castleman (Εικ. 9, 10). Ο ασθενής είχε ομαλή μετεγχειρητική πορεία. Ο κλινικός και απεικονιστικός έλεγχος δεν ανέδειξε την παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων ή συμπλεγμάτων λεμφαδένων σε άλλα σημεία και με τη διάγνωση της «μονήρους μορφής της νόσου Castleman» εξήλθε την



Εικ. 1. Υπερηχοτομογραφικός έλεγχος. D1 = διάμετρος λίθου στον χοληδόχο πόρο, D2 = ένδος χοληδόχου πόρου.

Πίνακας 1

Παρακλινικές Παράμετροι	Εισαγωγή	ERCP	Προεγχειρητικά
Λευκοκύτταρα	7250/ μ L	19500/ μ L	9050/ μ L
Πολυμορφοπύρηνα	60,8 %	94,2 %	73 %
Αιματοκρίτης (Ht)	39,3 %	27,5 %	26,9 %
Οξαλοξική τρανσαμινάση (SGOT)	33 U/L	79 U/L	20 U/L
Πυροσταφυλική τρανσαμινάση (SGPT)	45 U/L	117 U/L	54 U/L
Αλκαλική φωσφατάση	148 U/L	228 U/L	308 U/L
γGT	285 U/L	447 U/L	308 U/L
Ολική χολερυθρίνη	0,9 mg/dl	7,3 mg/dl	10,6 mg/dl
Άμεση	0,19 mg/dl	4,3 mg/dl	6,18 mg/dl
Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας	Διάταση χοληδόχου πόρου (11 mm) Λίθος: 13,5 mm στον Χ.Π.	–	Διάταση χοληδόχου πόρου (2,3 cm) Λίθος: 3,2 cm στον Χ.Π
Μαγνητική χολαγγειογραφία (MRCP)	Διάταση του χοληδόχου πόρου στο στο Χ.Π.	–	–
Ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειογραφία (ERCP)	–	Ανεπιτυχής	–



Εικ. 2-5. Μαγνητική χολαγγειογραφία (MRCP). Διάταση χοληδόχου πόρου με παρουσία λίθου εντός αυτού.

5η μετεγχειρητική ημέρα. Έκτοτε, και για διάστημα εννέα μηνών βρίσκεται σε περιοδικό επανέλεγχο χωρίς να παρουσιάσει κάποιο πρόβλημα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως ήδη έχει αναφερθεί η νόσος του Castleman ή Αγγειοθυλακιώδης Υπερπλασία είναι σπάνια καλοί θήσης πάθηση, άγνωστης αιτίας, η οποία χαρακτηρίζεται από θυλακιώδη υπερπλασία των λεμφαδένων με αυξημένη ενδοθυλακική αγγείωση^{1,2}. Με βάση τα κλινικά και ακτινολογικά δεδομένα διακρίνεται στην α) **Μονήρη μορφή** που χαρακτηρίζεται από μονήρη, βραδέως εξελισσόμενη μάζα με τυπική εντόπιση στο μεσοθωράκιο και το μεσεντέριο, και οπάνια σε άλλες θέσεις όπως στην ενδοκράνια χώρα⁴, στις παρωτίδες⁶, στον τραχηλο^{3,6}, στους πνεύμονες, στις μασχαλιαίες κοιλότητες, στο μεσεντέριο^{7,8}, στο έλασσον επιπλούν⁹, στο οπισθοπεριτόναιο, στο ορθό¹⁰ και στο κεντρικό νευρικό

