

ΑΣΚΛΗΠΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ 2017

Τόμος 05, Τεύχος 1

ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
ΤΟΥ Γ. Ν. "ΑΣΚΛΗΠΕΙΟΝ ΒΟΥΛΑΣ"

- Σύμπλεγμα Von Meyenburg
- Ψωριασική αρθρίτιδα: Θεραπεία
- Συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής και υπέρτασης
- Εγκάρσια μυελίτιδα: Περιεγχειρητική διαχείριση
- ΣΔ μετά από μεταμόσχευση νεφρού: γονιδιακό υπόβαθρο;
- Μελάνωμα: Κλινική εικόνα και διάγνωση
- Ο διαβητικός στο χειρουργείο



ISSN 1109-3587

ANNALS OF ASKLEPEION VOULA'S HOSPITAL

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

Επιστημονικό Συμβούλιο Γενικού Νοσοκομείου
«Ασκληπιείον Βούλας»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ**Πρόεδρος:**

Μ. Διγαλάκης

Αναπλ. Πρόεδρος:

Φ. Ζερβού-Βάλβη

Τακτικά μέλη:

Γ. Μακρυγιαννάκης

Α. Παστρούδης

Ε. Χαμόδρακα

Σ. Γκίνη

Π.-Ν. Πεντάζος

Ε. Ασημακοπούλου

Α. Πανά

Π. Σπηλιωτακοπούλου

Αναπληρωματικά μέλη:

Θ. Λούφα

Κ. Ρούμπης

Ν. Τζανάκης

Κ. Κώτσης

Ε. Παυλάκη

Ε. Σχορτσιανίτη

Γ. Χαραλαμπούδης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**Διευθυντής Σύνταξης:**

Φ. Ζερβού-Βάλβη

Αναπλ. Διευθυντής Σύνταξης:

Θ. Λούφα

Μέλη:

Σ. Γκίνη

Αικ. Δημητρίου

Η. Κάσσο

Μ. Κουράκος

Α. Κουτσίκου

Κ. Κώτσης

Α. Μπαλανίκα

Κ. Μπιλίρη

Α. Νομικός

Ε. Παπαγεωργίου

Ε. Παυλάκη

Λ. Πουλημένος

Ι. Ραφτάκης

Ν. Ρούσσο

Ε. Σεραφετινίδης

Ε. Σταυρουλάκη

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΤΥΠΩΣΗΣ

Μυτιληναίος ΑΕ

Παπαστράτου 73Α & Ψαρρών, 18546 Πειραιάς

Τηλ.: 210 42 12 555, e-mail: info@mytilinaios.com

Το περιοδικό εκδίδεται δις ετησίως.

ΕΔΡΑ ΕΚΔΟΣΗΣ Βασ. Παύλου 1, Βούλα ΤΚ 16673

Τηλ. & Fax: 213 216 3760 e-mail: scientific@asklepiefio.gr

Διανέμεται δωρεάν

PROPRIETOR - PUBLISHER:

Scientific Committee of the General Hospital
"Asklepieion Voula's"

SCIENTIFIC COMMITTEE**President:**

M. Digalakis

Ass. President:

F. Zervou-Valvi

Members:

G. Makrygiannakis

A. Pastroudis

E. Chamodraka

S. Gini

P.-N. Pentazos

E. Asimakopoulou

A. Pana

P. Spiliotakopoulou

Ass. Members:

Th. Loufa

K. Roubis

N. Tzanakis

K. Kotsis

E. Pavlaki

E. Schortsianiti

G. Charalampoudis

EDITORIAL BOARD:**Editor-in-chief:**

F. Zervou-Valvi

Ass. Editor-in-chief:

Th. Loufa

Members:

S. Gini

A. Dimitriou

I. Kassos

M. Kourakos

A. Koutsikou

K. Kotsis

A. Balanika

K. Biliri

A. Nomikos

E. Papageorgiou

E. Pavlaki

L. Poulimenos

I. Raftakis

N. Roussos

E. Serafetinidis

E. Stavroulaki

PRODUCTION - PROMOTION:

Mytilinaios SA

73A, Papastratou & Psarron str., 18546 Piraeus Greece

Tel.: +30 210 42 12 555, e-mail: info@mytilinaios.com

The journal is published biannually.

ADDRESS 1 Vas. Pavlou str., Voula, 16673

Phone & Fax: 213 216 3760, e-mail: scientific@asklepiefio.gr

Free of charge

Περιεχόμενα

Οδηγίες για τους Συγγραφείς	6
Σημείωμα Σύνταξης	8
Συνύπαρξη παγκρεατικής νόσου με αμάρτωμα χοληφόρου δένδρου - σύμπλεγμα Von Meyenburg <i>Παναγιώτης Πατσαούρας, Ιωάννα Γώγουλου, Ιωάννης Γκανάπης, Κων/νος Πολυχρονόπουλος, Μαργαρίτης Δημήτριος, Σταυρούλα Χρανιώτη, Μιχάλης Διγαλάκης</i>	9
Θεραπεία της Ψωριασικής Αρθρίτιδας <i>Χριστόδουλος Αντωνιάδης, Ιωάννης Μυριοκεφαλιτάκης, Ιωάννης Ραφτάκης, Αντωνία Ελέζογλου, Αλέξανδρος Ευσταθίδης, Χαράλαμπος Αντωνιάδης, Φλώρα Ζερβού-Βάλβη</i>	12
Κολπική μαρμαρυγή και υπέρταση. Δύο οντότητες που συχνά συνυπάρχουν <i>Σοφία Γιαννίτση, Εμμανουήλ Σ. Καλλίστρατος, Λεωνίδας Πουλημένος, Αθανάσιος Ι. Μανώλης</i>	23
Εγκάρσια μυελίτιδα. Βασικές γνώσεις και στοιχεία περιεγχειρητικής διαχείρισης <i>Μαρία Διακομή, Αλέξανδρος Μακρής, Αργυρώ Μελά - Καραμανάκου</i>	28
Πρωτοεμφανιζόμενος διαβήτης μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Υπάρχει γονιδιακό υπόβαθρο; TCF7L2. <i>Θεοδώρα Β. Λούφα, Νικόλαος Κουρεμένος, Γεώργιος Βαρσάμης, Αμαλία Παπανικολοπούλου</i>	32
Μελανωμα: Κλινική Εικόνα και Διάγνωση <i>Μαρία Κωστάκη</i>	39
Ο Διαβητικός Ασθενής στο Χειρουργείο. Βραχεία ανασκόπηση <i>Δημήτριος Μαργαρίτης, Ευαγγελία Σχορτσιανίτη, Γεώργιος Βαρσάμης, Θεοδώρα Β. Λούφα</i>	47



REGUS SURGICAL

STAPLING



- European Manufacturer
- Highest Quality Standards
- Conform European Regulations
- Direct and Professional Contact
- Customer Oriented



Οδηγίες για τους Συγγραφείς

Τα ΑΣΚΛΗΠΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ είναι έκδοση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γενικού Νοσοκομείου «Ασκληπείον Βούλας»
Σκοπός του είναι η ενημέρωση και η ανάδειξη του πραγματοποιούμενου επιστημονικού έργου.

Κατηγορίες κειμένων

Το περιοδικό δημοσιεύει κείμενα τα οποία αναφέρονται σε θέματα Επιστημών Υγείας των ακόλουθων κατηγοριών:

1. Άρθρα Σύνταξης: Σύντομα άρθρα ανασκόπησης και σχολιασμού επίκαιρων θεμάτων Υγείας, τα οποία γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά την σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα, άλλως υπογράφονται από τους συγγραφείς.
2. Κύρια άρθρα. Πρόκειται για επίκαιρα θέματα που γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής από επιστήμονα υγείας με ειδικές γνώσεις.
3. Θεματικές ενότητες
4. Ανασκοπήσεις
5. Ερευνητικές εργασίες
6. Πρακτικά θέματα
7. Παρουσιάσεις δραστηριοτήτων Τμημάτων του Νοσοκομείου
8. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις
9. Βραχείες δημοσιεύσεις που έχουν έκταση μέχρι 2.000-2.500 λέξεις. Αυτές θα δημοσιεύονται σύντομα και μετά από αξιολόγηση της Συντακτικής Επιτροπής.
10. Επαγγελματικά θέματα
11. Εκπαιδευτικά θέματα (Στρογγυλά Τραπέζια, Σεμινάρια, Ημερίδες, Διαλέξεις)
12. Γενικά θέματα
13. Βιβλιοπαρουσιάσεις
14. Περίληψεις άρθρων Ελλήνων επιστημόνων υγείας που έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα σε επιστημονικά έντυπα του εξωτερικού.
15. Επιστολές προς τη Συντακτική Επιτροπή, οι οποίες αφορούν σε α) κρίσεις για το περιοδικό, β) κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, γ) κριτικές βιβλίων κ.ά. Οι επιστολές δημοσιεύονται μετά από έγκριση της Συντακτικής Επιτροπής.

Έκταση άρθρων

Τα κύρια άρθρα και οι θεματικές ενότητες είναι τα άρθρα της μεγαλύτερης έκτασης και πρέπει να έχουν έκταση μέχρι 10.000 λέξεις και 100 βιβλιογραφικές παραπομπές, οι ανασκοπήσεις πρέπει να έχουν έκταση μέχρι 8.000 λέξεις και 80 βιβλιογραφικές παραπομπές, οι ερευνητικές εργασίες μέχρι 6.000 λέξεις και 60 παραπομπές, τα πρακτικά θέματα μέχρι 3.500 λέξεις και 40 παραπομπές, οι δε επιστολές προς τη Συντακτική Επιτροπή είναι τα μικρότερα και πρέπει να έχουν έκταση μέχρι 400 λέξεις. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα για τη δημοσίευση άρθρου μεγαλύτερης έκτασης.

Προδιαγραφές κειμένων

1. Τα κείμενα υποβάλλονται για δημοσίευση αποκλειστικά ηλεκτρονικά στον Διευθυντή Σύνταξης στην ηλεκτρονική διεύθυνση scientific@asklepiao.gr
2. Πρέπει να είναι γραμμένα στη νεοελληνική δημοτική γλώσσα, με μονοτονικό σύστημα. Ο διορθωτής του περιοδικού έχει το δικαίωμα να τροποποιεί γλωσσικά το κείμενο, χωρίς όμως να αλλοιώνει το ύφος του συγγραφέα.
3. Τα κείμενα πρέπει να είναι πληκτρολογημένα σε πρόγραμμα Word 1997-2003, με χαρακτήρες 12 στιγμών. Επίσης να είναι μορφοποιημένα σε διπλό διάστημα, με γραμματοσειρές Arial ή Times New Roman.
4. Όλες οι κατηγορίες των εργασιών πρέπει να περιλαμβάνουν τις εξής ενότητες: i) Σελίδα τίτλου, ii) περίληψη στην ελληνική και λέξεις - κλειδιά, iii) κείμενο της εργασίας, iv) περίληψη στην αγγλική και λέξεις-κλειδιά στην αγγλική, v) βιβλιογραφικές παραπομπές, vi) λεζάντες, vii) πίνακες και viii) εικόνες. Κάθε ενότητα αρχίζει με ξεχωριστή σελίδα. Η αρίθμηση όλων των σελίδων ακολουθεί την προαναφερόμενη σειρά των εννοιών.
Σελίδα τίτλου Περιλαμβάνει: α) τον τίτλο της εργασίας, β) το ονοματεπώνυμο και τον τίτλο του συγγραφέα ή των συγγραφέων, γ) το ίδρυμα προέλευσης της εργασίας, δ) το συνέδριο στο οποίο έχει ενδεχομένως ανακοινωθεί η εργασία, ε) το όνομα, την διεύθυνση, το τηλέφωνο και το e-mail του συγγραφέα με τον οποίο θα γίνεται η αλληλογραφία, στ) την κατηγορία της εργασίας, ζ) την πηγή χρηματοδότησης της έρευνας, εάν υπάρχει.
Ελληνική περίληψη Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, το κείμενο της περίληψης και 3-5 λέξεις-κλειδιά. Η περίληψη πρέπει να έχει έκταση περίπου 200 λέξεων. Στις ερευνητικές

εργασίες, η περίληψη περιλαμβάνει τον σκοπό, το υλικό και την μέθοδο, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα. Στις ανασκοπήσεις περιλαμβάνει στοιχεία από όλα τα κεφάλαια της ανασκόπησης καθώς και τα συμπεράσματα. Στο τέλος αυτής της σελίδας γράφονται οι λέξεις-κλειδιά, οι οποίες είναι μεμονωμένοι όροι ή μικρές φράσεις που αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης και αναφέρονται στο Index Medicus και Dental Index.

Κείμενο Οι ανασκοπήσεις πρέπει να περιλαμβάνουν εισαγωγή για το θέμα, όλες τις σύγχρονες βιβλιογραφικά τεκμηριωμένες απόψεις, κριτική ανάλυση των απόψεων αυτών και τα συμπεράσματα. Οι ερευνητικές εργασίες πρέπει να αποτελούνται από τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση και Συμπεράσματα. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις πρέπει να αποτελούνται από σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, εκτενή παρουσίαση της περίπτωσης και συζήτηση. Στις υπόλοιπες κατηγορίες των άρθρων το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις του θέματος.

Βιβλιογραφικές παραπομπές Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο, στους πίνακες και στις λεζάντες των εικόνων προσδιορίζονται με αραβικούς αριθμούς ως εκθέτη. Η αρίθμηση των βιβλιογραφικών παραπομπών γίνεται κατ' αύξοντα αριθμό με την σειρά που αυτές εμφανίζονται στο κείμενο. Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στο κείμενο, αναγράφονται στον βιβλιογραφικό κατάλογο, ο οποίος αρχίζει σε ξεχωριστή σελίδα μετά το κείμενο. Οι συντμήσεις των τίτλων περιοδικών πρέπει να γράφονται σύμφωνα με το Index Medicus και Dental Index. Για τις συντμήσεις των ελληνικών περιοδικών οι συγγραφείς πρέπει να συμβουλευούνται τον σχετικό κατάλογο του ΙΑΤΡΟΤΕΚ.

Παραδείγματα γραφής των βιβλιογραφικών παραπομπών:
Περιοδικό: Αναφέρονται με την σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων μέχρι έξη (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη «et al» προκειμένου για ξενόγλωσσα άρθρα ή «και συν.» προκειμένου για ελληνικά άρθρα), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, το τεύχος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης. Π.χ. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM et al: Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. J Oral Maxillofac Surg 2012; 70(11): 2501-7.

Σημειώτεον ότι η συντομογραφία του περιοδικού Ασκληπιακά Χρονικά είναι Ασκληπ Χρον και η αγγλική του συντομογράφηση Annals Askle Hospi (από το Annals of Asklepieion Hospital). Βιβλίο, εγχειρίδιο, μονογραφία: Αναφέρονται με την σειρά τα επώνυμα και αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, ο τίτλος του βιβλίου, ο αριθμός έκδοσης, η πόλη έκδοσης, ο εκδότης, το έτος, άνω - κάτω τελεία και η σελίδα. Π.χ. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL: Dental Management. 5th ed. St. Louis. Mosby. 1997: 274. Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο ενός βιβλίου που έχει γραφεί από άλλο συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Mitchell PF: Pain Management in the Hospital.

In: Zambito RF, Black HA, Tesch LB, eds. Hospital Dentistry Practice and Education. St. Louis. Mosby. 1997: 223-242. Πρακτικά Συνεδρίου: Αναφέρονται με την σειρά τα επώνυμα και αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, ο τίτλος της εργασίας, ο τίτλος του συνεδρίου, έτος έκδοσης των πρακτικών, σελίδες, οργανωτής, τόπος. Π.χ. Welbury R: The role of the dental team in child protection. Τόμος Πρακτικών 27ου Πανελληνίου Οδοντιατρικού Συνεδρίου, 2007, σελ. 49, Ελληνική Οδοντιατρική Ομοσπονδία, Αθήνα. Ιστοσελίδες: <http://www.dentalcare.com/soap/intermed/conhea.htm>, όπως αυτό εμφανίζεται την (ημερομηνία αναζήτησης).

Αγγλική περίληψη Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονοματεπώνυμα των συγγραφέων, το κείμενο της περίληψης και 3-5 λέξεις-κλειδιά. Η έκταση των περιλήψεων θα πρέπει να κυμαίνεται από 300 έως 350 λέξεις. Κατά τα άλλα ισχύουν τα αναφερόμενα στην ελληνική περίληψη.

Πίνακες Δακτυλογραφούνται σε χωριστή σελίδα που περιλαμβάνει και τη λεζάντα. Αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς που αναφέρονται στο κείμενο. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών και οι τυχόν απαιτούμενες διευκρινίσεις, αναγράφονται στο τέλος του πίνακα.

Εικόνες Τα σχήματα, τα διαγράμματα και οι φωτογραφίες πρέπει να μην εμπεριέχονται στην ροή του κειμένου της εργασίας αλλά να κατατίθενται ηλεκτρονικά σε μορφή αρχείων JPG το καθένα αποθηκευμένο ξεχωριστά. Οι λεζάντες των εικόνων γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα με τον αύξοντα αριθμό τους και υποβάλλονται επίσης ηλεκτρονικά. Επισημαίνεται ότι εάν στις εικόνες εμφανίζεται το πρόσωπο του ασθενούς, η Συντακτική Επιτροπή κατά τη δημοσίευση θα καλύπτει τους οφθαλμούς με μαύρη ταινία για λόγους σεβασμού των προσωπικών δεδομένων.

Κρίση εργασίας

Η κρίση των εργασιών γίνεται από δύο κριτές που επιλέγονται από την Συντακτική Επιτροπή. Η Συντακτική Επιτροπή έχει το δικαίωμα να προτείνει τροποποιήσεις ή να απορρίπτει τα άρθρα που δεν ακολουθούν τις ανωτέρω οδηγίες.

Ειδικές επισημάνσεις

Για την παραλαβή κάθε επιστημονικής εργασίας για δημοσίευση, επισυνάπτεται υποχρεωτικά ενυπόγραφη διαβεβαίωση των συγγραφέων ότι η εργασία δεν έχει κατατεθεί σε άλλο επιστημονικό περιοδικό, ότι δεν περιέχει αυτούσιες προτάσεις από άλλες επιστημονικές δημοσιεύσεις (εκτός από ορισμούς, νόμους, διατάξεις και κανόνες) καθώς και ότι στο φωτογραφικό υλικό αναφέρεται σαφώς η πηγή. Τα δημοσιευμένα άρθρα, των εικόνων συμπεριλαμβανομένων, αποτελούν ιδιοκτησία του περιοδικού. Προκειμένου να αναδημοσιευθούν απαιτείται η άδεια της Συντακτικής Επιτροπής και του συγγραφέα.

Τα δημοσιευμένα άρθρα των Ασκληπιακών Χρονικών εκφράζουν τις απόψεις των συγγραφέων και όχι αναγκαστικά του Επιστημονικού Συμβουλίου ή/και της Συντακτικής Επιτροπής.

Σημείωμα Σύνταξης

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με μεγάλη χαρά παραδίδουμε σήμερα στην κρίση σας το νέο τεύχος του περιοδικού «ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ».

Τα «ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ» είναι έκδοση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου μας και έχει ως σκοπό τη συνεχή ενημέρωση και επιμόρφωση των συναδέλφων καθώς και την ανάδειξη του επιστημονικού έργου που επιτελείται στο Νοσοκομείο.

Η έκδοσή του είχε διακοπεί σχεδόν για μία δεκαπενταετία. Φέτος γίνεται δυνατή η επανέκδοσή του κατόπιν της χρηματοδότησης της έκδοσης από την Εταιρεία Kaltec, την οποία ευχαριστούμε θερμά.

Από την θέση αυτή επιθυμούμε να ευχαριστήσουμε ιδιαίτερα όλα τα μέλη του Επιστημονικού Συμβουλίου και της Συντακτικής Επιτροπής, με τις άοκνες προσπάθειες των οποίων επιτεύχθηκε η επανέκδοση του περιοδικού.

Στόχο μας αποτελεί η εξαμηνιαία έκδοση του περιοδικού. Απευθυνόμαστε, λοιπόν, πρωτίστως σε όλους τους λειτουργούς υγείας του Νοσοκομείου μας αλλά και στους λειτουργούς υγείας άλλων νοσηλευτικών και επιστημονικών ιδρυμάτων ζητώντας να προβάλλουν το επιστημονικό και κλινικό τους έργο καθώς και τον προβληματισμό τους μέσα από τις στήλες του παρόντος περιοδικού.

Στα πλαίσια αυτά περιμένουμε τις εργασίες αλλά και τις παρατηρήσεις όλων εσάς που υπηρετείτε την ιδέα της συνεχούς αναβάθμισης της παρεχόμενης περίθαλψης.

Ο Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου
Δρ Μιχαήλ Διγαλάκης

Η Διευθύντρια Σύνταξης
Δρ Φλώρα Ζερβού-Βάλβη



Συνύπαρξη παγκρεατικής νόσου με αμάρτωμα χοληφόρου δένδρου - σύμπλεγμα **Von Meyenburg**

Παναγιώτης Πατσαούρας¹, Ιωάννα Γώγουλου¹, Ιωάννης Γκανάπης¹, Κων/νος Πολυχρονόπουλος¹,
Μαργαρίτης Δημήτριος¹, Σταυρούλα Χρανιώτη², Μιχάλης Διγαλάκης¹

¹Α΄ Χειρουργική κλινική, ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ Βούλας,

²Παθολογοανατομικό τμήμα, ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ Βούλας

Coexistence of pancreatic disease along with bile duct hamartoma
(Von Meyenburg complex) – A case report.

P. Patsaouras¹, I. Gogoulou¹, I. Gkanapis¹, K. Polychronopoulos¹
D. Margaritis¹, St. Chranioti², M. Digalakis¹

¹Surgical Department, Asklepieion Voula of Athens, GREECE.

²Histopathology Department, Asklepieion Voula, GREECE.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο von Meyenburg είναι μια σπάνια κλινική οντότητα, η οποία παρουσιάζει άτυπα κοιλιακά συμπτώματα και αποτελείται από μικρά, πολλαπλά κυστικά ογκίδια (διαστάσεων έως 10mm) του χοληφόρου δέντρου. Η διάγνωση έχει χαρακτηριστική δυσκολία, μιας και οι συνηθισμένες απεικονιστικές εξετάσεις που διενεργούνται (ul/s – ct scan), δεν είναι παθογνωμικές για την συγκεκριμένη νόσο.

Λέξεις κλειδιά: Αμάρτωμα χοληφόρου δένδρου, Von Meyenburg συμπλέγματα

ABSTRACT

Von Meyenburg complex – also known as bile duct hamartoma – is, an uncommon, benign tumor-like malformation of the bile duct, composed of groups of dilated intrahepatic bile ducts, embedded within a dense collagenous stroma. We present the case of a 66- year- old female, which was operated due to a pancreatic head mass and her liver histopathology revealed VMC.

Kew words: Von Meyenburg Complex; Bile Duct Hamartoma.

Εισαγωγή

Το σύμπλεγμα Von Meyenburg (Von Meyenburg complex) – γνωστό επίσης και σαν αμάρτωμα του χοληφόρου δένδρου – αποτελεί ένα σχετικά σπάνιο καλοήθες νεόπλασμα. Αποτελείται από ομάδες διατεταμένων ενδοηπατικών χολαγγείων, ανάμεσα στα οποία ανευρίσκεται πυκνός συνδετικός ιστός.

Η περίπτωση μας

Γυναίκα 66 ετών προσήλθε εκτάκτως στο τμήμα επείγόν-

των περιστατικών, αιτιώμενη επιγαστρικό άλγος με αντανάκλαση στην οσφύ, συνοδό εμπύρετο και αποφρακτικό ίκτερο. Η ασθενής υπεβλήθη σε απεικονιστικό έλεγχο, τόσο υπερηχογραφικό, όσο και με υπολογιστική τομογραφία. Ο υπέρηχος ανέδειξε εικόνα ανομοιογενούς ηπατικού παρεγχύματος, διατεταμένο παγκρεατικό πόρο περί τα 3mm, αυξημένες διαστάσεις χοληδόχου κύστης χωρίς λιθίαση, αλλά και αύξηση των διαστάσεων της κεφαλής του παγκρέατος (εικόνες 1,2 και 3).

Ο έλεγχος με υπολογιστική τομογραφία επιβεβαίωσε την εικόνα του ανομοιογενούς ηπατικού παρεγχύματος

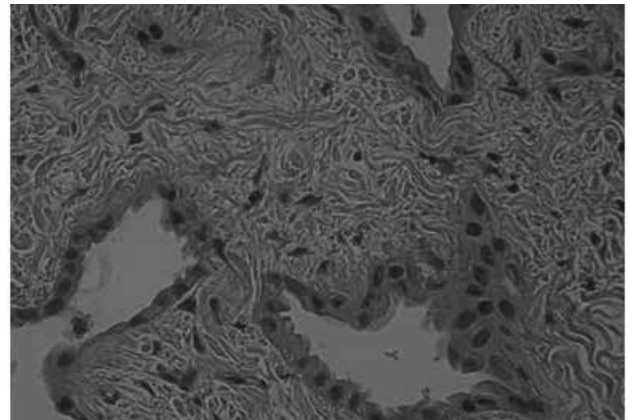


Εικ 1: Όγκος κεφαλής παγκρέατος

με υπόπυκνες εστίες στους λοβούς άμφω, ανέδειξε δε διάταση των ένδο- και έξωηπατικών χοληφόρων. Στο πάγκρεας παρατηρήθηκε διόγκωση της κεφαλής και του αυχένος με ανομοιογενή και υπόπυκτη απεικόνιση του παρεγχύματος. Ακολούθησε βιοψία ήπατος υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση, η οποία ανέδειξε μετρίου βαθμού ίνωση ηπατικών φλεβών όπως και ήπια φλεγμονώδη αντίδραση του παρεγχύματος.

Από τον αιματολογικό – βιοχημικό έλεγχο διαπιστώθηκε παθολογική αύξηση του Ca 19-9 :1000 U/ml. Η ασθενής υπεβλήθη σε λαπαροτομία, κατά την οποία αρχικά πραγματοποιήθηκε σφηνοειδής εκτομή τμήματος υπόπυκτης εστίας του ήπατος, το οποίο εστάλη για ταχεία βιοψία. Η απάντηση ήταν αρνητική για μεταστατική νόσο και προχωρήσαμε σε επέμβαση Whipple για την εξαίρεση του ευμεγέθους όγκου της κεφαλής του παγκρέατος. Η ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος της Whipple απέδειξε αλλοιώσεις ως επί χρόνιας παγκρεατίτιδος, ίνωση, ατροφία του παρεγχύματος, στεατονεκρώσεις και μικτού τύπου φλεγμονώδεις διηθήσεις. Η δε ιστολογική του ήπατος ανέδειξε σύμπλεγμα Von Meyenburg. Η ασθενής εξήλθε μετά από δώδεκα ημέρες νοσηλείας σε καλή γενική κατάσταση. Στη διατία που ακολούθησε, νοσηλεύθηκε επανειλημμένα λόγω υποτροπιάζόντων επεισοδίων αποφρακτικού ικτέρου και χολαγγειίτιδος, τα οποία αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Μετά διατίας από την χειρουργική αποκατάσταση και νέου επεισοδίου αποφρακτικού ικτέρου (Wbc 6400/mm³, Hct 29.1%, Hgb 9.1, Plt 173,000/mm³, Inr 1.4, aPTT 32.4, PT 16.2, Fibrinogen 246 Glu 119, Urea 43, Creatinine 0.9, K⁺ 3.4, Na⁺ 131, Sgpt 47 IU/L, Sgot 131 IU/L, Serum amylase 45, Bilirubin total/direct 16.7/11.9 mg/dl), διενεργήθηκε MRCP, η οποία ανέδειξε μεγάλου βαθμού διάταση ενδοηπατικών χοληφόρων.

Η ασθενής παραπέμφθηκε προς διενέργεια διαδερμικής διαηπατικής χολαγγειογραφίας (PTC), όπου και επιτυχώς αντιμετωπίστηκε το πρόβλημα του αποφρακτικού ικτέρου με την τοποθέτηση μόνιμης ενδοπρόθεσης.



Εικ 2: Διατεταμένα χοληφόρα, παρουσία εντός του αυλού ινωτικών στοιχείων

Συζήτηση

Τα αμαρτώματα του χοληφόρου δέντρου περιγράφησαν το 1918 από τον Hans von Meyenburg σαν συμπλέγματα von Meyenburg (VMC 's). Στις άλλες ονομασίες για το σύνδρομο αυτό περιλαμβάνονται τα πολλαπλά αμαρτώματα των χοληφόρων οδών όπως και χοληφόρα μικροαμαρτώματα.

Τα αμαρτώματα του χοληφόρου δέντρου είναι συνήθως ασυμπτωματικά και αποτελούν τυχαίο εύρημα, σε ποσοστό 0,5% έως 5,6%, στο σύνολο των νεκροτομών. Είναι ασυνήθεις, καλοήθεις ανατομικές παραλλαγές των χοληφόρων, οι οποίες συνθέτονται από σύνολο διατεταμένων ενδοηπατικών χοληφόρων παρουσία εντός αυτών πυκνού στρώματος κολλαγόνου.

Η διαφορική διάγνωση περικλείει το σύνδρομο Caroli, τη συγγενή ηπατική ίνωση, την πολυκυστική νόσο των νεφρών καθώς και τη μεταστατική νόσο του ήπατος. Τα συμπλέγματα του von Meyenburg περιγράφονται ως εκ γενετής ανωμαλίες των χοληφόρων.

Μακροσκοπικά, παρουσιάζονται ως οζίδια γκρι – λευκού ή γκρι- κίτρινου χρώματος, σπανίως μαύρου, συμμετρικά, μεγέθους συνήθως 5 mm (μέχρι και 10mm)⁷⁻⁹.

Οι μη επεμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι (υπέρηχος, αξονική και μαγνητική τομογραφία) καθώς και η γνώση των απεικονιστικών χαρακτηριστικών του συμπλέγματος, αποτελούν χρήσιμα εργαλεία στην προσπάθεια διάγνωσης της νόσου.

Τα υπερηχογραφικά ευρήματα χαρακτηρίζουν τα οζίδια ως αυξημένης, μειωμένης ή μεικτής ηχογένειας^{6,8,11-13}. Οι Luo και συνερ.⁷ περιγράφουν το σημείο “δίκην ουράς κομήτου” ως παθογνωμικό για την διάγνωση του VMC 's. Σε μία άλλη μελέτη των Zhengh και συνερ.¹⁰ αυτό το εύρημα παρουσιάζεται σαν μοναδικό στην περίπτωση του VMC 's.