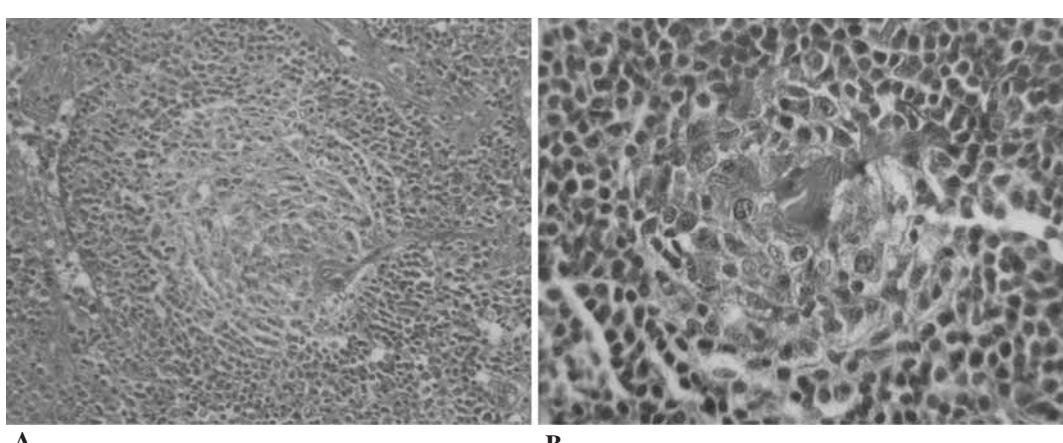
σύστημα^{11,12}. Δεν παρουσιάζει χαρακτηριστικά συμπτώματα ή ευρήματα από τον εργαστηριακό έλεγχο (IL-6, TKE, CRP). Τα συμπτώματα που τυχόν θα παρουσιαστούν οφείλονται συνήθως στο μέγεθος και τη θέση της μάζας. Η χειρουργική εκτομή είναι θεραπευτική στο 90-95% των περιπτώσεων και δεν υπάρχει εξαλλαγή σε λέμφωμα ή συσχετισμός με άλλους όγκους. Η πρόγνωση είναι αρίστη, με 5-ετή επιβίωση σχεδόν 100% και σχετίζεται με την υαλοειδή-αγγειακή (hyaline-vascular) ιστολογική μορφή της νόσου. Και στην β) **Πολυεστιακή μορφή** που χαρακτηρίζεται από διάχυτη λεμφαδενοπάθεια και σε κάποιες περιπτώσεις από συνοδό ηπατοσπληνομεγαλία. Προεξάρχουν τα συμπτώματα από τη διέγερση των Β-λεμφοκυττάρων (υπερπαραγωγή IL-6) όπως κόπωση, νυκτερινή εφίδρωση, πυρετός, απώλεια βάρους και ανορεξία. Η υπερπαραγωγή IL-6 οδηγεί σε αυξημένες τιμές TKE, CRP, ινωδογόνου, καθώς και θρομβο-



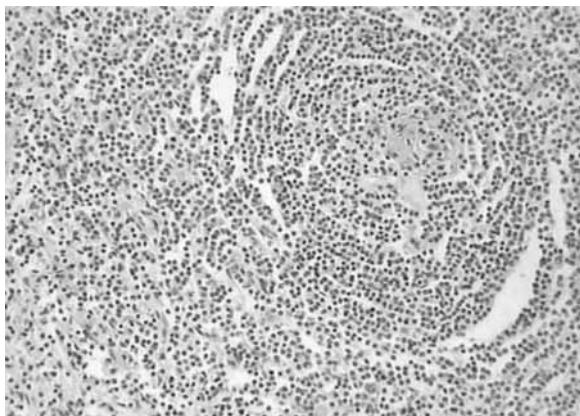
Eik. 6-8. Υπερηχογραφικός έλεγχος. Διάταση των χοληδόχου πόρου (2,3 cm) με παρουσία εντός αυτού, λίθου διαμέτρου 3,2 cm.

κυττάρωση και υπεργαμμασφαιριναιμία. Η κλινική εικόνα τυπικά χαρακτηρίζεται από περιφερικό οίδημα με πτωχή ανταπόκριση στα διουρητικά της αγκύλης, αναιμία και υπολευκωματιναιμία, καθώς και περιφερική νευροπάθεια στο 20% των περιπτώσεων. Καταστάσεις που σχετίζονται με την πολυεστιακή μορφή είναι η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, το πολλαπλούν μυέλωμα, η αιμολοείδωση, η πέμφηγας. Η πορεία της νόσου είναι πιο επιθετική και μπορεί να εξελιχθεί σε μη-Hodgkin λέμφωμα¹¹. Εμφανίζεται με την υαλοειδή-αγγειακή όσο και την πλασματοκυτταρική ιστολογική μορφή της νόσου και χρήζει συστηματικής θεραπείας. Ο ασθενής μας με βάση τα κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα απουσίας διογκωμένων λεμφαδένων ή συμπλεγμάτων λεμφαδένων σε άλλα σημεία πλην του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδρόμου κατατάσσεται στη μονήρη μορφή με εντόπιση που δεν αναφέρεται στην προσιτή διεθνή βιβλιογραφία.