Στην αξονική τομογραφία, σχεδόν όλα τα VMC's που έχουν αναφερθεί, παρουσιάζονται σαν πολλαπλές υπόπυκνες εστίες^{4,5,7,8,11,12,14-17}. Στις MRI και MRCP, τα VMC's παρουσιάζονται ως κυστικά μορφώματα με φυσιολογι-



Εικ 3 :Τελικό στάδιο της PTC – τοποθέτηση ενδοπρόθεσης

κά έξω - και ενδοηπατικά χοληφόρα ^{15,18} – απεικονίσεις πιο ευαίσθητες από την CT ¹⁸. Ο Tohmé-Noun και συνερ. ¹⁹ στην μελέτη τους παρατήρησαν ένα άλλο εύρημα το οποίο θα μπορούσε να αυξήσει την ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας ως εξέτασης – την παρουσία “τοιχωματικού οζιδίου” ²⁰. Η MRCP μπορεί να είναι ιδιαίτερως χρήσιμη στην διάγνωση ανωμαλιών των έξω-και ενδοηπατικών χοληφόρων, καθώς προσφέρει ιδανική απεικόνιση αυτών.

Επιπροσθέτως, επιτρέπει την διαφορική διάγνωση μεταξύ της νόσου του Caroli, όπως και μη επικοινωνούντων κυστικών σχηματισμών του ήπατος όπως η πολυκυστική νόσος του ήπατος, αμαρτώματα των χοληφόρων και πολλαπλά αποστήματα ¹⁵.

Τα αμαρτώματα των χοληφόρων δημιουργούν συχνά πολλαπλές ή μονήρεις, μη ειδικές ηπατικές εστίες απεικονιστικά παρόμοιες με μεταστατική νόσο. Η διαφορική διάγνωση αποκλείεται με λήψη βιοψιών υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση ¹⁷.

Στην περίπτωση μας, σύμφωνα με τα απεικονιστικά ευρήματα, δεν υπήρχε υποψία για αμαρτώματα του χοληφόρου δένδρου. Η τελική διάγνωση του συμπλέγματος Von Meyenburg τεκμηριώθηκε με το αποτέλεσμα της παθολογοανατομικής εξέτασης του αποσταλέντος βιοπτικού υλικού του ήπατος.

Πιθανή θα μπορούσε να θεωρηθεί και μια συνύπαρξη του συνδρόμου με νόσο του παγκρέατος. Μία αναφορά προέρχεται από μία μελέτη των Hideaki Miura και συνερ., όπου περιγράφεται μια παραλλαγή αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας συνοδευόμενη από το σύνδρομο Von Meyenburg, η οποία αντιμετωπίστηκε με χορήγηση στεροειδών ²².

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, το σύνδρομο Von Meyenburg ή αμάρτωμα του χοληφόρου δένδρου αποτελεί σπάνιο τυχαίο εύρημα και είναι συνήθως ασυμπτωματικό. Επίσης, από

την προσιτή σε εμάς βιβλιογραφία, η συνύπαρξη του συμπλέγματος με νόσο του παγκρέατος, είναι εξαιρετικά σπάνια. Ο κλινικός ιατρός πρέπει να έχει υψηλό βαθμό υποψίας, έτσι ώστε να καθίσταται δυνατή η επιτυχής διάγνωση από άλλα νοσήματα με τη βοήθεια κατάλληλων απεικονιστικών εξετάσεων.

Βιβλιογραφία

1. H. von Meyenburg. Über die Zystenleber. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, Jena, 1918, 64: 477-532.
2. Redston MS, Wanless IR. The hepatic von Meyenburg complex: prevalence and association with hepatic and renal cysts among 2843 autopsies. Mod Pathol. 1996;9:233-7
3. Leuven KU, Desmet VJ. Pathogenesis of ductal plate malformation. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 356-360
4. Wei SC, Huang GT, Chen CH, Sheu JC, Tsang YM, Hsu HC, Chen DS. Bile duct hamartomas. A report of two cases. J Clin Gastroenterol 1997; 25: 608-611
5. Cooke JC, Cooke DA. The appearances of multiple biliary hamartomas of the liver (von Meyenburg complexes) on computed tomography. Clin Radiol 1987; 38: 101-102
6. Salo J, Bru C, Vilella A, Gines P, Gilabert R, Castells A, Bruguera M, Rodes J. Bile-duct hamartomas presenting as multiple focal lesions on hepatic ultrasonography. Am J Gastroenterol 1992; 87: 221-223
7. Luo TY, Itai Y, Eguchi N, Kurosaki Y, Onaya H, Ahmadi Y, Niitsu M, Tsunoda HS. Von Meyenburg complexes of the liver: imaging findings. J Comput Assist Tomogr 1998; 22: 372-378
8. Gallego JC, Suarez I, Soler R. Multiple bile duct hamartomas: US, CT, and MR findings. A case report. Acta Radiol 1995; 36: 273-275
9. Chung EB. Multiple bile-duct hamartomas. Cancer 1970; 26: 287-296
10. Zheng RQ, Zhang B, Kudo M, Onda H, Inoue H. Imaging findings of biliary hamartomas. World J Gastroenterol 2005; 13(40): 6354-6359
11. Eisenberg D, Hurwitz L, Yu AC. CT and sonography of multiple bile-duct hamartomas simulating malignant liver disease (case report). AJR 1986; 147: 279-280
12. Iha H, Nakashima Y, Fukukura Y, Tanaka M, Wada Y, Takazawa T, Nakashima O, Kojiro M. Biliary hamartomas simulating multiple hepatic metastasis on imaging findings. Kurume Med J 1996; 43: 231-235
13. Tan A, Shen JF, Hecht AH. Sonogram of multiple bile duct hamartomas. J Clin Ultrasound 1989; 17: 667-669
14. Lev-Toaff AS, Bach AM, Wechsler RJ, Hilpert PL, Gata-lica Z, Rubin R. The radiologic and pathologic spectrum of biliary hamartomas. AJR 1995; 165: 309-313
15. Morteale B, Morteale K, Seynaeve P, Vandeveldt D, Kun-nen M, Ros PR. Hepatic bile duct hamartomas (von Meyenburg Complexes): MR and MR cholangiography findings. J Comput Assist Tomogr 2002; 26: 438-443
16. Sada PN, Ramakrishna B. Computed tomography of von Meyenburg complex simulating micro-abscesses. Australas Radiol 1994; 38: 225-226
17. Martinoli C, Cittadini G Jr, Rollandi GA, Conzi R. Case report: imaging of bile duct hamartomas. Clin Radiol 1992; 45: 203-205
18. Kudo M. Hepatic peribiliary cysts: clinically harmless disease with potential risk due to gradual increase in size and number. J Gastroenterol 2001; 36: 286-288
19. Tohmé-Noun C, Cazals D, Noun R, Menassa L, Valla D, Vilgrain V. Eur Radiol. 2008 Mar;18(3):493-9 Multiple biliary hamartomas: magnetic resonance features with histopathologic correlation.
20. Congenital biliary dilatation in autosomal dominant adult polycystic disease of the liver and kidneys. Arch Pathol Lab Med. 1988 Nov;112(11):1113-6
21. Jain D, Sarode VR, Abdul-Karim FW, Homer R, Robert ME. Evidence for the neoplastic transformation of von-Meyenburg complexes. Am J Surg Pathol. 2000; 24: 1131-1139
22. Hideaki Miura, Shingehiro Kitamura, Haruki Yamada. A variant form of autoimmune pancreatitis successfully treated by steroid therapy, accompanied by VMC. World J Gastroenterol 2009;15(5):622-627

Θεραπεία της Ψωριασικής Αρθρίτιδας

Χριστόδουλος Αντωνιάδης¹, Ιωάννης Μυριοκεφαλιτάκης¹, Ιωάννης Ραφτάκης¹, Αντωνία Ελέζογλου¹,
Αλέξανδρος Ευσταθίδης², Χαράλαμπος Αντωνιάδης¹, Φλώρα Ζερβού-Βάλβη³

¹Ρευματολογικό Τμήμα Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

²Ωτο-Ρινο-Λαρυγγολογικό Τμήμα Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

³Οδοντιατρικό Τμήμα - Στοματολογικό Ιατρείο Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Psoriatic Arthritis Treatment

Chr. Antoniadis¹, I. Myriokefalitakis¹, I. Raftakis¹, A. Elezoglou¹,
Al. Efstathidis², Char. Antoniadis¹, F. Zervou-Valvi³

¹Rheumatology Department, «Asklepieio Voula's General Hospital»

²Oto-Rhino-Laryngology Department, «Asklepieio Voula's General Hospital»

³Dental Department - Stomatological Clinics, «Asklepieio Voula's General Hospital»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Ψωριασική Αρθρίτιδα (ΨΑ) ορίζεται ως μία φλεγμονώδης ρευματική νόσος που συνοδεύεται από δερματική ψωρίαση και είναι συνήθως οροαρνητική ως προς τον IgM ρευματοειδή παράγοντα.

Αν και παλαιότερα η ΨΑ εθεωρείτο μια ήπια νόσος για την οποία υπήρχε επιφύλαξη ως προς την αναγκαιότητα χορήγησης τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων (DMARDs), είναι πλέον γνωστό ότι σε πολλές περιπτώσεις η νόσος μπορεί να είναι επιθετική με προοδευτικότητα συγκρίσιμη με αυτή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ). Ποσοστό περίπου 20% των ασθενών με ΨΑ αναπτύσσουν καταστροφική και δυνητικά παραμορφωτική νόσο.

Ένα ενδιαφέρον ερώτημα είναι το ποιοι πάσχοντες από ΨΑ βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή καταστροφική νόσο. Μερικοί προγνωστικοί δείκτες προοδευτικότητας της νόσου θεωρούνται ο μεγάλος βαθμός αρθρικής συλλογής, η προσβολή >5

αρθρώσεων και ο μεγάλος αριθμός προηγούμενων ποικίλων θεραπειών (ιδίως η χρήση κορτικοειδών).

Ασθενείς HLA B 27, B 39 και DQW 3 θετικοί, φαίνεται να βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν διαβρωτική νόσο ενώ η παρουσία του HLA DR 7 φαίνεται να ασκεί προστατευτικό ρόλο. Η σημασία της παρουσίας anti-CCP αντισωμάτων πρέπει να διευκρινισθεί μελλοντικά.

Πάντως, φαίνεται ότι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου θα έπρεπε ίσως να θεραπεύονται επιθετικότερα για πρόληψη της προοδευτικότητας της νόσου.

Η θεραπεία της ΨΑ στοχεύει στον έλεγχο της φλεγμονής και την πρόληψη της αρθρικής καταστροφής.

Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στην παρουσίαση των σύγχρονων απόψεων για την θεραπεία της ΨΑ.

Λέξεις κλειδιά: ΜΣΑΦ, Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, Βιολογικοί παράγοντες, Χειρουργική θεραπεία, Τοπικές εγχύσεις κορτικοειδών

ABSTRACT

Psoriatic arthritis is an inflammatory rheumatic disease, accompanied by skin psoriasis, usually seronegative for IgM RF.

Formerly regarded as a mild disease, there was a reluctance to use DMARD's in the past, now it is well known that in many cases the disease can be aggressive with an evolution comparable that of rheumatoid arthritis.

An interesting question is how many patients with psoriatic arthritis are in great danger to develop severe destructive disease. Some prognostic factors are great synovial effusion, involvement >5 joints, and the amount of previous given treatments (especially corticosteroid use).

Patients with HLA-B27, B39, DQW3 seem to be in great danger for erosive disease, while the presence of HLA DR7 seems to be protective. The significance of the presence of anti-CCP antibodies needs further clarification in the future.

However, patients in higher risk should be treated more aggressive in order to prevent disease evolution. Treatment of psoriatic arthritis is aimed to control inflammation and prevent joint destruction.

This study scopes to present the current views regarding the psoriatic arthritis treatment.

Kew words: NSAIDS; DMARDS; biological agents; surgical therapy; steroids local injections

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ψωριασική Αρθρίτιδα (ΨΑ) ορίζεται ως μία φλεγμονώδης ρευματική νόσος που συνοδεύεται από δερματική ψωρίαση και είναι συνήθως οροαρνητική ως προς τον IgM ρευματοειδή παράγοντα¹.

Αν και παλαιότερα η ΨΑ εθεωρείτο μια ήπια νόσος για την οποία υπήρχε επιφύλαξη ως προς την αναγκαιότητα χορήγησης τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων (DMARDs), είναι πλέον γνωστό ότι σε πολλές περιπτώσεις η νόσος μπορεί να είναι επιθετική με προοδευτικότητα συγκρίσιμη με αυτή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ).

Ποσοστό περίπου 20% των ασθενών με ΨΑ αναπτύσσουν καταστροφική και δυνητικά παραμορφωτική νόσο².

Ένα ενδιαφέρον ερώτημα είναι το ποιοι πάσχοντες από ΨΑ βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή καταστροφική νόσο. Μερικοί προγνωστικοί δείκτες προοδευτικότητας της νόσου θεωρούνται ο μεγάλος βαθμός αρθρικής συλλογής, η προσβολή >5 αρθρώσεων και ο μεγάλος αριθμός προηγούμενων ποικίλων θεραπειών (ιδίως η χρήση κορτικοειδών)²⁻⁴. Για κάθε νέα φλεγμαίνουσα άρθρωση ο κίνδυνος μελλοντικής βλάβης αυξάνεται κατά 4%⁵.

Σε μία μεγάλη μελέτη από τους 129 ασθενείς με ΨΑ 47% ανέπτυξαν τουλάχιστον μία διάβρωση μετά από 2 χρόνια⁶.

Ασθενείς HLA B 27, B 39 και DQW 3 θετικοί, φαίνεται να βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν διαβρωτική νόσο ενώ η παρουσία του HLA DR 7 φαίνεται να ασκεί προστατευτικό ρόλο⁶.

Η παρουσία anti-CCP αντισωμάτων σε μία μελέτη συνοδευόταν από αυξημένη συχνότητα πολυαρθρίτιδας και καταστροφικής νόσου⁷, ενώ σε άλλη μελέτη τα αντισώματα αυτά ανιχνεύθηκαν μόνο σε 7 από τους 558 ασθενείς⁸.

Είναι εύλογο ότι ο ρόλος των αυτοαντισωμάτων αυτών πρέπει να διευκρινισθεί μελλοντικά. Με βάση τα παραπάνω, φαίνεται ότι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου θα έπρεπε ίσως να θεραπεύονται επιθετικότερα για πρόληψη της προοδευτικότητας της νόσου.

Η θεραπεία της ΨΑ στοχεύει στον έλεγχο της φλεγμονής και την πρόληψη της αρθρικής καταστροφής^{9,10}.

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ

Η θεραπεία της ΨΑ συνήθως αρχίζει με τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs)^{9,10}. Στη κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τόσο οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) όσο και οι μη εκλεκτικοί αναστολείς του ενζύμου. Δυστυχώς δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες για τη χρήση των NSAIDs στην ΨΑ, με αποτέλεσμα η επιλογή ενός NSAID να εξαρτάται εν πολλοίς από την υποκειμενική εξοικείωση του γιατρού με κάποιο από τα φάρμακα αυτά.

Η χρήση των αναστολέων της COX-2 είναι ίσως η λύση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη γαστροτοξικότητας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες ελέγχου των παραγόντων αυτών στην ΨΑ. Η τρέχουσα όμως εμπειρία δείχνει ότι δεν είναι αποτελεσματικότεροι των συμβατικών NSAID's, ενώ πρέπει πάντοτε να έχουμε υπόψη ότι οι COX-2 αναστολείς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Στους ασθενείς με ισχαιμική νόσο, η χρήση των κλασικών NSAIDs είναι καταλληλότερη. Η συγχορήγηση αντιελκωτικών φαρμάκων μειώνει τον κίνδυνο γαστροτοξικότητας. Τα NSAID's ελέγχουν την ήπια αρθρική φλεγμονή στην ΨΑ, είναι δε επίσης αποτελεσματικά και επί αξονικής προσβολής^{9,10}.

ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

Τα κορτικοειδή σε τοπική χρήση μπορεί να είναι αποτελεσματικά ιδίως σε ασθενείς με μονοαρθρίτιδα αλλά και στην ενθεσίτιδα και τενοντίτιδα που συχνά συνοδεύουν την ΨΑ. Η συστηματική χορήγηση των κορτικοειδών στην ΨΑ πρέπει να γίνεται με προσοχή γιατί υπάρχει ο κίνδυνος της υποτροπής του δερματικού εξανθήματος μετά τη διακοπή της χορήγησής τους.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής χορηγούνται επί αποτυχίας ελέγχου της αρθρικής φλεγμονής με τη χρήση NSAID's, επειδή δε η προοδευτική αρθρική βλάβη είναι πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς με μεγάλο αριθμό φλεγμαινουσών αρθρώσεων, οι ασθενείς αυτοί φαίνεται να ωφελούνται από την πρώιμη χορήγηση των τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων (DMARD's).

Τα DMARD's πρέπει οπωσδήποτε να χορηγούνται στις περιπτώσεις ασθενών με επιθετική νόσο, η επιλογή δε του κατάλληλου φαρμάκου εξαρτάται εν μέρει από τη συνύπαρξη ενεργού δερματικής ψωρίασης. Φάρμακα που χορηγούνται για τον έλεγχο της δερματικής ψωρίασης μπορεί να χορηγούνται και σε ασθενείς στους οποίους συνυπάρχουν ψωρίαση και αρθρίτιδα.

Φαρμακευτικοί παράγοντες όπως η μεθοτρεξάτη, PUVA, τα παράγωγα του ρετινοϊκού οξέως και η κυκλοσπορίνη-Α έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τόσο τη δερματική, όσο και την αρθρική νόσο^{9,11-13}. Εν τούτοις πρέπει να υπογραμμισθεί ότι καμία από τις παραπάνω θεραπείες δεν έχει αποδειχθεί ότι καθυστερεί ή αναστέλλει την προοδευτική εξέλιξη της αρθρικής βλάβης.

Οι αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-αφα (anti-TNF) μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματικοί για την αντιμετώπιση τόσο της δερματικής όσο και της αρθρικής νόσου.

Σε ασθενείς στους οποίους η δερματική νόσος δεν παριστά ιδιαίτερο πρόβλημα, μπορεί να χορηγηθούν φάρμακα όπως τα ανθελονοσιακά, η σουλφασαλαζίνη, ο χρυσός, η πενικιλλαμίνη και η αζαθειοπρίνη. Καμία επίσης από τις θεραπείες αυτές δεν έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την εξέλιξη της αρθρικής νόσου.

ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Η μεθοτρεξάτη (MTX) είναι το συχνότερα χρησιμοποιούμενο φάρμακο στην κλινική πράξη, παρά τον εντυπωσιακά μικρό αριθμό τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών σχετικά με τη χρήση της MTX στην ΨΑ.

Πριν την μελέτη του Scarpa και συν.¹⁴, υπήρξαν μόνο δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σχετικά με τη θεραπευτική χρήση της MTX στη ΨΑ που και οι δύο ανέφεραν αποτελεσματικότητα του φαρμάκου τόσο στις δερ-

ματικές όσο και στις αρθρικές εκδηλώσεις^{15,16}.

Ο Scarpa και συν. έδειξαν την αποτελεσματικότητα μικρών δόσεων MTX στις κλινικές εκδηλώσεις της πρώιμης ΨΑ.

Επίσης πρόσφατα μία μελέτη 10ετούς διάρκειας του Chandran και συν.¹⁷ (1994-2004) σε 59 ασθενείς, έδειξε ότι η χρήση υψηλότερων δόσεων MTX (μέση δόση 16.2mg εβδομαδιαίως) είχε καλύτερη αποτελεσματικότητα σε κλινικό και ακτινολογικό επίπεδο (προκάλεσε καθυστέρηση της εξέλιξης των ακτινολογικών αλλοιώσεων).

Η MTX θεωρείται το DMARD εκλογής για τη θεραπεία της ΨΑ. Χορηγείται per os ή παρεντερικά σε δόση 7.5 έως και 25 mg εβδομαδιαίως, η δε θεραπευτική απόκριση αρχίζει μετά από 4-6 εβδομάδες από την αρχική χορήγηση.

Έχει προταθεί η παρεντερική χορήγηση του φαρμάκου σε δόσεις >15 mg λόγω καλύτερης βιοδιαθεσιμότητάς του¹⁸.

Στην περίπτωση αυτή, η υποδόρια χορήγηση φαίνεται να υπερέχει της ενδομυϊκής. Την επόμενη της χορήγησης της MTX χορηγείται φυλλικό οξύ σε συχνότητα που κυμαίνεται από 1 έως 6 ημέρες εβδομαδιαίως. Ασθενείς που παρουσιάζουν δυσανεξία στο φυλλικό οξύ, μπορεί να λαμβάνουν φολλινικό οξύ (5mg την επόμενη της λήψης της MTX).

Ασθενείς που δεν απαντούν σε εβδομαδιαία δόση MTX 25mg για 6-8 εβδομάδες θεωρούνται κακοί απαντητές και δεν είναι πιθανό να ανταποκριθούν σε επιπλέον χορήγηση του φαρμάκου. Αντίθετα, η διακοπή της MTX σε ανταποκριθέντες στη θεραπεία ασθενείς, συνοδεύεται συχνά από σοβαρή υποτροπή τόσο της αρθρικής όσο και της δερματικής νόσου.

Οι σοβαρότερες παρενέργειες της MTX περιλαμβάνουν ηπατοτοξικότητα, διάμεση πνευμονική νόσο και καταστολή του μυελού των οστών. Ο ρόλος της βιοψίας ήπατος για τον καθορισμό της ηπατοτοξικότητας από MTX δεν έχει διευκρινισθεί. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Δερματολογίας συνιστά μία βιοψία πριν και επανάληψή της μετά από την χορήγηση συνολικής δόσης 1.5gr του φαρμάκου. Ακολουθώντας δε επαναλήψεις μετά από χορήγηση 1-1.5gr MTX¹⁹. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) συνιστά ηπατική βιοψία πριν την έναρξη θεραπείας με MTX μόνο σε ασθενείς με ιστορικό αλκοολισμού, σε ασθενείς με επίμονα υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων ή ιστορικό χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C και επανάληψη της βιοψίας ανάλογα με τις τυχόν ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας²⁰.

Οι παραπάνω οδηγίες αφορούν τους ασθενείς με RA, αφού δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες για τους ασθενείς με ΨΑ.

Η MTX πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική βλάβη (GFR<20 ml/min ή κρεατινίνη ορού >3.4mg/dl) δεν πρέπει να χορηγείται MTX ενώ σε ασθενείς με μικρού βαθμού νεφρική βλάβη το φάρμακο μπορεί να χορηγείται σε μικρότερη δόση.



ΣΟΥΛΦΑΣΑΛΑΖΙΝΗ

Σε ελεγχόμενες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η σουλφασαλαζίνη (SZ) μπορεί να είναι αποτελεσματική στην θεραπεία της περιφερικής αρθρίτιδας στις οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες και ειδικότερα στην ΨΑ^{21,22}. Η SZ απεδείχθη επίσης αποτελεσματική και για τη δερματική ψωρίαση²¹⁻²⁴.

Εν τούτοις, άλλες μελέτες δεν έδειξαν αποτελεσματικότητα της SZ²⁴.

Επίσης δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματική επί αξονικής προσβολής²⁵.

Η απαιτούμενη θεραπευτική δόση της SZ φαίνεται να είναι υψηλότερη απ' ό,τι στη RA²¹⁻²⁴.

Οι συχνότερες παρενέργειες του φαρμάκου είναι οι γαστρεντερικές, όμως άλλες παρενέργειες όπως φαρμακογενής λύκος, τοξική επιδερμική νεκρόλυση και άλλες έχουν αναφερθεί^{26,27}.

ΛΕΦΛΟΥΝΟΜΙΔΗ

Σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη παρατηρήθηκαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα από την χορήγηση της λεφλουνομίδης στην ΨΑ²⁸.

Σε μία άλλη μεγαλύτερη πολυκεντρική διεθνή μελέτη σε 190 τυχαίοποιημένους ασθενείς που έλαβαν λεφλουνομίδη σε δόση 20mg ημερησίως επί 24 μήνες, παρατηρήθηκε

σημαντική βελτίωση τόσο της δερματικής όσο και της αρθρικής νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo²⁹. Είναι άγνωστο αν η λεφλουνομίδη αναστέλλει την εξέλιξη των ακτινολογικών αλλοιώσεων αφού στη μελέτη αυτή δεν έγινε παρόμοια αξιολόγηση.

Οι συχνότερες παρενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν διάρροια και αύξηση των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης.

Ορισμένοι συγγραφείς συνιστούν την χορήγηση του φαρμάκου αυτού επί μη απόκρισης ή εμφάνισης παρενεργειών από την χορήγηση MTX.

ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ

Η κυκλοσπορίνη (CSA) στην ΨΑ χορηγείται σε δόσεις που κυμαίνονται μεταξύ 2.5 και 5mg/kgΣΒ ημερησίως. Η απαντητικότητα στη θεραπεία παρατηρείται μετά από περίοδο χορήγησης 3-4 μηνών. Δεν υπάρχουν διπλές-τυφλές ελεγχόμενες μελέτες για την χρήση της CSA στην ΨΑ.

Οι ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά της στην ΨΑ προέρχονται κύρια από δύο μελέτες.

Η πρώτη από αυτές, πολυκεντρική ανοικτή μη ελεγχόμενη επί 55 ασθενών που έλαβαν CSA για 6 μήνες (μέση δόση 2.7mg/kgΣΒ ημερησίως), έδειξε σημαντική βελτίωση στο 30%-50% των ασθενών όσον αφορά στον έλεγχο τόσο της αρθρικής (52%), όσο και της δερματικής νόσου³⁰.

Η δεύτερη ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη περιελάμβανε 99 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε CSA (δόση 3-5 mg/kgΣΒ ημερησίως) και SZ (2gr/ημερησίως). Η ομάδα των ασθενών με CSA παρουσίασε σημαντικά καλύτερη απαντητικότητα από αυτή της SZ³¹. Στη μελέτη αυτή οι σημαντικότερες παρενέργειες που παρατηρήθηκαν από την χρήση της CSA ήταν υπέρταση, νεφροτοξικότητα και μία ποικιλία νευρολογικών επιπλοκών.

Η CSA έχει σημαντικού βαθμού νεφροτοξικότητα και ως εκ τούτου πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική βλάβη. Κατά την χορήγησή της απαιτείται συχνός έλεγχος της κρεατινίνης ορού.

Η συνδυασμένη θεραπεία της CSA με MTX σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στη μονοθεραπεία με MTX αποδείχθηκε αποτελεσματική σε μία μελέτη με 72 ασθενείς³². Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε επίσης καθυστέρηση της εξέλιξης των ακτινολογικών αλλοιώσεων στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό MTX+CSA απ' ό,τι στην ομάδα που έλαβε μόνο MTX.

ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΑ

Τόσο η χλωροκίνη σε δόση ίση ή μικρότερη των 3.5 mg/kgΣΒ ημερησίως όσο και η υδροξυχλωροκίνη σε δόση ίση ή μικρότερη των 6.5mg/kgΣΒ ημερησίως χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΨΑ. Προτιμάται η υδροξυχλωροκίνη λόγω του μικρότερου κινδύνου πρόκλησης τοξικότητας από τον αμφιβληστροειδή. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα από την χρήση των ανθελονοσιακών φαρμάκων εμφανίζεται μετά από τρεις περίπου μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Υπάρχουν ανέκδοτες αναφορές παρόξυνσης του δερματικού εξανθήματος από τη χρήση ανθελονοσιακών, που δεν επιβεβαιώθηκαν όμως σε μία ελεγχόμενη μελέτη³³.

Στους ασθενείς που θεραπεύονται με ανθελονοσιακά φάρμακα πρέπει να συνιστάται αποφυγή έκθεσης στον ήλιο και περιοδική οφθαλμολογική εξέταση για την πρόωμη αποκάλυψη τυχόν οφθαλμοτοξικότητας.

ΑΛΑΤΑ ΧΡΥΣΟΥ

Η ενδομυϊκή χορήγηση του χρυσού έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότερη από την per os χορήγηση του φαρμάκου στην ΨΑ³⁴.

Ο χρυσός χορηγείται ενδομυϊκά σε δόση 50mg εβδομαδιαίως για τουλάχιστον 20 εβδομάδες.

Οι κυριότερες παρενέργειες της χρυσοθεραπείας περιλαμβάνουν καταστολή του μυελού των οστών και νεφρωσικό σύνδρομο λόγω μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας.

ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ

Υπάρχει μία μόνο ελεγχόμενη μελέτη με θεραπευτική χρήση της αζαθειοπρίνης (AZA) στην ΨΑ³⁵. Στην μελέτη

αυτή καταγράφηκε σημαντική βελτίωση στους 4 και μέτρια στους 2 από τους 6 ασθενείς που έλαβαν AZA, τόσο στην δερματική όσο και την αρθρική νόσο. Σε μία άλλη μη ελεγχόμενη μελέτη³⁶ καταγράφηκε σημαντική βελτίωση στους 28 ασθενείς που έλαβαν AZA.

ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΟΥ ΡΕΤΙΝΟΕΙΔΟΥΣ ΟΞΕΟΣ

Τα παράγωγα του ρετινοειδούς οξέος χορηγούνται σε δόση κυμαινόμενη από 25-100mg ημερησίως και η δράση τους εκδηλώνεται ύστερα από 4 περίπου μήνες χορήγησης. Οι κύριες παρενέργειες των ρετινοειδών περιλαμβάνουν ξηρότητα δέρματος και βλεννογόνων και υπερλιπιδαιμία. Κλινικές μελέτες εκπονήθηκαν με την ετρετινάτη³⁷, η οποία όμως αποσύρθηκε από την αγορά λόγω της τοξικότητάς της. Η αξία της ακιτρετίνης στην ΨΑ είναι αβέβαιη. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα παράγωγα του ρετινοϊκού οξέος σε ασθενείς με ψωρίαση μπορεί να προκαλέσουν εξοστρώσεις που είναι πρόξενοι αρθραλγίων.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ TNF

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-alpha (TNFα) είναι μία δυνητική κυτταροκίνη που παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία και την αρθρική καταστροφή στην ΨΑ. Η ελάττωση ή αναστολή των δραστηριοτήτων της κυτταροκίνης αυτής, ελαττώνει την άμεσή της δράση, όπως και τη δράση άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η αποτελεσματικότητα της αναστολής του TNF στην ΨΑ έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες^{38,39}.

ΕΤΑΝΕΡΣΕΠΤΗ

Η ετανερσέπτη, ένας διαλυτός υποδοχέας που δεσμεύει τον TNF, έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία της ψωρίασης και της ΨΑ τόσο στην Ευρώπη όσο και στις ΗΠΑ. Σε μια διπλή τυφλή ελεγχόμενη μελέτη του Mease και συν.⁴⁰ σε 60 ασθενείς με ΨΑ διάρκειας 3 μηνών, παρατηρήθηκε ACR 20 απάντηση στο 73% των ασθενών vs 13% της ομάδας του placebo, και βελτίωση του δερματικού εξανθήματος στο 50% vs 0% στο placebo. Το PsARC επιτεύχθηκε από το 73% των ασθενών vs 13% των μαρτύρων.

Το 2004 μια πολυκεντρική ελεγχόμενη μελέτη⁴¹ περιελάμβανε 205 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν ετανερσέπτη 25mg δις εβδομαδιαίως και placebo. Περίπου 50% των ασθενών ελάμβαναν ταυτόχρονα και MTX. 7 ασθενείς είχαν αξονική προσβολή και 3 πυρωτική μορφή ΨΑ. Σαν δείκτης πρωτογενούς αξιολόγησης θεωρήθηκε μια ACR 20 απάντηση στις 24 εβδομάδες θεραπείας, ενώ οι δείκτες δευτερογενούς έκβασης περιελάμβαναν ACR 50, ACR 70, PsARC και αξιολόγηση της βελτίωσης της δερματικής νόσου με το PASI Score. ACR 20 απαντήσεις παρατηρήθηκαν σε σημαντικότερο



ποσοστό στους λαμβάνοντες ετανερσέπτη (59% vs 15% placebo).

ACR 50 και ACR 70 απαντήσεις παρατηρήθηκαν στο 37% και 9% των λαμβανόντων ετανερσέπτη στο τέλος της 24ης εβδομάδας θεραπείας. PsARC απάντηση σημειώθηκε στο 72% των λαμβανόντων ετανερσέπτη vs 24% της ομάδας του placebo.

Η λειτουργικότητα που αξιολογήθηκε με τον δείκτη HAQ βελτιώθηκε σημαντικά στην ομάδα της ετανερσέπτης (54% vs 6% της ομάδας placebo) στις 24 εβδομάδες θεραπείας.

Η δερματική ψωρίαση επίσης βελτιώθηκε σημαντικά στην ομάδα της ετανερσέπτης (μέση βελτίωση στο PASI score 42% vs 8% επιδείνωσης στην ομάδα του placebo).

Παρατηρήθηκε σημαντική καθυστέρηση της εξέλιξης των ακτινολογικών αλλοιώσεων στην ομάδα της ετανερσέπτης συγκριτικά με την ομάδα του placebo μετά από 1 χρόνο παρατήρησης (μέση αλλαγή - 0.03 vs +1.0 στο συνολικό ακτινολογικό Sharp score αντίστοιχα).

Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και στο 2^ο χρόνο παρατήρησης⁴².

Οι κύριες παρενέργειες που παρατηρήθηκαν από την χρήση της ετανερσέπτης ήταν προκάρδιο άλγος μη οφειλόμενο σε καρδιακή νόσο, νεφρολιθίαση, απομυελινωτική νόσος και συγκοπτική κρίση σε έναν ασθενή αντίστοιχα.

Σε μία πρόσφατη μελέτη παρακολούθησης 3 χρόνων, άνω των 80% των λαμβανόντων ετανερσέπτη ασθενών συνέχισε τη θεραπεία, ενώ το 48% βρισκόταν σε ύφεση κατά των 3^ο χρόνο θεραπείας⁴³.

ΙΝΦΛΙΞΙΜΑΜΠΗ

Η ινφλιξιμάμπη (infliximab), ένα ανθρώπινο χιμαιρικό αντι-TNF αντίσωμα που χορηγείται ενδοφλεβίως, απεδείχθη δραστική στη θεραπεία της RA^{44,45}.

Μη ελεγχόμενες μικρής διάρκειας μελέτες έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ΨΑ^{46,47,47a}.

Ασθενείς με νόσο ανθεκτική στα DMARD's μπορεί να ευεργετούνται από την χρήση infliximab⁴⁸. Σε μία μελέτη η εφ'άπαξ χορήγηση infliximab σε δόση 3mg/kgΣΒ, προκάλεσε σημαντική ελάττωση των διηθήσεων από μακροφάγα στον αρθρικό υμένα και μέτρια των Τ-λεμφοκυττάρων στο αρθρικό υγρό, όπως κατεδείχθη σε βιοψία 48 ώρες μετά την ενδοφλέβια έγχυση⁴⁹.

Υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του infliximab από 3 διπλές τυφλές ελεγχόμενες μελέτες στην ΨΑ⁴⁹⁻⁵¹.

Στις δύο μεγαλύτερες πολυεθνικές ελεγχόμενες μελέτες για την ΨΑ (IMPACT και IMPACT 2) 104 και 200 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε infliximab και placebo αντίστοιχα^{50,51}.

IMPACT:

Στη μελέτη αυτή τα επίπεδα των ACR20 απαντήσεων μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας ήταν σημαντικά καλύτερα

στην ομάδα του infliximab συγκριτικά με την ομάδα του placebo (65% vs 10%). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς από την ομάδα του infliximab αναφέρθηκαν επίσης ύστερα από αξιολόγηση με τον δείκτη PsARC (75% vs 21%) και τον DAS (89% vs 25%). Η δακτυλίτιδα και η ενθεσίτιδα επίσης βελτιώθηκαν στην ομάδα του infliximab.

Η δερματική ψωρίαση βελτιώθηκε σημαντικά με το 68% των ασθενών της ομάδας του infliximab να επιτυγχάνει βελτίωση >75% στον δείκτη PASI, γεγονός που δεν επετεύχθη σε κανένα ασθενή της ομάδας του placebo. Επτά ασθενείς εγκατέλειψαν τη μελέτη λόγω παρενεργειών (αντίδραση κατά την έγχυση, σηπτική αρθρίτιδα, ρήξη τένοντα, αύξηση ηπατικών ενζύμων, άσθμα και μηνιγγίωμα).

IMPACT 2:

Τα επίπεδα των ACR20 απαντήσεων ήταν σημαντικά αυξημένα μετά από 14 εβδομάδες στην ομάδα του infliximab συγκριτικά με την ομάδα του placebo (58% vs 11%). Η ομάδα του infliximab είχε επίσης σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν βελτίωση του PASI (64% vs 2%), ενώ το ποσοστό των ασθενών με ενεργό δακτυλίτιδα (18% vs 30%) και ενθεσίτιδα (22% vs 34%) ήταν επίσης σημαντικά μικρότερο στην ομάδα του infliximab.

Παρατηρήθηκε επίσης καθυστέρηση στην εξέλιξη των ακτινολογικών αλλοιώσεων στην ομάδα του infliximab.

Η ποιότητα ζωής και η λειτουργικότητα βελτιώθηκαν σημαντικά στην ομάδα του infliximab ύστερα από 1 και 2 χρόνια θεραπείας αντίστοιχα.

Το φάρμακο έχει εγκριθεί για την θεραπεία της ΨΑ στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη.

ΑΝΤΑΛΙΜΟΥΜΑΜΠΗ

Το adalimumab, ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF, φαίνεται επίσης να είναι δραστικό στη θεραπεία της ΨΑ.

Σε μία πολυκεντρική μελέτη (ADEPT), 315 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab (40mg/ανά 15 ήμερο υποδορίως) και placebo⁵². Μετά από 6 μήνες ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών της ομάδας του adalimumab πέτυχαν ACR20 απάντηση σε σύγκριση με την ομάδα του placebo (57% vs 15%). Η δερματική νόσος ελεγχόταν επίσης καλύτερα στην ομάδα του adalimumab (PASI 75 στο 59% vs 1%). Επιπρόσθετα, στους ασθενείς της ομάδας που ελάμβανε το φάρμακο, παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην εξέλιξη των ακτινολογικών αλλοιώσεων, καλύτερη ποιότητα ζωής και βελτίωση του αισθήματος εύκολης κόπωσης. Στην ομάδα του adalimumab παρατηρήθηκαν συχνότερα αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης, παροδικής φύσεως στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Στην επέκταση της μελέτης αυτής, διάρκειας 48 εβδομάδων, 151 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση της αρθρικής και της δερματικής

νόσου, ελαττωμένα επίπεδα σωματικής και λειτουργικής ανικανότητας και αναστολή της εξέλιξης των ακτινολογικών αλλοιώσεων⁵³.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Η αλεφασέπτη είναι μία πρωτεΐνη σύντηξης. Συνδυάζει μέρος ενός αντισώματος με μία πρωτεΐνη που εμποδίζει την ανάπτυξη ορισμένων τύπων T-κυττάρων. Σε μία μελέτη παρατήρησης 6 από τους 11 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση ύστερα από την χορήγηση του βιολογικού αυτού παράγοντα σε δόση 7,5mg εβδομαδιαίως σε ενδοφλέβια χορήγηση⁵⁴. Οι συχνότερες παρενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν γριππώδης συνδρομή και λοιμώξεις. Η αλεφασέπτη έχει αποδειχθεί δραστική στη θεραπεία της κατά πλάκας ψωρίασης. Σε μία άλλη μελέτη 185 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 και έλαβαν αλεφασέπτη 15mg εβδομαδιαίως + MTX ή placebo+MTX. Οι ασθενείς της ομάδας της αλεφασέπτης+MTX πέτυχαν ACR20 απάντηση σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό την 24η εβδομάδα απ' ό,τι η ομάδα του placebo+MTX (54% vs 23%)⁵⁵.

Ένας άλλος παράγοντας που υπεισέρχεται στην λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων το efalizumab, ένα αντίσωμα έναντι των CD11a, δεν αποδείχθηκε δραστικό στην ΨΑ⁵⁶. Το golimumab, ένα ανθρώπινο anti-TNF μονοκλωνικό αντίσωμα αποδείχθηκε τελευταία δραστικό στην θεραπεία της ΨΑ. Σε μία μεγάλη διπλή τυφλή ελεγχόμενη μελέτη, το golimumab σε δόση 50 ή 100mg μηνιαίως ήταν δραστικό τόσο για την αρθρική νόσο όσο και τη δερματική νόσο, τη δακτυλίτιδα, την ενθεσίτιδα και τις αλλοιώσεις των ονύχων^{57,58}.

Η ιντερλευκίνη-12 (IL-12) και η ιντερλευκίνη-23 (IL-23) έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκονται στην παθογένεια της ψωρίασης και της ΨΑ. Το ustekinumab ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του P40 του υποδοχέα των κυτοκινών αυτών, έχει αποδειχθεί δραστικό στη δερματική ψωρίαση.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ustekinumab στην ΨΑ αξιολογήθηκαν σε μία μεγάλη μελέτη στην οποία 146 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τον παράγοντα αυτό (76) ή placebo (70) άπαξ εβδομαδιαίως επί 4 εβδομάδες⁵⁹. Τα ACR20 επίπεδα σε 12 εβδομάδες ήταν 42% για την ομάδα του ustekinumab vs 14% της ομάδας του placebo.

Η Βιταμίνη D3 έχει αποδειχθεί δραστική σε μικρό αριθμό ασθενών⁶⁰.

Ιχθυέλαιο: Αν και οι αρχικές μελέτες έδειχναν κάποιο ρόλο του στην θεραπεία της ΨΑ⁶¹, τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε μεγαλύτερες διπλές τυφλές ελεγχόμενες μελέτες^{62,63}.

Η βρωμοκρυπτίνη αποδείχθηκε δραστική σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με ΨΑ⁶⁴.



Η χρήση του πεπτιδίου T μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με ΨΑ στα πλαίσια HIV λοίμωξης⁶⁵.

Μία μικρή μελέτη αναφέρεται σε 3 ασθενείς με ΨΑ που εμφάνισαν βελτίωση τόσο στις δερματικές όσο και στις αρθρικές εκδηλώσεις ύστερα από εξωσωματική φωτοχημειοθεραπεία⁶⁶.

Όσον αφορά τη θεραπεία της ΨΑ με κολχικίνη, τα αποτελέσματα είναι αλληλοσυγκρουόμενα. Έχουν αναφερθεί δύο σχετικές μελέτες. Στη μία υπήρξε θεραπευτικό αποτέλεσμα⁶⁷, ενώ στην άλλη όχι⁶⁸. Σε μία μη ελεγχόμενη σειρά 6 ασθενών που έλαβαν μουκοφαινολικό οξύ (2g ημερησίως) παρατηρήθηκε βελτίωση τόσο στη δερματική ψωρίαση όσο και στην αρθρίτιδα⁶⁹.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Υπάρχει έλλειψη δεδομένων αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και την επιδημιολογία της χειρουργικής θεραπείας στην ΨΑ. Σε μία μελέτη με 440 πάσχοντες από ΨΑ απεκαλύφθη ότι 31 από αυτούς (7%) είχαν ανάγκη χειρουργικής θεραπείας⁷⁰.

Όταν η ΨΑ οδηγεί σε σοβαρή αρθρική βλάβη που συνεπάγεται περιορισμό της κινητικότητας και επηρεασμό της λειτουργικότητας, τότε απαιτείται αρthroπλαστική της υπεύθυνης άρθρωσης⁷¹.

Μία ανασκόπηση του τύπου των επεμβάσεων που έγιναν σε μία σειρά ασθενών με ΨΑ απεκάλυψε τα εξής: Σε ασθενείς με ολιγοαρθρίτιδα απαιτήθηκε χειρουργική αποκατάσταση του ισχίου ή του γόνατος, σε ασθενείς με προσβολή των άνω φαλαγγικών αρθρώσεων συνήθως χειρουργική αποκατάσταση των άκρων χειρών, ενώ σε ασθενείς με πολυαρθρίτιδα μία ποικιλία επεμβάσεων⁷².

Σε μία άλλη μελέτη, ενώ τα αποτελέσματα της αρthroπλαστικής του ισχίου ήταν ενθαρυντικά, φαίνεται να συνοδεύεται από εκσεσημασμένες εξοστρώσεις και περιορισμό της κινητικότητας της άρθρωσης⁷³.

Η εμπειρία από την αρthroπλαστική των μικρών αρθρώσεων σε ασθενείς με ΨΑ είναι απογοητευτική γιατί παρατηρήθηκε ίνωση γύρω από την πρόθεση. Γενικά, οι ασθενείς με ΨΑ δεν ευεργετούνται όσο θα αναμενόταν από την χειρουργική θεραπεία⁷².

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Δεν υπάρχει προς το παρόν ομοφωνία ως προς την καλύτερη μέθοδο αξιολόγησης του θεραπευτικού αποτελέσματος των ασθενών με ΨΑ στις κλινικές μελέτες ή την καθημερινή κλινική πράξη.

Μία ανασκόπηση που δημοσιεύθηκε το 2004 υπογράμμισε την ανάγκη ανάπτυξης σταθερών μεθόδων ελέγχου

της δραστηριότητας της νόσου στους εξής τομείς⁷⁴:

Περιφερική αρθρίτιδα (πόνος, ευαισθησία, διόγκωση), κλινική σοβαρότητα της αρθρικής βλάβης (περιλαμβανομένου του περιορισμού της κινητικότητας, της αγκύλωσης ή της αστάθειας της άρθρωσης), μετρήσεις της κινητικότητας της σπονδυλικής στήλης, δακτυλίτιδα, тенонτίτιδα, ενθεσίτιδα, δερματική νόσο, λειτουργική ικανότητα και εύκολη κόπωση. Οι δείκτες αξιολόγησης του θεραπευτικού αποτελέσματος στην ΨΑ που έχουν υιοθετηθεί είναι αυτοί που πρωτογενώς χρησιμοποιήθηκαν σε ασθενείς με RA και που επίσης χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΨΑ όπως τα κριτήρια βελτίωσης του ACR (δηλαδή τα ACR20, ACR50 και ACR70), τα κριτήρια της EULAR βασισμένα στη δραστηριότητα της νόσου (DAS) και αυτά που αναπτύχθηκαν ειδικότερα για την αξιολόγηση της θεραπευτικής απόκρισης στην ΨΑ (PsARC) .

Ο απλός ακτινολογικός έλεγχος, η MRI και η υπερηχογραφία προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες αναφορικά με την απάντηση στη θεραπεία και την αξιολόγηση της δραστηριότητάς της στην πρόληψη της αρθρικής καταστροφής και της αγκύλωσης. Δεν υπάρχουν ακόμα αξιόλογοι δείκτες βασισμένοι στις παραπάνω απεικονιστικές τεχνικές, ωστόσο στις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες η μέθοδος Sharp για την αξιολόγηση των ακτινολογικών αλλοιώσεων και η κατά Van der Heijde τροποποίηση της μεθόδου αυτής, χρησιμοποιήθηκαν επιτυχώς⁷⁵.

Στην κλινική πράξη, οι απλές ακτινογραφίες των προσβεβλημένων περιφερικών αρθρώσεων, των ιερολαγονίων και της σπονδυλικής στήλης χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του βαθμού προοδευτικότητας της νόσου.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πρώτη προσέγγιση του πάσχοντος από ΨΑ είναι η αξιολόγηση του βαθμού ενεργότητας της νόσου και της αρθρικής βλάβης. Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να συνιστάται φυσική και επαγγελματική θεραπεία και να ενθαρρύνονται στο να αθλούνται.

Η D. Glandman συνιστά σε ήπια νόσο τη χορήγηση NSAID's (ιβουπροφαίνη, ναπροξένη, δικλοφενάκη) σε ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα, ενώ επί αξονικής προσβολής ινδομεθακίνη ή τολμετίνη.

Η εμπειρία από τους COX-2 αναστολείς δείχνει ότι δεν είναι ούτε δραστικότεροι, αλλά ούτε και καλύτερα ανεκτοί από τα κλασικά NSAID's.

Αν παρά την χορήγηση των NSAID'S η αρθρίτιδα παραμένει ενεργή χορηγείται ένα DMARD. Αν ο ασθενής παρουσιάζει 5 ή περισσότερες διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση, χορηγούνται MTX ή λεφλουνομίδα

με ανώτατες δόσεις τα 25 mg εβδομαδιαίως και τα 20mg ημερησίως αντίστοιχα. Εάν απαιτηθεί δόση MTX>15mg τότε προτιμάται η υποδόρια χορήγηση του φαρμάκου⁷⁶.

Σε ασθενείς που αρνούνται να λάβουν MTX μπορεί να χρησιμοποιηθεί η SZ. Πρέπει να τονίσουμε ότι κανένας από τους παραπάνω φαρμακευτικούς παράγοντες δεν απεδείχθη ότι προκαλεί αναστολή της εξέλιξης των ακτινολογικών αλλοιώσεων. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην χορήγηση MTX ύστερα από 3 μήνες, συνιστάται συνδυασμός με λεφλουνομίδα ή κυκλοσπορίνη. Εάν η χρήση λεφλουνομίδης αντενδείκνυται ή αν η συνδυασμένη θεραπεία αποδειχθεί ανεπαρκής τότε συνιστάται η θεραπεία με έναν anti- TNF παράγοντα.

Το Etanercept, το adalimumab και το infliximab έχουν εγκριθεί για την θεραπεία της ΨΑ. Το Etanercept σε δόση 25 mg ΥΔ δις εβδομαδιαίως ή 50 mg εφάπαξ εβδομαδιαίως, το adalimumab σε δόση 40 mg ανά 15νήμερο και το infliximab 3 mg/kgΣΒ ΕΦ κάθε 8 εβδομάδες έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί παράγοντες για τον έλεγχο της ΨΑ. Όλοι οι anti-TNF παράγοντες μπορεί να συνχορηγούνται με MTX.

Προ της έναρξης της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες γίνονται σαν τεστ ρουτίνας δερμοαντίδραση Mantoux και ακτινογραφία θώρακος. Επί θετικών ευρημάτων χορηγείται προφυλακτική αντιφυματική αγωγή.

Μία ομάδα εργασίας της Βρετανικής Ρευματολογικής Εταιρίας θέσπισε κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των anti-TNF παραγόντων στην ΨΑ. Η ομάδα αυτή προτείνει μία μεγαλύτερη διάρκεια χορήγησης των DMARD's πριν αποφασισθεί η χρήση ενός βιολογικού παράγοντα (6 vs 3 μήνες, και τουλάχιστον 2 μήνες μίας σταθερής δόσης «στόχου»)⁷⁷. Εκτός των συνήθων αντενδείξεων χρήσης των anti-TNF παραγόντων, οι βρετανικές οδηγίες συνιστούν επιπρόσθετα προσοχή στην χρήση τους σε ασθενείς που προηγουμένως υπεβλήθησαν σε θεραπεία με PUVA (>1000 joules), λόγω αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης δερματικού καρκίνου (μη μελάνωμα).

Μία διεθνής ομάδα ρευματολόγων και δερματολόγων για τη μελέτη και αξιολόγηση της ψωρίασης και της ΨΑ (GRAPPA), δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της ΨΑ, της δερματικής ψωρίασης και της συνοδού ονυχίας, της δακτυλίτιδας και της ενθεσίτιδας, βασισμένες σε μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας το 2006⁷⁸. Οι οδηγίες της ομάδας αυτής για τη θεραπεία της περιφερικής αρθρίτιδας είναι παρόμοιες με τις ήδη εκθεθείσες: Anti-TNF θεραπεία συνιστάται σε ασθενείς με αξονική προσβολή που δεν ανταποκρίνονται στα NSAID's όπως και στους ασθενείς με δακτυλίτιδα ή ενθεσίτιδα που δεν απαντούν στα NSAID's και τις τοπικές εγχύσεις κορτικοειδών.

Βιβλιογραφία

1. Αντωνιάδης Χρ: Συμβολή στη μελέτη των Αντιγόνων Ιστοσυμβατότητας στη Ψωριασική Αρθρίτιδα στον Ελληνικό πληθυσμό. Διδακτορική διατριβή, 2005.
2. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al: Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii14.
3. Gladman DD, Farewell VT: Progression in psoriatic arthritis: Role of time varying clinical indicators. *J Rheumatol* 1999; 26: 2409.
4. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Eguren T, Lopez-Lagunas I: A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 68.
5. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C: Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis (PSA): Multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995; 22: 675.
6. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O: A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1460.
7. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, et al: Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 511.
8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 4: 2665.
9. Bruce IN, Gladman DD: Psoriatic arthritis: recognition and management. *BioDrugs* 1998; 9: 271.
10. Cuellar ML, Citera G, Espinoza LR: Treatment of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 483.
11. Goodfield M: Skin lesions in psoriasis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 295.
12. Griffiths CE: Therapy for psoriatic arthritis: Sometimes a conflict for psoriasis [editorial]. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 409.
13. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al: Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 376.
14. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, et al: Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: Clinical and radiologic outcome. *J Rheumatol* 1995; 22: 241.
15. Ali Y, Tom BD, Schentag CT, et al: Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2708.
16. Gladman DD: Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: S62.
17. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD: Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol* 2008; 35: 469.
18. Hamilton RA, Kremer JM: Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 86.
19. Roenigk Jr HH, Auerbach R, Malbach HJ, Weinstein GD: Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1998; 19: 145.
20. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, et al: Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 316.
21. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al: Sulfasalazine in treatment of spondyloarthritis. A randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 618.
22. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, et al: Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: A double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995; 22: 894.
23. Clegg DO, Reda DJ, Meijas E, et al: Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2013.
24. Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, et al: The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: A clinic experience. *J Rheumatol* 1998; 25: 1957.
25. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M: Comparison of sulfasalazine and placebo for treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a department of veterans affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2325.
26. Veale DJ, Ho M, Moley KD: Sulfasalazine-induced lupus in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 383.
27. Jullien D, Wolkenstein P, Roupie E, et al: Toxic epidermal necrolysis after sulfasalazine treatment of mild psoriatic arthritis: warning on the use of sulfasalazine. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 573.
28. Scarpa R, Manguso F, Oriente A, et al: Leflunomide in psoriatic polyarthritis. *J Clin Rheumatol* 2002; 8: 286.
29. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al: Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1939.
30. Mahrle G, Schulze HD, Brautigam M, et al: Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporine A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. *Br J Dermatol* 1996; 135: 752.
31. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, et al: A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2274.
32. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al: A randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporine in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(6): 859.
33. Gladman DD, Blake R, Brubacher B, Farewell VT: Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1724.
34. Palit J, Hill J, Capell HA, et al: A multicentre double comparison of auranofin, intramuscular gold thiomalate and placebo in patients with psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 280.
35. Levy JJ, Paulus HE, Barnett EV, et al: A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in the rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1972; 15: 116.
36. Lee JC, Gladman DD, Schentag CT, Cook RJ: The long-term use of azathioprine in patients with psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 160.
37. Kinkhoff AV, Gerber E, Chalmers A, et al: Pilot study of etretinate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 789.
38. Heiberg MS, Kaufmann C, Rodevand E, et al: The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1038.
39. Saad AA, Symmons DPM, Noyce PR, Ashcroft DM: Risk and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2008; 35: 883.
40. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al: Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385.
41. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al: Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on the disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2264.
42. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al: Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006; 33: 712.
43. de Vlam K, Lories RJ, Janssen S: Sustained improvement in clinical

measures of psoriatic arthritis in etanercept: 3-year results in an inception cohort (Abstract). *Ann Rheum Dis* 2008; 67(suppl II): 525.

44. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al: Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α (c A2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 334: 1105.

45. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti tumor necrosis factor- α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1552.

46. Antoni C, Dechant C, Hanns-Martin Lorenz, PD, et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum* 2002; 47:506.

47. Van der Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (infliximab) in spondyloarthritis: An open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 428.

47a. Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT, et al: Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 156.

48. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, et al: Efficacy of infliximab in resistant psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 541.

49. Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB, et al: Early effects of tumor necrosis factor α blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 769.

50. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al: Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (infliximab) versus placebo in active spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755.

51. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al: Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150.

52. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al: Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3279.

53. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al: Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 476.

54. Kraan MC, van Kuijk AW, Dinant HJ, et al: Alefacept treatment in psoriatic arthritis: reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue is associated with improvement of clinical signs of arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2776.

55. Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC: Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1638.

56. Papp KA, Caro I, Leung HM, et al: Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg* 2007; 11: 57.

57. Kavanaugh A, Mease P, Krueger GG, et al: Golimumab, a new human TNF α antibody administered subcutaneously every 4 weeks in psoriatic arthritis patients: 52 week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study (Abstract). *Ann Rheum Dis* 2008; 67(Suppl II): 526.

58. Gladman D, Kavanaugh A, MacInnes I, et al: Golimumab, a new human TNF α antibody, administered every 4 weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Nail, enthesitis, and dactylitis response in the randomized, placebo-controlled, GO-REVEAL

study (Abstract). *Ann Rheum Dis* 2008; 67(Suppl II): 526.

59. Gottlieb AB, Mendelsohn A, Shen YK, et al: Randomized, placebo-controlled phase 2 study of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in psoriatic arthritis (Abstract). *Ann Rheum Dis* 2008; 67(Suppl II): 99.

60. Huckins D, Felson DT, Holic M: Treatment of psoriatic arthritis with oral 1,25-dihydroxyvitamin D₃: A pilot study. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1723.

61. Peloso P, Gladman DD: Fish oils in the treatment of psoriatic arthritis: An open study (Abstract). *Arthritis Rheum* 1992; 35 (Suppl 9): S225.

62. Soyland E, Funk J, Rajkka G, et al: Effect of dietary supplementation with very-long chain n-3 fatty acids in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1812.

63. Veale DJ, Torley H, Richards I, et al: A double-blind placebo controlled trial of Efamol Marine on skin and joint symptoms of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 954.

64. Buskila D, Sukenik S, Holcberg G, et al: Improvement of psoriatic arthritis in a patient treated with bromocriptine for hyperprolactinemia. *J Rheumatol* 1991; 18: 611.

65. Marcusson JA, Wetterberg L: Peptide-T in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. A case report. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 86.

66. de Misa RF, Asana JM, Harto A, et al: Psoriatic arthritis: One year study of treatment with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 1037.

67. Seidman P, Fjellner B, Johannesson A: Psoriatic arthritis treated with oral colchicines. *J Rheumatol* 1987; 14: 777.

68. McKendry RJ, Kraag G, Seigel S, al-Awadhi A: Therapeutic value of colchicine in the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 826.

69. Grundmann-Kollmann M, Mooser G, Schraeder P, et al: Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 835.

70. Zangger P, Gladman DD, Bogoch ER: Musculoskeletal surgery in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 725.

71. Lambert JR, Wright V: Surgery in patients with psoriasis and arthritis. *Rheumatol Rehabil* 1979; 18:35.

72. Zangger P, Esufali ZH, Gladman DD, Bogoch ER: Type and outcome of reconstructive surgery for the different patterns of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 967.

73. Kammer G, Soter NA, Gibson DJ, et al. Psoriatic arthritis: clinical, immunologic and HLA study of 100 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 9: 75.

74. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, et al: Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 24.

75. Fransen J, Antini C, Mease PJ, et al: Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomized controlled trials of two tumor necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1373.

76. Balis FM, Mirro J Jr, Reaman GH, Evans WE: Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1882.

77. Kyle S, Chandler D, Griffiths CE, et al: Guideline for anti-TNF- α therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 390.

78. Kavanaugh AF, Ritchlin CT: Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol* 2006; 33: 1417.

Κολπική μαρμαρυγή και υπέρταση. Δύο οντότητες που συχνά συνυπάρχουν

Σοφία Γιαννίτση, Εμμανουήλ Σ. Καλλίστρατος, Λεωνίδας Πουλημένος, Αθανάσιος Ι. Μανώλης

Γενικό Νοσοκομείο Ασκληπείου Βούλας, Καρδιολογική Κλινική

Atrial fibrillation and arterial hypertension- Two entities frequently coexist.

S. Giannitsi, MS. Kallistratos, LE. Poulimenos, AJ. Manolis

Cardiology Clinic. General Hospital of Asklepieion Voulas.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι η πιο συχνή διαταραχή του καρδιαγγειακού συστήματος και η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η συχνότερη από τις κλινικά σημαντικές αρρυθμίες. Αμφότερες οι παθήσεις αυτές συχνά συνυπάρχουν με τον επιπολασμό τους στο γενικό πληθυσμό να αυξάνεται με γοργούς ρυθμούς. Παρόλο που υπάρχουν διάφοροι παράγοντες κινδύνου και κλινικές καταστάσεις υπεύθυνες για την πρόκληση της ΚΜ, η ΑΥ με τον υψηλό επιπολασμό της παραμένει ο κύριος παράγοντας. Σε αυτή την ανασκόπηση θα παρουσιάσουμε το ρόλο και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με τους οποίους η ΑΥ προάγει την εμφάνιση της ΚΜ καθώς και τα νεότερα δεδομένα που αφορούν τη διάγνωση αλλά και το θεραπευτικό χειρισμό αυτών των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: Κολπική μαρμαρυγή, Αρτηριακή υπέρταση

ABSTRACT

Atrial fibrillation and arterial hypertension frequently coexist. This fact occurs not only because arterial hypertension increases the incidence of new onset of atrial fibrillation but also because those two diseases share also common risk factors and conditions that increase the incidence of both. In this review, an assessment of the strong relationship of arterial hypertension with AF, of the pathophysiological mechanisms linking those two diseases, as well as of the effects of various antihypertensive drug classes on AF are undertaken.