Με βάση τα ιστολογικά ευρήματα διακρίνεται στην α) **Υαλοειδή-αγγειακή(hyaline-vascular)** μορφή στην οποία τα βλαστικά κέντρα των λεμφαδένων είναι πτωχά σχηματισμένα με δυσπλαστικά/ατροφικά δίκτυα CD21+ θυλακιωδών δενδριτικών κυττάρων που περιβάλλονται από δακτυλίους μικρών CD20+ λεμφοκυττάρων διατεταγμένων δίκτην φλοιού κρεμμυδιού και υπάρχει αυξημένη ενδοθυλακική αγγείωση με ανάπτυξη τριχοειδών και υπερπλασίας του ενδοθηλίου (Εικ. 11). Στην α) **Πλασματοκυτταρική (Plasma cell) μορφή** με παρουσία περισσότερων και μεγαλυτέρων υπερπλαστικών θυλακίων, με μεγαλύτερο περίβλημα από ότι στην υαλοειδή-αγγειακή μορφή και



Eik. 9, 10. Νόσος Castlemann Υαλοειδούς-Αγγειακού τύπου με υαλοειδοποίηση των βλαστικού κέντρων με διεισδύοντα αγγεία και διάταξη των κυττάτων του μανδύα δίκην φλοιού κρεμμυδιού. Αγγειοποίηση των μεσοθυλακικού ιστού. A: Χρώση αιματοξυλίνης-εοσίνης, μεγέθυνση x100. B: Χρώση αιματοξυλίνης-εοσίνης, μεγέθυνση x400.



Εικ. 11. Ιστολογικό παρασκεύασμα (νόσος Castleman): Υπερπλασία και υπερειδοποίηση αγγείων στην κεντρική μοίρα των λεμφοξιδίων των λεμφαδένων.

στην οποία υπάρχουν στοίχοι πλασματοκυττάρων στους ενδοθυλακικούς χώρους. Και στην γ) **Μικτών κυττάρων (mixed cellularity) μορφή** με παρουσία χαρακτηριστικών και των δύο παραπάνω μορφών η οποία εμφανίζει συνήθως την κλινική συμπεριφορά της πλασματοκυτταρικής μορφής¹³. Ο ασθενής μας με βάση τα ιστολογικά ευρήματα κατατάσσεται στην υαλοειδή-αγγειακή (hyaline-vascular) μορφή.

Ο ίος του Ανθρώπειου Έρπητα 8 (Human Herpes Virus 8, HHV8) είναι ίος ομόλογος του ιού Epstein-Barr (EBV) και του Herpes Virus Siamuri, και σχετίζεται με το σάρκωμα Kaposi, το primary effusion lymphoma και την πολυεστιακή νόσο Castleman's¹³. Η οροθετικότητα στον HHV8 είναι στον φυσιολογικό πληθυσμό 5-35% και στους HIV+ ασθενείς 12-50%. DNA του HHV8 ανευρίσκεται στους λεμφαδένες και στα μονοκύτταρα των HIV+ ασθενών με πολυεστιακή νόσο Castleman's, γεγονός που θεωρείται σχετική ενδειξη για αιτιολογική σχέση μεταξύ του HHV8 και της νόσου Castleman στους HIV+ ασθενείς. Με βάση την οροθετικότητα στον HIV η νόσος διακρίνεται σε **HIV θετική και HIV αρνητική**. Η θετικότητα ή αρνητικότητα στον HIV είναι σημαντική γιατί οι HIV+ ασθενείς εμφανίζουν συχνότερα την πλασματοκυτταρική μορφή της νόσου και η κλινική πορεία είναι λιγότερο ευνοϊκή από ότι στους HIV-ασθενείς.^{1,9,11,13} Τέλος, αναφέρεται ότι και η Ιντελερεγλευκίνη 6 (IL-6) μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου.¹⁴ Ο ασθενής μας με βάση τον προσδιορισμό του HIV κατατάσσεται στην HIV αρνητική μορφή, ενώ η Ιντελερεγλευκίνη 6 (IL-6) δεν προσδιορίσθηκε.