Kew words: Atrial fibrillation; arterial hypertension

Επιδημιολογία κολπικής μαρμαρυγής

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η πιο κοινή εμμένουσα αρρυθμία και η επίπτωσή της στο γενικό πληθυσμό παγκοσμίως είναι 1-2%.¹ Αποτελεί μεγάλο οικονομικό βάρος για το σύστημα υγείας και ευθύνεται για το 1/3 των εισαγωγών λόγω καρδιακής αρρυθμίας. Ασθενείς που έχουν φτάσει την ηλικία των 40, έχουν 25% κίνδυνο να αναπτύξουν κολπική μαρμαρυγή.² Η ΚΜ επηρεάζει σημαντικά τη θνητότητα και θνησιμότητα, ενώ ευθύνεται για το 20% του συνόλου των εγκεφαλικών επεισοδίων. Τελικά, μη διαγνωσθέντα ή σωληπλά επεισόδια ΚΜ ίσως είναι η κύρια αιτία για κρυπτογενή εγκεφαλικά επεισόδια.³⁻⁵

Αιτιολογία κολπικής μαρμαρυγής

Διάφοροι παράγοντες κινδύνου είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη ΚΜ μεταξύ των οποίων ηλικία, υπέρταση, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδοπάθεια, συγγενή καρδιακά νοσήματα, υπερθυρεοειδισμός, χημειοθεραπεία, παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνικτική άπνοια και χρόνια νεφρική νόσος.⁶ Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι το συχνότερα απαντούμενο αίτιο ΚΜ στην κλινική πρακτική. Σε επιδημιολογικές μελέτες βρέθηκε πως η ΑΥ σχετίζεται με 1,8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για πρωτοεμφανιζόμενη ΚΜ και 1,5 φορές για μόνιμη ΚΜ. Σε πολλές κλινικές δοκιμές για ΚΜ, το 49-90% των συμμετεχόντων είχαν ΑΥ αποδεικνύοντας ότι οι δύο αυτές οντότητες συχνά συνυπάρχουν.⁷

Υπέρταση και κολπική μαρμαρυγή- Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και συσχετίσεις

Η ΑΥ per se αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΜ περίπου 2 φορές και είναι πιθανά αναστρέψιμος αιτιολογικός παράγοντας για ΚΜ. Η αθεράπευτη ή ατελώς θεραπευθείσα ΑΥ οδηγεί σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, μια από τις σημαντικότερες υποκλινικές βλάβες υπεύθυνη για καρδιαγγειακά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της ΚΜ. Στη μελέτη Framingham τα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης και η διάρκεια της ΑΥ προέβλεπαν την αρνητική αναδιαμόρφωση του κόλπου⁸ και επιπλέον η πίεση παλμού σχετίστηκε με την επίπτωση της ΚΜ⁹. Πολλές μελέτες είχαν αποδείξει ότι η ΑΥ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΚΜ. Σε μια ανάλυση 5.000 ατόμων βρέθηκε ότι ασθενείς με 10 mmHg υψηλότερη συστολική πίεση αναφοράς είχαν 11% αυξημένο κίνδυνο για ΚΜ στην τριετία. Μόλις εδραιωθεί η κοιλιακή υπερτροφία, η ευενοδοτικότητα της αριστεράς κοιλίας μειώνεται, η σκληρία, οι πιέσεις πλήρωσης καθώς και το τοιχωματικό stress της αριστεράς κοιλίας αυξάνονται και συνεπώς ενεργοποιούνται το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και ο άξονας ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Επιπλέον στον κόλπο, πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση

των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες, ενισχυμένη εναπόθεση συνθετικού ιστού, ίνωση, εναπόθεση ενδοκυττάριου υποστρώματος και φλεγμονώδεις αλλαγές οδηγούν σε δομική αναδιαμόρφωση. Κατόπιν προκαλείται ηλεκτρική αποσύνδεση μεταξύ μυικών δεσμών του κόλπου και τοπικές ετερογενείς συζεύξεις που υποβοηθούν την έναρξη και εδραίωση ΚΜ. Με τον καιρό, η ιστική αναδιαμόρφωση προωθεί και διατηρεί την ΚΜ. Η αναδιαμόρφωση του κόλπου αποτελείται από ουσιαστικά από 3 ειδών βλάβες: ηλεκτρική αναδιαμόρφωση κυρίως λόγω ενδοκυττάρων αλλαγών στη διαχείριση ασβεστίου, συσταλτική αναδιαμόρφωση, και δομική ιστική αναδιαμόρφωση που χρειάζεται εβδομάδες ή μήνες για να συμβεί και επηρεάζει τη λειτουργικότητα του καρδιακού μυός.¹⁰⁻¹¹

Συνέπειες κολπικής μαρμαρυγής

Η απώλεια της κολπικής συστολής και ο κολποκοιλιακός δυσσυχρονισμός, επηρεάζουν την αιμοδυναμική ισορροπία κατά την ΚΜ. Η μειωμένη αιματική ροή και στάση είναι κυρίως υπεύθυνη για το θρομβωτικό υλικό που συχνά υπάρχει στο ωτίο του αριστερού κόλπου. Η ΚΜ είναι υπεύθυνη για το 15-20% όλων των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων¹², αυξάνει 4-5 φορές ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου τη βαρύτητα και υποτροπή τους. Η ΚΜ επιπλέον επηρεάζει τη γνωσιακή κατάσταση και ποιότητα ζωής των ασθενών¹³. Είναι γνωστό ότι η συνύπαρξη ΚΜ και ΑΥ τριπλασιάζει τον ετήσιο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο.

Διάγνωση

Η ΚΜ ίσως παρουσιαστεί με αίσθημα παλμών, αδυναμία, ανησυχία, δυσκολία στην αναπνοή ή ίσως είναι σιωπηλή και αναγνωρίζεται σε τυχαίο ΗΚΓ ή καταγράφεται σε συσκευή (βηματοδότη/απινιδιστή). Πιο σοβαρά συμπτώματα όπως πόνος στο στήθος, σοβαρή δύσπνοια, ή αιμοδυναμική αστάθεια ίσως οφείλονται σε βαριές συννοσηρότητες όπως ισχαιμική καρδιακή νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια. Επί υποψίας νέας ΚΜ στο ΗΚΓ 12 απαγωγών, λαμβάνεται πλήρες ιατρικό ιστορικό, φυσική εξέταση, μέτρηση αρτηριακής πίεσης και υπερηχοκαρδιογράφημα¹⁴. Η ΚΜ ταξινομείται ως πρωτοδιαγνωσθείσα (ανεξαρτήτως διάρκειας, εμφάνισης και βαρύτητας συμπτωματολογίας), ως παροξυσμική (αυτοτερματιζόμενη συνήθως σε 48 ώρες ή σε λιγότερες από 7 μέρες), εμμένουσα (που διαρκεί πάνω από 7 ημέρες ή απαιτεί τερματισμό με ανάταξη είτε με φάρμακα είτε με ηλεκτρικό ρεύμα), επί μακρόν εμμένουσα (που διαρκεί πάνω από ένα έτος ως τη στιγμή που ο ασθενής αποφασίζει να ακολουθήσει στρατηγική ελέγχου ρυθμού) και μόνιμη (η παρουσία αρρυθμίας γίνεται αποδεκτή από ασθενή και γιατρό ως μόνιμη).¹⁵

Διαστρωμάτωση κινδύνου και πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων από κολπική μαρμαρυγή σε υπερτασικούς ασθενείς- θεραπευτική προσέγγιση



Οι βασικές επιπλοκές της ΚΜ είναι θρομβοεμβολικά επεισόδια και βλάβες στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Το ιστορικό του εγκεφαλικού ή παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, η μεγάλη ηλικία, η υπέρταση και η δομική καρδιακή νόσος είναι αναγνωρίσιμοι παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό σε ασθενείς με ΚΜ. Το απλούστερο σχήμα για διαστρωμάτωση κινδύνου είναι το CHADS₂, που πρόσφατα αναθεωρήθηκε σε CHA₂DS₂VASc (τα αρχικά αντιστοιχούν στα εξής: C: Congestive heart failure- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, H: Hypertension-Υπέρταση, A: Age-Ηλικία 75 έτη, D: Diabetes Mellitus (Σακχαρώδης Διαβήτης), S: Prior Stroke or TIA or thromboembolism –Προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή θρομβοεμβολισμός, V: Vascular disease-Αγγειακή νόσος, A: Age-Ηλικία 65 – 74, και S: Sex category –Φύλο (θήλυ φύλο), το οποίο αναγνωρίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τους ασθενείς χαμηλού καρδιακού κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Οι ασθενείς με CHA₂DS₂VASc>1 θα πρέπει να λάβουν αντιθρομβωτική θεραπεία είτε με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ ή με τα άμεσα («νεώτερα») από του στόματος αντιπηκτικά (άμεσους αναστολείς της θρομβίνης ή αναστολείς του παράγοντα Χα). Σε κάθε περίπτωση η συζήτηση με τον ασθενή για τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα κάθε προσέγγισης και τα θέματα ασφά-

λειας είναι υποχρεωτική. Επιπλέον, ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να υπολογίζεται πριν την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής και ένα χρήσιμο εργαλείο για αυτό το σκοπό είναι το σκορ HASBLED (H: Hypertension-Υπέρταση, A: Abnormal renal and liver function-Παθολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, S: Stroke-εγκεφαλικό επεισόδιο, B: Bleeding-Αιμορραγικά επεισόδια, L: Labile INRs-Ασταθή INR, E: Elderly-Μεγάλη ηλικία, D: Drugs or alcohol-Φάρμακα ή αλκοόλ). HASBLED ≥3 καταδεικνύει ότι ο ασθενής είναι σε υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία και απαιτείται προσοχή και στενή παρακολούθηση του ασθενούς αλλά και τροποποίηση των παραγόντων που συνεισφέρουν στον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, όπου τουλάχιστον είναι δυνατόν. Καταστάσεις όπως υπέρταση και ηλικία συμβάλλουν αμφότερες σε αυξημένο θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης έχει περαιτέρω πλεονεκτήματα στη μείωση των αιμορραγικών επεισοδίων. Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί ερευνώντας ασθενείς με ΚΜ αλλά δυστυχώς καμία για να εκτιμήσει επί τούτου την άμεση επίδραση των αντιυπερτασικών στον κίνδυνο της ΚΜ. Τα διαθέσιμα αποτελέσματα προέρχονται μόνο από μεταanalύσεις και post hoc αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.^{16,17}

Κατηγορίες μειζόνων αντιυπερτασικών φαρμάκων και κολπική μαρμαρυγή

Αναλύσεις κλινικών δοκιμών έδειξαν όφελος στην πρωτογενή πρόληψη της ΚΜ όταν χρησιμοποιούνταν ανταγωνιστές του άξονα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης ως αντιυπερτασικά αλλά κανείς πρέπει να κρατά στο μυαλό του ότι αυτές οι κλινικές δοκιμές δεν σχεδιάστηκαν ειδικά για ασθενείς με ΚΜ. Μπλοκάρισμα του άξονα ρενίνης ίσως προλαμβάνει τη διάταση, την ίνωση και τη δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου, τη μείωση της ταχύτητας αγωγής και ίσως έχει επιπλέον αντιαρρυθμικές ιδιότητες. Η επίδρασή τους στην αναδιαμόρφωση του κόλπου και οι αντιινωτικές, αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες ίσως εξηγούν τη μείωση νεοεμφανισθείσας ΚΜ¹⁸. Μερικές μελέτες έχουν βρει ότι οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης (λοσαρτάνη, βαλσαρτάνη) είναι καλύτεροι στην πρωτογενή πρόληψη της ΚΜ από τους β αποκλειστές (ατενολόλη)-μελέτη LIFE.¹⁹ Επιπλέον σε μια μεταανάλυση βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση 25% στο σχετικό κίνδυνο της παροδικής κολπικής μαρμαρυγής.²⁰ Αντιθέτως, αυτά τα ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν σε πολλές μελέτες που περιλάμβαναν υψηλού κινδύνου ασθενείς, όπως η PROFESS²¹, TRANSCEND²², όπου οι συγγραφείς δεν βρήκαν προστατευτική επίδραση των ανταγωνιστών αλδοστερόνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε νεοεμφανισθείσα κολπική μαρμαρυγή (παρόλο που οι απόλυτοι αριθμοί και η αποδεικτική ισχύς της ανάλυσης ίσως ήταν ανεπαρκείς). Επιπλέον στην ACTIVE I²³, η ιβεσαρτάνη δεν κατόρθωσε να βελτιώσει την επιβίωση σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΜ. Στην ONTARGET²⁴ οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης δεν έδειξαν διαφορά συγκριτικά με τους αποκλειστές του άξονα ρενίνης στην πρόληψη νέας εμφάνισης ΚΜ. Όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη, οι μεταανάλυσεις κάποιων μικρών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών έδειξαν σημαντική μείωση 45-50% στο σχετικό κίνδυνο της υποτροπιάζουσας ΚΜ αλλά αυτές οι υποτροπές δεν μπορούσαν να αποφευχθούν όταν συγχορηγούνταν αναστολείς αλδοστερόνης με αντιαρρυθμικά στις κλινικές μελέτες CAPRAF, GISSI-AF και ANTIPAF²⁵. Σε μια μεταανάλυση οι β αποκλειστές στην καρδιακή ανεπάρκεια καταδεικνύουν μείωση 27% στην έναρξη ΚΜ.²⁶ Όπως προαναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές όπως στη LIFE, η χρήση αναστολέων αλδοστερόνης ήταν ανώτερη των β αποκλειστών όσον αφορά τη μείωση του κινδύνου για επανεμφάνιση ΚΜ. Οι β αποκλειστές συστήνονται ως αντιυπερτασική θεραπεία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση. Υπάρχει πιθανότητα οι β αποκλειστές να διατηρούν το φλεβοκομβικό ρυθμό, ειδικά στην καρδιακή ανεπάρκεια και μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Οι β αποκλειστές ίσως δρουν προλαμβάνοντας την αρνητική αναδιαμόρφωση και την ισχαιμία και μειώνοντας την ενεργοποίηση του συμπα-

θητικού. Όμως, ο ρυθμός υποτροπής της ΚΜ είναι υψηλός ακόμα και υπό την προφύλαξη με β αποκλειστές και δεν θεωρούνται αποτελεσματικοί ελεγκτές του ρυθμού. (εκτός της ατενολόλης η οποία θεωρείται αντιαρρυθμικό κλάσης III παρά β αποκλειστής). Οι ανταγωνιστές ασβεστίου έχουν αντιυπερτασικές ιδιότητες και μπορούν θεωρητικά να μειώσουν την υπερφόρτωση με ασβέστιο στην από ταχυκαρδία επαγόμενη ηλεκτρική αναδιαμόρφωση του κόλπου. Διαφορετικές κλινικές δοκιμές, για παράδειγμα η μελέτη VALUE²⁷, έχουν συγκρίνει παραμέτρους για την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη νέας ΚΜ, με απογοητευτικά αποτελέσματα. Τα διουρητικά δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς για την ικανότητά τους να προλαμβάνουν νέα ΚΜ. Έχουν σημαντικές αντιυπερτασικές ιδιότητες αλλά ο πιθανός προαρρυθμικός κίνδυνος εξαιτίας υποκαλιαιμίας ή υπομαγνησισμίας δεν θα πρέπει να παραβλέπεται. Οι ασθενείς με πρωτογενή υπεραλδοστερονισμό, έχου 12 φορές υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΜ σε σχέση με τους αντίστοιχους υπερτασικούς. Ο ρόλος των ανταγωνιστών αλδοστερόνης δεν έχει μελετηθεί σε ανθρώπους, αλλά πρωτογενή αποτελέσματα μελετών σε εξέλιξη δείχνουν ότι η χρήση σπιρονολακτόνης μειώνει την επίπτωση επανεμφάνισης ΚΜ σε υπερτασικούς με μέτρια δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας. Σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και ήπια συμπτώματα η επλερενόνη μείωνε την επίπτωση εμφάνισης νέας ΚΜ.²⁸ Ενώ η αντιυπερτασική θεραπεία σχετίζεται με σημαντική μείωση 10% του σχετικού κινδύνου για ΚΜ, αυτή η επίδραση αφορά ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς καθαρό όφελος σύμφωνα με μια μεγάλη μεταανάλυση²⁹. Οι τρέχουσες ευρωπαϊκές οδηγίες για την υπέρταση προτείνουν ότι η χρήση αναστολέων του άξονα ρενίνης και ανταγωνιστών αλδοστερόνης σε ασθενείς που πάσχουν από υπέρταση και είναι σε αυξημένο κίνδυνο για νέα ή υποτροπιάζουσα ΚΜ ίσως είναι οφέλιμη (κλάση II, επίπεδο απόδειξης C). Η ίδια ένδειξη δίδεται για την έναρξη β αποκλειστή και ανταγωνιστή αλδοστερόνης σε υπερτασικούς ασθενείς στους οποίους συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια. Σε κάθε περίπτωση αυτή η ένδειξη βασίζεται σε γνώμες ειδικών και μικρές μελέτες, αναδρομικές και καταγραφές και το όφελος από αυτές είναι αμφιλεγόμενο.

Συμπεράσματα

Οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν κολπική μαρμαρυγή, και οι ασθενείς με ΚΜ συχνά υποφέρουν από υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Και οι δυο αυτές οντότητες ίσως οδηγούν σε σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα. Η επίγνωση αυτού του αυξημένου κινδύνου απαιτεί στενότερη παρακολούθηση του ασθενούς, θεραπεία της ΚΜ με κατάλληλη αγωγή και έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.

Βιβλιογραφία

1. Davis RC, et al. Prevalence of atrial fibrillation management: a prospective survey in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace*.2012;14:1553-59
2. Wilke T, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: An analysis based on 8.3 million patients. *Europace*.2013;15:486-93
3. Knecht S, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*.2008;29:2125-32
4. Santageli P, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*.2012;9:1761-8
5. Wolf PA, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*.1991;22:983-8
6. Wong ND, Lopez VA, L'Italien G, Chen R, Kline SE, Franklin SS. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003–2004. *Arch Intern Med* 2007; 167:2431–2436.
7. Manolis AJ, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:239-52
8. Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, Benjamin EJ, Levy D. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1995; 25:1155–1160.
9. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007;297:709–715.
10. Van Gelder IC, Hemels ME. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 2006; 8:943–949.
11. Allesie M, et al. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2005;54:230-46
12. Penado S, Cano M, Acha O, Hernandez JL, Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med* 2003; 114:206–210.
13. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010; 7:433–437.
14. Mant J, Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Murray ET, Holder R, et al. Accuracy of diagnosing atrial fibrillation on electrocardiogram by primary care practitioners and interpretative diagnostic software: analysis of data from screening for atrial fibrillation in the elderly (SAFE) trial. *BMJ* 2007; 335:380.
15. EHRA, EACTS, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31:2369–2429.
16. Manolis A, Kallistratos M, Poulimenos L. Recent Clinical Trials in Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(4):350-9.
17. Manolis A, Doumas M, Poulimenos L, Kallistratos M, Mancina G. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens*. 2013 Nov;31(11):2109-17
18. Ogunsua AA, Shaikh AY, Ahmed M, McManus DD. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2015 Oct-Dec;11(4):228-34.
19. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Homestam B, Dahlof B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:712-9.
20. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2008 Jan-Feb;15(1):36-43.
21. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et



al. PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359:1225-37.

22. Telmisartan Randomised Assessment in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1174-83.
23. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1903-12.
24. Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET): Implications for Reduced Cardiovascular Risk, PR Liebson, EA Amsterdam - Preventive cardiology, 2009
25. Athanasios J. Manolis, Leonidas E. Poulimenos, and John B. Kostis Hypertension and atrial fibrillation: modern epidemiologic, pathophysiologic, and therapeutic aspects. In : Mancina G, Grassi G, Redon J. Manual of hypertension of the European Society of Hypertension. 2014 CRC
26. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007 Feb;28(4):457-62
27. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA; VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26:403-11
28. Karl Swedberg, MD, PHD et al, Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure Results From the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) Study, *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598–603.
29. Connor A. Emdin et al, Effect of antihypertensive agents on risk of atrial fibrillation: a meta-analysis of large-scale randomized trials *Europace* 2015 17, 701–710.

Εγκάρσια μυελίτιδα

Βασικές γνώσεις και στοιχεία περιεγχειρητικής διαχείρισης

Μαρία Διακομή¹, Αλέξανδρος Μακρής², Αργυρώ Μελά-Καραμανάκου³

¹Ειδικεύομενη Αναισθησιολόγος, Αναισθησιολογικό τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

²Επιμελητής Α' Αναισθησιολόγος, Αναισθησιολογικό τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

³Συντονίστρια Διευθύντρια, Αναισθησιολογικό τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

Transverse Myelitis:

Basic facts and perioperative management of patients

M. Diakomi¹, A. Makris², A. Mela-Karamanakou³

¹Anesthesiology Resident, Anesthesia Department, Asklepieion Hospital of Voula

²Consultant Anesthesiologist, Anesthesia Department, Asklepieion Hospital of Voula

³Clinical Director, Anesthesia Department, Asklepieion Hospital of Voula

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εγκάρσια μυελίτιδα είναι μια σπάνια φλεγμονώδης νόσος του νωτιαίου μυελού με σαφή διαγνωστικά κριτήρια και ποικίλη αιτιολογία. Γενικά θεωρείται ως μια παραλοιμώδης ή αυτοάνοση νευροφλεγμονώδης διαδικασία. Αυτό σημαίνει ότι η βλάβη του νωτιαίου μυελού είναι το αποτέλεσμα άμεσης μικροβιακής λοίμωξης με ανοσο-επαγόμενη βλάβη εναντίον του μικροβιακού παράγοντα. Διάφορες αναφορές περιστατικών πραγματεύονται αλλά δεν έχουν καταλήξει στο να επιδείξουν μια σχέση αιτίας – αποτελέσματος μεταξύ της νόσου και της περιοχικής αναισθησίας. Υπάρχουν περιορισμένες αναφορές περιστατικών περιεγχειρητικής αντιμετώπισης ασθενών με εγκάρσια μυελίτιδα. Η επιλογή της αναισθητικής τεχνικής είναι θέμα συζήτησης, και θα πρέπει να εξισορροπεί τους κινδύνους και τα οφέλη για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Η στενή και συνεχή περιεγχειρητική παρακολούθηση είναι μείζονος σημασίας.

Λέξεις κλειδιά: Εγκάρσια μυελίτιδα, Περιεγχειρητική διαχείριση, Νωτιαίος μυελός, Γενική αναισθησία, Περιοχική αναισθησία

ABSTRACT

Transverse myelitis is a rare inflammatory disease of the spinal cord with established diagnostic criteria and variable etiology. It is generally thought as a parainfectious or autoimmune-based neuroinflammatory process. This means that spinal cord injury is considered to be a result of direct microbial infection with immune-mediated damage against the agent. Several case reports have failed to demonstrate a cause –effect relationship between neuraxial anaesthesia and transverse myelitis. There are also sporadic case reports concerning the perioperative management of patients with transverse myelitis. The choice of the anesthetic technique is debatable, but it should balance the risks and benefits in each patient. Close perioperative monitoring of neurological and hemodynamic status is essential.

Key words: Transverse myelitis; Perioperative management; Spinal cord; General Anesthesia; Regional anesthesia

Εισαγωγή

Η εγκάρσια μυελίτιδα αποτελεί ένα ετερογενές αιτιολογικά σύνδρομο με εκτιμώμενη επίπτωση 1,34-4,6 περιπτώσεις/εκατομμύριο. Χαρακτηρίζεται από οξεία ή υποξεία εμφάνιση αμφοτερόπλευρων νευρολογικών συμπτωμάτων εξαιτίας φλεγμονώδους νόσου του νωτιαίου μυελού, επί απουσίας τραύματος ή όγκου του νωτιαίου μυελού ή πιεστικών φαινομένων στο νωτιαίο μυελό.^{1,2} Φαίνεται ότι δεν υπάρχει οικογενής ή εθνική προδιάθεση ούτε γεωγραφική ποικιλομορφία στην επίπτωση της νόσου.³ Η αιτιολογία ποικίλει και συζητείται ακόμη και ως επιπλοκή της περιοχικής αναισθησίας. Η περιεχειρητική αντιμετώπιση ασθενών με εγκάρσια μυελίτιδα παρουσιάζει αρκετές προκλήσεις.

Διάγνωση – κλινική εικόνα

Τα διαγνωστικά κριτήρια της εγκάρσιας μυελίτιδας προτάθηκαν από την Ομάδα Εργασίας για την Εγκάρσια Μυελίτιδα το 2002. Αμφοτερόπλευρα συμπτώματα, όχι απαραίτητα συμμετρικά, σχετιζόμενα με αισθητική, κινητική ή αυτόνομη δυσλειτουργία που αποδίδονται στο νωτιαίο μυελό και η εμφάνιση του ναδύρ της νόσου μεταξύ 4 ωρών και 21 ημερών από την έναρξή της είναι δύο από τα κύρια διαγνωστικά κριτήρια. Το κατώτερο όριο των 4 ωρών τέθηκε προς αποφυγήν λανθασμένης διάγνωσης σε περιπτώσεις ισχαιμίας του νωτιαίου μυελού, που έχει αιφνίδια έναρξη. Περαιτέρω κριτήρια διαχωρίζουν την εγκάρσια μυελίτιδα σε δυο κύριες ομάδες. Η ιδιοπαθής εγκάρσια μυελίτιδα αποτελεί διάγνωση εξ αποκλεισμού, ενώ εκείνες οι περιπτώσεις που αποδίδονται σε υποκείμενη νόσο αναφέρονται ως «σχετιζόμενη με νόσο» εγκάρσια μυελίτιδα. Οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια της ιδιοπαθούς εγκάρσιας μυελίτιδας, αλλά στερούνται στοιχείων φλεγμονής μπορεί να καταταχθούν στην κατηγορία της πιθανής ιδιοπαθούς εγκάρσιας μυελίτιδας.⁴

Η διάκριση ανάμεσα στην επιμήκως εκτεταμένη και στην οξεία μερική εγκάρσια μυελίτιδα είναι, επίσης, χρήσιμη στην κλινική πράξη, καθώς η πρώτη σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο μετάπτωσης σε πολλαπλή σκλήρυνση.⁵ Η επιμήκως εκτεταμένη εγκάρσια μυελίτιδα αφορά σε μια συνεχόμενη βλάβη του νωτιαίου μυελού, τουλάχιστον 3 σπονδυλικών τμημάτων σε μήκος, ενώ η οξεία μερική εγκάρσια μυελίτιδα προσβάλλει λιγότερα τμήματα του νωτιαίου μυελού.⁶ Το πιο σύνηθες επίπεδο στους ενήλικες είναι η μέση θωρακική περιοχή, ενώ τα παιδιά εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα εμπλοκής των αυχενικών επιπέδων.⁷

Αδυναμία, αισθητική διαταραχή και αυτόνομη δυσλειτουργία εμφανίζονται σε διάστημα ωρών ή ημερών. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η συμπτωματολογία εξελίσσεται φθάνοντας στο μέγιστο βαθμό βαρύτητας μέσα σε 10 μέρες από την έναρξη του συνδρόμου. Στο μέγιστο αυτό σημείο, οι μισοί από τους ασθενείς θα εμφανίσουν παράπρεση και σχεδόν όλοι θα έχουν αισθητική διαταραχή

και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η θνητότητα σχετίζεται με αναπνευστική ανεπάρκεια και υψηλή βλάβη στον αυχενικό νωτιαίο μυελό.⁸

Αιτιολογία

Εκτός από την ιδιοπαθή μορφή (15-36%), τα πιθανά αίτια της εγκάρσιας μυελίτιδας περιλαμβάνουν πρόσφατο εμβολιασμό, λοίμωξη (ιογενής π.χ. από ιό Epstein Barr, βακτηριακή, από μύκητες ή παράσιτα), συστηματική αυτοάνοση (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος) ή φλεγμονώδη νόσο, επίκτητη απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως είναι η πολλαπλή σκλήρυνση και η νόσος του Devic, η οποία ορίζεται ως η νόσος που χαρακτηρίζεται από εγκάρσια μυελίτιδα και οπτική νευρίτιδα. Ανάμεσα σε αυτά τα αίτια, η εγκάρσια μυελίτιδα πιο συχνά εμφανίζεται ως ένα αυτοάνοσο φαινόμενο μετά από λοίμωξη ή εμβολιασμό (60% των περιπτώσεων στα παιδιά).^{9,10}

Ο ακριβής μηχανισμός παραμένει ασαφής. Ο «μοριακός μιμητισμός» και η ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων αποτελούν δυο αναφερόμενους μηχανισμούς. Ιστοπαθολογικές μελέτες σε ενήλικες έχουν καταδείξει τοπική διήθηση του νωτιαίου μυελού από λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα, ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και της μικρογλοίας, απομυελίνωση και αξονική απώλεια.^{8,10} Γενικά, η εγκάρσια μυελίτιδα θεωρείται ως μια «παρα-λοιμώδης» ή αυτοάνοση νευροφλεγμονώδης διαδικασία. Αυτό σημαίνει ότι η βλάβη του νωτιαίου μυελού θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα άμεσης μικροβιακής λοίμωξης με ανοσο-επαγόμενη βλάβη εναντίον του μικροβιακού παράγοντα. Η απομακρυσμένη φλεγμονή μπορεί, επίσης, να ακολουθείται από συστηματική απάντηση που επάγει τη νευρική βλάβη.

Η εγκάρσια μυελίτιδα ως επιπλοκή της αναισθησίας

Τα νευρολογικά συμπτώματα μετά από περιοχική αναισθησία είναι σπάνια. Προτεραιότητα αποτελεί σε αυτές τις περιπτώσεις ο αποκλεισμός πιεστικών φαινομένων στο νωτιαίο μυελό, λόγω αποστήματος ή αιματώματος του νωτιαίου μυελού. Το άμεσο τραύμα στο νωτιαίο μυελό είτε από τη βελόνα της παρακέντησης είτε από το άκρο του επισκληρίδιου καθετήρα αποτελεί μια ακόμα πιθανότητα. Στη βιβλιογραφία σποραδικές παρουσιάσεις περιστατικών περιγράφουν την ανάπτυξη εγκάρσιας μυελίτιδας μετά από υπαραχνοειδή ή συνδυασμένη υπαραχνοειδή-επισκληρίδιο αναισθησία.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η αιτιολογία δεν μπορεί να αναγνωρισθεί. Οι Soek και συνεργάτες αναφέρουν την ανάπτυξη ιδιοπαθούς εγκάρσιας μυελίτιδας με μυϊκή αδυναμία και υπαισθησία στα κάτω άκρα σε μια επίτοκο που υποβλήθηκε σε καισαρική τομή μετά τη διενέργεια συνδυασμένης ραχιαίας-επισκληρίδιου αναισθησίας.¹¹ Η

νευροτοξικότητα των τοπικών αναισθητικών σε συνδυασμό με την ανεπιθύμητη ενδορραχιαία έγχυση του τοπικού αναισθητικού που προοριζόταν για τον επισκληρίδιο χώρο ενοχοποιήθηκε σε ασθενή που υπεβλήθη σε κολεκτομή υπό γενική και θωρακική επισκληρίδιο αναισθησία.¹² Οι Lopez Ariztegui N και συνεργάτες αναφέρουν την περίπτωση οξείας εγκάρσια μυελίτιδας σε θήλυ ασθενή δυο εβδομάδες μετά από μη επιπεπλεγμένη μαιευτική επισκληρίδιο αναισθησία. Η επισκληρίδιος αναισθησία θεωρήθηκε ως παράγοντας που πιθανώς συνέβαλε στην ανάπτυξη της εγκάρσιας μυελίτιδας.¹³ Επίσης, ο Lucas απέτυχε να καταδείξει αιτιολογική σχέση ανάμεσα στην τρώση της σκληράς μήνιγγας, στην ανάπτυξη πνευμοεγκέφαλου και στην επακόλουθη εγκάρσια μυελίτιδα μετά από επισκληρίδιο αναισθησία σε επίτοκο ασθενή.¹⁴ Άλλοι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η εγκάρσια μυελίτιδα μπορεί να συμβεί «κατά σύμπτωση» μετά από επέμβαση υπό περιοχική αναισθησία.¹⁵⁻¹⁹

Από την άλλη πλευρά, οι Gutowski and Davies δημοσίευσαν περίπτωση ασθενούς με οξεία εγκάρσια μυελίτιδα μετά από γενική αναισθησία, χωρίς υπαραχνοειδή ή επισκληρίδιο αναισθησία, πράγμα που καταδεικνύει ότι ο αναισθησιολόγος και γενικά ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να αντιμετωπίζει με προσοχή και σκεπτικισμό οποιαδήποτε νευρολογική βλάβη μετά από χειρουργική επέμβαση. Η εγγύτητα της περιοχικής αναισθητικής τεχνικής με τα τμήματα του νωτιαίου μυελού που έχουν υποστεί βλάβη δε διασφαλίζει, σε καμία περίπτωση, μια σχέση αιτίας-αποτελέσματος.¹⁹

Περιεχειρητική αντιμετώπιση

Η πρόγνωση της εγκάρσιας μυελίτιδας ποικίλλει ακόμα και μετά από σοβαρή παράλυση. Το ένα τρίτο των ασθενών αναρρώνει πλήρως, το ένα τρίτο δε βελτιώνεται περαιτέρω μετά την αποδρομή (ναδίρ) της νόσου και το υπόλοιπο ένα τρίτο των ασθενών εμφανίζει υπολειπόμενη διαφόρου βαθμού νευρολογική συμπτωματολογία.¹ Συνεπώς, κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να χρειαστεί να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, είναι λίγα τα δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με την περιεχειρητική αντιμετώπιση των ασθενών με εγκάρσια μυελίτιδα. Ο αναισθησιολόγος έρχεται αντιμέτωπος με αυτούς τους ασθενείς και εκτός χειρουργείου, στο ιατρείο πόνου με συμπτωματολογία διαφόρων συνδρόμων χρόνιου πόνου.

Η προεχειρητική αξιολόγηση θα πρέπει να εστιάζει στη λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού του ασθενούς και ειδικότερα, στην καταγραφή του επιπέδου της βλάβης, της προεχειρητικής κινητικής και αισθητικής λειτουργίας και της αυτόνομης δυσλειτουργίας, εφόσον υπάρχει. Θα πρέπει, επίσης, να καταγράφονται τα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής, με ιδιαίτερη έμφαση σε δυο κατηγορίες φαρμάκων. Η πρώτη κατηγορία φαρμάκων είναι τα στεροειδή, καθώς μπορεί να χρειαστεί θεραπεία υποκατάστασης με

στεροειδή περιεχειρητικά και αντιμετώπιση επιπλοκών από τη χρήση τους, ενώ η δεύτερη κατηγορία είναι τα ανοσοκατασταλτικά, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν μεταξύ άλλων τη νεφρική ή ηπατική λειτουργία και το αιματολογικό προφίλ των ασθενών.

Η επιλογή της αναισθητικής τεχνικής και του αναισθητικού πλάνου στους ασθενείς με εγκάρσια μυελίτιδα αποτελεί θέμα υπό συζήτηση, με αντιφατικά δεδομένα. Η γενική αναισθησία θεωρείται καλύτερη αναισθητική επιλογή εξαιτίας της πιθανής επιδείνωσης προϋπάρχουσας νευρολογικής νόσου μετά από υπαραχνοειδή αναισθησία.²⁰ Όμως, υπάρχουν αναφορές περιστατικών ασθενών με νευρολογική νόσο που καταδεικνύουν την ασφάλεια της νευραξονικής αναισθησίας.²¹

Ο αναισθησιολογικός προβληματισμός επικεντρώνεται στη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (autonomic dysreflexia) και στη χρήση των αποκλειστών της νευρομυϊκής σύναψης. Κατ' αρχάς, η αυτόνομη δυσλειτουργία εξαιτίας της μη ελεγχόμενης συμπαθητικής μετάδοσης οδηγεί σε σοβαρή υπέρταση, αντανακλαστική βραδυκαρδία ή άλλες αρρυθμίες, δευτεροπαθώς λόγω σπλαγχνικών και δερματικών ερεθισμάτων.²² Για παράδειγμα, ο χειρουργικός ερεθισμός στο επίπεδο της καισαρικής τομής αποτελεί πιθανό εκλυτικό παράγοντα για την εκδήλωση του παραπάνω φαινομένου. Αξιοσημείωτη είναι η περίπτωση ασθενούς με εγκάρσια μυελίτιδα ο οποίος εμφάνισε σοβαρή υπέρταση και βραδυκαρδία κατά τη χορήγηση δεξμεντετομιδίνης ως κατασταλτικού παράγοντα για τη διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας.²³ Η εμφάνιση υπότασης είναι, επίσης, πιθανή σε ασθενείς με εγκάρσια μυελίτιδα σε οξεία φάση και νωτιαία καταπληξία.

Κατά δεύτερο λόγο, η μυοπάθεια που σχετίζεται με την εγκάρσια μυελίτιδα επηρεάζει τη δράση των νευρομυϊκών αποκλειστών.²⁴ Παράταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού από ροκουρόνιο (μη αποπολωτικός αποκλειστής της νευρομυϊκής μετάδοσης) αναφέρεται σε επίτοκο με εγκάρσια μυελίτιδα, η οποία υπεβλήθη σε καισαρική τομή υπό γενική αναισθησία. Εντούτοις πλήρης επαναφορά της νευρομυϊκής λειτουργίας επιτεύχθηκε 2 λεπτά μετά τη χορήγηση sugammadex που ανέστρεψε τη δράση του ροκουρονίου.²⁵ Για το λόγο αυτό, η παρακολούθηση της νευρομυϊκής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης κρίνεται επιτακτική όταν χορηγούνται νευρομυϊκοί αποκλειστές. Εναλλακτικά, η επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς μυοχαλαρωτικά φάρμακα.²⁶ Επιπροσθέτως, ελλοχεύει ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας από τη χορήγηση σουκκινυλοχολίνης, καθώς η απονεύρωση που συνοδεύει την εγκάρσια μυελίτιδα σχετίζεται με αυξημένη έκφραση του εμβρυϊκού τύπου νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης και αυξημένη απελευθέρωση καλίου. Η σύσταση είναι να αποφεύγεται η χορήγηση σουκκινυλοχολίνης για 24-48 ώρες από την προσβολή ή να μην χορηγείται νωρίτερα από 1-2 χρόνια ή περισσότερο από τη χρονική στιγμή της βλάβης στο νωτιαίο μυελό.

Ωστόσο, οι Thomas και συνεργάτες αναφέρουν την περίπτωση μιας πολύτοκης γυναίκας με εγκάρσια μυελίτιδα που υπεβλήθη σε περίδεση τραχήλου υπό γενική αναισθησία, με χορήγηση σουκκινυλοχολίνης. Το χρονικό διάστημα των 6 ετών από την έναρξη της νόσου θεωρήθηκε ασφαλές για τη χορήγησή της.^{24,27}

Τέλος, η μετεγχειρητική αντιμετώπιση περιλαμβάνει, αφενός, νευρολογική εξέταση του ασθενούς αμέσως μετά την επέμβαση για την καταγραφή της αισθητικής και κινητικής λειτουργίας του –συγκριτικά με τα προεγχειρητικά δεδομένα– αφετέρου, στενή παρακολούθηση της αιμοδυναμικής και νευρολογικής κατάστασης του ασθενούς προς άμεση αναγνώριση αιμοδυναμικών μεταβολών και πιθανής νευρολογικής επιδείνωσης.²⁶

Συμπερασματικά

Η εγκάρσια μυελίτιδα είναι σπάνια φλεγμονώδης νόσος του νωτιαίου μυελού με καθιερώμενα διαγνωστικά κριτήρια και ποικίλη αιτιολογία. Η σχέση ανάμεσα στην εγκάρσια μυελίτιδα και τις αναισθητικές τεχνικές παραμένει αντιφατική. Μολονότι δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία επαρκή στοιχεία για την περιεγχειρητική αντιμετώπιση των ασθενών με εγκάρσια μυελίτιδα, είναι ξεκάθαρο ότι η επιλογή της αναισθητικής τεχνικής θα πρέπει να εξισορροπεί τους κινδύνους και τα οφέλη σε κάθε ασθενή. Επίσης, η στενή μετεγχειρητική παρακολούθηση είναι μείζονος σημασίας.

Βιβλιογραφία

1. Berman M, Feldman S, Alter M, Zilber N, Kahana E. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology* 1981; 31: 966-71
2. Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol* 50(5): 532-535, 1993.
3. Bhat A, Naguwa S, Cheema G, Gershwin ME. The epidemiology of transverse myelitis. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5):A395-399
4. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002 Aug 27; 59(4): 499-505. Review
5. Goh C, Desmond PM, Phal PM. MRI in transverse myelitis. *J Magn Reson Imaging*. 2014 Dec; 40(6): 1267-79. doi: 10.1002/jmri.24563. Epub 2014 Feb 6. Review.
6. Tobin WO, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Longitudinally extensive transverse myelitis. *Curr Opin Neurol*. 2014 Jun; 27(3): 279-89.
7. Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology* 2007; 68: 1474-80.
8. Absoud M, Greenberg BM, Lim M, Lotze T, Thomas T, Deiva K. Pediatric transverse myelitis. *Neurology*. 2016 Aug 30; 87(9 Suppl 2): S46-52.
9. S MJ. Acute transverse myelitis: a practical reappraisal. *Autoimmun Rev*. 2009 Dec; 9(2): 128-31. doi: 10.1016/j.autrev.2009.04.005. Epub 2009 Apr 21. Review.
10. Borchers AT, Gershwin ME. Transverse myelitis. *Autoimmun Rev*. 2012

Jan; 11(3): 231-48. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.018. Epub 2011 May 18. Review.

11. Seok JH, Lim YH, Woo SH, Yon JH. Transverse myelitis following combined spinal-epidural anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 2012 Nov; 63(5): 473-4
 12. Shimada T, Yufune S, Tanaka M, et al. Acute transverse myelitis arising after combined general and thoracic epidural anesthesia. *JA Clin Rep* (2015) 1: 4
 13. López Ariztegui N, Mondéjar Marín B, García Montero R. [Acute transverse myelitis after obstetric epidural anesthesia]. *Neurologia*. 2007 Dec; 22(10): 906-10.
 14. Lucas DN, Kennedy A, Dob DP. Dural puncture and iatrogenic pneumocephalus with subsequent transverse myelitis in a parturient. *Can J Anaesth*. 2000 Nov; 47(11): 1103-6.
 15. Martinez-Garcia E, Pelaez E, Roman JC, Perez-Gallardo A. Transverse myelitis following general and epidural anaesthesia in a paediatric patient. *Anaesthesia*. 2005 Sep; 60(9): 921-3.
 16. Hsu MC, Hung MH, Chen JS, Cheng YJ. Acute transverse myelitis after thoracic epidural anesthesia and analgesia: should anesthesia and analgesia be blamed? *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2013; 51:37-9.
 17. Jeon BH, Bang HJ, Lee GM, Kwon OP, Ki YJ. Flaccid leg paralysis caused by a thoracic epidural catheterization: a case report. *Ann Rehabil Med*. 2013; 37:453-8
 18. Hughes RL. Transverse myelitis following general anaesthesia. *Anaesthesia*. 1993 Jul; 48(7):642-3.
 19. Gutowski NJ, Davies AO. Transverse myelitis following general anaesthesia. *Anaesthesia*. 1993 Jan; 48(1): 44-5
 20. Aldrete JA, Reza-Medina M, Daud O, Lalin-Iglesias S, Chiodetti G, Guevara U, Wikinski JA, Torrieri A. Exacerbation of preexisting neurological deficits by neuraxial anesthesia: report of 7 cases. *J Clin Anesth*. 2005 Jun; 17(4): 304-13
 21. Vadalouca A, Moka E, Sykiotis C. Combined spinal-epidural technique for total hysterectomy in a patient with advanced, progressive multiple sclerosis. *Reg Anesth Pain Med*. 2002; 27(5):540-541.
 22. Krassioukov A, Warburton DE, Teasell R, Eng JJ; Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Research Team. A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Apr; 90(4): 682-95. doi: 10.1016/j.apmr.2008.10.017. Review.
 23. Shah S, Sangari T, Qasim M, Martin T. Severe hypertension and bradycardia after dexmedetomidine for radiology sedation in a patient with acute transverse myelitis. *Paediatr Anaesth*. 2008 Jul; 18(7):681-2. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02521.x. Epub 2008 Mar 7
 24. Walsh P1, Grange C, Beale N. Anaesthetic management of an obstetric patient with idiopathic acute transverse myelitis. *Int J Obstet Anesth*. 2010 Jan; 19(1): 98-101. doi:10.1016/j.ijoa.2009.04.008. Epub 2009 Nov 27
 25. Weekes G1, Hayes N, Bowen M. Reversal of prolonged rocuronium neuromuscular blockade with sugammadex in an obstetric patient with transverse myelitis. *Int J Obstet Anesth*. 2010 Jul; 19(3):333-6. doi: 10.1016/j.ijoa.2010.03.009. Epub 2010 Jun 2
 26. Balakrishnan IM, Yadav N, Singh GP, Prabhakar H. Anaesthetic considerations in patients with transverse myelitis. *South Afr J Anaesth Analg* 2013; 19(6): 323-324
 27. Thomas S, Massey S, Douglas J, Magee L, Rosengarten M. Obstetric anaesthesia and transverse myelitis. *Int J Obstet Anesth*. 2010 Oct; 19(4): 467-8.
- Αλληλογραφία: Αλέξανδρος Μακρής, Αναθησιολογικό τμήμα, Ασκληπιείο Βούλας, Βασιλέως Παύλου 1, 16673, Βούλα
Email: makrisalexandros@hotmail.com

Πρωτοεμφανιζόμενος διαβήτης μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Υπάρχει γονιδιακό υπόβαθρο;TCF7L2.

Θεοδώρα Β.Λούφα¹, Νικόλαος Κουρεμένος², Γεώργιος Βαρσάμης¹, Αμαλία Παπανικολοπούλου³.

¹Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο Β' Παθολογική Κλινική Ασκληπείου Βούλας

²Καρδιολόγος Αθήνα, ³Κλινικός Φαρμακοποιός Ιατρικό Κέντρο Αμαρουσίου Αθήνα

New-onset diabetes after kidney transplantation. Is there genetic susceptibility? TCF7L2.

Th.B. Loufa¹, N. Kouremenos², G.Varsamis¹, A. Papanikolopoulou³

¹Diabetic Ambulatory of the 2nd Internal Medicine Dep. Gen.Hospital AsklepieionVoulas.Athens

²Cardiologist.Athens, ³Clinical Pharmacist of Marrousi Medical Center .Athens

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο πρωτοεμφανιζόμενος διαβήτης μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (New-onset diabetes after transplantation-NODAT) είναι μια συχνή επιπλοκή που συνδέεται με κακή έκβαση των ασθενών ή και απόρριψη του μοσχεύματος. Αναδρομικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι ο NODAT αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Το ενδιαφέρον έχει στραφεί στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του NODAT με σκοπό την έγκαιρη παρέμβαση για την πρόληψη ή θεραπεία της επιπλοκής. Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται οι παράγοντες κινδύνου, τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι που συνδέονται με την εμφάνιση NODAT σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, καθώς και τα νεότερα δεδομένα για τον μεταγραφικό παράγοντα TCF7L2 και τους πολυμορφισμούς του που εμπλέκονται στην σηματοδότηση του ενδοκυττάριου μονοπατιού Wnt και συμβάλλουν στη διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης. Η γνώση και αξιολόγηση των ανωτέρω παρέχει τη δυνατότητα στους κλινικούς, να στρωματοποιήσουν καλύτερα τον στατιστικό κίνδυνο για τους ασθενείς πριν τη μεταμόσχευση, με σκοπό την καλύτερη έκβαση αυτών.

Λέξεις κλειδιά: Μεταμόσχευση νεφρού, πρωτοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης μετά από μεταμόσχευση, γονιδιακή παρέμβαση, TCF7L2 και σακχαρώδης διαβήτης.

ABSTRACT

New-onset diabetes after transplantation (NODAT) of solid organs is a common complication for the patients and is associated with adverse outcome and rejection of the graft. Retrospective research has demonstrated that NODAT increases the risk of the development of cardiovascular disease. The interest has risen to the perception of the pathophysiological mechanisms of NODAT in aim to intervene on time for the anticipation or management of the disease. In the current review we will analyze both modifiable and nonmodifiable risk factors which are connected to the development of NODAT in kidney transplant recipients. In addition, we will refer to the new data of a transcription factor, TCF7L2 and its polymorphisms, which participate in the WNT signaling pathway and contribute to the impaired insulin secretion. Recognition of the risk factors for the development of NODAT will enable clinicians to better layer the statistical risk for the patients before the transplantation in aim to their improved outcome.

Kew words: Kidney after transplantation; New onset diabetes mellitus after transplantation; Gene-interference; TCF7L2 and diabetes.

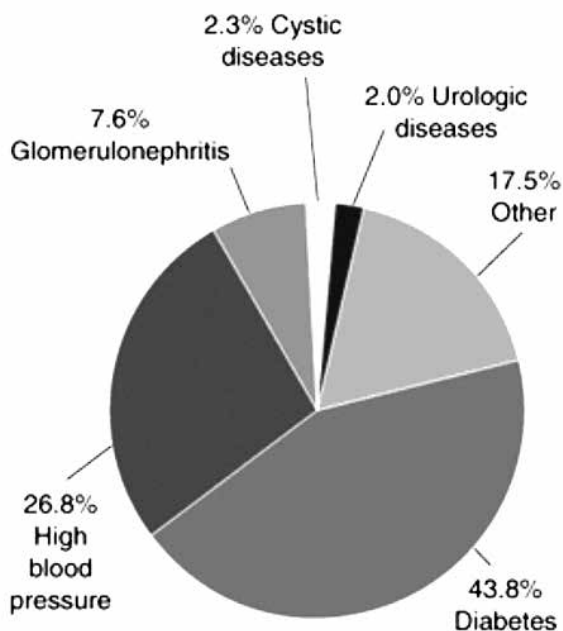
1. Εισαγωγή

Ως Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) ορίζεται η παθολογική κατάσταση της συνεχούς μη αναστρέψιμης μείωσης του αριθμού των λειτουργικών νεφρών. Ταξινομείται σε πέντε εξελικτικά στάδια ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης (glomerular filtration rate-GFR). Στο τελικό στάδιο εξέλιξης η GFR είναι <15 ml/min per $1.73m^2$ με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται συγκέντρωση τοξινών, που οδηγούν στην εκδήλωση ουραιμικού συνδρόμου και στον θάνατο του ασθενούς εκτός εάν εφαρμοσθεί υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είτε με αιμοκάθαρση είτε με μεταμόσχευση νεφρού¹.

Οι αιτίες που προκαλούν XNN με την επί της % αναλογία τους σύμφωνα με United States Renal Data System. USRDS 2007 Annual Data Report) είναι:(Εικόνα 1)

- 2.0% Παθήσεις ουρολογικές
- 2.3% Παθήσεις κύστεως
- 7.6% Σπειραματονεφρίτιδες
- 26.8% Αρτηριακή Υπέρταση
- 43.8% Σακχαρώδης διαβήτης

Primary Causes of Kidney Failure (2005)



Εικόνα 1:Source: United States Renal Data System. USRDS 2007 Annual Data Report.

Αναφέρεται σε παγκόσμια κλίμακα μέχρι το 2007 ότι 1,4-εκατομμύρια ασθενείς με XNN έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού². Αν και αποκαθίσταται η νεφρι-

κή λειτουργία, η μεταμόσχευση εισάγει (νέους) καρδιαγγειακούς κινδύνους όπως, διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και δυσλιπιδαιμία ως αποτέλεσμα εν μέρει της ανοσοκατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής³. Υπολογίζεται ότι 4%-25% των ατόμων με νεφρικό μόσχευμα θα εμφανίσει. NODAT, μια βαριά επιπλοκή που περιγράφηκε πρωταρχικά, το 1964 από τον Thomas Starz σε ασθενή μετά από μεταμόσχευση ήπατος στο Πανεπιστήμιο του Pittsburgh⁴. Ο ορισμός της επιπλοκής αυτής καθιερώθηκε μόλις το 2003⁵ ως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) που διαγιγνώσκεται μετά την μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, συνήθως τους πρώτους 3-6 μήνες και πληροί τα κριτήρια τα οριζόμενα από WHO και ADA (American Diabetes Association) και τα οποία είναι:⁵

-Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος υψηλότερη ή ίση με 200mg/dl και με συμπτώματα όπως πολυουρία, πολυδιψία και ανεξήγητη απώλεια βάρους.

-Γλυκόζη νηστείας πλάσματος υψηλότερη ή ίση με 126mg/dl

-Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά την δοκιμασία φόρτισης με 75g άνυδρης γλυκόζης υψηλότερη από 200mg/dl.

Ο NODAT συμβάλλει σημαντικά στην νοσηρότητα και θνητότητα αυτών των ασθενών λόγω αυξημένης καρδιαγγειακής νόσου που είναι 1,34 έως 3,27 μεγαλύτερη συγκρινόμενη με ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και της θανατηφόρου ισχαιμικής καρδιοπάθειας που είναι 20,8 φορές υψηλότερη σε μεταμοσχευμένους ασθενείς σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό⁶.

Επιπλέον ο NODAT προκαλεί περιφερική αγγειακή νόσο, επιταχυνόμενη απόρριψη του μοσχεύματος, ενώ προάγει λοιμώξεις και λοιπές επιπλοκές του ΣΔ. Το κόστος το πρώτο έτος μετά την μεταμόσχευση του νεφρού με την εμφάνιση NODAT, αυξάνει κατά \$12000-\$13000 συγκριτικά με αυτούς που δεν έχουν αναπτύξει αυτή την επιπλοκή⁶. Για όλους αυτούς τους λόγους έχει στραφεί το ενδιαφέρον των ερευνητών στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του NODAT, προκειμένου να προαχθεί η πρόληψη και αντιμετώπιση του.

Οι παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση του NODAT είναι τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι^{3,6,7,8}. Στις αρχές του 2006 από την ομάδα DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe) στην Ισλανδία ανακαλύφθηκε ο μεταγραφικός παράγων TCF7L2 (transcription factor 7 like 2) ως ένα ανεξάρτητο γονίδιο που συμβάλλει στην εμφάνιση ΣΔτ2. Στη συνέχεια, πολλές μελέτες κατέδειξαν ότι, ο συγκεκριμένος μεταγραφικός παράγων είναι υπεύθυνος, σε πολλούς πληθυσμούς, για εμφάνιση ΣΔτ2. Η σηματοδότηση της οδού Wnt απέκτησε σημαντικό ενδιαφέρον όταν καθορίστηκε ότι ο μεταγραφικός παράγων TCF7L2, συστατικό αυτής της βιοσηματοδότησης, αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔτ2⁹.

2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης NODAT

2.1. Διαταραχές ομοιοστασίας γλυκόζης: Τα επίπεδα γλυκόζης πριν ή μετά την μεταμόσχευση έχουν συσχετισθεί με τον κίνδυνο εμφάνισης NODAT. Ασθενείς με διαταραχή γλυκόζης νηστείας και διαταραχή ανοχής στην γλυκόζη έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη εντός του πρώτου έτους, ιδιαίτερα, αν η υπεργλυκαιμία εμφανιστεί την πρώτη εβδομάδα μετά την μεταμόσχευση¹⁰. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται και συμπληρώνονται από μια ανάδρομη μελέτη κοόρτης σύμφωνα με την οποία και η αυξημένη μεταγευματική γλυκόζη συσχετίζεται, ανεξάρτητα, με κίνδυνο εμφάνισης NODAT¹¹. Το 2003 διατυπώθηκαν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για εβδομαδιαία παρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας, τον πρώτο μήνα μετά την μεταμόσχευση, καθώς και στρατηγικές πρόληψης της επιδείνωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης.

2.2. Μεταβολικό σύνδρομο: Σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο οι μελέτες είναι αντιφατικές ως προς τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης NODAT. Η παρουσία κεντρικής παχυσαρκίας είναι συνδεδεμένη με δυσλειτουργία των λιποκυττάρων. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης προδικάζουν την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη¹².

2.3. Παχυσαρκία: Ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος (Body mass index-BMI) μεγαλύτερο από 30Kg/m², ή με αύξηση βάρους κατά το πρώτο έτος της μεταμόσχευσης έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης NODAT. Υπάρχει προβληματισμός εάν το ενδοκοιλιακό λίπος ή η αναλογία μέσης-ισχίων (waist-to-hip ratio) είναι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου συγκριτικά με το ολικό σωματικό βάρος ή με τον BMI¹³.

2.4. Λοίμωξη από ηπατίτιδα C: Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με ηπατίτιδα C, έχουν σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης NODAT, ενώ άλλοι ερευνητές απλώς αναφέρουν επικείμενη τάση. Σε αναδρομική μελέτη με 427 μεταμοσχευμένους φάνηκε ότι η ηπατίτιδα C αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα εμφάνισης NODAT¹⁴. Οι μηχανισμοί που ενέχονται στην εμφάνιση του NODAT πιθανόν να είναι έλλειμμα στην ομοιοστάση της γλυκόζης, δευτεροπαθώς λόγω της ηπατικής βλάβης ή διαταραχή στην δράση της ινσουλίνης με τον μηχανισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη που φαίνεται να δημιουργείται στους πάσχοντες από ηπατίτιδα C³. Επιπλέον υπάρχει προβληματισμός εάν η σύγχρονη έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας C και στην ανοσοκατασταλτική αγωγή με τακρόλιμους έχουν συνεργικό ρόλο. Αναμένεται να αποδειχθεί.

2.5. Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό: Ο κυτταρομεγαλοϊός (cytomegalovirus-CMV) αναφέρεται ότι είναι ο ισχυρότερος παθογόνος παράγοντας που επηρεάζει αρνητικά την ολική έκβαση των μεταμοσχευμένων ασθενών. Απουσία οποιασδήποτε προληπτικής θεραπείας, ποσοστό

30-75% ανοσοκατασταλμένων ασθενών θα αναπτύξουν λοίμωξη από CMV και 8-30% θα νοσήσουν. Συνήθως, η λοίμωξη συμβαίνει κατά το πρώτο 3μήνο μετά την μεταμόσχευση. Υπάρχουν διάφορες στρατηγικές (preemptive therapy and antiviral prophylaxis) που εφαρμόζονται αυτή την περίοδο για την πρόληψη των αμέσων επιπλοκών από CMV λοίμωξη σε αυξημένου κινδύνου ασθενείς, όπως στη περίπτωση οροθετικού δότη σε οροαρνητικό λήπτη ή σε οροθετικούς ασθενείς^{15,16}.

Έχει παρατηρηθεί ότι τόσο η ασυμπτωματική όσο και η ενεργός λοίμωξη συσχετίζονται, ως ανεξάρτητοι παράγοντες με την εμφάνιση NODAT. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί. Πιθανόν να υφίσταται είτε κατ' ευθείαν καταστροφή των παγκρεατικών β-κυττάρων από τον ιό, είτε μέσω της δράσης των φυσικών φονέων κυττάρων (natural killer cells) και των κυτταροξικών T κυττάρων επί των μολυσμένων από τον ιό β-κυττάρων¹⁷. Επίσης προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που εκκρίνονται στην κυκλοφορία λόγω της μόλυνσης μπορεί να οδηγήσουν σε απόπτωση και διαταραχή της λειτουργίας των β-κυττάρων¹⁸.

2.6 Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα: Η κορτιζόλη ασκεί ποικίλες δράσεις σε μεταβολικό, επίπεδο: Ινσουλινοαντοχή, αύξηση της νεογλυκογένεσης, αύξηση της κέτωσης. Τα κορτικοειδή εισέρχονται στο κυτταρόπλασμα, αφού αποσυνδεθούν από τις τρανσκορτίνες οι οποίες είναι πρωτεΐνες μεταφοράς τους στο πλάσμα και προσδένονται στους αντίστοιχους κυτταροπλασματικούς υποδοχείς, με αποτέλεσμα την μεταφορά τους στον κυτταρικό πυρήνα, και τον έλεγχο της σύνθεσης πολλών πρωτεϊνών και ενζύμων μέσω του μεταγραφικού πυρηνικού παράγοντα NF-Kb. Η διαβητογόνος δράση σχετίζεται με δοσολογία μεγαλύτερη των 10mg. Αντίθετα, δόση μικρότερη των 10mg πρεδνιζολόνης βελτιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης, μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ περαιτέρω μείωση κάτω από 5 mg δεν σχετίζεται με βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης¹⁹.