Η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό, στην κλινική εξέταση, στις εργαστηριακές (περιλαμβανομένων των IL-6, TKE, CRP) και απεικονιστικές εξετάσεις (CT, MRI, PET), αλλά τεκμηριώνεται μόνο με την ιστολογική εξέταση των λεμφαδένων. Στον ασθενή μας τυχαία βρέθηκε, διεγχειρητικά, το σύμπλεγμα των λεμφαδένων καθότι δεν το ανέδειξε ο προηγηθείς απεικονιστικός έλεγχος και η διάγνωση τεκμηριώθηκε ιστολογικά, αφού δεν υπήρχε κάποια υποψία παρουσίας της νόσου.

Η ακριβής ιστοπαθολογική διάγνωση και η προσεκτική σταδιοποίηση είναι απαραίτητα για το σχεδιασμό της θεραπείας. Έτσι, στη μονήρη μορφή η χειρουργική εξαίρεση είναι η θεραπεία εκλογής και η προεγχειρητική συμπληρωματική θεραπεία (στεροειδή, rituxan) είναι πολύ χρήσιμη σε σύμπλεγμα λεμφαδένων μεγάλου μεγέθους ή σε μη εγχειρήσιμη νόσο. Η σπληνεκτομή ενδέικνυται για την ανακούφιση συνοδών αιματολογικών επιπλοκών η δε ακτινοθεραπεία είναι αποτελεσματική, αν και προς το παρόν αποφεύγεται^{3,15,16}. Στην πολυεστιακή μορφή δεν έχει οριστεί κάποιο σαφές πρωτόκολλο θεραπείας, και οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία με βάση την εμπειρία που έχει αποκτηθεί από την αντιμετώπιση του non-Hodgkin λεμφώματος, με συζητήσιμα αποτελέσματα. Τα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών¹⁷, αντιερπητικών^{13,17} ή συνδυασμένη χημειοθεραπεία^{14,18,20}, τη μεταμόσχευση αυτόλογων αρχέγονων κυττάρων, τη χορήγηση αντιαγγειογενετικών παραγόντων (Θαλιδομίδη)¹⁴ ή κορτικοειδών¹⁸ ή αντι-IL-6 θεραπείας (suramin)¹⁴. Στον ασθενή μας έγινε μόνο αφαιρέση του λεμφαδενικού συμπλέγματος. Μετεγχειρητικά και μετά την ιστολογική τεκμηρίωση της νόσου δε χορηγήθηκε συμπληρωματική αγωγή και βρίσκεται μόνο σε περιοδική παρακολούθηση.

Συμπερασματικά, η μονήρης μορφή της νόσου του Castleman είναι καλοίμης πάθηση και εξαιρετικά σπάνια. Η αιτιολογία της είναι άγνωστη, κατά κανόνα διαγνώσκεται τυχαία και η χειρουργική εξαίρεση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής.

ABSTRACT

Spiridis Ch, Arapoglou S, Kambaroudis A, Al Mograbi S, Papadopoulos S, Venizelos J, Fragandreas G, Tsantilas D, Gerasimidis Th. Castleman's disease in a patient with bile duct lithiasis. Hell Iatr 2009, 75: 175-180.