Δεδομένα από το United States Renal Data System (USRDS) εκτιμούν, ότι περίπου οι μισοί από τους μεταμοσχευόμενους ασθενείς που θα λάβουν ανοσοκατασταλτική αγωγή με υψηλές δόσεις κορτικοειδών θα εμφανίσουν NODAT. Αν μειωθεί η δόση των κορτικοειδών σημαντικά, σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη το ποσοστό μειώνεται σε 25%.

Με την εισαγωγή στη θεραπευτική των αναστολέων της καλσινευρίνης, κυκλοσπορίνης A CsA και tacrolimus-Tac, οι δόσεις των κορτικοειδών μειώνονται περαιτέρω ωστόσο η επίπτωση του NODAT ανέρχεται σε 15-20% λόγω της διαβητογόνου δράσης των φαρμάκων αυτών, στο πρώτο έτος μετά την μεταμόσχευση. Η επίπτωση του NODAT είναι μεγαλύτερη με υψηλές δόσεις Tac και η υψηλή δόση κορτικοειδών αυξάνει την πρώιμη διαβητογόνου δράση του²⁰, χωρίς αυτό να έχει παρατηρηθεί με την χορήγηση CsA.

Οι αναστολές καλσινευρίνης (Εικόνα:2) εμποδίζουν τη δράση της καλσινευρίνης με αποτέλεσμα να μην επιτυγχάνεται η αποφωσφορυλίωση του πυρηνικού παράγοντα NFAT (nuclear factor of activated T-cells) και να εμποδίζεται η μετατόπισή του εντός του πυρήνα. Το σηματοδοτικό αυτό μονοπάτι ρυθμίζει τη παραγωγή της ιντερλευκίνης-2 και την ανοσολογική απάντηση, ελέγχει όμως, όπως φάνηκε σε *in vivo* μελέτες σε ποντίκια, και πολλαπλούς παράγοντες που επιδρούν στην αύξηση του αριθμού και του όγκου των παγκρεατικών κυττάρων. Η IL-2 αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων. Η αναστολή της IL-2 προκαλεί επιπλέον και αναστολή της λειτουργίας των Β-λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα την μη παραγωγή αντισωμάτων. Αποκλείοντας το μονοπάτι αυτό επιτυγχάνεται ανοσοκατασταλτική δράση²¹.

Σε ανάλυση των δεδομένων από την μελέτη USRDS βρέθηκε ότι, 2 χρόνια μετά την μεταμόσχευση, η επίπτωση του NODAT ήταν 70% υψηλότερη στους ασθενείς που είχαν αντιμετωπισθεί με Tac συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν αντιμετωπισθεί με CsA (29,7% έναντι 17,9%)²².

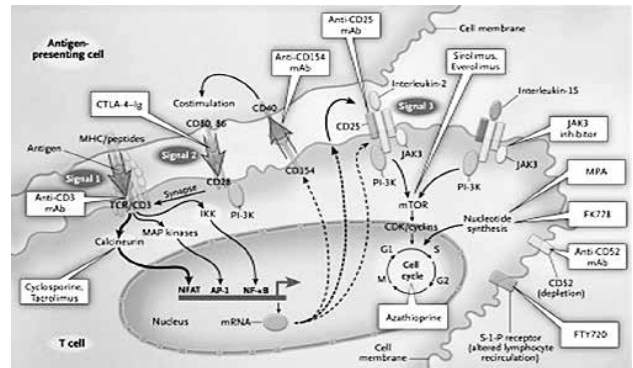
Η καλσινευρίνη είναι ρυθμιστής της επιβίωσης των β-κυττάρων δια μέσου της ρύθμισης του υποστρώματος του ινσουλινικού υποδοχέα-2. (insulin receptor substrate-2 IRS-2) Ο IRS-2 κατέχει σημαντικό ρόλο προάγοντας την ανάπτυξη και την επιβίωση των παγκρεατικών β-κυττάρων²³. Οι αναστολείς της καλσινευρίνης καταργούν την έκφραση του γονιδίου IRS-2 επεμβαίνοντας αρνητικά στην επιβίωση των β-κυττάρων με συνέπεια την μειωμένη έκκριση ινσουλίνης.

Το Sirolimus, (Rapamune) (αναστέλλει την ενεργοποίηση των T και B λεμφοκυττάρων διακόπτοντας τη μετάδοση των ειδικών σημάτων και συγκεκριμένα του υποδοχέα της IL-2. Παρεμβαίνει στα ενδοκυττάρια μονοπάτια μεταβίβασης μηνυμάτων του υποδοχέα της IL-2 με συνέπεια να καταστέλλει την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων. Συνδέεται με την διασυνδετική πρωτεΐνη FK (FK-binding protein) και αναστέλλει την κίνηση σερίνη/θρονίνη mTOR (mammalian target of rapamycin-mTOR) η οποία ενσωματώνει μιτογενή και θρεπτικά σήματα και ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη, ελέγχοντας τη σύνθεση των πρωτεϊνών και συμβάλλοντας στην μετάπτωση του κυτταρικού κύκλου από την φάση G1 στην φάση S (διπλασιασμός χρωμοσωμικού DNA). Το mTOR εμπλέκεται στην εισροή μεταβολικών μονοπατιών, όπως της ινσουλίνης μέσω του PI-3K, αυξητικών παραγόντων και αμινοξέων και έτσι εξηγείται η διαβητογόνος δράση του Sirolimus²⁵.

Οι αντιμεταβολίτες μουκοφαινολικό οξύ και η αζαθειοπρίνη είναι αναστολείς της σύνθεσης των πουρινών και δεν φαίνεται να έχουν διαβητογόνο δράση²⁶.

Νεότερη θεραπευτική προσέγγιση είναι η δέσμευση των υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2 στα Τ-κύτταρα με ανοσοκατασταλτικά αντισώματα όπως το daclizumab-Zenapax

και το basiliximad-Simulect αλλά φαίνεται ότι και αυτά τα αντισώματα προκαλούν NODAT^{27,28}. Η χρήση του Alemtuzumab-Mabcampath που είναι χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα και δρα στην γλυκοπρωτεΐνη επιφανείας του αντιγόνου CD52 των φυσιολογικών και κακοηθών περιφερικών Β και Τ λεμφοκυττάρων βρέθηκε ότι είναι χαμηλότερου κινδύνου για εμφάνιση NODAT²⁹



Εικόνα 2: Στόχοι των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Ανακτήθεν από www.Medscape.Diabetes & Endocrinology

3. Μη Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης NODAT

3.1. Η ηλικία: Είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου και ανάπτυξης ΣΔ κατά 1,5 φορά για κάθε 10ετία. Σύμφωνα με την USRDS η ηλικία 45-59 παρουσιάζει σχετικό κίνδυνο 1,9%, ενώ άνω των 60 χρόνων μεγιστοποιείται ο κίνδυνος εμφάνισης NODAT με συχνότητα 2,6%⁷.

3.2. Η φυλή, το έθνος και το φύλο: Η μαύρη φυλή, οι ασθενείς ισπανικής καταγωγής και οι άνδρες έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης NODAT^{3,7}.

3.3. Το οικογενειακό ιστορικό: Αυξάνει κατά 7 φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης NODAT. Αντίθετα άλλοι ερευνητές δεν βρίσκουν θετική σχέση μεταξύ οικογενειακού ιστορικού και NODAT. Έως ότου υπάρξει επιδημιολογική μελέτη επιβεβαίωσης της σχέσης, οι μεταμοσχευμένοι με ιστορικό κληρονομικής επιβάρυνσης δέον όπως συμπεριλαμβάνονται στο στατιστικό κίνδυνο εμφάνισης NODAT³

3.4. Η αιτία της ΧΝΝ: Πιθανολογείται η αυξημένη επίπτωση ανάπτυξης NODAT σε μεταμοσχευμένους με πρωτοπαθή νεφρική νόσο χρόνια σπειραματονεφρίτιδα, χωρίς, ωστόσο, αυτό να έχει επιβεβαιωθεί³⁰.

3.5. Γενετική προδιάθεση. (Πολυμορφισμοί του γονιδίου TCF7L2 ενέχονται στην εμφάνιση του NODAT^{31,32}.

4. Η σημαντικότητα του TCF7L2.

Η γονιδιακή έρευνα για τον ΣΔτ2, υπήρξε πολύ βραδεία και στρεφόταν κυρίως στα γονίδια που ευθύνονται για την ομοιοστασία της γλυκόζης. Πρόσφατες μελέτες περιγράφουν σειρά γονιδίων που εκφράζονται στα παγκρεατικά κύτταρα και παρεμβαίνουν στην έκκριση της ινσουλίνης. Στις αρχές του 2006, από την ομάδα DECODE στην Ισλανδία ανακαλύφθηκε ο μεταγραφικός παράγων TCF7L2 ως ένα ανεξάρτητο γονίδιο που συμβάλλει στην εμφάνιση του ΣΔτ2⁹. Στη συνέχεια πολλές μελέτες κατέδειξαν ότι, ο συγκεκριμένος μεταγραφικός παράγων είναι υπεύθυνος για την εμφάνιση ΣΔ, ενώ διαπιστώθηκε ότι πολυμορφισμοί του είναι συνδεδεμένοι με ΣΔ σε πολλούς πληθυσμούς.

Μεγάλη γονιδιακή επιδημιολογική ανασκόπηση και μεταάνάλυση 36 μελετών με 35.843 περιπτώσεις ασθενών με ΣΔτ2 και 39.123 μαρτύρων αναφέρει ότι, 4 πολυμορφισμοί στο γονίδιο του μεταγραφικού παράγοντα TCF7L2 συμβάλλουν στο 1/5 όλων των περιπτώσεων ενώ το γονίδιο παρουσιάζει την μεγαλύτερη συσχέτιση (OR=1.37) με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2³³. Η υπερεκφρασή του TCF7L2 στα παγκρεατικά β-κύτταρα εμπλέκεται στον παγκρεατικο-εντερικό άξονα και συμβάλλει στην μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Η μείωση της ινσουλίνης οδηγεί στη εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη άμεσα ή έμμεσα, με την αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης³⁴.

Η πιστοποίηση της συμμετοχής του TCF7L2 στην έκκριση της ινσουλίνης και την ομοιοστασία της γλυκόζης εξηγεί το γενετικό υπόβαθρο της νόσου σε παιδιά με ΣΔτ2 και αρνητικά αντιησιδιακά αντισώματα³⁵.

Πρόσφατη μελέτη που συνέκρινε πληθυσμούς στις ΗΠΑ (Αμερικανούς Αφρικανικής καταγωγής και Αμερικανούς Λευκούς μη ισπανικής καταγωγής) κατέδειξε ότι ο πολυμορφισμός TCF7L2 είναι στενά συνδεδεμένος με την εμφάνιση ΣΔτ2 στους Αμερικανούς Αφρικανούς και είναι ανεξάρτητη από την παχυσαρκία. Αυτό το εύρημα πιθανόν να υπονοεί διαφορετικούς γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες σε διάφορες φυλές και έθνη που χρειάζονται περαιτέρω μελέτη³⁶.

Ο πολυμορφισμός rs7903146 συνδέεται στενά με την εμφάνιση ΣΔτ2, την διαταραχή γλυκόζης νηστείας και το μεταβολικό σύνδρομο³⁷. Μελέτη εξέτασε την έκκριση της ινσουλίνης με OGTT (oral glucose tolerance test) σε άτομα με πολυμορφισμό στο γονίδιο TCF7L2 και αναφέρει βλάβη του φαινομένου της ινκρετίνης δηλαδή ο πολυμορφισμός μειώνει την ευαισθησία των β-κυττάρων στις ινκρετίνες και τροποποιεί το αποτέλεσμα έκκρισης της ινσουλίνης³⁸, χωρίς έλλειψη του

GIP (Γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο-o-Glucose dependent insulintropic polypeptide) και του GLP-1 (πεπτίδιο-1 προσομοιάζον στη γλυκαγόνη -Glucagon Like Peptide).

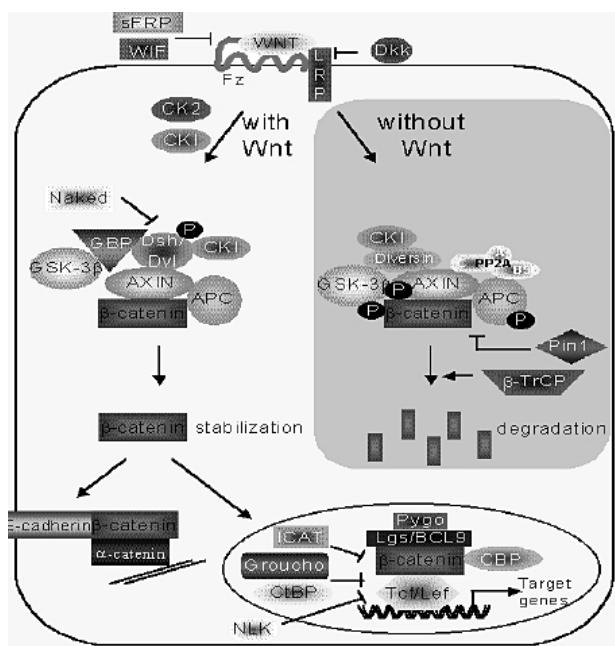
Για να αιτιολογηθεί γιατί ο πολυμορφισμός ενισχύει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2, δια μέσου της αλλοιωμένης σηματοδότης της οδού της παραγωγής του GLP-1, είναι αναγκαίο να εξετασθεί η έκκριση και η παραγωγή του, κατά το προδιαβητικό στάδιο, όπως και κατά την εγκατάσταση του διαβήτη στους φορείς που έχουν τους πολυμορφισμούς του TCF7L2.

Η σηματοδότηση της οδού Wnt απέκτησε ενδιαφέρον από όταν καθορίστηκε ότι ο μεταγραφικός παράγων TCF7L2, κομμάτι αυτής της βιοσηματοδότησης αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του ΣΔτ2. Η οδός Wnt μπορεί να επηρεάσει in vivo την αύξηση των β-κυττάρων. Οι ερευνητές έχουν ανακαλύψει 19 γονίδια στην οικογένεια των γονιδίων της σηματοδότησης της οδού Wnt (Wingless-type signaling pathway). Αυτά τα γονίδια συμβάλλουν στην δημιουργία πρωτεϊνών που συμμετέχουν σε βιοχημικά μονοπάτια³⁹.

Οι Wnt πρωτεΐνες είναι συνδέτες που συνδέονται με τους δύο συν-υποδοχείς LRP5/6 (low-density lipoprotein receptor-related proteins 5 and 6) και τους υποδοχείς Frizzled. Το σύμπλεγμα συνδέτη-υποδοχέα πυροδοτεί μια πολλαπλή διεργασία εντός του κυττάρου, η οποία επιτρέπει σε ένα μόριο β-κατενίνης να μετακινηθεί εντός του πυρήνα, όπου και ενεργοποιεί συγκεκριμένα γονίδια⁴⁰ μεταξύ των οποίων είναι και το γονίδιο του TCF7L2.

Όταν δεν υπάρχουν Wnt σήματα, το σύμπλοκο πρωτεϊνών, που περιλαμβάνει APC (Adenomatous polyposis coli protein), Axin (κατασταλτικές πρωτεΐνες) και την πρωτεϊνική κινάση GSK3β (Glycogen synthase kinase 3β) δεσμεύει την κυτοπλασματική β-κατενίνη. Η GSK3β φωσφορυλιώνει την β-κατενίνη και έχει ως αποτέλεσμα την διακοπή της μεταβολικής οδού του Wnt.

Όταν υπάρχει ενεργοποίηση των Wnt σημάτων, η πρωτεΐνη Wnt συνδέεται στους υποδοχείς LRP5/6 και Frizzled με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται η κυτοπλασματική πρωτεΐνη disheveled (Dsh) η οποία αποτρέπει την σύνδεση του συμπλόκου APC, Axin, GSK3 με αποτέλεσμα την μη φωσφορυλίωση της β-κατενίνης. Όταν τα επίπεδα της βήτα-κατενίνης αυξηθούν, αυτή εισέρχεται στον πυρήνα και συνδέεται στο γονίδιο TCF, απομακρύνοντας τις Groucho πρωτεΐνες του υποδοχέα ενεργοποιώντας την έκφραση των γονιδίων στόχων^{41,42,43}. (Εικόνα 3):



Εικόνα 3: WNT μονοπάτι
ανακτηθέν από www.atlasgeneticsoncology.org

Ο μεταγραφικός παράγων TCF7L2 παίζει ρόλο στο ενδοκυττάριο μονοπάτι του Wnt, ενέχεται στην εμβρυογένεση και οργανογένεση των παγκρεατικών νησιδίων, στον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων, στην έκκριση του GLP-1 και στην ρύθμιση του μεταγραφικού γονιδίου του προγλυκαγόνου το οποίο επηρεάζει την σύνθεση του GLP-1. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι, το ενδοκυττάριο μονοπάτι Wnt, β-κατενίνης, ρυθμίζει την λειτουργία ενδοκρινών οργάνων και συνδέεται με ενδοκρινικές διαταραχές, όπως ο ΣΔτ2. Ερευνητές έχουν αποδείξει τη δράση του GLP-1 και του αγωνιστή των υποδοχέων της εξενατίδης στον πολλαπλασιασμό των παγκρεατικών β-κυττάρων. Αυξάνοντας τα επίπεδα της ινκρετίνης με φάρμακα μπορεί να υπερνικηθεί η αντίσταση στην ινκρετίνη και να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔτ2 εξ' αιτίας της γενετικής μετάλλαξης στον μεταγραφικό παράγοντα TCF7L2⁴⁴.

Πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι οι μεταλλάξεις του TCF7L2 συνδέονται με πρώιμη προσβολή από NODAT στους καυκάσιους και επηρεάζεται η μετατροπή της προινσουλίνης σε ινσουλίνη ενώ το GLP-1 νηστείας δεν συσχετίζεται σημαντικά με τον γονότυπο του TCF7L2⁴⁵. Παρά τον μεγάλο αριθμό ερευνών, χρειάζονται περαιτέρω ενδελεχείς μελέτες της βιοσηματοδότησης του Wnt που θα οδηγήσουν σε καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών με αποτέλεσμα καινούργιες προσεγγίσεις για την θεραπεία του ΣΔτ2.

Συμπέρασμα

Γνωρίζοντας τους παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΣΔτ2 μετά την μεταμόσχευση νεφρού, μπορούμε να ελαττώσουμε τον κίνδυνο εμφάνισης αυτής της επιπλοκής της νόσου μειώνοντας τη χρήση διαβητογόνων ανοσοκατασταλτικών, τροποποιώντας τον τρόπο ζωής με την άσκηση και τις διατροφικές συνήθειες, ενθαρρύνοντας την διατήρηση κανονικού σωματικού βάρους και χορηγώντας επιθετική αντιδιαβητική αγωγή όπου είναι απαραίτητο. Δυναμική προσέγγιση στην επιτήρηση και στην μείωση της υπεργλυκαιμίας που συνδέεται με την μεταμόσχευση, μπορεί να μας βοηθήσει να κατανοήσουμε τους μηχανισμούς και να μειώσουμε τις επιπλοκές και την απόρριψη του μοσχεύματος, με αποτέλεσμα να καθορίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα το προσδόκιμο επιβίωσης και η ποιότητα ζωής. Κρίνεται επιπλέον απαραίτητο η έρευνα να στραφεί προς την ανακάλυψη νέων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων που δεν θα επηρεάζουν την ομοιοστασία της γλυκόζης. Τα ανωτέρω δεδομένα ισχυροποιούν την αντίληψη ότι η πρόληψη και η θεραπεία του NODAT στους μεταμοσχευμένους πρέπει να είναι ένα σημαντικό επίτευγμα, για τα παγκόσμια συστήματα υγείας και τους επαγγελματίες υγείας και μία πρόκληση για τους ερευνητές.

Βιβλιογραφία

1. Joanne M. Bargaman, Karl Skorecki. Chronic Kidney Disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. 17th Ed. 2008; Volume II, pp1761-1771
2. Sarah L White, Steven J Chadban, Stephen Jan et al. Bulletin of the World Health Organization. How can we achieve global equity in provision of renal replacement therapy? Ανακτηθέν από www.who.int/bulletin
3. Adnan Sharif, Keshwar Baboolal. Risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation. Nature Reviews Nephrology. 2010 ;6:416-423.
4. Stefoni S, Campieri C, Donati G, Orlandi V. The history of clinical renal transplant. J Nephrol 2004;17:475-8
5. Davidson J, Wilkinson A, Danta J et al. Diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. Transplantation 2003;75:S53-S524
6. Jaime A. Davidson, Alan Wilkinson. On Behalf of the International Expert Panel on New-Onset Diabetes After Transplantation. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines. An endocrinologist's view. Diabetes care 2004;27: 805-812
7. Emilio Rodrigo, Gena Fernandez-Fresnedo, Rosalia Valero et al. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation :Risk Factors. J Am Soc Nephrol 2006 17:291-295
8. Victor M. Montori, Ananda Basu, Patricia J. Erwin et al. Post transplantation Diabetes. A systematic review of the literature. Diabetes Care 2002;25: 583-592
9. Grant SF, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. Nat Genet 2007; 38 :320-323.

10. Fernando G Cosio, Yogish Kudva, Marije Van Der Velde et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after Kidney transplantation. *Kidney Int.* 2005 ;67:2415-2421
11. Henrik Andreas Bergrem 1, Tone Gretland Valderhaug 1,2, Anders Bergrem et al. Glucose tolerance before and after renal transplantation. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2010;25:985-992
12. Sharif A. Metabolic syndrome and solid organ transplantation. *Am.J.Transplanta* 2010;10:12-17
13. Phuong -Thu T. Pham. New onset diabetes after transplantation. (NODA): an overview. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2011;4: 175-186 *αvακτηθέν από* www.dovepress.com
14. Bloom R.D et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J.Am.Soc. Nephrol.* 13:1374-1380 2002
15. Raymund Razonable. Direct and indirect effects of cytomegalovirus: can we prevent them? *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2010;28: 1-5
16. Christophe Legendre and Manuel Pascual. Improving Outcomes for Solid-Organ Transplant Recipients At Risk from Cytomegalovirus Infection: Late-Onset Disease and Indirect Consequences. *Clinical Infectious Disease* 2008; 46:732-40
17. Hjelmestaeth J. et al. Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced beta-cell damage. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20:2311-2315
18. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 70:1166-1174
19. Midtvedt K, Hjelmestaeth J, Hartmann A et al. Insulin resistance after renal transplantation: The effect of steroid reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004;15 :3233-3239
20. Thomas E. Burroughs, Krista L. Lentine, Steve K. Takemoto et al. Influence of Early Post transplantation Prednisone and Calcineurin Inhibitor Dosages on the Incidence of New-Onset Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ;2: 517-523,
21. Jeremy J. Heit, Asa A. Apelqvist, Xueying Gu et al. Calcineurin/NFAT signaling regulates pancreatic β -cell growth and function. *Nature* 2006; 443 :345-9
22. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among US wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am.J. Transplant* 2003; 3:590-598
23. Damien Demozay, Shin Tsunekawa, Isabelle Briaud and al. Specific Glucose-Induced Control of Insulin Receptor Substrate-2 Expression Is Mediated via Ca^{2+} -Dependent Calcineurin/NFAT Signalling in Primary Pancreatic Islet β -Cells. *Diabetes* 2011;60 :2892-2902
24. Scott A. Soleimanpour, Michael F. Crutchlow, Alana M. Ferrari et al. Calcineurin Signaling Regulates Human Islet β -Cell Survival. *Journal of Biological Chemistry.* 2010; 285: 40050-40059
25. Fraenkel M, Ketzin Gilad M, Ariav Y et al. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57:945-57
26. Herwing-Uf Meier-Kriesche, Sundus A. Lodhi. 30-Year Retrospective on Organ Transplant Immunosuppression in the Era of Calcineurin Inhibitors. *Αvακτηθέν από* www.medscape.org
27. Willy Aasebo, Karsten Midtvedt, Tone Gretland Valderhaug et al. Impaired glucose Homeostasis in renal transplant recipients receiving basiliximab. *Nephrol Dial. Transplant* 2010; 4:1289-1293
28. Reza Arbi, Spencer Martin, Steven Gabardi. Immunosuppressive Strategies in Human Renal Transplantation-Induction Therapy. *Nephrology* 2009; 7.4. *Αvακτηθέν από* www.nephrologyrounds.org
29. Christopher J.E. Watson, J. Andrew Bradley, Peter J. Friend et al. Alemtuzumab (CAMPTAH 1H) Induction Therapy in Cadaver Kidney Transplantation-Efficacy and Safety at Five Years. *American Journal of Transplantation* 2005;6: 1347-1353
30. Kasiske, B.L., Gujjarro, C., Massay, Z.A., et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J.A.Soc.Nephrol.* 1996;7:158-165
31. Eun Seok Kang, Myoung Soo Kim, Yu Seun Kim et al. A variant of the Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) Gene and the Risk of Post transplantation Diabetes Mellitus in Renal Allograft Recipients. *Diabetes Care* 2008; 31:63-68
32. Lidia Ghisda, Christophe Baron, Yannick Le Meur et al. TCF7L2 Polymorphism Associates with New-Onset Diabetes after Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2459-2467.
33. Yu Tong, Ying Lin, Yuan Zhang et al., Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. Published: 19 February 2009. *Αvακτηθέν από* http://www.biomedcentral.com/1471-2350/10/15
34. Valeriya Lyssenko, Roberto Lupi, Piero Marchetti et al. Mechanism by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation* 2007;117 :2155-2163
35. Jeesuk Ya, Andrea K. Steck, Sunandra Babu et al. Single Nucleotide Transcription Factor 7-like 2 (TCF7L2) Gene Polymorphisms in Anti-islet Autoantibody-Negative Patients at Onset of Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology @ Metabolism* 2009; 94: 504-510
36. D. Dabelea, L.M. Dolan, R.D. Agostino Jr et al. Association testing of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in multi-ethnic youth. *Diabetologia* 2011; 54:535-539
37. Dennis T. Villareal, Heather Robertson, Graeme I. Bell et al. TCF7L2 Variant rs7903146 Affects the Risk of Type 2 Diabetes by Modulating Incretin Action. *Diabetes* 2010; 59: 479-485
38. Anna L. Gloyn, Matthias Braum, Patrik Rorsman. Type 2 Diabetes Susceptibility Gene TCF7L2 and Its Role in β -Cell Function. *Diabetes* 2009; 58: 800-802
39. Tianru Jin and Ling Liu. Minireview. The Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Molecular Endocrinology* 2008; 22: 2383-2392
40. Hannah J. Welters, Rohit N. Kulkarni. Wnt signaling and diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2008;19 :349-355
41. T. Jim. The Wnt signaling pathway and diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008 51: 1771-1780
42. U. Smith. TCF7L2 and type 2 diabetes-we wnt to know. *Diabetologia* 2007 50:5-7
43. Tianru Jin and Ling Liu. Minireview The Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Molecular Endocrinology* 2008 22: 2383-2392
44. Schafer SA, Tschritter O, Machicao F et al. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia* 2007;50:2443-2450
45. Silbernagel G, Renner W, Grammar TB et al. Association of TCF7L2 SNPs with age at onset of type 2 diabetes and proinsulin/insulin ratio but non with glucagon-like peptide. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27: 499-505

Μελάνωμα:

Κλινική Εικόνα και Διάγνωση

Μαρία Κωστάκη

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός»

Melanoma: Clinical presentation and diagnosis

Maria Kostaki

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σημαντική αύξηση της επίπτωσης του μελανώματος στο λευκό πληθυσμό, ενώ φαίνεται να προσβάλλει ολοένα και νεαρότερες ηλικίες. Ο όγκος παρουσιάζεται με διαφορετικές κλινικές μορφές οι οποίες σχετίζονται με ιστογενετικά χαρακτηριστικά. Η έγκαιρη διάγνωση είναι καθοριστική τόσο για την πρόγνωση όσο και για την αντιμετώπιση της νόσου. Έτσι, η αναγνώριση ύποπτων βλαβών σε πρώιμο στάδιο από ιατρούς όλων των ειδικοτήτων είναι κεφαλαιώδους σημασίας.

Λέξεις κλειδιά: Μελάνωμα, δείκτης Breslow, καρκίνος δέρματος

ABSTRACT

In recent years melanoma's incidence is widely increasing in Caucasian populations and younger patients have started to be affected. Tumor's clinical presentation may vary and is usually associated to histogenetic characteristics. Early diagnosis is determinant for melanoma's prognosis and treatment. For this reason it is of great importance for all specialists to be able to recognize suspicious lesions.

Key words: Melanoma; Breslow index; skin cancer

Το μελάνωμα είναι κακοήθης όγκος που αναπτύσσεται από την εξαλλαγή των μελανοκυττάρων της χοριο-επιδερμικής συμβολής. Ανευρίσκεται κυρίως στο δέρμα, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και στους βλεννογόνους, τις μήνιγγες και τους οφθαλμούς.

Επιδημιολογία

Το μελάνωμα αντιπροσωπεύει το 5% των νεοδιαγιγνωσθέντων νεοπλασμάτων και αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο του δέρματος. Η επίπτωσή του στο λευκό πληθυσμό φαίνεται να αυξάνει συνεχώς τα τελευταία χρόνια και μάλιστα σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται διπλασιασμός των κρουσμάτων ανά δεκαετία ⁽¹⁾.

Η μεγαλύτερη συχνότητα παρατηρείται στο Queensland της Αυστραλίας (50-60 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους), ενώ στην Ευρώπη η μεγαλύτερη επίπτωση κα-

ταγράφεται στις σκανδιναβικές χώρες και στην Ελβετία. Στην Ελλάδα, όπως και στις υπόλοιπες μεσογειακές χώρες, σημειώνονται χαμηλότερα ποσοστά σε σχέση με τα άλλα ευρωπαϊκά κράτη (4-5 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους) ^(2,3).

Όπως είναι γνωστό, η νόσος προσβάλλει κυρίως τη λευκή φυλή και είναι σπάνια στην κίτρινη και τη μαύρη. Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες, με εξαίρεση την παιδική, στην οποία σπανίζει. Η μέση ηλικία διάγνωσης υπολογίζεται στα 55 έτη, ενώ τα δύο φύλα φαίνεται να προσβάλλονται εξίσου. Στους άνδρες ο όγκος εντοπίζεται κυρίως στην πλάτη ενώ στις γυναίκες στα κάτω άκρα ^(4,5).

Τα τελευταία 30 χρόνια η θνητότητα αυξάνει με πιο αργούς ρυθμούς σε σχέση με την επίπτωση της νόσου και μάλιστα από την δεκαετία του '90 κι έπειτα φαίνεται να διατηρείται σε σχεδόν σταθερά επίπεδα ⁽⁶⁾. Το γεγονός αυτό σχετίζε-

ται με την αλλαγή στις συνήθειες των νεώτερων γενεών ως προς την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, καθώς και την πρωιμότερη διάγνωση της νόσου. Χαρακτηριστικά, τις τελευταίες δεκαετίες καταγράφονται μελανώματα με μικρότερο δείκτη Breslow (ο δείκτης Breslow αντιστοιχεί στο πάχος του όγκου και μετράται σε χιλιοστά από το ανώτερο τμήμα της κοκκιώδους στιβάδας της επιδερμίδας μέχρι το τελευταίο κακόηθες μελανοκύτταρο) και διήθηση⁽⁷⁾. Ωστόσο, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, στην Ελλάδα σημειώνονται υψηλότερα ποσοστά όγκων οξώδους τύπου, με αυξημένο δείκτη Breslow σε σχέση με τον υπόλοιπο λευκό πληθυσμό^(8,3). Το εύρημα αυτό αποδίδεται κατά ένα μέρος στην καθυστερημένη διάγνωση που οφείλεται στην έλλειψη ενημέρωσης του κοινού.

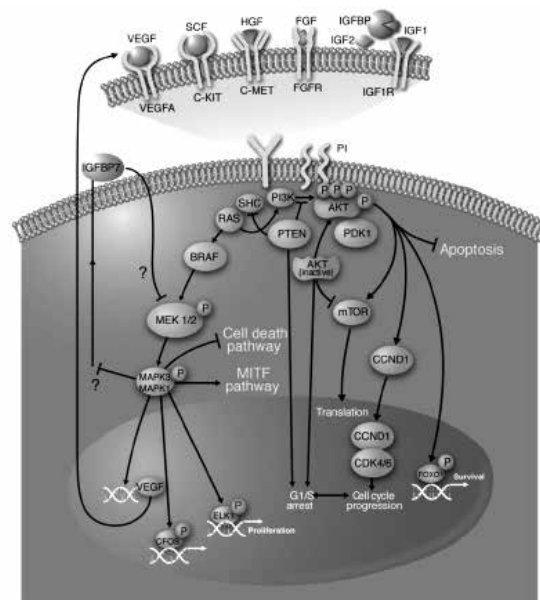
Παθογένεια

Η παθογένεια του μελανώματος στηρίζεται σε σύνθετους μηχανισμούς. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες μελέτες, για τους διαφορετικούς κλινικούς τύπους μελανώματος φαίνεται να υπάρχουν ξεχωριστά γενετικά πρότυπα. Για παράδειγμα, το 50-60% των μελανωμάτων παρουσιάζει μεταλλάξεις BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), ενώ στο 15-20% των μελανωμάτων ανευρίσκονται NRAS (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog) μεταλλάξεις.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί του μελανώματος στηρίζονται σε δύο ξεχωριστά μονοπάτια σηματοδότησης, το MAPK (mitogen-activated protein kinase) και το PI3K (phosphoinositide 3-kinase). Το πρώτο ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση ως απάντηση σε διάφορους αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες και ορμόνες. Η ενεργοποίησή του μέσω μεταλλάξεων ανευρίσκεται περίπου στο 90% των μελανωμάτων. Στην αρχή της οδού βρίσκεται το γονίδιο NRAS που ακολουθείται από το BRAF, το οποίο αποτελεί το ογκογονίδιο που ανευρίσκεται συχνότερα μεταλλαγμένο στο μελάνωμα (περίπου στο 50% των περιπτώσεων). Το δεύτερο μονοπάτι αποτελεί ένα διαφορετικό κλάδο της οδού RAS. Το PI3K μέσω της φωσφορύλωσης του phosphatidylinositol-4-5-bisphosphonate οδηγεί στην ενεργοποίηση του AKT (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog), το οποίο με τη σειρά του συμβάλλει στην ενεργοποίηση διάφορων ενζύμων που προάγουν την κυτταρική ανάπτυξη. Το μονοπάτι αυτό αναστέλλεται από την πρωτεΐνη PTEN (phosphatase and tensin homolog) που προάγει έτσι τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και την κυτταρική απόπτωση.

Παράγοντες κινδύνου

Ορισμένοι γενετικοί, φαινοτυπικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος.



Τα μονοπάτια MAPK και PI3K/AKT
(Sekulic A. Mayo Clin Proc 2008)

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου μελανώματος

- Έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία
- Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά
- Φωτότυποι κατά Fitzpatrick I και II
- Μεγάλος αριθμός μελανοκυτταρικών ή ύπαρξη δυσπλαστικών σπύλων
- Ύπαρξη μεγάλων συγγενών σπύλων
- Ιστορικό προγενέστερου μελανώματος
- Οικογενειακό ιστορικό μελανώματος
- Κληρονομική μετάλλαξη στα γονίδια CDK4 και CDKN2A
- Μελαγχρωματική Ξηροδερμία

Ταξινόμηση και Χαρακτηριστικά

Όπως είναι γνωστό, μόνο το 30-40% των μελανωμάτων αναπτύσσεται σε έδαφος προϋπάρχοντος σπύλου⁽¹³⁾. Με βάση τα ιστογενετικά χαρακτηριστικά διακρίνουμε τις εξής βασικές κατηγορίες μελανωμάτων:

1. Επιφανειακώς Επεκτεινόμενο Μελάνωμα (Superficial Spreading Melanoma, SSM)

Αντιπροσωπεύει το 60-70% του συνόλου των μελανωμάτων και η επίπτωσή του αυξάνεται με μεγαλύτερους ρυθμούς σε σχέση με τους άλλους τύπους μελανώματος. Εμφανίζεται συχνότερα στην 4η και 5η δεκαετία της ζωής και συνήθως αναπτύσσεται σε έδαφος προϋπάρχοντος σπύλου. Στις γυναίκες εντοπίζεται συχνότερα στα κάτω άκρα, ενώ στους άνδρες στη ράχη. Ο όγκος παρουσιάζεται με τη μορφή μίας επίπεδης ή ελαφρά διηθημένης βλάβης που συνήθως αντιστοιχεί στα κριτήρια ABCD και χαρακτηρίζεται από ασυμμετρία, ανώμαλα όρια και ανομοιογενή μελάγχρωση.

Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από άλλες μελαγχρωματικές βλάβες, όπως δυσπλαστικοί σπίλοι, σημγματορροϊκές υπερκερατώσεις και μελαγχρωματικά βασικοκυτταρικά καρκινώματα, και ορισμένες φορές μπορεί να είναι δυσχερής.



Κλινικές εικόνες επιφανειακών επεκτεινόμενων μελανωμάτων

2. Οζώδες μελάνωμα (Nodular Melanoma, NM)

Αντιστοιχεί στο 15-30% του συνόλου των μελανωμάτων. Η μέση ηλικία διάγνωσης τοποθετείται στην 6η δεκαετία ζωής, και η αναλογία ανδρών : γυναικών είναι σχεδόν 2 : 1. Συνήθως εμφανίζεται de novo. Εντοπίζεται συνηθέστερα στον κορμό και χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάπτυξη που μπορεί να κυμαίνεται από μερικές εβδομάδες έως μήνες. Κλινικά παίρνει μορφή βλατίδας ή διηθημένου οζιδίου χρώματος μελανού, γκριζομέλανου, καστανού, ή καστανέρυθρου. Σε ένα ποσοστό 5% εκδηλώνεται ως αμελανωτικό μελάνωμα, με την μορφή ενός ερυθρού ή άχρωμου οζιδίου. Σε προχωρημένο στάδιο, μπορεί να παρουσιάσει αιμορραγία ή εξέλκωση. Ενίοτε μπορεί να εμφανίζεται ως μισχωτή βλάβη (πολυποειδές KM).

Το αμελανωτικό μελάνωμα θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το πυογόνο κοκκίωμα και ορισμένες φορές τα αιμαγγειώματα, ενώ οι μελαγχρωματικοί όγκοι θα πρέπει να διακριθούν από κυανούς σπίλους και μελαγχρωματικά βασικοκυτταρικά καρκινώματα.



Οζώδες μελάνωμα

3. Μελάνωμα τύπου κακοήθους φακής (Lentigo Maligna Melanoma, LMM)

Το μελάνωμα τύπου κακοήθους φακής αντιστοιχεί στο 5-10% του συνόλου των μελανωμάτων και εμφανίζεται κυρίως κατά την 7η και 8η δεκαετία ζωής. Σχετίζεται με συνεχή έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και η βλάβη εντοπίζεται συνήθως σε χρονίως φωτοεκτεθειμένες περιοχές όπως αυτή του προσώπου, και ιδιαίτερα των παρειών και της ρινός, του λαιμού, του τριχωτού της κεφαλής, των ώτων και της ραχιαίας επιφάνειας των χεριών. Η βλάβη αναπτύσσεται πολύ αργά κατά τη διάρκεια περισσότερων ετών. Αρχικά εμφανίζεται μία πρόδρομη βλάβη, η κακοήθης φακή του

Hutchinson (Lentigo Maligna, LM), η οποία αντιστοιχεί σε μία επίπεδη ή ελαφρώς επηρμένη μελαγχρωματική βλάβη με «δαντελωτά» όρια και με στίγματα διαφόρων αποχρώσεων (καφέ, μαύρα, γκρι, κυανά, λευκά) στην επιφάνειά της. Σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί μερικός αποχρωματισμός της βλάβης, ο οποίος αντιστοιχεί στο φαινόμενο της υποστροφής του όγκου.

Η κακοήθης φακή εξαλλάσσεται σε διηθητικό μελάνωμα σε ποσοστό μικρότερο από 5% και εκδηλώνεται ως εντοπισμένη πάχυνση ή ψηλαφητό οζίδιο επί της προϋπάρχουσας βλάβης.



Μελάνωμα τύπου κακοήθους φακής
(Wolff K. Mc Graw Hill 7th edition)

4. Μελάνωμα των άκρων (Acral Lentiginous Melanoma, ALM)

Το μελάνωμα των άκρων αποτελεί το 2-8% του συνόλου των μελανωμάτων. Περιλαμβάνει δύο κλινικούς υπότυπους, το μελάνωμα των παλαμών/πελμάτων και το υπονύχιο μελάνωμα. Αν και είναι σχετικά σπάνιο στους λευκούς, αποτελεί το συχνότερο τύπο μελανώματος σε άτομα της μαύρης και της κίτρινης φυλής (40-50% των περιπτώσεων). Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 65 έτη, ενώ δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Η αναλογία στα δύο φύλα είναι άνδρες/γυναίκες: 3/1 και η εξέλιξη συνήθως αργή. Η διάγνωση πραγματοποιείται σε πιο προχωρημένα στάδια σε σχέση με τους άλλους τύπους μελανώματος, καθώς ο όγκος εντοπίζεται σε λιγότερο εμφανή σημεία.

Το **μελάνωμα παλαμών/πελμάτων** παρουσιάζεται συνήθως ως μία επίπεδη κηλίδα ανοικτού ή σκούρου καστανού χρώματος που εντοπίζεται στις παλάμες, τα πέλματα ή τα δάκτυλα και επεκτείνεται ασύμμετρα με ανώμαλη παρυφή και χρωματική ανομοιογένεια. Το αυξημένο πάχος της κερατίνης στιβάδας επισκιάζει τη μελάγχρωση της βλάβης. Η διαφορική διάγνωση από τις κοινές μυρμηγκιές, τους κάλους και τα αιμαγγειώματα μπορεί να καταστεί δυσχερής, καθώς η βλάβη μπορεί να εμφανίζει μυρμηγκιώδη επιφάνεια ή να έχει το χρώμα του δέρματος.

Το **υπονύχιο μελάνωμα** εγείρεται από τη μήτρα του νυχιού και αφορά συνήθως τον αντίχειρα ή το μεγάλο δάκτυλο του ποδιού. Συνήθως παρουσιάζεται ως επιμήκης μελαγχρωματική ζώνη. Η αχρωμική μορφή συχνά περνά απαρατήρητη και μπορεί να εκληφθεί ως δυστροφία του νυχιού. Η διάκριση του υπονυχίου μελανώματος από μία καλοήγη υπερχρωματική ζώνη του όνυχος είναι πολλές φορές δύσκολη και βασίζεται κυρίως σε μορφολογικά κριτήρια. Τα ανώμαλα

όρια, το αυξημένο πλάτος (>3 mm), η ύπαρξη διαφορετικών χρωματικών αποχρώσεων και η δυστροφία ή καταστροφή της ονυχιαίας πλάκας θέτουν την υποψία του υπονύχιου μελανώματος. Χρήσιμο για τη διάγνωση είναι και το σημείο του Hutchinson που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μελάγχρωσης στην εγγύς ονυχιαία πτυχή του δέρματος. Ωστόσο, χρειάζεται προσοχή καθώς το σημείο αυτό μπορεί να παρατηρηθεί και σε ορισμένες άλλες καταστάσεις, όπως η λήψη μινουκυκλίνης, AZT, η ακτινοθεραπεία και το σύνδρομο Reutz-Jegher. Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει καταρχήν να γίνει από τις καλοήθεις μελαγχρωματικές ζώνες, τα υπονύχια αιματώματα, τις υπονύχια μυρμηγκιές και τη μελάγχρωση που οφείλεται σε λήψη φαρμάκων.

Η διενέργεια βιοψίας θα πρέπει γίνεται με μεγάλη προσοχή, καθώς η μελάγχρωση του υπονυχίου και της ονυχοφόρου πλάκας συχνά προέρχεται από κύτταρα που βρίσκονται στην ρίζα του όνυχος, και, συνεπώς, το τμήμα αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη βιοψία.



Μελάνωμα των άκρων
(Wolff K. Mc Graw Hill 7th edition)

Πέρα από τους κύριους τύπους μελανώματος υπάρχουν και κάποιες λιγότερο συχνές μορφές, όπως το μελάνωμα των βλεννογόνων, το δεσμοπλαστικό, το αμελανωτικό, και το πολυποειδές, που αποτελούν λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων.

Μελάνωμα των βλεννογόνων

Το μελάνωμα των βλεννογόνων είναι αρκετά σπάνιο. Εμφανίζεται συχνότερα στους βλεννογόνους της κεφαλής και του τραχήλου (αμφιβληστροειδής, ρινικός, στοματοφαρυγγικός βλεννογόνος), στο βλεννογόνο του ορθού / πρωκτού, των γυναικείων γεννητικών οργάνων και των ουροφόρων οδών. Με εξαίρεση τους όγκους που εντοπίζονται στον επιπεφυκότα, οι βλάβες συνήθως αναγνωρίζονται καθυστερημένα από τους ασθενείς κι έτσι η διάγνωση τίθεται συχνά σε προχωρημένο στάδιο. Κλινικά οι βλάβες είναι βαθυμελαγχρωματικές ή παίρνουν τη μορφή εξελκωμένων ή και αιμορραγικών μαζών.



Μελάνωμα των βλεννογόνων
(Wolff K. Mc Graw Hill 7th edition)

Λιγότερο συνηθισμένοι τύποι μελανώματος

Ένας ιδιαίτερα ασυνήθης τύπος μελανώματος είναι το **δεσμοπλαστικό μελάνωμα**, το οποίο χαρακτηρίζεται από τοπική επιθετικότητα και υψηλά ποσοστά τοπικών υποτροπών. Ο όρος «δεσμοπλαστικό» είναι ιστολογικός και αφορά στην ανάπτυξη ατρακτομορφων αμελανωτικών νεοπλασματικών κυττάρων μέσα σε ένα πλούσιο ινώδες υπόστρωμα. Προσβάλλει συνήθως ασθενείς άνω των 55 ετών και εντοπίζεται κυρίως σε χρόνια φωτο-εκτεθειμένο δέρμα, όπως το πρόσωπο και ο τράχηλος. Κλινικά μπορεί να μοιάζει με διηθημένη βλατίδα, οζίδιο, ή υποδόριο μόρφωμα, με ή χωρίς μελάγχρωση. Υπολογίζεται ότι περίπου το 50% των βλαβών είναι αχρωμικές. Ένα μεγάλο ποσοστό (περίπου 50%) αναπτύσσεται σε συνδυασμό με τον ιστολογικό τύπο lentigo maligna, ενώ ορισμένες μορφές χαρακτηρίζονται από περινευρική διήθηση. Μεταστάσεις παρατηρούνται λιγότερο συχνά από άλλους τύπους μελανώματος.



Δεσμοπλαστικό μελάνωμα
(Wolff K. Mc Graw Hill 7th edition)

Οποιοσδήποτε τύπος μελανώματος μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή του αμελανωτικού μελανώματος. Τα αμελανωτικά μελανώματα λαμβάνουν συνήθως ένα ρόδινο-ερυθρό χρώμα ή το χρώμα του δέρματος, γεγονός που προσανατολίζει τη διάγνωση σε βλάβες όπως το πυογόνο κοκκίωμα, το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, τη νόσο του Bowen, ακόμη και το έκζεμα. Ωστόσο, με μία πολύ προσεκτική εξέταση μπορεί κανείς να διαπιστώσει μία σκουρόχρωμη περιοχή στην περιφέρεια της βλάβης, ένδειξη μελαγχρωματικού δικτύου. Τα αμελανωτικά μελανώματα μπορούν επίσης να παρουσιάσουν εξέλκωση ή αιμορραγία και αποτελούν το συνηθέστερο τύπο μελανώματος ατόμων που πάσχουν από αλφισμό.

Μεταστατικό μελάνωμα

Το μεταστατικό μελάνωμα παρατηρείται στο 15-26% των μελανωμάτων σταδίου I και II⁽¹⁰⁾. Η επέκταση της νόσου από την πρωτογενή εστία επιτυγχάνεται με τη δημιουργία τοπικών και εν συνεχεία απομακρυσμένων μεταστάσεων. Οι τελευταίες μπορεί να προκύψουν και έπειτα από αιματογενή διασπορά, χωρίς τη δημιουργία λεμφαδενικών μεταστάσεων. Υπολογίζεται ότι περίπου τα 2/3 των μεταστάσεων ανευρίσκονται στους περιοχικούς λεμφαδένες. Μία τοπική μετάσταση μπορεί να εμφανιστεί με τις εξής μορφές:

- Μικρομετάσταση στους περιοχικούς λεμφαδένες. Ανι-

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά κυριότερων τύπων μελανώματος

	Επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα	Οζώδες μελάνωμα	Μελάνωμα τύπου κακοήθους φακής	Μελάνωμα των άκρων
Συχνότητα	70%	15-30%	10-15%	2-10%
Μέση ηλικία εμφάνισης	4η-5η δεκαετία	6η δεκαετία	7η-8η δεκαετία	
Συχνότερη εντόπιση	Ράχη (άνδρες) Κνήμες (γυναίκες)	Κορμός	Πρόσωπο, τριχωτό κεφαλής, λαιμός, ραχιαία επιφάνεια χεριών	Παλάμες, πέλματα, δάκτυλα
Οριζόντια φάση ανάπτυξης	+	-	+	-
Κάθετη φάση ανάπτυξης	+	+	+(Πολύ σπάνια)	+(Σπάνια)

χνεύεται με βιοψία του φρουρού λεμφαδένα. Σε αντίθεση με τις μακρομεταστάσεις, οι μικρομεταστάσεις δεν εντοπίζονται με την κλινική εξέταση ούτε με τον απεικονιστικό έλεγχο.

- Δορυφόρος μετάσταση: Εμφανίζεται μέχρι 2cm από την πρωτοπαθή βλάβη.
- In-transit μεταστάσεις: Εντοπίζονται στο δέρμα ή το υποδόριο, μεταξύ της πρωτοπαθούς βλάβης και του πρώτου λεμφαδένα του σταθμού.
- Κλινικά ανιχνεύσιμες λεμφαδενικές μεταστάσεις.



Τοπικές μεταστάσεις

Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις εντοπίζονται με φθίνουσα συχνότητα στους πνεύμονες, το ήπαρ, τον εγκέφαλο, τα οστά και το γαστρεντερικό σύστημα. Ωστόσο, συχνότερα παρατηρείται διασπορά της νόσου στους λεμφαδένες, το δέρμα και τον υποδόριο ιστό.

Η πολυεστιακή μεταστατική νόσος μπορεί να προκαλέσει εναπόθεση μεταστατικών μελανοκυττάρων σε όλους τους ιστούς με αποτέλεσμα την υπερμελάγχρωση του δέρματος, των βλεννογόνων, του ήπατος, των νεφρών και άλλων ιστών.

Ένα ποσοστό 1-6% αντιστοιχεί σε μεταστατικό μελάνωμα χωρίς πρωτοπαθή εστία, το οποίο είναι συνήθως αποτέλεσμα δημιουργίας μεταστάσεων από όγκο που υπέστη ολική αυτόματη υποστροφή. Άλλες περιπτώσεις περιλαμβάνουν όγκους που καταστράφηκαν μερικώς με ατελείς μεθόδους όπως η κρυοπηξία και η διαθερμοπηξία. Επιπλέον είναι πιθανό ορισμένα μελανώματα να αναπτύσσονται πρωτογενώς σε διαφορετικά από τα καθιερωμένα σημεία, όπως για παράδειγμα στους λεμφαδένες, όπου είναι δυνατόν φυσιολογικά να υπάρξουν μελανοκύτταρα. Σε αυτήν την κατηγορία μελανωμάτων σημαντικό ρόλο παίζει η εύρεση της πρωτογενούς εστίας

Μελάνωμα και εγκυμοσύνη

Το μελάνωμα συγκαταλέγεται στους συνηθέστερους καρκίνους που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αν και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις για την επίδραση της εγκυμοσύνης -με τις ορμονικές μεταβολές- στην κλινική πορεία της νόσου, εντούτοις, οι έως τώρα μελέτες δείχνουν ότι η εγκυμοσύνη δεν επηρεάζει τη συνολική επιβίωση. Η χειρουργική αντιμετώπιση των εγκύων με μελάνωμα δε διαφέρει από αυτή του υπόλοιπου πληθυσμού, ενώ μικρές διαφοροποιήσεις απαιτούνται στη θεραπεία σε προχωρημένα στάδια της νόσου, καθώς ορισμένοι χημειοθεραπευτικοί και ανοσολογικοί παράγοντες αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Για τις ασθενείς με ιστορικό μελανώματος που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες. Η κάθε περίπτωση θα πρέπει να εξετάζεται ξεχωριστά με βάση τον κίνδυνο υποτροπής και την επιθυμία για τεκνοποίηση. Σε γενικές γραμμές, ένα διάστημα 2-5 ετών ελεύθερο νόσου θεωρείται επιθυμητό.

Πρόγνωση και σταδιοποίηση

Η πρόγνωση της νόσου καθορίζεται πρωτίστως από το στάδιο στο οποίο τίθεται η διάγνωση. Εκτιμάται ότι περίπου το 90% των μελανωμάτων διαγιγνώσκονται στο στάδιο του πρωτοπαθούς όγκου, στο οποίο η 10ετής επιβίωση υπολογίζεται στο 75-85%. Γύρω στο 15-36% των ασθενών με νόσο σταδίου I και II αναμένεται να παρουσιάσει κάποια στιγμή υποτροπή ή μεταστατική νόσο. Η πλειοψηφία των υποτροπών εμφανίζεται μέσα στα 5 πρώτα χρόνια από την αρχική διάγνωση. Ωστόσο ένα ποσοστό 1-5% αναμένεται να παρουσιάσει υποτροπή 10 ή και περισσότερα χρόνια μετά.

Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί δείκτες για τα πρωτοπαθή μελανώματα είναι οι εξής:

1. Το πάχος του όγκου (δείκτης Breslow) μετράται σε χιλιοστά από το ανώτερο τμήμα της κοκκώδους στιβάδας της επιδερμίδας μέχρι το τελευταίο κακόηθες μελανοκύτταρο. Η θνητότητα αυξάνεται σχεδόν γραμμικά με το πάχος του όγκου.

2. Η ύπαρξη εξέλκωσης συνήθως σχετίζεται με το πάχος της βλάβης (συνηθέστερη σε μεγαλύτερου πάχους μελανώματα) και συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένης νόσου και χαμηλότερη επιβίωση.
3. Ο μιτωτικός δείκτης εκφράζει τον αριθμό των μιτώσεων ανά τετραγωνικό χιλιοστό νεοπλασματικού ιστού και αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη. Η αύξηση της τιμής του δείκτη σχετίζεται με χαμηλότερη επιβίωση.
4. Το επίπεδο διήθησης κατά Clark συνυπολογίζεται μόνο σε περιπτώσεις μελανωμάτων με δείκτη Breslow < 1 mm. Μετράται με βάση το ανατομικό επίπεδο διήθησης του όγκου. Στο επίπεδο I ο όγκος περιορίζεται στην επιδερμίδα, στο επίπεδο II επεκτείνεται μέχρι το θηλώδες χόριο, στο επίπεδο III διηθεί ολόκληρο το θηλώδες χόριο, στο IV επεκτείνεται στο δικτυωτό χόριο και στο επίπεδο V διηθεί και το υποδόριο λίπος.

Άλλοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την πρόγνωση είναι η διήθηση των μικρών αγγείων και των λεμφαγγείων του δέρματος, που φαίνεται να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, εμφάνισης λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων καθώς και αυξημένη θνητότητα.

Τα μελανώματα μεθίστανται μέσω της λεμφικής οδού ή αιματογενώς. Περίπου τα 2/3 των μεταστάσεων ανευρίσκονται αρχικά στους περιοχικούς λεμφαδένες. Οι τοπικές μεταστάσεις παρουσιάζονται με τις εξής μορφές:

- Μικρομεταστάσεις στους περιοχικούς λεμφαδένες: ανιχνεύονται με βιοψία του φρουρού λεμφαδένα. Σε αντίθεση με τις μακρομεταστάσεις δεν είναι δυνατόν ν'ανιχνευτούν με την κλινική εξέταση ή τον απεικονιστικό έλεγχο.
- Δορυφόρες μεταστάσεις: ανιχνεύονται μέχρι και 2 cm από τον πρωτοπαθή όγκο.
- In-transit μεταστάσεις: εντοπίζονται στο δέρμα ή το υποδόριο ανάμεσα στην πρωτοπαθή βλάβη και τον πρώτο λεμφαδένα του σταθμού.
- Κλινικά ανιχνεύσιμες λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Στο στάδιο III σημαντική προγνωστική αξία έχουν ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων και η διήθηση της λεμφαδενικής κάψας. Η εντόπιση σε κάποιο άκρο φαίνεται να είναι καλύτερης πρόγνωσης. Οι υποτροπές εμφανίζονται κατά μέσο όρο σε διάστημα < 1 έτους, ενώ η 5ετής επιβίωση μπορεί να κυμαίνεται από 40-78%⁽¹¹⁾.

Για τους ασθενείς με μικρομεταστάσεις η 10ετής επιβίωση υπολογίζεται στο 30-70%, ενώ για τους ασθενείς με δορυφόρες ή in-transit μεταστάσεις στο 30-50%. Στην περίπτωση των κλινικά ανιχνεύσιμων λεμφαδενικών μεταστάσεων η 10ετής επιβίωση κυμαίνεται στο 20-40%.

Στο στάδιο των απομακρυσμένων μεταστάσεων η πρόγνωση είναι δυσμενής, καθώς για ασθενείς που δε λαμβάνουν θεραπεία το προσδόκιμο επιβίωσης κυμαίνεται από 6-9 μήνες. Η εντόπιση των μεταστάσεων στο δέρμα, το υποδόριο και τους απομακρυσμένους λεμφαδένες έχει καλύτερη πρόγνωση από την εντόπιση στους πνεύμονες, ενώ

δυσμενέστερη είναι η πρόγνωση για την εντόπιση σε άλλα σημεία.

Τέλος, υπάρχουν ορισμένοι ακόμη βιοχημικοί δείκτες που φαίνεται να έχουν προγνωστική αξία σε προχωρημένα στάδια. Σύμφωνα με τους Smith LH et al. η ανίχνευση της πρωτεΐνης S-100B στον ορό φαίνεται να αποτελεί χρήσιμο δείκτη για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, την πρόγνωση και την εκτίμηση της πιθανότητας υποτροπής της νόσου σε απομακρυσμένη περιοχή⁽¹²⁾.

Σύμφωνα με την American Joint Commission on Cancer διακρίνουμε 5 ανατομικά στάδια:

Το στάδιο 0 αντιστοιχεί σε in situ μελάνωμα, τα στάδια I και II σε εντοπισμένη νόσο, το στάδιο III σε περιοχική νόσο και το στάδιο IV σε απομακρυσμένη μεταστατική νόσο.

Στην κατάταξη με βάση το σύστημα TNM το T αντιστοιχεί στην έκταση του πρωτοπαθούς όγκου και καθορίζεται με βάση το πάχος του όγκου, την ύπαρξη ή μη μεταστάσεων και τον αριθμό των μιτώσεων. Το N αναφέρεται στην έκταση των λεμφαδενικών μεταστάσεων και καθορίζεται κυρίως από τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων και το οζώδες μεταστατικό φορτίο (nodal metastatic burden). Με το M περιγράφεται η έκταση των απομακρυσμένων μεταστάσεων στην οποία πρωταρχικό ρόλο έχουν η εντόπιση και τα επίπεδα LDH στον ορό.

Διαγνωστική Προσέγγιση

Κλινική διάγνωση

Η κλινική εξέταση παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στον εντοπισμό της ύποπτης βλάβης, που συνήθως αφορά μία μελαγχρωματική βλάβη που μεταβάλλεται ως προς το σχήμα το μέγεθος και το χρώμα. Για την ευχερέστερη διάγνωση χρησιμοποιούνται ορισμένοι μνημοτεχνικοί κανόνες όπως, το ABCD (Asymmetry, Borders, Color, Diameter) -όπου το A αντιπροσωπεύει την ασυμμετρία στους δύο άξονες, το B τα ανώμαλα όρια της βλάβης, το C το ανομοιογενές χρώμα, το D τη μεγαλύτερη από 6 mm διάμετρο-, το ABCDE -όπου το E αντιπροσωπεύει την αλλαγή της βλάβης-, η ύπαρξη ενός σπίλου διαφορετικού από τους άλλους στη συγκεκριμένη περιοχή του σώματος ενός ασθενούς⁽¹³⁾. Η ευαισθησία της κλινικής διάγνωσης από έμπειρους δερματολόγους υπολογίζεται γύρω στο 70%.