Castleman's disease is a rare lymphoproliferative disease, usually located in the mediastinum and the mesentery. We report a case of isolated Castleman's disease located along the hepatoduodenal ligament, which was found as an incidental finding during open cholecystectomy and exploration of the common bile duct, in a 63-year old male with cholesterolithiasis. A 2 cm lymph node block was found posterior to the bile duct and was removed for histologic examination, which revealed the presence of Castleman's disease. Postoperatively, the patient underwent an extensive clinical and radiological evaluation that failed to show enlarged lymph nodes, elsewhere. After an uneventful postoperative course, he was discharged on the 5th postoperative day and thereafter remains in good health. To our knowledge, this is the first report of this rare disease occurring in this uncommon location.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wen L, Zhang D, Zhang ZG. CT characteristics of cervical Castleman's disease. Clin Imaging 2005, 29: 141-3.
2. Papaziogas B, Chatzimauroudis G, Koutelidakis I, Grigoriou M, Atmatzidis K. A rare form of isolated mesenteric castleman's disease presenting as an abdominal mass (isolated mesenteric castleman's disease). J Gastrointest Liver Dis 2006, 15: 171-4.
3. Newlon JL, Couch M, Brennan J. Castleman's disease: three case reports and a review of the literature. Ear Nose Throat J 2007, 86: 414-8.
4. Matsumura K, Nakasu S, Tanaka T, Nioka H, Matsuda M. Intracranial localized Castleman's disease. Case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 2005, 45: 59-65.
5. Kilty SJ, Yammie NV, Corsten MJ, Odell PF, Thomas J. Castleman's disease of the parotid. J Otolaryngol 2004, 33: 396-400.
6. Minerva T, Franza R, Panico D, Pizzolante M, Cambò M. Castleman's disease with diffuse cervical localisation: case report. Acta Otorhinolaryngol Ital 2004, 24: 234-8.
7. Chuwa WL, Chuah KL, Ong HS. Unusual presentation of abdominal Castleman's disease. Asian J Surg 2006, 29: 153-6.
8. Van den Berge M, Pauwels P, Jakimowicz JJ, Creemers GJ. Hyaline vascular Castleman's disease: a case report and brief review of the literature. Neth J Med 2002, 60: 444-7.
9. Harusato A, Naito Y, Hattori T, et al. A case of Castleman disease arising from lesser sac Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi 2004, 101: 168-72.
10. Hata T, Ikeda M, Ikenaga M, et al. Castleman's disease of the rectum: report of a case. Dis Colon Rectum 2007, 50: 389-94.
11. Delmont E, Lonjon M, Michiels JF, et al. Castleman's disease located in the central nervous system. Rev Neurol (Paris) 2003, 159: 581-5.
12. Sotrel A, Castellano-Sanchez AA, Prusmack C, Birchansky S, Brathwaite C, Ragheb J. Castleman's disease in a child presenting with a partly mineralized solitary meningeal mass. Pediatr Neurosurg 2003, 38: 232-7.
13. Casper C, Wald A. The use of antiviral drugs in the prevention and treatment of Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease and primary effusion lymphoma. Curr Top Microbiol Immunol 2007, 312: 289-307.
14. Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment of Castleman's disease. Curr Treat Options Oncol 2005; 6: 255-66.
15. Ridolfini MP, Rotondi F, Gourgiotis S, et al. Retroperitoneal Castleman's disease. A report of two cases and analysis of the literature. Chir Ital 2007, 5: 53-61.
16. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. Br J Haematol 2005, 129: 3-17.
17. Wen L, Zhang D, Zhang ZG. CT characteristics of cervical Castleman's disease. Clin Imaging 2005, 29: 141-3.
18. Collins LS, Fowler A, Tong CY, de Ruiter A. Multicentric Castleman's disease in HIV infection. Int J STD AIDS 2006, 17(1): 19-24; quiz 25. Comment in: Int J STD AIDS 2006, 17: 167.
19. Liberopoulos E, Tolis C, Bai M, Efremidis S, Pavlidis N, Elisaf M. Successful treatment of human immunodeficiency virus-related Castleman's disease: a case report and literature review. Oncology 2003, 65: 182-6.
20. Dham A, Peterson BA. Castleman disease. Curr Opin Hematol 2007, 14: 354-9.

Αλληλογραφία:

Χ. Σπυρίδης
Βούλγαρη 33
542 48 Θεσσαλονίκη
Corresponding author:
Ch. Spiridis
33 Vourlari Str.
542 48 Thessaloniki
Greece