Σπουδαίο ρόλο κατέχει η δερματοσκόπηση, με την οποία παρέχεται η δυνατότητα ανάλυσης της δομής μιας βλάβης, και η οποία αυξάνει σημαντικά το ποσοστό διαγνωστικής ακρίβειας. Αποτελεί μία μη επεμβατική τεχνική, κατά την οποία μία βλάβη εξετάζεται με τη βοήθεια ενός ειδικού φακού που μεγεθύνει κατά 10 φορές. Το ποσοστό ευαισθησίας ανέρχεται στο 89% και ειδικότητας στο 79%. Η ψηφιακή δερματοσκόπηση δίνει τη δυνατότητα καταγραφής των ύποπτων βλαβών και επανεξέτασής τους μετά από ορισμένο χρονικό διάστημα προκειμένου να εντοπιστούν τυχόν αλλαγές στη δερματοσκοπική τους εικόνα.

Πίνακας 3. Ταξινόμηση πρωτοπαθούς μελανώματος
(American Joint Commission on Cancer 2009, 7th edition)

T-Ταξινόμηση	Πάχος όγκου	Πρόσθετοι προγνωστικοί παράγοντες
Tis		Insitu μελάνωμα, μη διηθητικό
Tx	Χωρίς πληροφορίες	Δεν μπορεί να καθοριστεί το στάδιο*
T1	≤1,0 mm	a. Χωρίς εξέλκωση, Clark II-III b. Με εξέλκωση ή μιτωτικός δείκτης ≥1/mm ²
T2	1,01-2,0 mm	a. Χωρίς εξέλκωση b. Με εξέλκωση
T3	2,01-4,0 mm	a. Χωρίς εξέλκωση b. Με εξέλκωση
T4	>4,0 mm	a. Χωρίς εξέλκωση b. Με εξέλκωση

* Το πάχος του όγκου ή οι πληροφορίες για την εξέλκωση δε διατίθενται ή πρόκειται για μελάνωμα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας

Πίνακας 4. N Ταξινόμηση των επιχώριων λεμφαδένων
(American Joint Commission on Cancer 2009, 7th edition)

N-Ταξινόμηση	Αριθμός μεταστατικών επιχώριων λεμφαδένων	Έκταση λεμφαδενικών μεταστάσεων
N1	1 λεμφαδένας	a. μικρομεταστάσεις b. μακρομεταστάσεις
N2	2-3 λεμφαδένες	a. μικρομεταστάσεις b. μακρομεταστάσεις c. δορυφόρες βλάβες ή in-transit μεταστάσεις
N3	≥4 λεμφαδένες ή δορυφόρες βλάβες ή in-transit μεταστάσεις με μεταστατικούς λεμφαδένες	

Πίνακας 5. M Ταξινόμηση απομακρυσμένων μεταστάσεων
(American Joint Commission on Cancer 2009, 7th edition)

M-Ταξινόμηση	Τύπος απομακρυσμένης μετάστασης	LDH
M1a	Δέρμα, υποδόριος ιστός ή απομακρυσμένος λεμφαδένας	Φυσιολογική
M1b	Πνεύμονες	Φυσιολογική
M1c	Άλλες απομακρυσμένες μεταστάσεις Οποιαδήποτε απομακρυσμένη μετάσταση	Φυσιολογική Αυξημένη

Πίνακας 6. Σταδιοποίηση του μελανώματος
(American Joint Commission on Cancer 2009, 7th edition)

Στάδιο	Πρωτοπαθής όγκος (T)	Μετάσταση επιχώριων λεμφαδένων (N)	Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)
0	Μελάνωμα in situ	Καμία	Καμία
IA	≤1,0 mm χωρίς εξέλκωση	Καμία	Καμία
IB	≤1,0 mm με εξέλκωση ή μιτωτικό δείκτης ≥1/mm ²	Καμία	Καμία
	1,01-2,0 mm χωρίς εξέλκωση		
IIA	1,01-2,0 mm με εξέλκωση	Καμία	Καμία
	2,01-4,0 mm χωρίς εξέλκωση		
IIB	2,01-4,0 mm με εξέλκωση	Καμία	Καμία
	≥4,0 mm χωρίς εξέλκωση		
IIC	≥4,0 mm με εξέλκωση	Καμία	Καμία
IIIA	Οποιοδήποτε πάχος όγκου χωρίς εξέλκωση	Μικρομετάσταση	Καμία
IIIB	Οποιοδήποτε πάχος όγκου με εξέλκωση	Μικρομετάσταση	Καμία
	Οποιοδήποτε πάχος όγκου χωρίς εξέλκωση	Μέχρι 3 μικρομεταστάσεις	Καμία
	Οποιοδήποτε πάχος όγκου χωρίς εξέλκωση	Χωρίς θετικούς λεμφαδένες αλλά με δορυφόρες και/ή in-transit μεταστάσεις	Καμία
IIIC	Οποιοδήποτε πάχος όγκου με εξέλκωση	Μέχρι 3 μακρομεταστάσεις	Καμία
	Οποιοδήποτε πάχος όγκου με/ χωρίς εξέλκωση	≥4 μακρομεταστάσεις ή διήθηση λεμφαδένα με διάσπαση της κάψας ή δορυφόρες και/ή in-transit μεταστάσεις με λεμφαδενική συμμετοχή	Καμία
IV			Απομακρυσμένες μεταστάσεις

Ιστολογική διάγνωση

Η ιστολογική εξέταση εκτός από την τελική διάγνωση παρέχει και πληροφορίες πολύτιμες για την ταξινόμηση, την πρόγνωση, τον καθορισμό της περαιτέρω θεραπευτικής αντιμετώπισης (εφόσον είναι απαραίτητη) και παρακολούθησης του ασθενούς. Η ιστολογική διάγνωση τίθεται με βάση κυτταρολογικά και χαρακτηριστικά αρχιτεκτονικής. Απαραίτητα στοιχεία είναι η κυτταρική ατυπία και η παρουσία μιτώσεων στο χόριο. Η πλήρης ιστολογική έκθεση περιλαμβάνει τον τύπο του μελανώματος, το πάχος του όγκου σε mm, την ύπαρξη εξέλκωσης, τον αριθμό των μιτώσεων ανά mm², το επίπεδο διήθησης κατά Clark, την ύπαρξη μικρομεταστάσεων ή δορυφόρων εστιών και τα όρια εκτομής. Σημαντική είναι και η ύπαρξη συμπληρωματικών πληροφοριών, όπως η φάση ανάπτυξης (οριζόντια ή κάθετη), η παρουσία υποστροφής, λεμφοκυτταρικής διήθησης, λεμφικών εμβόλων, αγγειακής ή περινευρικής διήθησης.

Σημαντική βοήθεια μπορεί να προσφέρει και η ανοσοϊστοχημία, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις αχρωμικών μελανωμάτων, επιβεβαιώνοντας την μελανοκυτταρική προέλευση του όγκου. Ο ρόλος της είναι καθοριστικός για την ανίχνευση μικρομεταστάσεων. Η πρωτεΐνη S-100 δυναμικά εκφράζεται απ' όλους τους τύπους μελανωμάτων, παράλληλα όμως και από τους μελανοκυτταρικούς σπύλους, τα κύτταρα του Langerhans και τους νευροδερματικούς όγκους. Το μονοκλωνικό αντίσωμα HMB-45 έχει μεγάλη ειδικότητα για τα κύτταρα του μελανώματος, είναι όμως συχνά αρνητικό στο δεσμοπλαστικό μελάνωμα. Περισσότερο ευαίσθητο από το HMB-45 και ειδικό από την S-100 είναι το αντίσωμα Melan-A, που εκφράζεται τόσο σε καλοήθεις όσο και κακοήθεις μελανοκυτταρικές βλάβες, όχι όμως στα περισσότερα δεσμοπλαστικά μελάνωματα. Τέλος, χρήσιμη μπορεί να φανεί και η αναζήτηση του παράγοντα MIB-1 ως δείκτης πολλαπλασιασμού κυττάρων.

Μοριακή διάγνωση

Οι ασθενείς με απομακρυσμένες ή τοπικές χειρουργικά μη εξαιρέσιμες μεταστάσεις, που είναι υποψήφιοι για στοχευμένη βιολογική θεραπεία, ενδείκνυται να υποβάλλονται σε μοριακή ανάλυση. Μία από τις μεταλλάξεις που αναζητούνται είναι η BRAFV600 προκειμένου να εξεταστεί η δυνατότητα θεραπείας με αναστολείς BRAF (vemurafenib) πιθανώς και με αναστολείς MEK. Σε περιπτώσεις μελανωμάτων των άκρων και των βλεννογόνων αναζητούνται μεταλλάξεις του CKIT προκειμένου να εφαρμοστεί θεραπεία με αναστολείς CKIT (imatinib) ή άλλους αναστολείς τυροσινικής κινάσης.

Επιπρόσθετες εξετάσεις σταδιοποίησης

Στάδια I και II

Η υποβολή των ασθενών με πρωτοπαθείς όγκους σε επιπρόσθετες εξετάσεις σταδιοποίησης αποτελεί θέμα αντικρουόμενων απόψεων. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες

δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με πρωτοπαθές μελάνωμα. Η αξονική τομογραφία δε συστήνεται σε ασθενείς σταδίου I και II, καθώς παρουσιάζει μεγάλα ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Οι ασθενείς με πρωτοπαθές μελάνωμα υψηλού κινδύνου δύναται να υποβληθούν σε περαιτέρω έλεγχο, εφόσον κριθεί απαραίτητο από την εξειδικευμένη ομάδα μελανώματος.

Στάδια III και IV

Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου, θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας συστήνεται στους ασθενείς σταδίου III προκειμένου να αποκλειστούν μεταστάσεις, πριν από το ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Συστήνεται επίσης στους ασθενείς σταδίου IV, στους οποίους ο περαιτέρω έλεγχος καθορίζεται από τα συμπτώματα και την πιθανή ένταξη σε κάποια κλινική μελέτη. Στους ασθενείς σταδίου IV θα πρέπει να προσδιορίζονται και τα επίπεδα γαλακτικής δεϋδρογονάσης (LDH), ενώ το σπινθηρογράφημα οστών ενδείκνυται μόνο σε περιπτώσεις υποψίας οστικής προσβολής. Σε ορισμένα κέντρα χρησιμοποιείται και η πρωτεΐνη S-100 ως δείκτης υποτροπής.

Βιβλιογραφία

1. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; 27: 3-9
2. De Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2355-2366
3. Lasithiotakis K, Krüger-Kragasakis S, Manousaki A, Ioannidou D, Panagiotides I, Tosca A. The incidence of cutaneous melanoma on Crete, Greece. *Int J Dermatol* 2006; 45: 397-401
4. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20: 1-7
5. Tsai T, Vu C, Henson DE. Cutaneous, ocular and visceral melanoma in African Americans and Caucasians. *Melanoma Res* 2005; 15: 213-217
6. Rigel DS. Epidemiology of melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 204-209
7. Crocetti E, Carli P. Changes from mid-1980's to late 1990's among clinical and demographic correlates of melanoma thickness. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 72-75
8. Gogas H, Trakatelli M, Dessypris N, Terzidis A, Katsambas A, Chrousos GP et al. Melanoma risk in association with serum leptin levels and lifestyle parameters: a case-control study. *Ann Oncol* 2008; 19: 384-389
9. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe C, Pinkel D et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med* 2008; 5: e120
10. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. Fitzpatrick's Dermatology in Internal Medicine. Mc Graw Hill 7th edition; 1134-1157
11. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-6206
12. Smith LH, Nieweg OE, Mooi WJ, Bonfrer JM, Haanen JB, Kroon BB et al. Value of serum S-100B for prediction of distant relapse and survival in stage IIIB/C melanoma. *Anticancer Res* 2008; 28: 2297-2302
13. Saurat JH, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas L. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Masson 5th edition; 667-681

Ο Διαβητικός Ασθενής στο Χειρουργείο. Βραχεία ανασκόπηση

Δημήτριος Μαργαρίτης¹, Ευαγγελία Σχορτσιανίτη², Γεώργιος Βαρσάμης³, Θεοδώρα Β. Λούφα³

¹ Α' Χειρουργική Κλινική Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

² Μονάδα Περιτοναϊκής κάθαρσης Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

³ Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο Β' Παθολογική Κλινική Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

Patient with diabetes mellitus in surgery. Brief review

D. Margaritis¹, E. Skortsianiti², G. Varsamis³, Th. B. Loufa³

¹A' Dep. of Surgery, Gen. Hospital Asklepieion Voulas, Athens, ²Unit Peritoneal Dialysis, Gen. Hospital Asklepieion Voulas, Athens

³Diabetic Ambulatory of the 2nd Internal Medicine Dep. Gen. Hospital Asklepieion Voulas, Athens

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η περιεγχειρητική διαχείριση των διαβητικών ασθενών είναι σημαντική. Καλός γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει την θνητότητα και θνησιμότητα και βελτιώνει την χειρουργική έκβαση.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης, χειρουργείο, αντιμετώπιση

ABSTRACT

The per operative management of the diabetic patients is critical. Careful glycemic control reduces morbidity and mortality and improve surgical outcome.

Key words: Diabetes mellitus; surgical; management.

Εισαγωγή

Ο Διαβήτης είναι μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία λόγω έλλειψης έκκρισης ινσουλίνης ή αντίστασης στην δράση της ή και τα δυο¹.

Ο Διαβήτης στις Η.Π.Α. έχει επίπτωση 9.3% και από το 2010-2030 θα έχει αύξηση κατά 69% στις αναπτυσσόμενες χώρες και 20% στις ανεπτυγμένες². Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν 50% πιθανότητες να υποστούν διαφόρου βαθμού και σοβαρότητας χειρουργική επέμβαση και 50% μεγαλύτερη θνητότητα από του μη διαβητικούς³.

Γιατί η διαχείριση του διαβήτη είναι σημαντική στον χειρουργικό ασθενή;

Η χειρουργική διαδικασία μπορεί να προκαλέσει μεταβολικές διαταραχές που μπορεί να μεταβάλλουν την ομοιόσταση της γλυκόζης. Η προκληθείσα υπεργλυκαιμία είναι παράγοντας κινδύνου για ανεπάρκεια στην χημειοστατική, φαγοκυτταρική ικανότητα των ουδετερόφιλων, με διατα-

ραχή στην λειτουργία του συμπληρώματος, μετεγχειρητική σήψη, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, εγκεφαλική ισχαιμία και παράταση χρόνου επούλωσης τραύματος με αποτέλεσμα επιμήκυνση του χρόνου νοσηλείας του ασθενούς⁴.

Επί πλέον το stress μπορεί να προκαλέσει διαβητική κετοοξέωση ή υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό σύνδρομο⁵. Ακρογωνιαίος λίθος του προεγχειρητικού ελέγχου είναι το ιστορικό του ασθενούς και η λεπτομερής κατά συστήματα ιατρική εξέταση.

Οι στόχοι στο χειρουργικό ασθενή είναι οι εξής.

- 1) Μείωση της συνολικής θνητότητας και θνησιμότητας^{1,6}.
- 2) Αποφυγή σοβαρής υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας^{1,6}.
- 3) Διατήρηση φυσιολογικών ηλεκτρολυτών^{1,6}.
- 4) Πρόληψη της διαβητικής κετοοξέωσης^{1,6}.
- 5) Σταθεροποίηση γλυκαιμικών στόχων που πρέπει να είναι κάτω από 180mg/dl στους βαρέως πάσχοντες και κάτω από 140mg/dl στους σταθερούς^{1,7}.

Επίδραση του χειρουργείου στον Διαβητικό.

Η νάρκωση και η χειρουργική επέμβαση προκαλούν μεταβολικό stress που επηρεάζει την μεταβολική ομοιόσταση. Το μεταβολικό stress χαρακτηρίζεται από έκκριση καταβολικών ορμονών όπως της επινεφρίνης, νορ-επινεφρίνης, κορτιζόλης, γλυκαγόνης και αυξητικής ορμόνης⁷.

Οι ορμόνες του stress έχουν βλαπτική δράση στην λειτουργία των β-κύτταρων του παγκρέατος με αποτέλεσμα μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης που οδηγεί σε υπεργλυκαιμία. Επί πλέον διεγείρουν την γλυκονογενεση και την γλυκογονόλυση, αναστέλλουν την χρησιμοποίηση της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς με αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας.

Συνοπτικά ο συνδυασμός της σχετικής υποινσουλιναιμίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη και του καταβολισμού από τις ορμόνες του stress προκαλεί σοβαρό κίνδυνο σε όλους τους ασθενείς με διαβήτη, ειδικά σε αυτούς που είχαν πτωχό μεταβολικό έλεγχο. Η γαστροεντερική αστάθεια η προκαλούμενη από την νάρκωση μπορεί να οδηγήσει σε ναυτία, εμετό, αφυδάτωση με μείωση του όγκου πλάσματος που μαζί με την οσμωτική διούρηση που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία, αυξάνουν τον κίνδυνο της ισχαιμίας και της οξείας νεφρικής βλάβης. Το λογικό συμπέρασμα είναι ότι θεραπεία με ινσουλίνη θα είναι απαραίτητη στην πλειονότητα των διαβητικών ασθενών κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Γνωστό είναι ότι οι διαβητικοί τύπου 1 έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο κετοοξέωσης και χρειάζονται συνεχώς βασική ινσουλίνη⁸

Εάν είναι δύσκολος ο μεταβολικός έλεγχος σε προγραμματισμένο χειρουργείο μπορεί το χειρουργείο να αναβληθεί ή να ενημερωθεί ο ασθενής για την πιθανότητα της κακής έκβασης.

Κατά την ημέρα του χειρουργείου επιδιώκεται μείωση της περιόδου νηστείας, ο διαβητικός να είναι πρώτος στην λίστα του χειρουργείου και να υπάρχει ενημέρωση του ασθενούς και του προσωπικού για την διαχείριση της υπεργλυκαιμίας ή της υπογλυκαιμίας.

Ο γλυκαιμικός έλεγχος στους ασθενείς με διαβήτη είναι

μια ισορροπία μεταξύ της πρόσληψης των υδατανθράκων και της κατανάλωσης τους (πχ άσκηση). Επίσης εξαρτάται από το είδος της θεραπείας και με ποιο τρόπο δρα. Οι σουλφονουλιδίες, οι μεγλιτινίδες, η ινσουλίνη και σε κάποιο βαθμό και οι θειαζολιδινεζονες δρουν μειώνοντας την συγκέντρωση της γλυκόζης και η δοσολογία τους πρέπει να τροποποιείται ή και να διακόπτονται κατά την διάρκεια της νηστείας.

Οδηγίες για προσαρμογή της ινσουλίνης.

Σε περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει βασική ινσουλίνη (Iantus-Levemir-Tresiba) την ημέρα προ του χειρουργείου και την ημέρα του χειρουργείου συνιστάται μείωση κατά 20% της δόσης. Εάν λαμβάνει 2 φορές την ημέρα ινσουλίνη (Novomix 30, Humulin M3, Humalog Mix 25, Humalog-Mix 50) την προηγούμενη ημέρα του χειρουργείου δεν χρειάζεται αλλαγή, την ημέρα του χειρουργείου διαιρείται η συνήθης πρωινή δόση δια 2, ενώ η βραδινή δόση παραμένει η ίδια. Η ίδια προσαρμογή γίνεται και εάν το χειρουργείο είναι το απόγευμα. Όταν αρχίζει και χρησιμοποιείται το σύστημα της χορήγησης της μεταβλητής τιμής της ενδοφλέβιας ινσουλίνης γίνεται διακοπή μέχρι ο ασθενής να αρχίσει να σιτίζεται και να λαμβάνει κανονικά υγρά.

Οδηγίες για προσαρμογή των αντιδιαβητικών δισκίων.

Είναι φάρμακα τα οποία σε περίπτωση νηστείας προκαλούν υπογλυκαιμία, (Μεγλιτινίδες, σουλφονουλιδίες) και κίνδυνο κετοοξέωσης(αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης, SGLT-2).

Οι οδηγίες είναι για την περίπτωση της **μικράς** περιόδου νηστείας (απώλεια ενός γεύματος).

Όσον αφορά την Μετφορμίνη, πλήθος κατευθυντηρίων οδηγιών συνιστούν την διακοπή της προεγχειρητικά. Πρέπει να διακόπτεται σε προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη και λόγω του σημαντικού κινδύνου σε περίπτωση δημιουργίας οξείας νεφρικής βλάβης να προκληθεί γαλακτική οξέωση.

Φάρμακα	Ημέρα προ χειρουργείου	Ημέρα χειρουργείου - πρωί	Ημέρα χειρουργείου - απόγευμα	Χορήγηση μεταβλητής τιμής ενδοφλέβιας ινσουλίνης
A Μεγλιτινίδες Statlix Novonorm	Ως συνήθως η λήψη	Παράλειψη πρωινής δόσης	Δίδεται η πρωινή δόση σε λήψη πρωινού	Διακοπή έως την έναρξη κανονικά λήψης τροφής και υγρών.
B Σουλφ/λουριες.	Ως συνήθως η λήψη	Παράλειψη πρωινής δόσης	Παράλειψη	Διακοπή έως την έναρξη κανονικά λήψης τροφής και υγρών.
Γ SGLT-2	Ως συνήθως	Διχοτόμηση πρωινής δόσης. Βραδυνή δόση αμετάβλητη	Διχοτόμηση πρωινής δόσης Βραδυνή δόση αμετάβλητη	Διακοπή έως την έναρξη κανονικά λήψης τροφής και υγρών.

Οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 (γλυκαγονομορφο πεπτίδιο τύπου 1) ή μιμητικά GLP-1 μπορεί να μη διακοπουν επειδή δεν έχουν τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας³.

Την ημέρα του χειρουργείου:

Εάν διαπιστωθεί τιμή σακχάρου πάνω από 216mg/dl, PH <7.30, και ανεύρεση πάνω από 2 + οξόνες στα ούρα θεωρούμε ότι έχουμε διαβητική κετοοξεωση και γίνεται η κατάλληλη αντιμετώπιση:

- ✓ Ορός N/S 500 ml+25 μονάδες ινσουλίνης με ρυθμό έγχυσης 100ml/h. (5 μονάδες την ώρα)
- ✓ 1000 ml N/S την πρώτη ώρα
- ✓ 1000 ml N/S τις επόμενες 3 ώρες και
- ✓ 1000ml ανά 4 ώρες

Εάν υφίσταται υπεργλυκαιμία χωρίς διαβητική κετοοξεωση, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπισθεί με υποδόρια ταχείας δράσης ινσουλίνη (όχι περισσότερο από 6 μονάδες). Η μέτρηση της γλυκόζης πρέπει να γίνεται κάθε ώρα και η δεύτερη δόση ινσουλίνης δίδεται μόνον μετά 2 ώρες.

Στρατηγικές για τον γλυκαιμικό έλεγχο κατά την διάρκεια του χειρουργείου.

Το 1980 χρησιμοποιήθηκε η σύγχρονη χορήγηση γλυκόζης, ινσουλίνης και καλίου, το **GIK** διάλυμα ή διάλυμα Alberti.

- ✓ Αποτελείται από 500ml Dextrose με 10mmolKCL και 15 μονάδες ινσουλίνης ταχείας δράσης. Αρχική έγχυση 100ml/h-3 μονάδες /ώρα και μέτρηση γλυκόζης κάθε 2 ώρες.
- ✓ Σε περίπτωση υπογλυκαιμίας και διακοπή της έγχυσης υπάρχει κίνδυνος κετοοξεωσης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

Ένα άλλο σύστημα για λόγους ευελιξίας είναι η ξεχωριστή χορήγηση γλυκόζης –ινσουλίνης το σύστημα **G.I^p** (100 μονάδες ινσουλίνης ταχείας δράσης σε 100 ml N/S 9% σε σύριγγα μέσω συριγγοαντλίας, για να μπορεί να μεταβάλλεται ο ρυθμός χορήγησης της). Μέτρηση γλυκόζης ανά ώρα.

Αλγόριθμος έγχυσης διαλύματος G.I.

- ✓ T1ΣΔ συνήθως έναρξη έγχυσης 0.5-1 μονάδα την ώρα
- ✓ T2ΣΔ συνήθως έναρξη έγχυσης 1-2 μονάδες την ώρα
- ✓ Γλυκόζη <120mg/% μείωση της ινσουλίνης κατά 0.5 μονάδες την ώρα
- ✓ Γλυκόζη 120-160 mg/% αύξηση κατά 0,5 μονάδες την ώρα
- ✓ Γλυκόζη 160-200 mg/% αύξηση κατά 1 μονάδα την ώρα
- ✓ Γλυκόζη >200 mg/% αύξηση της ινσουλίνης κατά 2 μονάδες την ώρα

Συνήθης πρακτικός αλγόριθμος: Μέτρηση της τιμής της γλυκόζης και διαίρεση δια του 100 π.χ. σάκχαρο =210 διαίρεση με 100=2.1 μονάδες/10.

Χορήγηση με μεταβαλλόμενο ρυθμό ενδοφλέβιας έγχυσης ινσουλίνης (variable-rate intravenous insulin infusion-VRIII)

Η VRIII προτείνεται σε ασθενείς οι οποίοι θα απολέσουν περισσότερα από ένα γεύμα, στους διαβητικούς τύπου 1, σε αυτούς με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο και σε πολλούς ασθενείς που υποβάλλονται σε επείγουσα επέμβαση λόγω της απροσδιόριστου περιόδου νηστείας που δημιουργείται εξ αιτίας της ιδιόζουσας φύσης της λίστας των επειγόντων⁸.

Υπάρχουν ποικίλα πρωτόκολλα χορήγησης ενδοφλέβιας ινσουλίνης ανάλογα με την κατάσταση ινσουλινοευσαισθησίας του ασθενούς. Παρουσιάζεται ένα από αυτά, όπου δεν έχει διατηρηθεί η βασική ινσουλίνη³.

Γλυκόζη τριχοειδικού αίματος (mg/dl)	Αρχικός ρυθμός έγχυσης ΕΦ ινσουλίνης (μονάδες ανά ώρα)
<72	0.5μον/h και χορήγηση 100ml γλυκόζης IV 20%
73.8-108	0.5 και χορήγηση 50ml γλυκόζης IV 20%
109.8-144	1 μονάδα/h
145.8-216	2 >>
217.8-288	4 >>
289.9-360	5 >>
361.8-432	6 >>
>432	8 >>
>432 επίμονα	έλεγχος εάν χορηγείται η ινσουλίνη και εάν γίνεται σωστά η μέτρηση της γλυκόζης.

Οι ανάγκες σε ινσουλίνη αυξάνονται σε περίπτωση παρατεταμένου χειρουργείου, σε λοίμωξη, σε αντίσταση στην ινσουλίνη και σε χορήγηση κορτικοειδούς.

Μετεγχειρητική διαχείριση:

Γενικά η προεγχειρητική θεραπεία μπορεί να αποκατασταθεί όταν ο ασθενής έχει αρχίσει να σιτίζεται καλώς. Η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, ηπατικής δυσλειτουργίας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Όσον αφορά τις σουλφονουλιδίες συστήνεται σταδιακή έναρξη με χαμηλή δόση και βαθμιαία αύξηση μέχρι την συνήθη λαμβάνουσα δόση. Οι Θειαζολιδινεδιόνες διακόπτο-

νται σε περίπτωση ανάπτυξης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή κατακράτησης υγρών ή ηπατικής δυσλειτουργίας. Σε περίπτωση διακοπής της ενδοφλέβιας ινσουλίνης, έναρξη χορήγησης της υπερταχείας ή της ταχείας υποδορίως και διακοπής της ενδοφλεβίου 2-3 μετά την χορήγηση.

Διόρθωση με κλίμακα δεν συστήνεται σε Τ1ΣΔ ή σε ινσουλinoθεραπευόμενους διαβητικούς τύπου 2. Δίδεται μόνο σε περίπτωση έναρξη ινσουλinoθεραπείας ή στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με δίαιτα ή με δισκία στο σπίτι. Σε ειδικές περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθεί κορτικοειδές σαν αντιμεττικό ή στο stress για πρόληψη της φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας. Τα κορτικοειδή μπορεί να επιδεινώσουν τον σακχαρώδη διαβήτη ή μπορεί να ευοδώσουν υπεργλυκαιμία σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Ινσουλίνη δίδεται σε τιμές γλυκόζης >200mg/%. Σε περίπτωση χορήγησης πρωινής πρεδνιζολόνης αυξάνεται η γλυκόζη μετά 6-10 ώρες, οπότε μπορεί να χορηγηθεί ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνη μια φορά την ημέρα. Σε χορήγηση μακράς δράσης κορτικοειδούς (dexamethasone-methylprednisolone) συνήθως χρειάζονται 2 δόσεις ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης μαζί με βραχείας δράση¹⁰.

Συμπέρασμα

Με την προσεκτική διαχείριση του διαβήτη στον χειρουργικό ασθενή, χειρουργικές επιπλοκές, όπως επίσης υπεργλυκαιμία και υπογλυκαιμία μπορεί να μειωθούν με βελτίωση τελικά της νοσηρότητας και της θνητότητας των διαβητικών.

Βιβλιογραφία

1. S.Sudhakaran and S.R.Surani Guidelines for perioperative management of the diabetic Patient.Review Article. Surgery Research and Practice.V.2015 Article ID 2840 Hindawi publishing Corporation. Ανακτήθ-
θέν από www.Hindawi.com
2. J. E. Shaw, R. A. Sicree, and P. Z. Zimmet, "Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 87, no. 1, pp. pp. 4–14, 2010.
3. P.Barker, P. E.Creasey, K.Dhatariya, et al. Membership of the Working Party. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015.Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*.V.70, Issue 12,p.1427-1440 Dec.2015
4. J. F. McMurry Jr., "Wound healing with diabetes mellitus. Better glucose control for better wound healing in diabetes," *The Surgical Clinics of North America*, vol. 64, no. 4, pp. 769–778, 2010
5. W. I. Brenner, Z. Lansky, R. M. Engelman, and W. M. Stahl, "Hyperosmolar coma in surgical patients: an iatrogenic disease of increasing incidence," *Annals of Surgery*, vol. 178, no. 5, pp. 651–654, 1973.
6. L. F. Meneghini, "Perioperative management of diabetes: translating evidence into practice," *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol. 76, no. 4, pp. S53–S59, 2009.
7. E. S. Moghissi, M. T. Korytkowski, M. DiNardo et al., "American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 6, pp. 1119–1131, 2009
8. S.Dadolo-Jach and K.George M.M.Alberti. Management of Diabetes Mellitus in surgical patients. *Diabetes Spectrum*.Vol.15,Number 1, 2002
9. Αποστολίδης Ν, Χ.Δ.Τουντας. Σακχαρώδης Διαβήτης και Χειρουργικός Ασθενής Στο Σακχαρώδη Διαβήτη. Θεωρία-Πράξη. Τόμος Β'.Χ.Τούντας. σελ.1249-1262Αθήνα 2003
10. Nadia A Khan,William A Ghali,Enrico Gagliero. Perioperative management of blood glucose in adults with diabetes mellitus. UpToDate 2016



